

# ADENOCARCINOMA METASTÁTICO CUTÂNEO DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO.

## Relato de um caso

Caio Sergio Rizkallah NAHAS, Marcos Túlio Martino MENICONI e Dario BIROLINI

**RESUMO - Racional** - Metástases podem ser a primeira manifestação de adenocarcinoma. Cerca de 60% destas podem ser cutâneas e correspondem a casos de neoplasia em estágio avançado. A procura pelo sítio primário é onerosa, sendo necessário o emprego de diversos exames de imagem, endoscópicos e imunoistoquímicos. Apesar disto, o sítio primário é descoberto somente em 15% a 20% dos pacientes, sendo os demais casos reconhecidos nas autopsias. **Objetivo** - Relatar um caso de adenocarcinoma, moderadamente diferenciado metastático cutâneo, de sítio primário desconhecido. A região acometida foi a pele da fossa ilíaca esquerda. **Resultados** - A lesão foi ressecada cirurgicamente. O sítio primário não foi identificado por nenhum exame de imagem ou endoscópico. O estudo imunoistoquímico revelou o seguinte padrão de imunoperoxidase: CEA negativo, CK7 positivo, CK20 negativo e PSA negativo. Com base nestes achados, foram afastados tumores primários do intestino grosso e da próstata (PSA, CK20 e CEA negativos). Os principais sítios primários aventados foram pâncreas e vias biliares. **Conclusão** - A procura pelo sítio primário de adenocarcinoma metastático continua sendo tarefa difícil, onerosa e com pouco impacto no tratamento dos pacientes acometidos.

**DESCRIPTORIOS** - Adenocarcinoma metastático. Metástases para pele. Sítio primário desconhecido.

### INTRODUÇÃO

Metástases podem ser a primeira manifestação de adenocarcinoma. Cerca de 60% delas podem ser cutâneas e acometem indivíduos de idade avançada e em forma de múltiplos nódulos. O sítio primário é reconhecido somente em 15% a 20% dos pacientes em investigações complementares<sup>(15)</sup>. As autopsias identificam o foco primário em 70% a 80% dos casos, sendo que os locais mais comuns são os pulmões e o pâncreas, juntos correspondendo a 40% dos sítios identificados<sup>(12)</sup>. Outros sítios podem ser: estômago, cólon e fígado. Apesar dos avanços terapêuticos e da quimioterapia nos últimos 5 anos, o prognóstico é muito desfavorável, com sobrevida média de 3 a 4 meses.

Manifestações cutâneas costumam aparecer em pacientes com doença maligna em estágio bastante avançado. Ocorrem, na maioria das vezes, durante recidiva neoplásica.

Relata-se o caso de um paciente com diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado confirmado por biópsia, localizado na pele da fossa ilíaca esquerda, cujo sítio primário não foi identificado.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 77 anos, procedente de Minas Gerais.

Há 3 meses passou a se queixar de tumoração protusa e endurecida na pele da fossa ilíaca esquerda associada à astenia e perda de 10 kg de peso no período.

O interrogatório sobre os vários sistemas identificou a presença de tosse crônica e diminuição do jato urinário. De antecedentes pessoais, destacou-se tabagismo de 20 cigarros por dia, desde os 14 anos de idade.

Ao exame físico apresentava na fossa ilíaca esquerda lesão vegetante, irregular, endurecida e com ulceração central sangrante, medindo 5,0 x 4,0 cm, associada a um único linfonodo palpável em região inguinal esquerda com 3,0 cm em seu maior eixo (Figura 1). Toque retal com próstata pouco aumentada.



FIGURA 1- Aspecto da lesão ao exame físico

Exames laboratoriais gerais não demonstraram nenhuma alteração. Os marcadores séricos tumorais eram normais: PSA (0,8 ng/dL), CEA (2,3 ng/dL), CA19-9 (8,1 ng/dL) e  $\alpha$ -fetoproteína (5,3 ng/dL).

A biópsia incisional da lesão de pele revelou adenocarcinoma moderadamente diferenciado, interpretado como lesão metastática.

