

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

Redakcja:

Maria Litwiniuk, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

**Maria Litwiniuk, Maciej Krzakowski, Krzysztof Bujko,
Krzysztof Herman, Wojciech Olszewski, Jakub Pałucki,
Lucjan S. Wyrwicz, Wojciech Zegarski**

Aktualizacja na dzień 03.12.2014

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

| | |
|--|-----|
| Ogólna charakterystyka i epidemiologia | 485 |
| Patomorfologia..... | 485 |
| Diagnostyka..... | 488 |
| Leczenie..... | 489 |
| Leczenie miejscowe..... | 489 |
| Leczenie systemowe | 492 |

Ogólna charakterystyka i epidemiologia

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych. Lepsze rokowanie dotyczy chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pojedynczym przerzutem lub ograniczonym zasięgiem choroby, wolnym wzrostem nowotworu, prawidłową lub miernie podwyższoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz rozpoznaniem niektórych typów histologicznych [niskozróżnicowany rak śródpiersia lub przestrzeni zaotrzewnowej, rak płaskonabłonkowy w szczylnych lub pachowych węzłach chłonnych, gruczolakorak w pachowych węzłach chłonnych u kobiet, gruczolakorak brodawkowaty jamy otrzewnej u kobiet, niskozróżnicowany nowotwór neuroendokryny, gruczolakorak u mężczyzn z osteoblastycznymi przerzutami w kościach i podwyższonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*)].

Patomorfologia

U chorych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym najważniejsze jest ustalenie możliwie dokładnego rozpoznania histologicznego, co niejednokrotnie wymaga pobrania dodatkowego materiału (np. w powtórnej biopsji aspiracyjnej lub biopsji wycinającej). Podstawową kwestią jest odróżnienie nowotworów pochodzenia nabłonkowego od nienabłonkowych (np. przerzut czerniaka z pierwotnej zmiany o nieustalonym umiejscowieniu lub chłoniak), a w przypadku nowotworów nabłonkowych ważne jest określenie ich typu histologicznego.

Zasadnicze znaczenie ma badanie w mikroskopie świetlnym. Obraz histologiczny ocenianego materiału jest niekiedy charakterystyczny, co istotnie ogranicza zakres różnicowania lub pozwala określić pierwotne umiejscowienie nowotworu (np. przerzut jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego). W przypadku znacznej części nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stwierdza się wysoki stopień złośliwości histologicznej i niski stopień zróżnicowania (G3) lub brak zróżnicowania (G4), co uzasadnia zastosowanie dodatkowych metod specjalnych:

- badania histochemiczne — różnicowanie przez wykrycie charakterystycznych produktów komórek (np. śluzu, tłuszczów, kolagenu) lub wykrywanie charakterystycznych cech naciekania nowotworowego przez typowe wzory barwienia (np. rak, chłoniak lub mięsak);

Tabela 1. Interpretacja reakcji barwnej w ustaleniu lokalizacji pierwotnej nowotworu o nieznanym umiejscowieniu przy użyciu CK7 i CK20 (trzeci etap — wybrane przykłady)

| CK7+ CK20+ | CK7+ CK20- | CK7- CK20+ | CK7- CK20- |
|--|---|----------------------------------|--|
| Rak urotelialny Rak śluzowy jajnika Rak gruczołowy trzustki Rak dróg żółciowych | Rak gruczołowy płuca Rak piersi Rak tarczycy Rak endometrium Rak szyjki macicy Rak dróg żółciowych Rak trzustki | Rak jelita grubego Rak Merkla | Rak wątrobowokomórkowy Rak nerki Rak gruczołu krokowego Rak płaskonabłonkowy i drobnokomórkowy płuca Raki głowy i szyi |

- badania immunocytochemiczne lub immunohistochemiczne — podstawowe metody stosowane w diagnostyce nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym przy wykorzystaniu przeciwciał (większość cechuje się niecałkowitą czułością i swoistością — możliwość identyfikacji pierwotnego umiejscowienia nowotworu wynosi poniżej 50%);
- badania metodami biologii molekularnej — stosowane rzadko z powodu ograniczonej dostępności i niepotwierdzonej prospektywnie wartości (wyniki badań retrospektywnych wskazują na wysoką wiarygodność oceny i możliwość identyfikacji nowotworu pierwotnego u ponad 75% chorych, a w jedynym opublikowanym badaniu prospektywnym wykazano nie tylko dużą przydatność metod molekularnych w diagnostyce, ale również poprawę wyników leczenia wynikającą z lepszego doboru sposobu postępowania).

