Perfil dos pacientes com diagnóstico de câncer de sítio primário desconhecido em um centro terciário de atenção oncológica

Profile of patients with diagnosis of cancer of unknown primary site in a tertiary cancer center

Aline Lauda Freitas Chaves[1], Márcio Luiz Martins Júnior[2], Laísa Gabrielle Silva[2]

RESUMO

Introdução: O câncer de sítio primário desconhecido caracteriza-se pela presença de doença metastática ao diagnóstico, sem localização do tumor primário. **Objetivo:** Conhecer o perfil dos pacientes com diagnóstico de câncer de sítio primário desconhecido em um centro de oncologia terciário. **Material e método:** Estudo retrospectivo e descritivo no qual foram analisados os prontuários dos pacientes com câncer de sítio primário oculto entre 2002 e 2012. **Resultados:** Entre os 68 prontuários analisados observou-se que o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente (39,71%) seguido pelo carcinoma espinocelular (29,41%). Os sítios de metástases mais recorrentes foram a região cervical (38,23%), fígado (20,58%) e peritônio (16,71%). A imunohistoquímica foi realizada em 44,12%, os pacientes com acometimento cervical não se beneficiaram da elucidação diagnóstica por este meio, devido a falta de marcadores específicos para este sítio. Em relação ao tratamento, 60,29% dos pacientes foram submetidos a alguma modalidade terapêutica, sendo a quimioterapia a mais comum, onde a cisplatina foi o anti-neoplásico mais utilizado de forma isolada (11,76%) e o esquema etoposídeo e cisplatina mais realizado em combinação (7,35%). **Conclusão:**O estudo está em consonância com os dados da literatura sobre o perfil destes pacientes, entretanto, apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas esta síndrome ainda representa um desafio na prática oncológica.

UNITERMOS: Câncer de sítio primário desconhecido, Imunohistoquímica, Epidemiologia descritiva.

ABSTRACT

Introduction: *Cancer is characterized by the presence of metastatic disease at diagnosis, without location of the primary tumor.* ***Aim:*** *To know the profile of patients diagnosed with cancer of unknown primary site in a tertiary cancer center.* ***Methods:*** *A retrospective study in which the medical records of patients with cancer of unknown primary site were analyzed between 2002 and 2012.* ***Results:*** *From the 68 charts analyzed adenocarcinoma was found to be the most common histological type (39.71 %), followed by squamous-cell carcinoma (29.41%). The most frequent metastasis sites were the cervical region (38.23%), liver (20.58%) and peritoneum (16.71%). Immunohistochemistry was performed on 44.12%, patients with cervical involvement did not benefit from such diagnostic clarification due to lack of specific markers for this site. Regarding treatment, 60.29% of patients underwent some form of therapy, the most common being chemotherapy, where cisplatin was the most often antineoplastic used alone (11.76%) and etoposide plus cisplatin the most often used regimen used in combination (7.35%).* ***Conclusion:*** *The study is consistent with published data on the profile of these patients. Despite the advances in diagnostic techniques, however, this syndrome is still a challenge in oncology practice.*

KEYWORDS: *Cancer of unknown primary site, imunnohistochemistry, descriptive epidemiology.*

INTRODUÇÃO

O câncer de sítio primário desconhecido (CSPD) é uma síndrome clínica relativamente comum (1-6). Representa um grupo de tumores heterogêneos e distintos que têm em comum a presença de doença metastática de forma precoce, sem que nenhum sítio primário seja aparentemente diagnosticado no momento da manifestação (1,3,6,7).

[1] Oncologista Clínica. Mestrado em Ciências da Saúde.
[2] Acadêmico de Medicina.

A definição clínica de CSPD se refere aos pacientes que apresentam confirmação histológica de câncer metastático associado à falha na busca do sítio primário com a história clínica, o exame físico, hemograma completo, bioquímica sérica com marcadores tumorais, urinálise e sangue oculto nas fezes e a imuno-histoquímica com o uso de marcadores específicos. Além disso, para o diagnóstico, é necessário que haja insucesso também com o uso dos exames de imagem, como raio X de tórax, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, bem como mamografia, ressonância magnética e tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) (1,7,8).