O paciente foi submetido a exames de imagem para pesquisar o foco neoplásico primário. A radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de tórax e abdome, endoscopia digestiva alta e colonoscopia não revelaram nenhuma lesão.

A conduta cirúrgica foi ressecção em fuso da lesão com margens de pele livres da doença e síntese primária associada a exérese do linfonodo inguinal.

A peça foi submetida a exame anatomopatológico, que demonstrou tratar-se de um adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado (Figura 2). O estudo imunoistoquímico revelou o seguinte padrão de imunoperoxidase: CEA negativo, CK7 positivo (Figura 3), CK20 negativo e PSA negativo, sendo portanto, afastados tumores primários do intestino grosso e da próstata. Os principais sítios primários aventados foram pâncreas e vias biliares. Embora não se tenha afastado completamente a possibilidade de tumor de anexos de pele, este diagnóstico tornou-se improvável devido o crescimento de tipo profundo na derme e tecido adiposo subcutâneo.

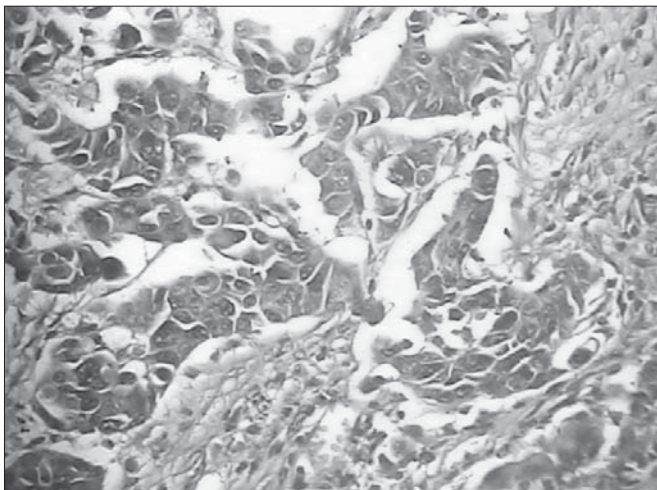


FIGURA 2 - Estudo anatomopatológico HE-400x

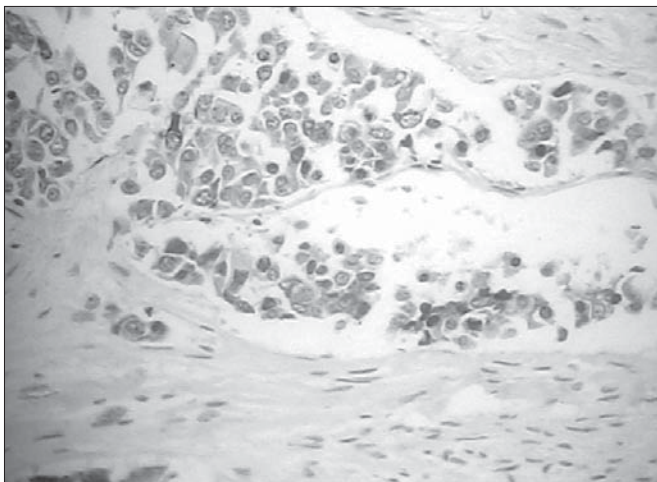


FIGURA 3 - Estudo imunoistoquímico: CK7 positivo

## DISCUSSÃO

Os adenocarcinomas metastáticos diferenciados correspondem a 60% dos casos de lesões metastáticas de origem primária desconhecida, enquanto que os carcinomas e adenocarcinomas pouco diferenciados correspondem a cerca de 30%, sendo os 10% restantes provenientes de carcinoma escamoso ou outras neoplasias malignas pouco diferenciadas<sup>(1,2, 18)</sup>. Com relação aos adenocarcinomas diferenciados, os sítios metastáticos mais comuns são linfonodos, fígado, pulmões e ossos<sup>(18)</sup>.

