

Cancro de Primário Desconhecido a propósito de um caso clínico de metástases axilares associado a carcinoma de Merkel.

RESUMO

O cancro de primário desconhecido (CPD) é definido como a presença de metástases, provada por biopsia, na ausência de tumor primário identificável apesar de uma investigação diagnóstica estandardizada. Esta entidade clínica heterogénea é responsável por 3% a 5% de tumores diagnosticados de novo.

O diagnóstico de CPD é considerada uma situação clínica desafiante porque cria considerável ansiedade nos doentes e não permite dirigir a terapêutica a um primário específico. Existem várias hipóteses para explicar a dificuldade em encontrar o primário, mas nenhuma foi ainda provada.

Os grandes avanços na terapêutica do cancro de primário desconhecido foram a identificação de subgrupos clinicopatológicos distintos. Os subgrupos favoráveis devem ser tratados de modo similar ao dos tumores do local primário presumível. Nos subgrupos de prognóstico desfavorável não há forte evidência que responderão ao tratamento sistémico de modo similar aos tumores de primário conhecido. Novos agentes dirigidos têm mostrado benefício em grupos específicos de doentes com tumores de primário conhecido. Estes agentes têm também potencial uso no CPD, mas se o seu uso deve ser empírico, ou derivado da presença de biomarcadores específicos não é claro. É importante a incorporação de doentes com CPD em ensaios clínicos randomizados bem desenhados. Apenas com ensaios clínicos com doentes seleccionados poderemos avançar no conhecimento e tratamento destes tumores.

Com este trabalho pretende-se realizar uma revisão do cancro de primário desconhecido ilustrado com um caso clínico de metástases axilares de primário oculto e carcinoma de células de Merkel, numa mulher, seguida no Centro Hospitalar do Porto/Hospital Santo António.

Palavras-chave:

Cancro; Primário Desconhecido; Diagnóstico; Tratamento; Carcinoma Merkel.

ABSTRACT

Cancer of unknown primary (CUP) is defined as the presence of metastases, proven by biopsy, in the absence of identifiable primary tumor despite a standardized diagnostic research. This heterogeneous clinical entity is responsible for 3% to 5% of all diagnosed tumors.

The diagnosis of CUP is considered a challenging clinical situation because it creates considerable anxiety in the patients and does not allow us to address the therapy to a specific primary. There are several hypotheses that try to explain the difficulty in finding the primary, but none has yet been proven.

The major advances in the treatment of cancer of unknown primary were the identification of distinct clinicopathological subgroups. Favorable sub-sets should be treated in a manner similar to that of the tumors with primary place presumed. There is no strong evidence that subgroups of unfavorable prognosis will respond to the systemic treatment in a manner similar to tumors of known primary. New targeted agents have shown benefit in specific groups of patients with tumors of known primary. These agents also have potential use in CUP, but if its use must be empirical, or derived from the presence of specific biomarkers is not clear. It is important to incorporate patients with CUP in well-designed randomized clinical trials. Only with clinical trials with selected patients it is possible progress in the understanding and treatment of these tumors.

With this work its intend to hold a review of cancer of unknown primary illustrated with a clinical case of axillary metastases of occult primary and Merkel cell carcinoma, of a woman, followed in the Porto's Hospital Center/Santo Antonio's Hospital.

Keywords:

Cancer; Unknown Primary; Diagnosis; Treatment; Merkel Carcinoma.

INTRODUÇÃO

O Cancro de Primário Desconhecido (CPD) é uma entidade clínica definida pela confirmação histológica da presença de metástases, na ausência de tumor primário mesmo após uma investigação estandardizada. Essa investigação inclui uma história clínica detalhada, exame físico completo incluindo exame ginecológico e toque rectal, hemograma, bioquímica, análise de urina e pesquisa de sangue oculto nas fezes, radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica e, quando pertinente, mamografia, bem como a revisão histopatológica do material de biopsia com aplicação de técnicas imunohistoquímicas [1-4]. O CPD representa um grupo heterogéneo de tumores, com uma incidência que varia entre 3%-5%, sendo a quarta causa de morte por cancro em ambos os sexos [1,2,4].

Este diagnóstico clínico torna-se um desafio a vários níveis, gerando ansiedade tanto nos doentes como nos clínicos. A abordagem terapêutica é complicada, já que o tratamento actual do cancro é definido e dirigido após a identificação do tumor primário [4]. Em cerca de 30% dos casos o primário não é encontrado mesmo após a autópsia e só é encontrado durante o seguimento dos doentes em apenas 25% dos

casos [5], o que leva muitos autores a considerar não prioritária a investigação exaustiva na procura do primário [3]. Os locais de origem mais frequentes são o pulmão (30%) e o pâncreas (20%), seguindo-se o cólon/recto, o rim e a mama [1,6,7].

A evolução clínica e o prognóstico são muito divergentes e, infelizmente, a maioria destes doentes apresentam tumores que têm fraca resposta às modalidades terapêuticas disponíveis, o que se traduz na progressão fatal da doença. No entanto, com base em certas características clínicas e patológicas, é possível definir subgrupos com uma resposta positiva ao tratamento e, portanto, com prognóstico mais favorável [1,3,5]. Os subgrupos favoráveis mais sensíveis ao tratamento incluem mulheres com carcinoma peritoneal primário de histologia serosa ou papilar, CPD de histologia neuroendócrinos, e os de probabilidade de controlo com tratamento locorregional, tais como doentes com envolvimento ganglionar cervical de um carcinoma de células escamosas ou mulher com metástases axilares de adenocarcinoma. Os subgrupos desfavoráveis são considerados ter mau prognóstico, tais como os com metástases viscerais, cerebrais ou difusas.

Estudos clínicos recentes permitiram estabelecer estratégias de abordagem diagnóstica e terapêutica do CPD. Essas recomendações têm como objectivo essencial a identificação dos subgrupos favoráveis e desfavoráveis, o que efectivamente permite uma optimização do tratamento [8]. A par da caracterização clínica e patológica destes subgrupos, é importante compreender e identificar potenciais alvos moleculares e assim desenvolver novos fármacos específicos [4]. Estes novos agentes têm potencial uso no CPD, mas se o seu uso deve ser empírico, ou derivado da presença de biomarcadores específicos não é claro, como nos doentes com primário conhecido. A sua incorporação em ensaios clínicos randomizados bem desenhados de doentes com CPD é fundamental e só desta forma se poderá avançar no conhecimento e tratamento destes tumores.

Este trabalho tem como objectivo realizar uma revisão do cancro de primário desconhecido ilustrado com um caso clínico de metástases axilares de CPD e carcinoma de células de Merkel tratado no Centro Hospitalar do Porto/Hospital Santo António.

EPIDEMIOLOGIA

O CPD representa cerca de 3% a 5% dos cancros em ambos os sexos, segundo várias séries. A incidência

ajustada à idade por 100000 habitantes é de 7 a 12 casos nos USA [9], 10 a 18 na Austrália [10] e 5,3 a 6,7 na Holanda [11]. O CPD é a sétima ou oitava forma mais frequente de cancro e é a quarta causa mais comum de morte por cancro tanto em homens como em mulheres [12]. A idade média de diagnóstico ronda os 60 anos e é ligeiramente mais frequente nos indivíduos do sexo masculino.

É uma entidade clínica raríssima nas crianças, representando menos de 1% dos diagnósticos de tumores sólidos neste grupo etário [1,2].

PATOLOGIA

Com o objectivo de definir o tratamento e o prognóstico destes doentes, o CPD é classificado em quatro grandes grupos histológicos: (1) neoplasias indiferenciadas, (2) carcinomas espinocelulares, (3) carcinomas mal diferenciados e (4) adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados [1,2]. A percentagem de diagnósticos de cada um dos grupos histológicos é de aproximadamente 50% de adenocarcinoma, 30% de carcinoma mal diferenciado, 15% de carcinoma espinocelular e os restantes 5% representam neoplasias indiferenciadas. Este último grupo pode ser caracterizado de forma mais eficaz com a utilização de técnicas de imunohistoquímica, identificando-se

carcinomas mal diferenciados, tumores neuroendócrinos, linfomas, tumores de células da linha germinativa e de tecidos embrionários, melanomas e sarcomas.

Nas crianças, a maioria dos casos, ainda que muito raros, correspondem a tumores embrionários sem um primário identificado [1,2].

BIOLOGIA

Existem várias hipóteses que procuram explicar a dificuldade em detectar o tumor primário. Actualmente, quatro hipóteses assumem maior destaque. A primeira considera que ocorra involução do primário até ao momento em que a metastização se torna clinicamente aparente. Este não parece ser um fenómeno frequente, no entanto já foram descritas remissões espontâneas de vários tumores, nomeadamente de melanoma. A segunda hipótese defende que as características genotípicas e fenotípicas do primário favorecem a metastização em relação ao crescimento local. Tais características propiciam um crescimento mais lento da lesão primária e o aparecimento precoce de lesões metastáticas, cujo crescimento suplanta o do tumor original [3,13]. A terceira hipótese considera que existe um erro na migração embriogénica, ficando células aprisionadas nos tecidos que sofrem

transformação maligna, o que explica a não detecção do tumor primário mesmo na autópsia. A quarta hipótese considera que estes tumores se originam em células pluripotenciais existentes nos vários órgãos [13].