Praktyką przyjętą w postępowaniu patomorfologicznym w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest kilkuetapowość diagnostyki. Pierwszy etap stanowi potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego i zakwalifikowanie do jednej z podstawowych grup (rak, chłoniak, mięsak, czerniak) oraz określenie typu lub podtypu histologicznego (np. rak płaskonabłonkowy, gruczołowy lub lity, rak neuroendokrynnny, rak zarodkowy), co jest zwykle możliwe przy użyciu mikroskopu świetlnego lub metod histochemicznych. Jeśli nie jest to możliwe, w drugim etapie stosuje się podstawowy panel przeciwciał (tzw. przeciwciał pierwszego rzutu): cytokeratyny o szerokim spektrum (Pan CK) dla raków, LCA dla chłoniaków, melan oraz HMB45 i MITF dla czerniaków, wimentyna dla mięsaków. W trzecim etapie precyzuje się tak zwany profil immunopatologiczny nowotworu (przede wszystkim — raki), w którym są używane najbardziej czułe swoiste przeciwciała dla poszukiwanych lokalizacji i typów nowotworów.

Istnieją algorytmy postępowania precyzujące kolejność stosowania przeciwciał, znaczenie poszczególnych wyników (dodatnich lub ujemnych) i wynikające z tego kolejne etapy barwień immunohistochemicznych (IHC). W Polsce najczęstszym schematem w różnicowaniu ogniska pierwotnego raka są dwie cytokeratyny — CK7 i CK20 (interpretację przedstawiono w tab. 1). Wybór przeciwciał w badaniach immunohistochemicznych powinien być uzależniony od charakterystyki kliniczno-patologicznej. Z drugiej strony, wyniki badań immunohistochemicznych mogą niekiedy uzasadniać wykonanie dodatkowych badań obrazowych. Obie sytuacje wskazują na potrzebę ścisłej współpracy między klinicystą i patomorfologiem.

W kolejnym etapie w celu doprecyzowania pierwotnej lokalizacji nowotworu proponuje się stosowanie przeciwciał wymienionych w tabeli 2.

Wieloletowe podejście ogranicza koszty jednoczesnego stosowania dużej liczby przeciwciał, ale jednocześnie wydłuża proces diagnostyczny (wykonanie każdego panelu zajmuje przynajmniej 1 dzień, a w praktyce 2–3 dni).

Tabela 2. Dodatkowe przeciwciała stosowane po interpretacji barwień CK7 i CK20 (czwarty etap)

| | |
|------------------------|------------------------|
| Rak urotelialny | URO III, THR, HMWCK |
| Rak piersi | GCDFP15, ER, PgR |
| Rak gruczołowy płuca | TTF1, surfaktant A i B |
| Rak tarczycy | TTF1 |
| Rak wątrobowokomórkowy | Hep Par-1, AFP |
| Rak gruczołu krokowego | PSA, PAP |
| Rak dróg żółciowych | CK19 |
| Rak jajnika | CA-125, WT |
| Międzybłonniak | Kalretynina |

URO III — uroplakina III; THR — trombomodulina; HMWCK — cytokeratyna o wysokim ciężarze molekularnym; GCDFP (*gross cystic disease fluid protein*) — białko płynu w torbielowatości; ER — receptor estrogenowy; PgR — receptor progesteronowy; TTF1 (*thyroid transcription factor 1*) — tarczycowy czynnik transkrypcji typu 1; PSA (*prostate specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; PAP (*prostatic acid phosphatase*) — kwaśna fosfataza sterczowa; WT (*Wilms tumor*) — gen guza Wilmsa; AFP — α -fetoproteina

Określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym może mieć znaczenie terapeutyczne i prognostyczne.

Najczęstsze typy histologiczne nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią raki:

- gruczołowe o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (ok. 50%);
- gruczołowe o niskim stopniu zróżnicowania (ok. 35%);
- płaskonabłonkowe (ok. 10%).

Pozostałe 5% to nowotwory nienabłonkowe (w tym nowotwory neuroendokrynne, chłoniaki, nowotwory zarodkowe, czerniaki i mięsaki).