Manifestações cutâneas de neoplasias ocultas podem se apresentar como lesões paraneoplásicas ou metastáticas. Metástases para pele são comuns e sua ocorrência tem sido relatada em 0,2% a 9% dos pacientes com câncer, sendo a mama o sítio primário mais comum na mulher e os pulmões mais freqüentes nos homens<sup>(16)</sup>. LOOKINGBILL et al.<sup>(9)</sup> observaram 10% de metástases para pele em 4.020 pacientes com doença metastática. Nódulos foram as manifestações clínicas mais freqüentes, apesar de lesões inflamatórias, ulceradas ou bolhosas também terem sido notadas.

O diagnóstico das lesões é firmado pelo exame microscópico convencional do tecido biopsiado. Os adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados, apresentam-se como formações glandulares de células tumorais. A lesão primária geralmente não pode ser identificada somente pelo exame histológico. Entretanto, há alguns padrões sugestivos de sítios específicos, como por exemplo a presença de células em anel de sinete, sugerindo metástase de adenocarcinoma gástrico e formações papilíferas sugestivas de neoplasias originárias de ovário.

Os exames de imunoperoxidase e microscopia eletrônica são de valor limitado na identificação da origem da maioria dos adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados. A coloração para PSA é exceção, uma vez que é relativamente específico para câncer da próstata e deve ser usado em homens com achados clínicos sugestivos. Da mesma maneira, imunoperoxidase positiva para receptores de estrogênio ou progesterona sugere câncer de mama em mulheres com adenocarcinoma metastático. Já o CK 20 sugere câncer primário colorretal. Ocasionalmente, colorações neuroendócrinas (cromogranina, sinatopsina) podem identificar a neoplasia. Existem colorações diversas, entretanto nenhuma se revelou tumor-específica, devendo ser usadas sempre em associação com todos os demais dados clínicos.

A busca exaustiva, muitas vezes onerosa, pela neoplasia primária é questionada na literatura, já que essa é raramente localizada e, na maioria das vezes não muda a evolução da doença em curso. LEVINE et al.<sup>(8)</sup> estimaram que pesquisa profunda aumentaria a sobrevivência de 11% a 11,5% no final de 1 ano, a um custo de 2 a 8 milhões de dólares para grupo de 1000 pacientes.

HAMMAR<sup>(3)</sup> reportou que exames anatomopatológicos são os mais específicos e menos onerosos na determinação da origem das neoplasias metastáticas e devem ser realizados antes de investigações radiológicas e intervenções cirúrgicas. Poucos autores sugerem benefício em relação a opções terapêuticas após a descoberta do diagnóstico específico<sup>(3, 5, 13)</sup>. Apesar de outros autores se depararem com situações em que não há terapia efetiva para o tumor, há de se considerar o desejo por parte do paciente e sua família de identificar a fonte da neoplasia.

A avaliação clínica consiste na pesquisa de sinais ou sintomas suspeitos e estimativa da extensão da doença metastática, incluindo história e exame físico detalhados. Exames laboratoriais devem constar de hemograma, testes de função hepática, creatinina sérica e análise de urina. Radiografia simples de tórax deve ser realizada em todos os pacientes. Indivíduos do

sexo masculino devem ter nível de PSA sérico mensurado, enquanto que mamografia deve ser indicada para os de sexo feminino.

A tomografia de abdome identifica 10% a 35% dos sítios primários, além de acusar focos adicionais de doença metastática<sup>(4, 10)</sup>.

Exames de imagens extensivos para pacientes assintomáticos raramente são úteis, além de serem dispendiosos e gerarem confusões ou resultados falso-positivos.

Há poucos relatos na literatura médica a respeito do papel da tomografia por emissão de prótons. Pequena série identificou 7 lesões primárias em 29 casos (24%)<sup>(6)</sup>.

Os marcadores séricos tumorais CEA, CA15-3, CA19-9, CA 242, CA125, BHCg, alfa-fetoproteína mostraram-se úteis, principalmente em termos de prognóstico e acompanhamento da resposta à terapia<sup>(2)</sup>.