A incidência desta síndrome varia, de acordo com a literatura, de 3 a 5% dos cânceres em ambos os sexos (1,3,7,8). Figura entre as dez doenças malignas mais comuns no mundo desenvolvido. Não há dados concisos em relação às estatísticas brasileiras. Devido à sua apresentação clínica variável assim como o prognóstico, algumas formas deste tumor são consideradas agressivas e culminam com o óbito, o que justifica esta síndrome ser a quarta causa mais comum de mortes por câncer no mundo (7-9).

O adenocarcinoma em mulheres com carcinomatose peritoneal tem, usualmente, origem em ovários. Mas também pode ocorrer em decorrência de tumores de mama e do trato gastrointestinal. Já em mulheres que têm acometimento linfonodal axilar metastático, deve-se suspeitar de adenocarcinoma de mama, e a biópsia desses linfonodos deve incluir a dosagem dos receptores de estrógeno e progesterona, para evidenciar o diagnóstico de câncer mamário. Em homens com metástase óssea, deve-se suspeitar de adenocarcinoma prostático, principalmente se estas forem blásticas, associadas a elevados valores séricos de PSA (antígeno prostático sérico). Já nos casos de metástase óssea lítica, deve-se pensar em pulmão, rim, cólon e tireoide (7,10).

Quanto ao carcinoma de células escamosas, o envolvimento linfonodal cervical deve ser avaliado de acordo com as cadeias linfonodais acometidas. Quando os linfonodos da cadeia superior e média do pescoço são acometidos, as regiões da cabeça e do pescoço devem ser suspeitadas como sítio primário, tais como laringe, faringe e terço superior do esôfago. Já quando a cadeia linfonodal inferior for acometida, o câncer de pulmão deve ser suspeitado como sítio primário. Nos casos de metástase para linfonodos inguinais, a região genital e anorretal deve ser avaliada como fonte de sítio primário. Na mulher, vulva, vagina e colo uterino, e no homem, o pênis (7,10).

Com o advento de novas ferramentas diagnósticas, uma nova perspectiva surgiu para os pacientes com CSPD, entre elas o PET-CT e os avanços da imuno-histoquímica, principalmente com técnicas moleculares. Uma meta-análise mostrou que o PET é um método eficiente para a detecção de tumores primários que não foram detectados por outras modalidades imaginológicas, 41% dos casos, e sensível para a detecção de metástases previamente desconhecidas por outros meios. Ainda de acordo com este trabalho, este método de imagem alterou de forma significativa o manejo clínico em 34,7% dos pacientes com esta síndrome (11). A imuno-histoquímica, quando associada a outros exames complementares, como marcadores tumorais e exames de imagem, pode ajudar a identificar a origem do tumor. Em três grandes estudos de imuno-histoquímica, em que o tipo histológico metastático era conhecido, os achados não chegaram ao local de origem em apenas aproximadamente um terço dos casos. Além disso, as técnicas de expressões gênicas e moleculares têm sido desenvolvidas e aplicadas nesses casos para auxiliar de modo mais preciso a localização primária do tumor (12-14).

Este estudo tem o objetivo de conhecer o perfil dos pacientes com o diagnóstico de tumor de sítio primário desconhecido atendidos no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) da Fundação Geraldo Correia/Hospital São João de Deus, na cidade de Divinópolis, Minas Gerais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo através da análise de prontuários de pacientes diagnosticados com tumor de sítio primário desconhecido, entre os anos de 2002 e 2012, atendidos e tratados no CACON a partir de dados provenientes do Registro Hospitalar de Câncer (RHC), base local. A busca foi feita a partir da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), sob o código de neoplasia maligna, sem especificação de localização (C80).

Foram analisadas as seguintes variáveis:

Idade: refere-se à idade que o paciente recebeu o diagnóstico de CSPD.

Tipo histológico: refere-se à caracterização da morfologia do tumor por meio de exame microscópico; agrupados em adenocarcinomas, carcinomas e outros.