W ustaleniu dokładnego rozpoznania pomocne są dodatkowe barwienia i patomorfologiczne metody diagnostyczne (np. dodatni wynik badania na obecność tyreoglobuliny wskazuje na raka tarczycy, badania immunohistochemiczne pozwalają na różnicowanie raka niezróżnicowanego i chłoniaka, stwierdzenie cech neuroendokrynności wskazuje na możliwość nowotworu z układu wydzielania wewnętrznego, obecność hormonalnych receptorów steroidowych sugeruje raka piersi). Interpretacja badań IHC wymaga dokładnej znajomości obrazu histologicznego, jak też cech biologicznych poszczególnych nowotworów. Na przykład, nie wszystkie raki piersi wykazują ekspresję receptorów steroidowych (dotyczy ona ok. 70% przypadków), z kolei receptory te mogą być obecne również w innych nowotworach (np. w raku tarczycy, raku błony śluzowej macicy). Często stosowany panel dwóch cytokeratyn (CK 7/CK 20) wskazuje najbardziej prawdopodobne umiejscowienie ogniska pierwotnego w przypadku przerzutu gruczolakoraka (np. układ pokarmowy, układ moczowy, gruczoł piersiowy, płuco). Analogicznych możliwości diagnostycznych nie ma w przypadku przerzutów raka płaskonabłonkowego i najbardziej użyteczną metodą w poszukiwaniu ogniska pierwotnego jest ich dokładna lokalizacja. W ocenie IHC przerzutów raka płuca lub różnicowaniu ogniska pierwotnego i wtórnego bardzo pomocne jest stosowanie tarczycowego czynnika transkrypcji 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor 1*).

Wykonywanie badań IHC uzasadnia możliwość identyfikacji nowotworów, w których jest możliwe zastosowanie potencjalnie skutecznego leczenia (np. hormonoterapii w przypadku stwierdzenia ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych).

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym zakres badań wstępnych powinien obejmować:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie morfologii krwi z oceną wzoru odsetkowego;
- badanie stężenia elektrolitów oraz wskaźników czynności wątroby i nerek w surowicy;
- badanie aktywności LDH;
- badanie moczu;
- badanie stolca na obecność krwi utajonej;
- badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy;
- badanie endoskopowe w przypadku obecności swoistych narządowo objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Ocena pełnego zakresu powszechnie stosowanych surowicznych markerów nowotworowych nie powinna być stosowana u chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z powodu ograniczonej swoistości. W praktyce klinicznej użyteczne jest oznaczenie stężenia:

- podjednostki β ludzkiego hormonu gonadotropinowego (β -HCG) i α -fetoproteiny (AFP) u mężczyzn z niezróżnicowanymi nowotworami w węzłach chłonnych śródpiersia lub śródbrzusza;
- PSA u mężczyzn z przerzutami gruczolakoraka w kościach;
- AFP u chorych z przerzutami w wątrobie;
- CA-125 u kobiet z gruczolakorakiem jamy otrzewnej;
- CA-15.3 u kobiet z gruczolakorakiem w pachowych węzłach chłonnych.

Zakres szczegółowych badań należy uzależnić od wyniku rutynowych oraz, ewentualnie, dodatkowych badań patomorfologicznych, a także od umiejscowienia przerzutów i klinicznego obrazu choroby. W ramach diagnostyki nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym bezwzględnie konieczna jest ścisła współpraca patologa i klinicysty. Schematyczne przeprowadzanie wszystkich możliwych do wykonania badań nie jest właściwym postępowaniem ze względu na stosunkowo małą wydolność wielu metod diagnostycznych w odniesieniu do nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, a także z powodu braku możliwości zastosowania skutecznego leczenia wielu z nich. Istotne jest, że naturalny przebieg wielu nowotworów uogólnionych w sytuacji znanego lub nieznanego umiejscowienia ogniska pierwotnego w chwili rozpoznania choroby może zasadniczo się różnić i nie zawsze brak identyfikacji zmiany pierwotnej przesądza o gorszym rokowaniu. Prowadzenie szczegółowej diagnostyki w kierunku określenia ogniska pierwotnego jest niewątpliwie wartościowe, jeżeli w wyniku postępowania możliwe jest uzyskanie wyleczenia lub długotrwałego przeżycia (chłoniaki, nowotwory zarodkowe, rak tarczycy, rak jajnika, rak piersi). Wykonanie niektórych badań szczegółowych może być uzasadnione możliwością zastosowania skutecznej terapii paliatywnej (np. leczenia chirurgicznego lub napromieniania w przypadku stwierdzenia zagrażającego złamania w radiografii kości).