O CPD é um grupo heterogéneo de tumores, sem evidência de existir uma entidade biológica definida que envolva genes específicos a que correspondam alterações fenotípicas [2,13]. Esta é uma vertente ainda pouco explorada e a informação disponível pelos estudos já realizados é insuficiente e inconclusiva. De um modo geral, a doença tem um comportamento agressivo e evolui rapidamente.

ALTERAÇÕES CROMOSSÓMICAS E MOLECULARES NO CPD

Estão descritas alterações cromossómicas no braço curto do cromossoma 1, nomeadamente deleção de 1p, translocações com *breakpoint* em 1p, isocromossoma 1q e evidência de amplificação de genes. Estas alterações são semelhantes às observadas noutros tumores malignos em estágio avançado. No cromossoma 12, foram encontradas alterações também ao nível do braço curto [13-16]. O isocromossoma 12 ou a deleção 12p são observados em cerca de 25% dos doentes com carcinoma mal diferenciado ou doença predominantemente ganglionar e

constituem um marcador cromosómico das células da linha germinativa [15].

A aneuploidia foi encontrada em 70% dos doentes com adenocarcinoma metastizado e carcinoma indiferenciado [17].

No que concerne às anomalias moleculares, num estudo [18] verificou-se a sobreexpressão de c-myc, ras, e c-erB-B2 por imunohistoquímica, respectivamente em 96%, 92% e 65%, dos casos. No entanto, comparativamente com outros estudos, a sobreexpressão de c-erB-B2 foi detectada em apenas 11% dos casos de carcinoma mal diferenciado [18,19]. Também por técnicas de imunohistoquímica verificou-se a sobreexpressão de bcl-2 e p53 em 40% e 53% dos casos, respectivamente, mas recorrendo à técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) apenas 26% dos doentes expressavam p53 [20,21].

Num estudo o receptor do EGF teve expressão em 12% dos casos [22]. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa na angiogénese, a partir da avaliação da densidade de microvasos, entre metástases hepáticas de CPD e lesões hepáticas secundárias de tumores primários conhecidos [23]. A sobreexpressão de VEGF e TPS-1 verificou-se em 83% e 20%, respectivamente [24], assim como as

metaloproteínas MMP-2 e MMP-9 e TIMP-1 [25], resultados que não diferem substancialmente dos encontrados nas neoplasias com primário conhecido.

Os dados obtidos com estes trabalhos não são interpretáveis com facilidade, muito provavelmente devido à heterogeneidade da síndrome de CPD, e são necessários mais estudos que permitam compreender de forma mais clara as vias moleculares desta entidade. Definir o perfil genético destes tumores poderá possibilitar a identificação do tumor primário e conseguir novas informações para desenvolver terapias para alvos biológicos específicos e mais efectivas [1].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O CPD, como uma entidade única em que o tumor primário não existe, ou apresenta um tamanho suficientemente pequeno para ter tradução clínica ou ser possível a sua localização com os exames de diagnóstico adequados, apresenta-se pelas manifestações das suas metástases. A evolução da doença é bastante distinta quando comparada com a dos doentes com o tumor primário conhecido. A disseminação precoce, agressividade da doença, e ausência de um padrão de metastização previsível são as características fundamentais e que os

distinguem clinicamente dos outros tumores [1].

Frequentemente apresentam-se com sintomas constitucionais, como perda ponderal, fadiga e anorexia, e/ou sinais e sintomas relacionadas com os locais das metástases [5]. A percentagem de doentes com múltiplos locais envolvidos é superior a 50%, sendo mais frequentes no fígado, osso, pulmão e gânglios linfáticos [6,7].

DIAGNÓSTICO

A avaliação realizada nestes doentes consiste na investigação clínica e laboratorial, confirmação histológica e caracterização imunohistoquímica e estudos de diagnóstico de imagem e endoscópicos. Os marcadores tumorais séricos podem ser úteis, mas apenas em casos seleccionados. A procura do tumor primário deve seguir algoritmos diagnósticos, tendo sempre em conta o benefício final da estratégia seguida para cada um destes doentes.

Anatomia patológica

É fundamental obter uma amostra adequada de tecido tumoral que permita proceder ao exame por microscopia óptica, realizar estudos com técnicas de imunohistoquímica e avaliar marcadores ou receptores especiais, assim como outros estudos mais específicos, nomeadamente genéticos, moleculares e de

microscopia electrónica [1,2]. A biopsia aspirativa com agulha fina constitui um procedimento diagnóstico inicial comum, no entanto o material obtido é frequentemente insuficiente para uma avaliação patológica adequada, principalmente em doentes com neoplasias mal diferenciadas [19].

A colaboração entre os clínicos e patologista é fulcral no que diz respeito à clínica e achados laboratoriais, otimizando a possibilidade de se chegar a um diagnóstico mais específico nos doentes com CPD [19].

Imunohistoquímica

O estudo imunohistoquímico é essencial na avaliação do CPD, permitindo muitas vezes a identificação do tumor primário ou orientando a investigação posterior. Estas técnicas permitem objectivar vários componentes celulares, nomeadamente enzimas, elementos estruturais como citoqueratinas, receptores hormonais, hormonas, antigénios oncofetais, entre outros, através da utilização de anticorpos mono ou policlonais pelas técnicas de imunoperoxidase [13]. Estas técnicas podem ser aplicadas em material fixado em parafina, permitindo a sua aplicação numa fase posterior, na procura do primário. A tabela 1 lista um painel simplificado orientado para o

Tabela 1: Colorações por imunoperoxidasas úteis no CPD

Tipo de tumor	Marcador da imunoperoxidase
Carcinoma	CK, AME
Linfoma	ACL, AME (+/-)
Sarcoma	Vimentina, desmina, antígeno factor III
Melanoma	S-100, HMB-45, vimentina, EEN
Neuroendócrino	Cromogranina, sinaptofisina, CK, AME, EEN
Células germinativas	CK, AME, HCG, AFP
Cancro da próstata	PSA, CK, AME
Cancro da mama	CK, AME, RE, RP
Cancro da tiróide	Tireoglobulina, CK, AME, calcitonina

CK: citoqueratina; AME: antígeno de membrana epitelial; ACL: antígeno comum de leucócito; EEN: enolase específica de neurónio; HCG: *human chorionic gonadotropin* (gonadotrofina coriônica humana); AFP: α -fetoproteína; PSA: *prostate-specific antigene* (antígeno específico da próstata); RE: receptor estrogénico; RP: receptor de progesterona.

diagnóstico de metástases de adenocarcinoma [1].

O desenvolvimento de vários anticorpos monoclonais contra diversos polipeptídeos das citoqueratinas (CK) permitiu a melhor caracterização de células epiteliais normais e cancerosas. Merecem particular destaque as CK7 e CK20, extensivamente usadas em tumores sólidos. A CK20 é bastante útil para identificar adenocarcinomas com origem gastrointestinal, enquanto a CK7 orienta para neoplasias dos aparelhos respiratório e ginecológico [1,2,13,26]. A determinação do fenótipo CK7/CK20 permite orientar de forma mais consistente a investigação para alguns tumores sólidos. De um modo geral, o fenótipo CK7+/CK20- indica

tratar-se de um tumor primário do pulmão, da mama ou do ovário. O fenótipo CK7+/CK20+ favorece o carcinoma de células de transição (urotélío). O fenótipo CK7-/CK20+ indica com maior probabilidade um carcinoma gástrico ou colorrectal e o fenótipo CK7-/CK20- indica a possibilidade de adenocarcinoma da próstata, do fígado ou do rim [27,28].

A utilidade e importância destas técnicas é inegável, no entanto o número de falsos-positivos e falsos-negativos torna extremamente difícil fazer um diagnóstico definitivo recorrendo apenas à imunohistoquímica [1]. Os resultados obtidos devem ser interpretados no contexto da clínica de cada doente e por pessoal

especializado, de modo a evitar interpretações erróneas [26]. É também importante proceder à realização de controlos para evitar marcações não específicas e consequente má interpretação dos resultados.

Microscopia electrónica

O microscópio electrónico é uma ferramenta valiosa para visualizar vários organelos e estruturas celulares no entanto, nem sempre está disponível e implica custos acrescidos. Em determinadas situações clínicas, esta avaliação permite distinguir um linfoma de um carcinoma, um adenocarcinoma de um carcinoma espinocelular pela identificação de desmossomas, identificar tumores neuroendócrinos pela presença de grânulos neurosecretórios e melanomas pela presença de melanossomas [13].