Apesar do desenvolvimento da quimioterapia nos últimos 5 anos, o prognóstico desses pacientes é desfavorável, com sobrevida média de 3 a 4 meses. Com relação ao tratamento, os pacientes podem ser divididos em subgrupos clinicamente definidos para receber terapias específicas. Exemplo deste subgrupo seria o de mulheres com carcinomatose peritoneal. Essas pacientes costumam ter índices séricos elevados de CA 125, o exame histológico é semelhante ao de carcinoma de ovário e a doença extra-

peritoneal é rara. A citorredução seguida de quimioterapia gera sobrevida média de 18 meses<sup>(7,14)</sup>. Outros subgrupos específicos seriam de mulheres com metástases linfonodais axilares (sugerindo neoplasia primária de mama não identificada) e homens com possível adenocarcinoma de próstata. Porém, quase 90% dos pacientes não se encaixam em nenhum desses subgrupos, sendo reservada a eles a quimioterapia empírica. No passado, diversos esquemas quimioterápicos propostos produziram taxas de baixas resposta e sobrevida a longo prazo<sup>(17)</sup>. O único agente isolado estudado adequadamente foi o 5-fluorouracil (5-FU), com taxas de resposta oscilando entre 0% e 16%<sup>(11, 15)</sup>. O regime FAM (5-FU, doxorrubicina, mitomicina C) e outras variações têm sido usados com frequência, apresentando taxas de resposta variadas entre 8% e 39% (média 20%)<sup>(2)</sup>. Alguns estudos mais encorajadores atuais, ainda em fase II, prometem avanços com a utilização de novos agentes quimioterápicos.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Viviane Rawet, ao Dr. Belchor Fontes e ao Prof. Dr. Renato Sergio Poggetti pela colaboração na apresentação deste caso.

Nahas CSR, Meniconi MTM, Birolini D. Metastatic cutaneous adenocarcinoma of unknown primary site. Case report. *Arq Gastroenterol* 2004;41(2):129-31.

**ABSTRACT - Background** - Metastases may be the first manifestation of adenocarcinoma. Up to 60% are cutaneous and present in advanced stage neoplasms. Research for the primary site is costly and requires endoscopy, imaging and immunohistochemical exams. The primary site becomes obvious in only 15% to 20% of live patients and is detected mainly at autopsy. **Aim** - To report a case of metastatic cutaneous moderately differentiated adenocarcinoma of unknown primary site, located in the lower left abdomen. **Results** - The lesion was surgically resected. Primary site was not found by any imaging or endoscopy exams. The immunohistochemistry was negative for CEA, CK20, PSA and positive for CK7. Based on these exams, prostate and colorectal cancer were excluded. The pancreas and biliary tract were considered as the probable primary site. **Conclusion** - The research for the primary site still is difficult, expensive and is not effective to the treatment of metastatic adenocarcinomas.

**HEADINGS** - Metastatic adenocarcinoma. Skin metastases. Unknown primary site.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hainsworth JD, Greco FA. Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2537.
- Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1995;329:257-63.
- Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 1998;29:1393-402.
- Karsell PR, Shetty PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982;248:340.
- Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH. Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site: natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med* 1987;62:143-61.
- Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Kooops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Detection of unknown occult primary tumor using positron emission of cancer tomography. *Cancer* 1998;82:1160-6.
- Lele SB, Piver SJ, Mathara J. Peritoneal papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;31:315.
- Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ. Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. *Can Med Assoc J* 1985;133:977-87.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-36.
- McMillan JH, Levine E, Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown site. *Radiology* 1982;143:143.
- Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ. Treatment of patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* 1972;30:1469.
- Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4:53-7.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1991;332:494-500.
- Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE. Two sequential studies for primary peritoneal carcinoma: induction with weekly cisplatin followed by either cisplatin/ doxorubicin/ cyclophosphamide or paclitaxel/ cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997;67:141.
- Schildt RA, Kennedy PS, Chen TT. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1983;67:77.
- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987;39:119-21.
- Sporn JR, Greenberg BR. Empirical chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20:261.
- Veness MJ, Sullivan J. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of unknown primary. *Australas Radiol* 1998;42:225-8.

Recebido em 25/2/2002.  
Reapresentado em 28/10/2003.  
Aprovado em 28/11/2003.