Sítios de metástases: locais onde tiveram as primeiras manifestações clínicas da doença.

Número de metástases: refere-se aos agrupamentos por número de sítios acometidos: 1, 2 e mais de 2 sítios.

Quimioterapia: refere-se ao tratamento realizado pelo paciente. Divididos em três categorias: se realizou ou não quimioterapia, os esquemas propostos e quantas linhas de quimioterapia realizou.

Imuno-histoquímica: refere-se à reação pela marcação de tipos específicos de proteínas expressas ou não pelo tumor. Divididos em duas categorias: se realizou ou não imuno-histoquímica e o perfil imuno-histoquímico.

Os dados foram coletados em formulários eletrônicos e calculadas as estatísticas pelo Microsoft Office Excel 2010. Os resultados foram expressos em tabelas com a finalidade de definir o perfil dos pacientes com neoplasia maligna de sítio primário oculto.

RESULTADOS

Foram analisados 68 prontuários, compreendidos entre as datas de 30/01/2002 e 10/02/2012, a partir da identificação pelo RHC.

A mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos, com idades variando entre 20 e 86 anos. Em relação ao sexo, 34 pacientes (50%) eram do sexo feminino e 34 pacientes (50%) eram do sexo masculino. Entre os homens, o estudo mostrou que a média de idade de acometimento foi aos 60 anos, sendo o carcinoma espinocelular o tipo histológico mais comum em 38,23%, e a região cervical sendo o sítio metastático mais frequente em 58,82%. Já as mulheres tiveram uma média de idade superior, 64,5 anos. O tipo histológico mais encontrado entre elas foi o adenocarcinoma em 47,05%, e o peritônio como sede de focos de metástases, em 23,52%.

Em relação ao tipo histológico, o adenocarcinoma foi o mais frequente, ocorrendo em 27 pacientes (39,71%). Também merece destaque a incidência de carcinoma espinocelular encontrado na população estudada, que perfaz 29,41%, 20 pacientes no total. Carcinoma sem especificação corresponde a 14,70% dos pacientes e 16,18% apresentam outros tipos histológicos. (Tabela 1)

A análise dos sítios de metástases mostrou que 38,2% dos pacientes manifestaram alterações iniciais em linfonodos cervicais, 20,5% no fígado, 16,2% no peritônio, 13,2% nos ossos e 14,7% no pulmão. (Tabela 2)

Dos 26 pacientes com metástase cervical, 57,6% apresentaram alguma forma histológica de carcinoma espinocelular. Já entre os pacientes com metástase hepática, 71,4% apresentaram adenocarcinoma como tipo histológico. (Tabela 3)

Foram levantados 16 sítios diferentes de manifestações metastáticas (Tabela 2), sendo apenas um sítio acometido (72,06%), dois sítios acometidos (19,12%) e mais de dois sítios acometidos (8,82%).

Em relação à análise da imuno-histoquímica (IHQ), 44,12% dos pacientes do presente estudo realizaram o estudo imuno-histoquímico e 55,88% não realizaram. A imuno-histoquímica conseguiu guiar o tratamento, mostrando os prováveis sítios de origem tumoral em 19 pacientes, correspondendo a 63,33%, dos pacientes que realizaram este exame.

Ao analisar a imuno-histoquímica pelos tipos histológicos, temos no subgrupo dos adenocarcinomas uma predominância de citoqueratinas positivas, principalmente CK7 (70%), CK AE1/AE3 (40%), CK34βE12 (30%) e CK20 (20%). Já para o subgrupo de carcinomas espinocelulares, marcadores como CK34βE12, p63, antígeno de membrana epitelial e CK5/CK6 foram positivos em, respectivamente, 62,5%, 50%, 50% e 37,5% dos pacientes que tiveram o estudo patológico. E, por fim, no caso do subgrupo dos carcinomas sem especificação, houve positividade de algumas citoqueratinas. Dentre elas, merecem destaque a CK7(83,3%) e a CK34βE12 (33,3%) e também da vimentina em 50% dos casos analisados. (Tabela 4)

No que concerne ao tratamento, foram realizadas quimioterapias e/ou radioterapia. Esta última realizada principalmente em pacientes com doença em região cervical e óssea. Em relação à quimioterapia, 60,29% dos pacientes foram submetidos a essa modalidade terapêutica, ao passo que 39,71% não utilizaram este tratamento. Além disso, pôde ser visto que 14,71% dos pacientes fizeram uso de mais de uma linha de quimioterapia e, em 45,59%, foi administrada apenas uma linha.