A microscopia electrónica está especialmente recomendada na avaliação de neoplasias mal diferenciadas em doentes jovens, principalmente quando os resultados da imunohistoquímica não são conclusivos [1].

Genética molecular

A citogenética convencional ou molecular apresenta resultados limitados na identificação do tumor primário, já que poucas alterações cromossómicas específicas de tumor

primário foram descritas [1,2]. O isocromossoma i(12p) ou a deleção 12p são alterações características de tumores de células germinativas gonadais ou extragonadais que tendem a apresentar-se como carcinomas mal diferenciados, da linha média. A sua utilidade parece verificar-se na avaliação diagnóstica de doentes jovens com carcinomas mal diferenciados ou indiferenciados que potencialmente poderão responder à quimioterapia [29-31]. Outras alterações cromossómicas específicas são a translocação t[11,22] [q 24; q 12] no tumor neuroectodermal periférico (PNET) e sarcoma de Ewing, a t[8; 14] [q 24; q 32] no linfoma não-Hodgkin, a t[3; 13] no rabdiossarcoma alveolar e a deleção 3p no carcinoma de pequenas células do pulmão.

A avaliação patológica extensiva por imunohistoquímica, microscopia electrónica e genética molecular desempenha um papel essencial para incluir os doentes individualmente em subgrupos específicos de CPD de prognóstico favorável, em cerca de 20% dos casos [13].

Radiologia

A radiologia convencional, nomeadamente a radiografia do tórax, desde sempre fez parte da avaliação inicial do CPD [1,2].

O enema baritado não é recomendado na avaliação do CPD, pois tem um valor diagnóstico muito limitado [32].

Tomografia computadorizada (CT)

A TC abdominal e pélvica tem valor documentado na avaliação diagnóstica de doentes com CPD e permite a identificação da lesão primária numa percentagem entre 30-35% [33-35]. A utilidade da TC do tórax ainda não está validada por estudos, mas alguns investigadores são a favor da sua realização em doentes com alterações suspeitas na radiografia do tórax e para avaliação do mediastino, um local importante e frequentemente atingido.

A TC possibilita ainda avaliar a extensão da doença metastática e permite seleccionar locais mais acessíveis para a biopsia [33-34].

Mamografia e Ressonância magnética (RM) da mama

A mamografia está indicada em mulheres com metástases ganglionares axilares de adenocarcinoma. Quando nem a mamografia nem a ecografia mamárias mostrem o primário está indicada a realização da RM mamária [35]. Vários estudos mostraram que a RM da mama é altamente sensível para identificar tumores da mama clínica e mamograficamente ocultos em doentes com linfadenopatia axilar maligna, embora com baixa especificidade [36].

Estudos de imagem nuclear: FDG-PET

A Tomografia de Emissão de Positrões com fluorodeoxiglicose, (FDG-PET) nos últimos anos tem tido um protagonismo crescente na avaliação dos doentes com CPD. A PET, principalmente se fundida com tomografia computadorizada (PET-CT) é um dos grandes avanços, nos últimos anos, na investigação do cancro. Os resultados mais favoráveis mostram que a PET-CT é um auxiliar importante na investigação destes doentes, particularmente nos casos com metástases nos gânglios cervicais de CPD, e com uma biopsia de carcinoma espinocelular. Neste subgrupo em particular, a PET-CT permite identificar a localização do primário oculto na cabeça ou pescoço em aproximadamente um terço dos casos, e fornece informação das extensão das áreas ganglionares atingidas, ajudando na decisão da modalidade de tratamento locorregional [35,37-39]. Yapar *et al* [40] indicam como vantagens deste meio de imagem funcional, a identificação do tumor primário em cerca de 50% dos casos, a boa capacidade de estadiamento, auxiliar na definição de um prognóstico mesmo quando o primário permanece oculto, e a capacidade de permitir a avaliação da resposta ao tratamento sistémico. Os estudos sugerem que a PET-CT pode

ser utilizada na avaliação inicial dos doentes com CPD e contribuir para uma abordagem terapêutica mais eficaz. No entanto, novos estudos deverão continuar a avaliar esta técnica de imagem, assim como o uso de novos marcadores e o seu custo-benefício [37-41].

Endoscopia

Os exames de endoscopia devem ficar reservados para doentes que apresentem sinais e sintomas específicos [35]. Doentes com sintomas respiratórios ou pulmonares e/ou alterações nos exames de imagem, devem ser submetidos a broncofibroscopia, doentes com queixas gastrointestinais ou pesquisa de sangue oculto nas fezes positivo devem realizar endoscopias que avaliem o trato gastrointestinal e doentes que apresentem adenopatias inguinais devem ser submetidos a proctoscopia e/ou colonoscopia [35,42].

Marcadores tumorais séricos

Nos doentes com CPD é importante avaliar os valores séricos de β -HCG, AFT e PSA (se homem) com o objectivo de excluir a presença de uma neoplasia de células germinativas, potencialmente tratável, e cancro da próstata metastizado, com a probabilidade de resposta ao tratamento hormonal. Níveis elevados de tireoglobulina em doentes que se

apresentam com metástases ósseas são altamente sugestivos de um cancro oculto da tiróide. Outros marcadores séricos que podem ser também importantes são o CA15.3 e o CA125 nos adenocarcinomas ocultos que se manifestam, respectivamente, com metastização ganglionar axilar ou com adenocarcinomatose peritoneal papilar [43,44]. Em todos os restantes casos, a avaliação por rotina de marcadores tumorais séricos, como o CEA, CA19.9, CA15.3 e CA125, não provou ter valor de diagnóstico ou de prognóstico [1].

ENTIDADES OU SUBGRUPOS CLINICOPATOLÓGICOS

CPD do fígado ou em múltiplos locais

Este é o subgrupo mais frequente, representando cerca de 25% de todos os CPD, podendo ser encontradas lesões noutros órgãos no momento do diagnóstico [1]. Os tipos histológicos mais comuns são o adenocarcinoma moderadamente a mal diferenciado e o indiferenciado. Os tumores primários mais frequentemente associados a metástases hepáticas localizam-se no pulmão, cólon, recto e pâncreas [3]. Os doentes de ambos os sexos devem ser investigados com TC toraco-abdomino-pélvico e colonoscopia, e determinação dos níveis séricos de CA 19.9 (na suspeita de um primário da árvore biliar ou do pâncreas) e de AFP [35]. O

prognóstico é pouco favorável na maioria dos casos, com tempo médio de sobrevivência que varia entre 6 e 9 meses [13]. No entanto, em casos específicos de metástases hepáticas com características neuroendócrinas, o prognóstico tende a ser melhor, com resposta mais positiva ao tratamento e uma sobrevivência mais longa [13].

CPD dos gânglios do mediastino ou retroperitoneais

Greco *et al* [45] em 1979 descreveram o que chamaram “síndrome de células germinativas extragonadais”, constituído por envolvimento neoplásico ganglionar da linha média (mediastino, e/ou retroperitoneal), na maioria dos casos carcinoma mal diferenciado ou indiferenciado, geralmente em homens com idade inferior a 50 anos. Outras características desta entidade são o crescimento rápido das lesões tumorais e a elevação dos níveis séricos de β -HCG e/ou AFP.

A investigação diagnóstica nos doentes com CPD da linha média requer uma TC toraco-abdominal e pélvica, determinação dos níveis séricos da β -HCG e AFP e citologia urinária se lesão retroperitoneal. Nas mulheres com lesão do mediastino, mamografia complementada por ecografia e RM se histologia suspeita de carcinoma da mama, assim como pesquisa imunohistoquímica de receptores de

estrogénio, progesterona e HER2. Se mulher e doença no retroperitoneu, deve também ser determinado o valor sérico de CA 125 e avaliação por Ginecologia Oncológica. Nos homens deve também ser determinado o valor sérico do PSA, β -HCG e AFP, e ecografia testicular [35].

Embora apresentem uma evolução agressiva, os doentes com “síndrome de células germinativas extragonadais” geralmente respondem bem à quimioterapia dirigida a tumores germinativos, com longos períodos de remissão e mesmo cura [1,3]. Os avanços ao nível dos estudos citogenéticos têm permitido uma crescente capacidade para diagnosticar tumores de células germinativas, a partir de alterações cromossómicas características como o isocromossoma i(12p). A determinação do perfil genético para determinação do tecido de origem ainda não está recomendada como avaliação standard.