Czułość mammografii (MMG) w przypadku wystąpienia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych u kobiet jest niewielka; bardziej wartościowym badaniem w celu wykrycia zmiany pierwotnej jest wówczas badanie rezonansu magnetycznego (MR) piersi.

Wykonywanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z badaniem KT (PET-KT) jest szczególnie uzasadnione u chorych z przerzutami w szczylnych węzłach chłonnych i w celu poszukiwania pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej oraz u chorych z pojedynczymi przerzutami. Wartość badania PET-KT w diagnostyce zmian poniżej przepony jest ograniczona ze względu na dość wysoki odsetek wyników nieprawdziwie dodatnich oraz niewielkie gromadzenie znacznika w przypadku niektórych nowotworów o niskim wskaźniku wzrostu (np. rak gruczołu krokowego lub część nowotworów neuroendokrynnych). Nie wykazano istotnych korzyści związanych z wykonaniem badania PET-KT u chorych, których wcześniej poddano intensywnej diagnostyce z wykorzystaniem innych metod. Najbardziej wartościowe jest wykonywanie badania PET-KT w celu lokalizacji zmian o wielkości odpowiedniej dla przeprowadzenia biopsji w celu uzyskania właściwej objętości materiału do badania patomorfologicznego.

W niektórych sytuacjach może być pomocne wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej oraz okolic obwodowych węzłów chłonnych.

Wartość badań wskaźników molekularnych lub profilowania genetycznego jest nadal przedmiotem badań prospektywnych.

Zalecany zakres szczegółowych badań wykonywanych rutynowo w zależności od rozpoznania histologicznego i umiejscowienia przerzutów przedstawiono w tabeli 3.

Leczenie

Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (najczęściej w płucu i trzustce). W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej (tab. 4).

Leczenie miejscowe

Leczenie chirurgiczne można rozważyć w przypadku braku ustalenia umiejscowienia pierwotnego nowotworu i niewielkiego zasięgu przerzutów — jest szczególnie uzasadnione w przypadku izolowanych zmian w skórze i tkance podskórnej oraz obwodowych węzłach chłonnych, a także u chorych z pojedynczym przerzutem w wątrobie lub płucach. Wskazania i zakres resekcji zależą od typu histologicznego i wrażliwości nowotworu na chemioterapię (CTH) lub radioterapię (RTH) oraz ogólnego stanu sprawności. U większości chorych — ze względu na uogólniony charakter nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym — leczenie chirurgiczne może mieć cel jedynie paliatywny.

W przypadku zajęcia pojedynczych okolic (np. węzłów chłonnych pachowych lub pachwinowych) możliwe jest również, oprócz leczenia chirurgicznego, zastosowanie RTH. Metodę tę powinno się wykorzystywać w leczeniu paliatywnym (np. przy bólach w przebiegu przerzutów kostnych, w zespołach uciskowych w przebiegu przerzutów w węzłach chłonnych zaotrzewnowych lub śródpiersiu).

Tabela 3. Zakres szczegółowych badań diagnostycznych u chorych z przerzutami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

| Typ histologiczny | Umiejscowienie przerzutu | Badania diagnostyczne |
|----------------------------------|---|---|
| Rak gruczołowy | Węzły chłonne szyjne | — laryngoskopia |
| | | — KT twarzoczaszki i szyi |
| | Węzły chłonne nadobojczykowe | — KT szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | | — USG jąder — M < 65. rż. |
| | | — MMG i ER/PgR (MR) — K |
| | Węzły chłonne pachowe | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — MMG i ER/PgR — K (USG lub MR — zmiana podejrzana w MMG) |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | Śródpiersie | — bronchoskopia |
| | | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — β -HCG i AFP |
| | | — CA-125, badanie ginekologiczne — K |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | | — ER/PgR i MMG — K |
| | Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach lub płyn w jamie opłucnej) | — bronchoskopia |
| | | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — CA-125, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG — K |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | Jama otrzewnej | — CA-125, KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG — K |
| — badanie PR i PSA — M > 40. rż. | | |
| Węzły chłonne zaotrzewnowe | — CA-125, KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG — K | |
| | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. | |
| | — β -HCG i AFP, USG jąder, KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy — M < 65. rż. | |