Os esquemas quimioterápicos foram utilizados de modo isolado e de forma combinada. No que diz respeito

Tabela 1 – Tipos histológicos.

Tipo Histológico	Número de Pacientes (%)
Adenocarcinoma	27 (39,71%)
Carcinoma espinocelular	20 (29,41%)
Carcinoma sem especificação	10 (14,70%)
Outros	11 (16,18%)

Tabela 2 – Sítios de metástases.

Sítios de Metástases	Número de Pacientes (%)		
	Homens	Mulheres	Total
Região cervical	20 (58,82%)	6 (17,64%)	26 (38,23%)
Fígado	8 (23,52%)	6 (17,64%)	14 (20,58%)
Peritônio	3 (8,82%)	8 (23,52%)	11(16,17%)
Ossos	5 (14,70%)	4 (11,76%)	9 (13,23%)
Pulmão	3 (8,82%)	7 (20,58%)	10 (14,70%)
Outros sítios	8 (23,52%)	11 (32,35%)	19 (27,94%)

Tabela 4 – Imuno-histoquímica por tipo histológico.

Tipo Histológico/ Padrão Imuno-histoquímico	CK7	CK20	CKAE1/AE3	CK34βE12	CK5/CK6	CDx2	P63	Vimentina	Antígeno Epitelial de Membrana
Adenocarcinoma	70%	20%	40%	30%	0	20%	0	20%	0
Carcinoma espinocelular	12,5%	0	37,5%	62,5%	37,5%	0	50%	12,5%	50%
Carcinoma sem especificação	83,3%	16,7%	16,7%	33,3%	16,7%	0	0	50%	0
Outros	40%	20%	40%	60%	20%	0	60%	20%	0

Tabela 3 – Sítios de metástase por tipos histológicos.

Sítio de Metástase/ Tipo Histológico	Adenocarcinoma	Carcinoma Espinocelular	Carcinoma Sem especificação	Outros
Região Cervical	4	15	3	4
Fígado	10	1	1	2
Peritônio	7	1	3	0
Ossos	4	0	2	3
Pulmão	3	4	2	1
Outros	9	5	3	2

Tabela 5 – Quimioterápicos usados.

Quimioterápico isolado	Número de Pacientes (%)
Cisplatina	8 (11,76%)
5-fluorouracil	4 (5,88%)
Adriamicina	3 (4,41%)
Gencitabina	3 (4,41%)
Paclitaxel	2 (2,94%)
Capecitabina	2 (2,94%)
Outros	8 (11,76%)
Esquema combinado	
Etoposídeo/cisplatina	5 (7,35%
Carboplatina/paclitaxel	4 (5,88%)
Ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracil	3 (4,41%)
5-fluorouracil/cisplatina	2 (2,94%)
Cisplatina/paclitaxel	2 (2,94%)
Outros	10 (14,71%)

aos antineoplásicos, a cisplatina foi a droga mais frequentemente utilizada isoladamente, em 11,76% dos pacientes; em segundo lugar, ficou o 5-fluoruracil, usado em 5,88% dos pacientes. Além destes fármacos, outros foram empregados pelos pacientes analisados, conforme mostra a Tabela 5. Já nos esquemas combinados, o uso da combinação de etoposídeo e cisplatina foi o mais utilizado em 7,35% dos pacientes. Além disso, observou-se o uso de mais outros esquemas visualizados na Tabela 5.