CPD com envolvimento isolado dos gânglios axilares

A grande maioria dos doentes que se apresentam deste modo é constituída por mulheres, devendo sempre suspeitar-se de um cancro da mama em estágio II ou III. A linfadenopatia axilar maligna isolada é a forma inicial de apresentação de cancro da mama oculto numa percentagem que varia

entre 0,3% e 0,8% [1,3]. O exame histopatológico geralmente é sugestivo de carcinoma ductal invasor de grau III. Apenas cerca de 5% dos doentes apresentam doença metastática noutros locais. A investigação diagnóstica, para homens e mulheres, deve incluir uma TC toraco-abdominal. Nos doentes do sexo masculino deve ser determinado o nível sérico de PSA, e nas mulheres a mamografia complementada por ecografia e, se negativas, a realização de RM mamária [35]. A RM, num estudo recente de Pentheroudakis *et al* [46], identificou o tumor primário da mama em 59% dos 162 casos. Estes resultados mostram a considerável capacidade da RM para detectar um primário da mama oculto em mulheres com CPD da axila. O estudo imunohistoquímico deve incluir a pesquisa dos receptores de estrogénio e progesterona, positivos em cerca de 20 a 30% dos casos, e do HER2 [35]. Estas doentes devem ser tratadas de acordo com as recomendações para o cancro da mama em estágio II ou III. Nos homens o prognóstico é, normalmente, reservado.

CPD com envolvimento dos gânglios cervicais

Estes doentes são normalmente idosos, com uma longa história de exposição ao tabaco e consumo de

álcool. Quando estão atingidas as cadeias ganglionares superiores ou da linha média, deve-se pensar em neoplasia primária da cabeça e pescoço. A avaliação histológica revela maioritariamente metástases cervicais de carcinoma espinocelular, e é a apresentação inicial de cerca de 1-2% dos carcinomas da cabeça e pescoço. Os exames complementares recomendados são a TC da cabeça e pescoço, que permite avaliar a extensão da doença e potencialmente localizar a lesão primária, a PET-CT, idealmente antes da realização da biopsia, que permite avaliar a extensão da doença ganglionar, localizar locais suspeitos na cabeça e pescoço para biopsia e doença à distância. Devem ser realizados testes de identificação do Vírus do Papiloma Humano e do Vírus Epstein-Barr, que em caso de positividade torna mais provável o primário localizar-se, respectivamente, nas amígdalas e base da língua ou cavum, permitindo alargar e personalizar a extensão da radioterapia. Devem também ser determinados os níveis de tireoglobulina e calcitonina, principalmente se invadidos os gânglios cervicais médios e inferiores. Se o primário continua desconhecido após a investigação inicial está recomendada a realização de uma panendoscopia, sob anestesia geral, incluindo

esofagoscopia, laringoscopia, broncoscopia e nasofaringoscopia com biópsia de achados suspeitos. Se não forem encontrados áreas suspeitas, devem ser feitas biópsias aleatórias das várias localizações possíveis do primário, como a nasofaringe, a base da língua, seios piriformes e amigdalectomia.

Quando a apresentação é de metastização de gânglios supraclaviculares, com histologia de carcinoma espinocelular ou indiferenciado, estão normalmente associados a tumores primários do pulmão e gastrointestinais, nomeadamente do esófago. A investigação diagnóstica deve incluir TC do pescoço, e toraco-abdominal. Nas mulheres, se histologia de adenocarcinoma, está recomendada a mamografia complementada por ecografia e a RM mamária, assim como estudo imunohistoquímico específico para os receptores de estrogénio e progesterona e HER2. Nos homens com mais de 40 anos de idade deve ser determinado o valor sérico de PSA [3,35,47,48].

CPD com envolvimento dos gânglios inguinais

Esta entidade é pouco comum e as histologias mais frequentes são de carcinoma indiferenciado ou anaplásico, e mais raramente carcinoma espinocelular ou adenoescamoso [42,49]. A investigação para

homens e mulheres, deve incluir a TC abdominal e pélvica e eventual proctoscopia. Nas mulheres deve ser determinado o nível sérico de CA 125 e a avaliação pela Ginecologia Oncológica. Nos homens com mais de 40 anos deve ser determinado o valor sérico do PSA [35]. Outras neoplasias que devem ser excluídas são linfomas e melanomas amelanóticos com primário oculto.

CPD da cavidade peritoneal – carcinomatose peritoneal

As mulheres que se apresentam com uma carcinomatose peritoneal têm geralmente um cancro do ovário ou carcinoma primário das trompas ou peritoneu. No entanto, o primário pode ser um tumor da mama ou gastrointestinal, especialmente gástrico, cólon ou apêndice, com um padrão de metastização semelhante, embora este cenário seja muito menos frequente [3]. A idade média destas doentes ronda os 60 anos, apresentando lesões peritoneais ou ascite, mas sem evidência de neoplasia do ovário [1]. A investigação deve incluir uma TC toraco-abdominal e pélvica, citologia urinária e eventual cistoscopia, e determinação do valor sérico do CA 19.9 na suspeita de um primário das vias biliares ou do pâncreas. Especificamente em doentes do sexo feminino, deve ser obtido o

nível sérico do CA 125, estudo imunohistoquímico que inclua receptores de estrogénio e progesterona e HER2, e mamografia complementada por ecografia e RM mamária, se as duas primeiras forem negativas e existir suspeita histopatológica de primário da mama. Devem também ser avaliadas por Ginecologia Oncológica. Nos homens deve ser determinado o valor de PSA [35]. Muitas vezes o diagnóstico só é feito por laparoscopia exploratória e biopsias dos depósitos peritoneais. Considerando a semelhança clínica e patológica entre o carcinoma do ovário e o carcinoma primário das trompas ou peritoneu, estas entidades são tratadas como se efectivamente o primário seja do ovário. A resposta à quimioterapia e a sobrevivência são sobreponíveis com as do cancro do ovário em estágio III.

CPD do pulmão

Estes doentes geralmente apresentam múltiplas lesões bilaterais no parênquima pulmonar e um diagnóstico histológico compatível com adenocarcinoma com vários graus de diferenciação [13]. Se clinicamente se justificar a investigação deve incluir, em homens e mulheres, uma TC toraco-abdominal e pélvica. As mulheres devem fazer a determinação sérica do CA 125, estudo imunohistoquímico para pesquisa de receptores de

estrogénio e progesterona e HER2, mamografia complementada por ecografia e RM mamária nos casos de resultados negativos destas e forte suspeita histopatológica de primário oculto da mama. Nos homens com mais de 40 anos de idade deve ser determinado o valor sérico de PSA [35]. A maioria destes doentes tem mau prognóstico. Em homens jovens em que existe a hipótese do primário ser um tumor de células germinativas, uma entidade clínica com possibilidade de tratamento curativo, este diagnóstico deve ser cuidadosamente excluído [1,13].

Derrame pleural maligno isolado

Na maioria dos doentes que se apresenta com derrame pleural maligno, este é secundário a um tumor primário do pulmão. Em cerca de 7% das pleurisas carcinomatosas não é identificado o primário [1]. O derrame pleural maligno é uma apresentação comum em doentes com cancro no entanto, a sua apresentação como local único é relativamente rara. O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, devendo ser excluídos primários com localização no pulmão, mama e ovário, não esquecendo o mesotelioma. A avaliação diagnóstica recomendada é a mesma da metástase pulmonar de primário desconhecido. De uma forma

geral, o prognóstico e a evolução destes doentes não são favoráveis [9,50].

CPD do osso

Cerca de um quarto dos tumores que se apresentam com metástases, estas são ósseas. Os que metastizam mais frequentemente para o osso são tumores da próstata, mama, rim, pulmão e tiróide. As metástases ósseas podem ser múltiplas, mas mais raramente apresentam-se como lesão única. A histologia mais comum é de adenocarcinoma. As metástases ósseas podem apresentar-se por dor óssea persistente, achado incidental ou fractura patológica [3,51,52]. Quando a apresentação ocorre como uma fractura patológica, a intervenção terapêutica deve ser urgente, de forma a não comprometer as opções de tratamento, reconstrução e funcionalidade [3]. Os exames de investigação recomendados em ambos os sexos são cintilografia óssea, estudo radiográfico de áreas de metástases identificadas na cintilografia, das lesões dolorosas e de áreas que suportam maior carga, e a TC toraco-abdominal e pélvica. A PET-CT é uma alternativa e se realizada dispensa a cintilografia óssea. Nas mulheres devem ser feito estudo imunohistoquímico dos receptores de estrogénio, progesterona e HER2, e mamografia complementada

por ecografia e RMN mamária, se suspeita histológica de cancro da mama e a mamografia negativa. Nos homens deve ser determinado o valor sérico do PSA [35]. Um estudo imagiológico antes da realização da biopsia é essencial para identificar as lesões mais susceptíveis e seguras para a sua realização. Nos casos em que não se pode excluir a hipótese de sarcoma, a biopsia deve ser feita pela equipa que vai fazer o tratamento definitivo para não comprometer a hipótese de cirurgia conservadora de membro.