→

Tabela 3. Zakres szczegółowych badań diagnostycznych u chorych z przerzutami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (cd.)

| | | |
|----------------------|------------------------------|--|
| | Węzły chłonne pachwinowe | — KT jamy brzusznej i miednicy |
| | | — CA-125, MMG, ER/PgR i badanie ginekologiczne — K |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | Wątroba | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — kolonoskopia |
| | | — AFP |
| | | — MMG i ER/PgR — K |
| | Kości | — scyntygrafia kości |
| | | — RTG kości (okolice bolesne i zmienione w scyntygrafii) |
| | | — MMG i ER/PgR — K |
| | | — badanie PR i PSA — M > 40. rż. |
| | Mózg | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — bronchoskopia |
| — MMG i ER/PgR — K | | |
| Rak płaskonabłonkowy | Węzły chłonne szyjne | — laryngoskopia |
| | | — KT twarzoczaszki i szyi |
| | | — bronchoskopia |
| | | — KT klatki piersiowej |
| | | — PET-KT regionu głowy i szyi oraz klatki piersiowej |
| | Węzły chłonne pachowe | — PET-KT klatki piersiowej |
| | | — bronchoskopia |
| | Węzły chłonne nadobojczykowe | — laryngoskopia |
| | | — KT twarzoczaszki i szyi |
| | | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — bronchoskopia |
| | Węzły chłonne pachwinowe | — PET-KT jamy brzusznej i miednicy |
| | | — badanie okolicy krocza i odbytu |
| | | — badanie ginekologiczne |
| | Kości | — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy |
| | | — bronchoskopia |
| — scyntygrafia kości | | |

→

Tabela 3. Zakres szczegółowych badań diagnostycznych u chorych z przerzutami o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (cd.)

| | | | |
|---------------------------------|---|--|--|
| | Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach lub płyn w jamie opłucnej) | — bronchoskopia — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy | |
| Rak z cechami neuroendokrynnymi | Węzły chłonne szyjne | — laryngoskopia — KT twarzoczaszki i szyi | |
| | | — KT klatki piersiowej — bronchoskopia | |
| | | Węzły chłonne nadobojczykowe | — bronchoskopia — KT klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy — scyntygrafia z oktreotydem |
| | | | Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach) |
| | Węzły chłonne pachowe | | |
| | | Wątroba | |
| | Kości | | — KT klatki piersiowej — bronchoskopia — scyntygrafia kości — RTG bolesnych okolic kości |

AFP — α -fetoproteina; β -hCG (*beta human chorionic gonadotropin*) — podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej; CA-125 (*cancer antigen 125*) — antygen raka typu 125; ER/PgR — receptor estrogenowy/progesteronowy; K — kobiety; KT — komputerowa tomografia; M — mężczyźni; MMG — mammografia; MR — magnetyczny rezonans; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; PR (*per rectum*) — badanie przezodbytnicze; PSA (*prostatic specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; RTG — radiografia; USG — ultrasonografia

Leczenie systemowe

Stosowanie CTH w przypadku rozpoznania nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). Warunkiem podejmowania terapii jest również możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi.

Raki gruczołowe o niskim zróżnicowaniu są bardziej wrażliwe na CTH (wskaźnik odpowiedzi ok. 50–60%) niż raki o zróżnicowaniu wysokim i średnim. Wyniki metaanalizy badań wskazują, że skuteczniejsze są schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel).

Chore z rozpoznaniem gruczolakoraka jamy otrzewnej bez patomorfologicznego potwierdzenia zajęcia jajnika powinny otrzymywać CTH złożoną z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i paklitakselu według schematów analogicznych do stosowanych w raku jaj-