DISCUSSÃO

Os pacientes com o diagnóstico de câncer de sítio primário desconhecido têm sido cada vez mais estudados pelos oncologistas por ser uma síndrome que apresenta uma diversidade clínica e histopatológica (1,3,6,7). Os diversos estudos sobre o assunto apresentam divergência de mediana de idade, oscilando entre 51 e 74 anos (2,15). Nosso estudo apresentou uma mediana de idade de 63 anos, o que está dentro da faixa apresentada pela literatura médica, assim como a frequência da distribuição de gêneros, variando em torno de 50% para cada sexo (2,3,15,16).

Em relação à histologia, os estudos mostram que o adenocarcinoma é o tipo histopatológico de maior frequência, com uma faixa de variabilidade entre 38 e 72,7% (2,3,5,15-17). No presente estudo, 39,71% dos pacientes tiveram diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma, o que endossa os resultados, mostrando a maior ocorrência deste padrão.

Os resultados também evidenciaram que os principais sítios de metástases dos pacientes do presente estudo são linfonodos cervicais, fígado, peritônio, ossos e pulmão, correspondendo, respectivamente, a 38,23%, 20,58%, 16,17%, 13,23% e 14,70%. Ao comparar estas estatísticas com as mundiais, encontramos concordância de sítios metastáticos, principalmente fígado, ossos e pulmão, perfazendo números que variam de 19 a 71% para fígado, 3 a 38,9% para ossos e 17 a 58% para pulmão (2,5,6,16,17).

Já em relação ao número de sítios metastáticos apresentados pelos pacientes diagnosticados com câncer de sítio primário desconhecido, nosso estudo difere dos dados da literatura médica mundial, principalmente no que tange à apresentação de apenas um sítio. Os dados internacionais mostram uma variação entre 17 e 56% dos pacientes com apenas um local acometido. Entretanto, na amostra estudada este número representa 72,06%, fato que pode ser explicado pela não disponibilidade de métodos de imagem mais acurados, bem como tumores metastáticos assintomáticos, o que pode justificar a alta prevalência de apenas um sítio, contradizendo os artigos em que predomina a presença de mais de dois sítios. As estatísticas mostram uma oscilação de 20 a 54% para acometimentos múltiplos simultâneos ao diagnóstico (2,6,15-17). Na população analisada, este número é de apenas 8,86%, sendo inferior às estatísticas globais.

O estudo anatomopatólogico, principalmente com o advento da imuno-histoquímica, ao lado dos exames de imagens são parâmetros que os oncologistas lançam mão para instituir a melhor terapêutica para os pacientes que apresentam o CSPD (7). No presente estudo, 44,12% dos pacientes tiveram a análise imuno-histológica, a fim de determinar os prováveis sítios primários. Destes, 63,33% obtiveram o tratamento guiado pela definição dos marcadores estabelecendo o sítio primário.

Pavlidis e colaboradores dividem o painel imuno-histoquímico em três passos. O primeiro passo detecta amplos tipos de tumores como carcinoma, melanoma e sarcoma,

expressando, respectivamente, CK AE1/3, S100, HMB45 e vimentina. Já o segundo passo detecta subtipos de carcinoma, dentre eles o adenocarcinoma (CK7/20 e antígeno prostático sérico-PSA), o carcinoma de células renais (Renal Cell Carcinoma e CD10), carcinoma de tireoide (fator de transcrição de tireoide1-TTF-1 e tireoglobulina), carcinoma neuroendócrino (cromogramina e sinaptofisina) e carcinoma espinocelular (CK5/6 e p63). E, por último, o terceiro passo detecta a origem de um tumor identificado previamente como adenocarcinoma, sendo os principais sítios pesquisados: próstata (PSA), pulmão (TTF-1), mama (mamaglobulina e *gross cystic disease fluid protein*- GCDFP-15, receptor de estrógeno e receptor de progesterona), colón (CDx2, CK20), pâncreas e vias biliares (CDx2, CK20 e CK7) e ovário (receptor de estrógeno e antígeno carboidrato 125 -CA125) (7,8). Além disso, novas ferramentas têm sido desenvolvidas no intuito de auxiliar a detecção do tumor primário, como o estudo do perfil molecular dos tumores destes pacientes por meio de técnicas de micro-RNA (ácido ribonucleico) e estudos de análises genéticas e do DNA (ácido desoxirribonucleico) (18,19).