CPD do cérebro

Os carcinomas metastizados para o sistema nervoso central (SNC), com primário oculto, podem apresentar-se como lesão única ou como metástases múltiplas. Aproximadamente 15% destas lesões permanecem com o primário desconhecido mesmo após um estudo diagnóstico exaustivo [53]. Quando encontrado o primário, os mais frequentes são do pulmão e da mama. Clinicamente, estes doentes apresentam sintomas de disfunção neurológica, nomeadamente cefaleias, convulsões e défices neurológicos [3]. O diagnóstico histológico é mais frequentemente metástase de adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular [1,3]. A investigação de diagnóstico recomendada inclui, em

ambos os sexos, TC toraco-abdominal e nas mulheres também o estudo imunohistoquímico para receptores hormonais e HER2 e o estudo imagiológico para excluir um primário da mama, incluindo RM mamária no caso de suspeita histológica de carcinoma da mama [35]. Os doentes com lesão única podem ser candidatos a cirurgia e apresentam um prognóstico mais favorável. No entanto, geralmente, o prognóstico destes doentes é reservado.

Tumores neuroendócrinos de primário desconhecido

Os tumores neuroendócrinos de primário oculto representam um amplo espectro de tumores neuroendócrinos, classificados em três grupos [13]. O primeiro inclui os tumores neuroendócrinos de baixo grau, com histologia carcinóide típica. Estas neoplasias têm um crescimento lento e indolente, e normalmente metastizam para o fígado, podendo acompanhar-se por sintomas associados à libertação de peptídeos vasoactivos. A segunda categoria inclui os carcinomas neuroendócrinos, com histologia de carcinóides atípicos são mais agressivos e podem também libertar substâncias vasoactivas. O terceiro grupo inclui os carcinomas neuroendócrinos mal diferenciados e carcinomas neuroendócrinos

anaplásicos de pequenas células. As características neuroendócrinas são identificadas pela reactividade positiva para cromogranina e/ou sinaptofisina no estudo imunohistoquímico. A investigação de diagnóstico recomendada inclui, a TC toraco-abdominal e pélvica, cintilografia óssea, cintilografia com octeotrídio e PET-CT nos tumores mal diferenciados [35]. Os tumores neuroendócrinos mal diferenciados apresentam uma resposta normalmente mais favorável à quimioterapia [54].

PROGNÓSTICO E FACTORES PREDITIVOS

No geral, a maioria dos doentes com CPD têm uma esperança média de vida limitada, de aproximadamente 6-9 meses. No entanto, alguns subgrupos clinicopatológicos têm um prognóstico mais favorável e uma sobrevivência mais longa, casos em que deve ser considerada uma abordagem terapêutica com intuito curativo. Estudos realizados com o objectivo de definir factores de prognóstico e predictivos para os doentes com CPD analisaram diversos parâmetros clínicos e patológicos. Estes trabalhos permitiram definir factores positivos e negativos de prognóstico que são de grande importância para identificar os subgrupos clinicopatológicos e a sua classificação em subgrupos de

prognóstico favoráveis e desfavoráveis. Os factores considerados relevantes, embora nem sempre consistentes nos vários estudos, são certos subtipos histológicos (carcinomas mal diferenciados, carcinomas espinocelulares e carcinomas neuroendócrinos), apenas metástases ganglionares (excepto os grupos supraclaviculares), número de metástases (inferior a duas), género feminino, estado geral (especialmente nos carcinomas indiferenciados), perda ponderal e alguns marcadores séricos (fosfatase alcalina, LDH e CEA). Sève e Culine

[55] concluíram a partir da revisão de vários estudos com análises multivariáveis que os principais factores de mau prognóstico incluem mau estado geral, metástases hepáticas, níveis séricos elevados de LDH e hipoalbuminémia. Um conhecimento mais objectivo e realista dos factores de prognóstico permitem à equipa médica multidisciplinar estabelecer abordagens diagnósticas e terapêuticas individualizadas para estes doentes e, por outro lado, desenhar novos estudos de investigação nesta área.

Tabela 2: Subgrupos favoráveis e desfavoráveis

Subgrupos favoráveis
<ol style="list-style-type: none">1. Carcinoma mal diferenciado da linha média (síndrome de células germinativas extragonadal).2. Mulheres com adenocarcinoma papilar da cavidade peritoneal.3. Mulheres com adenocarcinoma metastizado apenas nos gânglios axilares.4. Carcinoma espinocelular dos gânglios cervicais.5. Adenopatia inguinal isolada (carcinoma espinocelular).6. Carcinomas neuroendócrinos mal diferenciados.7. Homens com metástases ósseas blásticas e elevação dos níveis de PSA (adenocarcinoma).8. Doentes com um tumor único, de tamanho reduzido e potencialmente ressecável.
Subgrupos desfavoráveis
<ol style="list-style-type: none">1. Adenocarcinoma metastizado para o fígado ou outros órgãos.2. Ascite maligna por adenocarcinoma não papilar.3. Múltiplas metástases cerebrais (adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular).4. Múltiplas metástases do pulmão ou pleura.5. Múltiplas metástases ósseas.

Na tabela 2 estão os principais grupos de CPD favoráveis e desfavoráveis [1].

TRATAMENTO

Abordagem geral

A estratégia de tratamento dos doentes com CPD deve ser sempre individualizada de acordo com o subgrupo clinicopatológico em que se inclui cada caso. Cabe ao Oncologista avaliar em que subgrupo favorável ou desfavorável se inclui o doente antes de recomendar o tratamento adequado. Com base na apresentação clínica e patológica, as formas de tratamento preconizadas podem ser locais ou sistêmicas, e ter uma intenção curativa ou paliativa [1].

A quimioterapia é, historicamente, o alicerce do tratamento dos doentes com CPD e nos últimos 40 anos vários fármacos citotóxicos têm sido utilizados isoladamente ou em combinação. No entanto, os resultados obtidos não apresentavam impacto significativo na sobrevivência global destes doentes. Na década de 80 com o desenvolvimento de esquemas empíricos baseados em derivados de platina conseguiram-se resultados mais satisfatórios, com melhores respostas à terapêutica e períodos mais longos de sobrevivência. A partir de 1995, com o uso dos taxanos (paclitaxel ou docetaxel) em combinação com derivados da platina, observou-se nova

melhoria na opção de tratamento para o grande grupo de doentes não incluídos em nenhum dos subgrupos favoráveis, que corresponde a cerca de 80% de todos os casos de CPD. Os restantes 20%, incluídos em grupos favoráveis, comportam-se e são tratados de modo semelhante, aos tumores do respectivo grupo de primário conhecido. Metástases axilares de adenocarcinoma na mulher - como carcinoma da mama; carcinoma papilar do peritoneu - como cancro do ovário; metástases ganglionares de carcinoma espinocelular do pescoço - como carcinoma da cabeça e do pescoço; tumores mal diferenciados ou indiferenciados da linha média - como tumores de células germinativas. Apesar dos muitos estudos já realizados, a grande heterogeneidade clínica dos doentes incluídos e característica própria destes tumores, torna muito difícil interpretar os resultados disponíveis.

TRATAMENTO DOS SUBGRUPOS FAVORÁVEIS

Carcinoma mal diferenciado da linha média (síndrome de células germinativas extragonadal)

As evidências sugerem que este subgrupo de CPD deve ser tratado como as recomendações para tumores de células germinativas de mau prognóstico, com um esquema de

quimioterapia tipo BEP ou derivados (Bleomicina, Etoposideo e Cisplatina). A taxa de resposta a estes regimes ronda os 50%, com resposta completa em 15-25% e 10-15% com sobrevivência longa [56,57].

Mulheres com adenocarcinoma papilar da cavidade peritoneal

Idealmente estas doentes devem ser tratados de acordo com as recomendações para o cancro do ovário estágio FIGO III. Deve ser realizada citorredução cirúrgica máxima, seguida de quimioterapia pós-cirúrgica baseada em derivados da platina, como Carboplatina e Paclitaxel. No caso de recorrência ou persistência de doença, se disponível devem ser integradas num estudo de investigação clínica, ou novo curso de tratamento sistémico. A sobrevivência é semelhante à das doentes com cancro do ovário em estágio correspondente [1,2,35].

Mulheres com adenocarcinoma metastizado apenas nos gânglios axilares

Neste subgrupo de doentes está recomendada a realização de tratamento locorregional, seguido de tratamento sistémico, numa abordagem idêntica à estabelecida para o cancro da mama em estádios II ou III. Nas doentes com doença N1, ou seja, com gânglios móveis, o procedimento

recomendado é a dissecação ganglionar axilar com mastectomia ou radioterapia da mama e axila. A radioterapia da mama apresenta taxas de recorrência locorregional de 15-25% [46]. Está indicado fazer quimioterapia adjuvante com protocolo dirigido ao carcinoma da mama. Nas doentes pré-menopausa e com receptores hormonais positivos é recomendada terapia adjuvante com tamoxifeno, e nas mulheres pós-menopausa, inibidor da aromatase ou tamoxifeno. Nas doentes com HER2 positivo está recomendado também tratamento adjuvante com trastuzumab, se não houver contra-indicações. Nas doentes com doença N2 (gânglios fixos), está recomendado quimioterapia neo-adjuvante, seguida de tratamento semelhante ao das doentes N1 [1,2,35]. Os tempos de sobrevivência aos 5 e 10 anos são, respectivamente, 75% e 60%, semelhantes aos do cancro da mama estágio II-III.

Carcinoma espinocelular dos gânglios cervicais

Estes doentes devem ser tratados de acordo com as recomendações estabelecidas para o cancro da cabeça e pescoço localmente avançado [1,2]. A sobrevivência aos 5 anos varia entre 35% e 50%, com períodos longos livres de doença. A cirurgia isoladamente é insuficiente, sendo possível em

doentes seleccionados, com doença pN1 sem extensão extra-capsular. Dever ser realizada radioterapia cervical bilateral, incluindo também todo o eixo da faringe e laringe [35]. Não é certo que esta radioterapia intensiva aumente a sobrevivência dos doentes. Nos casos de doença em estágio avançado (doença ganglionar N2 e N3), o papel da quimioterapia ainda não está bem definido, no entanto a quimioradioterapia baseada em derivados da platina parece mostrar benefícios.

Adenopatia inguinal isolada (carcinoma espinocelular)

O tratamento recomendado para este subgrupo de doentes é a dissecação ganglionar, seguida ou não de radioterapia local. Os resultados obtidos são positivos, com longos períodos de sobrevivência [36,58].

Carcinomas neuroendócrinos mal diferenciados

Os doentes com CPD neuroendócrinos mal diferenciados devem ser tratados com quimioterapia baseada em derivados da platina ou paclitaxel/platina. Os carcinomas neuroendócrinos mal diferenciados de primário oculto partilham a agressividade do carcinoma de pequenas células do pulmão, mas também as taxas elevadas de resposta aos esquemas de quimioterapia

baseadas na platina [59]. As taxas de resposta à quimioterapia atingem os 50-70%, com cerca de 25% de respostas completas e 10-15% com sobrevivências longas. Segundo as recomendações da NCCN [35], as abordagens terapêuticas podem incluir a cirurgia, no caso de tumor operável, seguida de quimioterapia baseada na platina. Na doença localmente avançada, deve ser instituída radioterapia seguida de quimioterapia. O tratamento com octeotrídeo deve ser ponderado no caso de *octreoscan* positivo e produção de substâncias vasoactivas pelo tumor.

Homens com metástases ósseas blásticas e níveis elevados de PSA (adenocarcinoma)

Embora seja discutível, estes doentes devem ser tratados como carcinoma da próstata metastizado. A ESMO [60] recomenda a instituição de hormonoterapia com agonistas LHRH e/ou antiandrogéneos.

Doentes com CPD com lesão única, de tamanho reduzido e potencialmente ressecável

Este é um grupo reduzido de doentes, e apesar do local da metástase variar bastante, o tratamento locorregional definitivo com cirurgia e/ou radioterapia deve ser considerado. A opção deve ser feita considerando o local da lesão. Muitos destes doentes beneficiam

bastante com estas medidas, com intervalos de tempo livres de doença relativamente longos [1].

TRATAMENTO DOS SUBGRUPOS DESFAVORÁVEIS

Os doentes que fazem parte dos subgrupos favoráveis constituem uma minoria de cerca de 20%. A dura realidade mostra que a maioria dos doentes com CPD tem poucas opções terapêuticas, com sobrevivência total baixa. Embora alguns estudos tenham demonstrado alguma melhoria na eficácia dos tratamentos, é difícil tirar conclusões definitivas devido à heterogeneidade deste grupo de doentes e à natureza retrospectiva dos estudos [1]. Apesar da utilização de várias combinações de agentes antineoplásicos, estes doentes mantêm um prognóstico sombrio.

Apesar de não existirem estudos que claramente indiquem qual é a melhor associação de quimioterapia, as grandes sociedades como a ESMO [60] e a NCCN [35] recomendam tratamento sistémico empírico de associação, baseado na platina, em combinação com taxanos ou novos fármacos (gemcitabina, alcalóides da vinca e irinotecan). Hainsworth et al [61] num estudo randomizado de fase III compararam os resultados do tratamento empírico em primeira linha com paclitaxel/carboplatina/etoposideo

(PCE) versus gemcitabina/irinotecan. Ambos os esquemas mostraram resposta semelhante, ainda que inferior à conseguida em estudos de fase II. A sobrevivência aos 2 anos, sobrevivência média, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta foram estatisticamente semelhantes. A mielossupressão (neutropenia grau 2/3, trombocitopenia, anemia e neutropenia febril) foram mais comuns com o PCE, enquanto a diarreia foi mais comum com a gemcitabina/irinotecan. Dada a eficácia comparável e o perfil de toxicidade favorável, a gemcitabina/irinotecan é uma opção terapêutica no CPD. Golfinopoulos *et al* [62] numa meta-análise de estudos controlados e randomizados comparando vários esquemas de quimioterapia em doentes com CPD não pertencentes a subgrupos favoráveis concluíram que nenhum dos esquemas de quimioterapia apresenta vantagens evidentes na sobrevivência sobre os outros. Os esquemas com base em compostos de platina, taxanos ou ambos apresentam indicadores de prolongar a vida destes doentes, mas os dados não são consistentes. Na década de 80, a sobrevivência dos doentes dos subgrupos desfavoráveis variava entre 3 e 5 meses. A partir de 2000 os estudos mostram que esta aumentou para cerca de 6-12 meses. Esta melhoria pode estar relacionada

Tabela 3 – Esquemas de quimioterapia paliativa de baixa toxicidade - subgrupos desfavoráveis

Quimioterapia (mg/m ²)	Dia	Intervalo	Comentários
Cisplatina 60-70	Dia 1	3 semanas	Hidratação adequada.
Gemcitabina 1000	Dia 1+8		
Cisplatina 75	Dia 1	3 semanas	CPD neuroendócrino.
Etoposideo 100	Dia 1-3		Hidratação adequada.
Paclitaxel 175	Dia 1	3 semanas	Monitorizar
Carboplatina AUC 5	Dia 1		neurotoxicidade.
Docetaxel 75	Dia 1	3 semanas	Monitorizar
Carboplatina AUC 5	Dia 1		neurotoxicidade.
Irinotecan 160	Dia 1	3 semanas	Monitorizar
Oxiplatina 80	Dia 1		neurotoxicidade e diarreia.
Capecitabina oral 2000 +/-	Dia 1-14		Risco de diarreia e
Oxiplatina 85-130	Dia 1	3 semanas	neurotoxicidade.

não com a terapia sistémica mas com os avanços conseguidos nas áreas dos cuidados paliativos.

Os dados actualmente disponíveis indicam que apenas é possível um aumento mínimo da sobrevivência e da palição dos sintomas com preservação da qualidade de vida destes doentes. Nos doentes com CPD com critérios desfavoráveis devem ser ponderados esquemas de quimioterapia de baixa toxicidade, adaptados à condição de cada doente e sempre que possível a participação em ensaio clínico de investigação. A tabela 3 lista os esquemas mais utilizados no CPD não pertencentes a grupos favoráveis [60]. Novos dados sobre a fisiopatologia das metástases poderá permitir desenvolver novos tratamentos dirigidos a alvos moleculares. As questões éticas são outro aspecto fundamental a considerar no tratamento destes doentes, principalmente nos que apresentam

idade avançada e não têm condições para se submeterem a terapia empírica agressiva. Terapêuticas de suporte e paliativas devem ser alvo de estudos clínicos e avaliadas como alternativa legítima. É fulcral melhorar e desenvolver as formas de tratamento destes doentes e é patente a necessidade de desenvolver mais estudos, para proporcionar uma melhor sobrevivência, mas também melhor qualidade de vida.

SEGUIMENTO

A curta sobrevivência dos doentes com CPD torna difícil desenvolver uma estratégia segura e eficaz de seguimento. O NCCN [35] recomenda seguimento com história e exame físico completo cada 3-6 meses durante os primeiros três anos, realização de exames complementares de diagnóstico de acordo com a sintomatologia e apoio psicológico.

Os doentes pertencentes a subgrupos favoráveis devem ser seguidos de acordo com as recomendações estabelecidas para o tumor sólido correspondente.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 58 anos de idade, sem antecedentes patológicos pessoais ou familiares relevantes. Em Dezembro de 2008 em auto-exame detectou adenopatias axilares à direita. O exame objectivo, exceptuando as adenopatias axilares à direita, móveis e não aderentes, era normal. A investigação com estudos analíticos incluindo função renal, enzimas hepáticas, FA, LDH, cálcio e marcadores tumorais (CEA e CA 15.3) foi normal. Fez biopsia de adenopatia axilar direita que mostrou estruturas de carcinoma. A mamografia revelou mamas normais com adenopatias axilares direitas. A TC toraco-abdomino-pélvica (Janeiro 2009), de anormal, apenas revelou as adenopatias da axila direita. A RM das mamas foi negativa para processo neofornativo. A PET-CT apenas mostrou hiperfixação nos gânglios axilares à direita.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar a 12 de Março de 2009 foi decidido esvaziamento ganglionar axilar à direita. O exame anatomopatológico revelou metasti-

zação em quatro dos 18 gânglios isolados. A imunohistoquímica foi positiva para CK5/6 (focal), CK7 (forte, difusa), CAM 5.2 (difusa), p63 (focal) e HER2 (3+). Receptores hormonais de progesterona e estrogénio negativos. Estes resultados confirmaram carcinoma metaplásico epitelial puro, (lâmina revista em centro credenciado no estrangeiro). Estadiado como Tx N2a M0.