No presente estudo, 55,88% dos pacientes não realizaram imuno-histoquímica (IHQ), ferramenta que ajuda substancialmente na classificação do sítio primário do tumor em seu diagnóstico. A detecção do tumor primário em um CSPD continua sendo um desafio, e, para IHQ, melhorias incluindo abordagens mais padronizadas e novos painéis de marcadores são importantes para a maior utilização desta ferramenta. Existem dificuldades de diagnóstico quando nenhum marcador IHQ específico é positivo, quando IHQ é difícil de interpretar devido à insuficiência dos dados ou quando a IHQ resulta em conflito com a morfologia ou cenário clínico. Para o futuro, são necessários mais estudos sobre a eficiência e comparação de perfis moleculares e IHQ em CSPD (20,21).

Outro fator que influenciou a não realização de IHQ consiste no fato de ela, até recentemente, ajudar pouco nos pacientes com metástase de carcinoma espinocelular (CEC) em linfonodos cervicais, sítio mais frequente do nosso estudo. As metástases em linfonodos cervicais de sítios primários desconhecidos representam cerca de 3% a 9% de todas as lesões malignas de cabeça e pescoço, sendo o CEC o tipo mais comum. Estudos mostram que os adenocarcinomas possuem marcadores tumorais específicos, já os CECs não possuem marcadores IHQ úteis para determinar o sítio primário.[22]

Atualmente, um marcador que tem ajudado no caso de linfonodos cervicais metastáticos sem sítio primário definido é o p16, para os casos de tumores de cabeça e pescoço HPV (Papilomavírus humano) positivos. As citoqueratinas CK10 e CK19 são consideradas marcadores úteis, mas a superexpressão do p16 na IHQ mostra boa concordância com alto risco de HPV e pode ser usado como um marcador de primeira linha, adequado para triagem e com alto potencial de impacto na escolha do tratamento (4,5).

As evidências na literatura apontam que o tratamento de escolha para o câncer de sítio primário desconhecido depende do tipo histológico e da localização metastática (1,8). No corrente estudo, os tumores mais recorrentes foram o adenocarcinoma (39,71%) e o carcinoma espinocelular (29,41%). Entretanto, dos 68 pacientes incluídos, 60,29% realizaram tratamento com quimioterapia, e 39,71% não realizaram tratamento com antineoplásicos ou se submeteram somente à radioterapia, o que pode ser visto principalmente nos pacientes com metástases cervicais. Além disso, em 24,39% dos pacientes que realizaram quimioterapia, foi necessária mais de uma linha de tratamento. Os esquemas mais utilizados foram cisplatina (11,76%), etoposídeo/cisplatina (7,35%) e carboplatina/paclitaxel (5,88%). Além disso, vale ressaltar que, na presente análise, foi constatado o uso de medicamentos biológicos, no caso o bevacizumabe.

Estudos multicêntricos mostram uma gama de esquemas quimioterápicos para o manejo dos dois tipos histológicos mais frequentes na população analisada, sendo necessária a análise da toxicidade do uso de múltiplas drogas. Na conduta para o carcinoma espinocelular, a quimioterapia preconizada pelos grandes ensaios clínicos é à base de quimioirradiação, cujo antineoplásico principal é a platina (1,8). Isso corrobora os nossos resultados pelo alto uso deste quimioterápico pelos pacientes.

Para o adenocarcinoma, o esquema paclitaxel e carboplatina tem se mostrado eficaz, com respostas de 39% e uma sobrevida global de 10 a 15 meses, além de ter uma toxicidade tolerável. Outro estudo analisou a eficácia de gencitabina e carboplatina nestes pacientes, no qual houve uma resposta de 30,5% e uma sobrevida global de 7,8 meses (25,26).