Em nova Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar, foi decidido tratar como carcinoma da mama com receptores hormonais negativos, mas sem mastectomia. Quimioterapia, Transtuzumab e Radioterapia adjuvante.

Fez quimioterapia adjuvante com 6 ciclos de TCH (Docetaxel, Carboplatina e Transtuzumab), seguida de radioterapia (IPO-Porto) da mama e áreas ganglionares na dose de 50 Gys em 23 fracções, com *boost* à mama na dose de 10 Gys em 5 fracções, que terminou em Dezembro de 2009. Manteve tratamento com trastuzumab até perfazer um ano.

Em consulta de seguimento a 9 de Fevereiro de 2010 referiu lesão do terço médio do braço direito (homolateral) de cor violácea. A biopsia cilíndrica revelou neoplasia constituída por células pequenas de tamanho uniforme com núcleo redondo oval e citoplasma escasso, com inúmeras

figuras de mitose. A imunohistoquímica foi positiva para CD56, CK20, EEN, CAM 5.2, cromogranina e sinaptofisina, e negativa para 34βE12, CK7 e TTF1. Estes resultados são diagnósticos de carcinoma neuroendócrino com características de carcinoma de células de Merkel.

A TC toraco-abdominal não mostrou lesões à distância e a PET-CT (11/03/2010) revelou hiperfixação na localização da lesão do braço direito e ligeira hiperfixação pleuropulmonar na vertente anterior do lobo médio do pulmão direito compatível com inflamação da radioterapia prévia.

Em consulta de Grupo de Oncologia Multidisciplinar, decidido propor a doente para cirurgia de exerce radical da lesão do braço direito, que se realizou no dia 24 de Março de 2010.

O exame anatomopatológico confirmou tratar-se de Carcinoma de Células de Merkel, com margem em profundidade de 1mm (aponevrose), observando-se invasão vascular linfática. Estadiado como T1 N0 M0.

Em nova Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar (15 Abril 2010), com presença de anatomopatologista, foi considerado tratar-se de duas neoplasias diferentes, metástases gânglios da axila direita de primário desconhecido e posterior Carcinoma de Células de Merkel do braço homolateral, com padrão

morfológico e imunohistoquímico diferentes. As lâminas foram revistas pelo mesmo anatomopatologista, que confirmou a presença de duas neoplasias independentes. Realizou radioterapia adjuvante (IPO-Porto) do leito tumoral na dose de 66 Gys em 33 fracções, que concluído a 28 de Junho de 2010.

No seguimento até à data actual não tem evidência de recidiva e clinicamente está bem. Última observação em Março de 2011, e agendada nova avaliação para Julho 2011.

DISCUSSÃO

O cancro de primário desconhecido é responsável por 3-5% de todos cancros em ambos os sexos e está entre as 10 mais frequentes neoplasias nas sociedades desenvolvidas. O CPD é um grupo heterogéneo de entidades nosológicas baseadas na histologia, características clínicas e terapêuticas e prognóstico. São classificados em subgrupos favoráveis (cerca 20%) e desfavoráveis (cerca de 80%).

A doente deste caso clínico apresentou-se com adenopatias axilares à direita, sem outros sinais ou sintomas e a biopsia confirmou tratar-se de carcinoma. A investigação para despiste do primário, nomeadamente mamografia e TC toraco-abdominal e pélvica, foram negativas. Para

optimizar a investigação da mama fez uma RM, com sonda adequada, que também foi negativa. A fim de excluir um primário noutra local e estadiamento geral da doença fez PET-CT que apenas revelou hiperfixação nos gânglios da axila direita. Com esta investigação o caso foi classificado como carcinoma de primário desconhecido e dentro deste no subgrupo favorável de metástases axilares na mulher. As metástases axilares de carcinoma epitelial de primário desconhecido na mulher devem ser tratadas como primário da mama no estágio II ou III. Não está provado que a sobrevivência melhore com a mastectomia desde que a radioterapia inclua toda a mama com um *boost*. A doente foi tratada com esvaziamento axilar nível II. O exame histológico confirmou carcinoma metaplásico epitelial puro com receptores de estrogénio e progesterona negativos e HER2 positivo. Fez tratamento adjuvante com 6 ciclos de quimioterapia com protocolo TCH para incluir trastuzumab desde início, dado ser HER2 positivo e receptores hormonais negativos. Após a quimioterapia fez radioterapia incluindo as cadeias ganglionares e toda a mama numa dose de 50 Gys com um *boost* à mama de 10 Gys. A opção pela radioterapia permitiu conservar a mama sem comprometer a

eficácia. Após a quimioterapia continuou com trastuzumab até perfazer um ano de tratamento

Cerca de um ano após o diagnóstico de metástases axilares à direita de primário desconhecido, surgiu lesão subcutânea, com infiltração da pele, no terço médio do braço homolateral cuja primeira hipótese clínica foi de nova metástase nesse local ou então local do tumor primário. A biopsia cilíndrica revelou carcinoma neuroendócrino pequenas células compatível com carcinoma de células de Merkel. O estadiamento com TC toraco-abdominal foi negativa e a PET-CT revelou, como esperado, hiperfixação no local da lesão e não mostrou evidência de outras lesões à distância. A ligeira hiperfixação pleuropulmonar na vertente anterior do lobo médio do pulmão direito, após comparação com a imagem de TC, era compatível com sequelas da radioterapia.

O carcinoma neuroendócrino de células de Merkel, em estágio IA, foi tratado com cirurgia larga, sem pesquisa do gânglio sentinela ou esvaziamento ganglionar porque a PET-CT era negativa e a doente já tinha sido submetida a esvaziamento ganglionar axilar homolateral [63-65]. A margem livre profunda, correspondendo ao plano da aponevrose, era de 1 mm. No pós-operatório foi tratada com

radioterapia local na dose total de 66 Gys.

CONCLUSÃO

O CPD constitui uma síndrome clínica que apesar de ser fácil de reconhecer, esta entidade não define um tipo de cancro específico, mas antes um conjunto de apresentações clínicas e patológicas. O CPD permanece um desafio diagnóstico e terapêutico tanto para os doentes como para os médicos.

Até à data, são muitas as questões básicas que permanecem sem resposta, nomeadamente no que concerne à biologia e fisiopatologia destes tumores e é provável que existam várias explicações possíveis para cada uma das entidades clinicopatológicas que se incluem nesta síndrome. Mesmo não se evidenciando um padrão de metastização específico, os dados disponíveis não permitem concluir que as alterações moleculares destes tumores diferem substancialmente das encontradas nas metástases de tumores com primário conhecido. Colocam-se várias hipóteses para a génese destas neoplasias, mas nenhuma se provou ainda válida [13].

A marcada heterogeneidade do CPD torna difícil a abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes. Um importante marco no tratamento dos

doentes com CPD foi a identificação de entidades clinicopatológicas com factores favoráveis de prognóstico, e que apresentam características clínicas e patológicas semelhantes a tipos específicos de tumores. Nestes subgrupos particulares de doentes, o tratamento dirigido ao presumível tumor primário consegue boas respostas e melhoria da sobrevivência.

Apesar dos avanços, a maioria dos CPD têm factores de prognóstico desfavoráveis e a doença evolui de forma mais agressiva. A maioria dos doentes com CPD com metástases viscerais sistémicas é provavelmente afectada por uma entidade clínica distinta, caracterizada pela regressão/dormência do primário, alto volume precoce de disseminação sistémica para locais incomuns e resistência à quimioterapia. É importante e necessária a inclusão destes doentes em estudos terapêuticos, com o objectivo de encontrar esquemas de tratamento mais eficazes. Nos últimos anos desenvolveram-se esquemas empíricos de quimioterapia que mostram resultados mais positivos, mas os progressos conseguidos continuam, no entanto, a ser limitados. Importa aferir se a forma como estes estudos terapêuticos foram desenhados é a mais indicada para obter resultados consistentes na vertente do tratamento.