CONCLUSÃO

O presente trabalho encontra-se em consonância com os dados encontrados na literatura no que concerne ao tipo histológico mais comum, o adenocarcinoma, selado pelos dados do painel imuno-histoquímico dos pacientes estudados. Além disso, mantém concordância com as principais linhas de tratamento para os tipos mais recorrentes de tumores de sítios primários ocultos, utilizando esquemas de quimioirradiação à base de platina para os casos de carcinoma espinocelular e paclitaxel/carboplatina para a maioria dos adenocarcinomas. Apesar dos avanços nas ferramentas diagnósticas e terapêuticas, o câncer de sítio primário desconhecido ainda é um desafio na prática oncológica.

REFERÊNCIAS

1. Pavlidis N, Briasoulis E. Cancer of unknown primary origin. Oncologist 1997; (2):142-52.
2. Greco FA, Burris HA 3rd, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000; (89):2655-60.
3. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously

treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer research network phase II trial. Cancer 2005; (104): 1992-7.
4. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. J Clin Oncol 2013; (2):217-23
5. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. Cancer 2010; (116): 2448-54.
6. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. Ann Oncol 2010; (21):303-7.
7. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012, (379):1428-35.
8. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004; (100):1257-61.
9. Hemminki K, Bevier M, Sundquist J, et al. Cancer of unknown primary(CUP): does cause of death and family history implicate hidden phenotypically changed primaries? Ann Oncol 2012; 10 (23): 2720-4.
10. Hainsworth JD, Greco FA. Unknown Primary Site. In: Holland JF, Frei III, E, editors. Cancer Medicine.7th.ed. Hamilton; BC Decker;2006.p,1904-13.
11. 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(2):292-9.
12. Monzon FA, Medeiros F, Lyons-Weiler M, et al. Identification of tissue of origin in carcinoma of unknown primary with a microarray-based gene expression test. Diagn Pathol 2010;5:3.
13. 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; (10):3766-72 .
14. Park SY, Kim BH, Kim JH, et al. Panels of immunohistochemical marker shelp determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 2007; (10):1561-7.
15. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlonitib in the fisrt-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. Oncologist 2009; (14): 1189-97.
16. MØller AKH, Pedersen KD, Gothelf A, et al. Paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in treatment of carcinomas of unknown primary site, a phase II study. Acta Oncol 2010; (49): 423-30.
17. Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site: results of an italian multicenter, randomized, phase II study. Cancer 2006; (107):2889-905.
18. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, et al. A second-generation microRNA-based assay for diagnostic tumor tissue origin. Oncologist 2012, (17):801-12.
19. Nystrom JS, Hornberger JC, Varadhachary GR, et al. Clinical utility of gene expression profiling for tumor site origin in patients with metastatic or poorly differentiated cancer: impact on diagnosis, treatment, and survival. Oncotarget 2012, 6(3): 620-8.
20. Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary:from immunohistochemistry to molecular profiling. Ann Oncol 2012; (10):271-7.
21. Monzon FA, Medeiros F, Lyons-Weiler M, et al. Identification of tissue of origin in carcinoma ofunknown primary with a microarray-based geneexpression test. DiagnPathol 2010; (13):5:3.
22. Park JM, Jung CK, Choi YJ, et al. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma.Hum Pathol 2010; 41(3):431-7.
23. Thomas J, Primeaux T. Is p16 immunohistochemistry a more cost-effective method for identification of human papilloma virus-associated head and neck squamous cell carcinoma? Ann DiagnPathol 2012; 16(2):91-9.
24. Mirghani H, Amen F, Moreau F, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: What the clinician should know. Oral Oncol. 2014; 50(1):1-9.
25. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcbinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann of Oncology 2000; (11):211-5.
26. Pittman KB, Olver IN, Koczwara B, et al. Gemcitabine and carboplatin in carcinoma of unknown primary site: a phase 2 Adelaide Cancer Trials and Education Collaborative study. Br J Cancer 2006; (95):1309-13.

✉ Endereço para correspondência
Aline Lauda Freitas Chaves
Rua 23 de novembro, 776
35.500-249 – Divinópolis, MG – Brasil
☎ (37) 3229-7600
marcioluizmartins@hotmail.com
Recebido: 23/6/2015 – Aprovado: 20/8/2015