Um aspecto fundamental é o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, não com carácter empírico mas antes dirigidas a um alvo molecular específico. Os avanços tecnológicos ao nível das técnicas de imunohistoquímica e diagnóstico molecular não só têm sido importantes na identificação do primário através da classificação do tecido de origem das células das metástases, como também poderá no futuro identificar novos alvos terapêuticos e permitir o desenvolvimento de regimes de tratamento individualizados. Os CPD de prognóstico desfavorável, mesmo quando biologicamente atribuídos a um tecido de origem, muitas vezes comportam-se diferentemente dos tumores metastáticos de origem

conhecida. Estudo do perfil de todo o genoma pode identificar aberrações moleculares distintas e epigenéticas, exclusivas para estes grupos heterogêneos de tumores sistémicos. Devido à grande complexidade que esta entidade clínica impõe, é necessária uma abordagem multidisciplinar e individualizada para cada doente, com integração e comunicação entre os vários intervenientes, profissionais de saúde e doentes, de forma a garantir que a abordagem clínica e diagnóstico e as opções terapêuticas definidas sejam as mais adequadas e proporcionem um impacto positivo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes com CPD.

Bibliografia:

1. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, Greco FA. *Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary*. Eur J Cancer 2003;39:1990–2005.
2. Pavlidis N, Fizazi, K. *Carcinoma of unknown primary*. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2009;69 271-278.
3. Chorost M, Lee M, Yeoh C, Molina M, Ghosh B. *Unknown primary*. Journal of Surgical Oncology 2004;87 191-203.
4. Pentheroudakis G, Briassoulis E, Pavlidis N. *Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology?*. The Oncologist 2007;12 418-425.
5. Hillen H F P. *Unknown primary tumours*. Postgrad Med J 2000;76 690-693.
6. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. *Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer*. Semin Oncol 1997;4 53–58.

7. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. (1988) *Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients.* Arch Intern Med 1988;148 2035–2039.
8. Abbruzzese VL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. *Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin.* J Clin Oncol 1995;13 2094-2103.
9. Muir C. *Cancer of unknown primary site.* Cancer 1995;75 353-356.
10. Coates M, Armstrong B. *NSW Central Cancer Registry. Cancer in New South Wales. Incidence and Mortality.* NSW, Cancer Council, 1995.
11. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ. *Incidence of Cancer in the Netherlands 1993.* Utrecht, The Netherlands Cancer Registry, 1993.
12. Kremenz ET, Cerise EJ, Foster DS, Morgan Jr LR. *Metastases of undetermined source.* Curr Probl Cancer 1979;4:4-37.
13. Greco FA, Hainsworth JD. *Cancer of unknown primary site.* In DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th edn. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1997, 2423-2443.
14. Bell CW, Pathak S, Frost P. *Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression.* Cancer Res 1989;49 4311-5.
15. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. *The biology of unknown primary tumors.* Semin Oncol 1993;20 238-43.
16. Bell CW, Pathak S, Frost P. *Unknown primary tumors: Establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression.* Cancer Res 1989;49 4311-4315.
17. 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;2 185-9.
18. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai M, Fountzilas G, Agnantis N. *Overexpression of C-myc, Ras and C-erbB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin.* Anticancer Res 1995;15 2563-7.
19. Hainsworth JD, Lenington WJ, Greco FA. *Overexpression of Her-2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown*

- primary site*. J Clin Oncol 2000;18 632-5.
20. Briasoulis E, Tsokos M, Fountzilas G, et al. *Bcl2 and p53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A hellenic co-operative oncology group study*. Anticancer Res 1998;18 1907-14.
 21. Bar-Eli M, Abbruzzese JL, Lee-Jackson D, Frost P. *p53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumors*. Anticancer Res 1993;13 1619-23.
 22. Dova L, Pentheroudakis G, Georgiou I, et al. *Global profiling of EGFR gene mutation, amplification, regulation and tissue protein expression in unknown primary carcinomas: to target or not to target?*. Clin Exp Metastasis 2007;24 79-86.
 23. Hillen HF, Hak LE, Joosten-Achjanie SR, Arends JW. *Microvessel density in unknown primary tumors*. Int J Cancer 1997;74 81-5.
 24. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, et al. *Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1*. BMC Cancer 2005;5 25.
 25. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, et al. *Matrix metalloproteinases in carcinoma of unknown primary*. Cancer 2005;104 2282-7.
 26. Oien K. *Pathologic Evaluation of unknown primary cancer*. Seminars in Oncology 2009;36 8-37.
 27. Tot T. *Adenocarcinoma metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors*. Cancer 1999;85 171-177.
 28. Tot T. *Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma*. Eur J Cancer 2002;38 758-763.
 29. Motzer RJ, Rodriguer E, Reuter VE, Bosl GJ, Mazumdar M. *Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site*. J Clin Oncol 1995;13 274-282.
 30. Atkin NB, Baker MC. *Specific chromosome change, i(12p) in testicular tumors*. Lancet 1982;1349-1356.
 31. Ilson DH, Motzer RJ, Rodriguez E, Chaganti RSK, Bosl GJ. *Genetic analysis in the diagnosis of neoplasm of unknown primary tumor site*. Semin Oncol 1993;20 229-237.
 32. Stewart J, Tattersall M, Woods R, Fox R. *Unknown primary adenocarcinoma: incidence of*

- overinvestigation and natural history.* Br Med J 1979;1 1530-1533.
33. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. *Computed tomography in search of cancer of unknown origin.* JAMA 1982;248 340-343.
 34. McMillan JH, Levine E, Stephens RH. *Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study.* Radiology 1982;143 143-146.
 35. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. *Occult Primary (cancer of Unknown Primary).* Version 2.2011. NCCN.org. http://www.nccn.org/professionals/p_hysician_gls/pdf/occult.pdf.
 36. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, et al. *Breast MR Imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy.* Radiology 1999;212 543-549.
 37. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. *18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT).* Eur J Cancer 1999;35 1076-1082.
 38. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al. *FDG PET detection of unknown primary tumors.* J Nucl Med 2000;41 816-822.
 39. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. *2[F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation.* Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123 294-301.
 40. Yapar Z, et al. *The value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of an unknown primary: diagnosis and follow-up.* Nuclear Medicine Communications 2010;31 59-66.
 41. Kwee T, et al. *FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37 635-644.
 42. Casciato DA, Tabbarah HJ. *Metastases of unknown origin.* In Haskell CM, ed. Cancer Treatment, 3rd edn. Philadelphia, WB Saunders, 1990, 798-814.
 43. Milovic M, Popov I, Jelic S. *Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin.* Med Sci Monit 2002;8 MT25-MT30.
 44. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briasoulis E, et al. *Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary.* Med Pediatr Oncol 1994;22 162-167.

45. Richardson RL, Greco FA, Wolff S, et al. *Extragenital germ cell malignancy: value of tumor markers in metastatic carcinoma in young men.* Proc Am Soc Clin Oncol 1979;20 204.
46. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. *Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence.* Breast Cancer Res Treat 2010;119 1-11.
47. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. *Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.* Radiother Oncol 2000;55 121-129.
48. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. *Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple?* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50 727-733.
49. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. *Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases.* Cancer 1987;19 572-577.
50. Briasoulis E, Pavlidis N. *Cancer of unknown primary origin.* Oncologist 1997;2 142-152.
51. Tell DT, Khoury JM, Taylor HG, Veasey SP. *Atypical metastasis from prostate cancer: clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate specific antigen.* JAMA 1985;253 3574-3579.
52. Gentile PS, Carloss HW, Huang T-Y, Yam LT, Lam WK. *Disseminated prostatic carcinoma simulating primary lung cancer.* Cancer 1988;62 711-714.
53. Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TP, et al. *Brain metastases in patients with no known primary tumor the role of stereotactic radiosurgery.* Cancer 2000;89 1095-1101.
54. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, et al. *Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Clinical usefulness of immunoperoxidase staining.* J Clin Oncol 1991;9 1931-1938.
55. Sève P, Culine S. *Facteurs pronostiques des carcinomes de primitif inconnu.* Oncologie 2008;10 703-706.
56. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. *Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome.* Ann Intern Med 1986;104 547-53.
57. van der GA, Verweij J, Henzen-Logmans SC, Rodenburg CJ, Stoter G. *Carcinoma of unknown primary:*

- identification of a treatable subset?*
Ann Oncol 1990;1 119-22.
58. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. *Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases.* Cancer 1987;59 572-7.
59. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. *Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: A systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors.* Cancer treatment Reviews 2011;37 358-365.
60. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. *Cancers of unknown primary site: ESMO clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2010;5 228-231.
61. Hainsworth J, et al. *Paclitaxel/carboplatina/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. A randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial.* The Cancer Journal 2010;16 70-75.
62. Golfinopoulos V, et al. *Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: Multiple-treatments meta-analysis.* Cancer Treatment Reviews 2009;35 570-573.
63. Bichakjian C, et al. *Merkel Cell Carcinoma: Critical Review With Guidelines for multidisciplinary Management.* Cancer 2007;110 1-12.
64. Eng T, et al. *A Comprehensive Review of the Treatment of Merkel Cell Carcinoma.* Am J Clin Oncol 2007;30 624-636.
65. Ruan J, Reeves M. *A Merkel Cell Carcinoma Treatment Algorithm.* Arch Surg 2009;144(6) 582-585.