Tabela 4. Zasady leczenia chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

| Typ histologiczny | Umiejscowienie przerzutu | Leczenie |
|---------------------------------|---|--|
| Rak gruczolowy | Węzły chłonne szyjne | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku głowy i szyi |
| | Węzły chłonne nadobojczykowe | LND/RTH |
| | Węzły chłonne pachowe | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku piersi |
| | | LND ± RTH (przerzuty — przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± CTH |
| | Śródpiersie | Postępowanie zgodne ze stosowanym w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka u osób < 40. rż. |
| | | Postępowanie zgodne ze stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuca lub w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka u osób > 40. rż. |
| | Guzki w płucach | Leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości — badania kliniczne) |
| | | Wycięcie w przypadku pojedynczego guzka |
| | Wysięk w jamie opłucnej | Leczenie miejscowe |
| | | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku piersi — ER/PgR (+) |
| | | Postępowanie zgodne ze stosowanym w guzkach płucnych |
| | Wysięk w jamie otrzewnej | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku jajnika — typ histologiczny jak w raku jajnika ± ± podwyższone stężenie CA-125 |
| | | Leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości — badania kliniczne) — inne sytuacje |
| | Węzły chłonne zaotrzewnowe | Postępowanie zgodne ze stosowanym w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka — typ histologiczny raka zarodkowego |
| Chirurgia ± RTH — inne sytuacje | | |
| Węzły chłonne pachwinowe | LND + RTH (przerzuty — przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± CTH | |
| Wątroba | Chirurgia ± CTH — zmiany możliwe do wycięcia (postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach nowotworowych do wątroby) | |
| | Zmiany niemożliwe do wycięcia lub obecność przeciwwskazań pozachirurgicznych ± CTH | |

→

Tabela 4. Zasady leczenia chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (cd.)

| | | |
|---------------------------------|--|--|
| | Mózg | Postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym |
| | Kości | Chirurgia i/lub RTH — pojedyncze zmiany bolesne lub zagrażające złamaniem kości podporowych |
| | | HTH — mnogie zmiany u chorych z ER/PgR (+) lub podwyższone stężenie PSA (M) |
| | | CTH — szczególne sytuacje |
| Rak płaskonabłonkowy | Węzły chłonne szyjne | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku głowy i szyi |
| | Węzły chłonne pachowe | LND ± RTH (przerzuty — przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± CTH |
| | Węzły chłonne nadobojczykowe | LND/RTH — zmiany jednostronne |
| | | Leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości — badania kliniczne) |
| | Śródpiersie | Postępowanie zgodne ze stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuca |
| | Mnogie guzki w płucach | Leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości — badania kliniczne) |
| | Pojedyncze guzki płucne | Wycięcie |
| | Wysięk w jamie opłucnej | Leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości — badania kliniczne) |
| | Węzły chłonne pachwinowe | LND ± RTH (przerzuty — przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± CTH |
| | Kości | Chirurgia i/lub RTH — pojedyncze zmiany bolesne lub zagrażające złamaniem kości podporowych |
| Mózg | Postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym | |
| Rak z cechami neuroendokrynnymi | Węzły chłonne szyjne | Postępowanie zgodne ze stosowanym w raku neuroendokrynnym głowy i szyi |
| | Węzły chłonne nadobojczykowe | Chirurgia i/lub RTH + CTH — zmiany jednostronne |
| | | CTH — zmiany obustronne |
| | Węzły chłonne pachowe | Chirurgia i/lub RTH + CTH — zmiany jednostronne |
| | | CTH — zmiany obustronne |
| | Śródpiersie | Chirurgia i/lub RTH + CTH — zmiany jednostronne |
| CTH — zmiany obustronne | | |

→

Tabela 4. Zasady leczenia chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (cd.)

| | | |
|--|-------------------------|--|
| | Mnogie guzki w płucach | Postępowanie zgodne ze stosowanym w drobno-komórkowym raku płuca |
| | Pojedyncze guzki płucne | Wycięcie |
| | Wątroba | Chirurgia — zmiany możliwe do wycięcia |
| | | CTH/leczenie regionalne lub leczenie paliatywne (farmakologiczne łagodzenie objawów hipersekcji) — zmiany niemożliwe do wycięcia |
| | Kości | CTH + RTH |
| | Mózg | Postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym |

CTH — chemioterapia; RTH — radioterapia; HTH — hormonoterapia; LND (*lymph node dissection*) — wycięcie węzłów chłonnych; K — kobiety; M — mężczyźni

nika [wskazane jest rozważenie skojarzenia CTH (w przypadku dostępności metody — CTH w warunkach hipertermii) z cytoredukcją chirurgiczną]. U około 30% chorych możliwe jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 16 miesięcy.

U chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zaleca się schematy z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu. W przypadku przerzutów w szyjnych węzłach chłonnych postępowanie powinno być identyczne do stosowanego w miejscowo zaawansowanym raku narządów głowy i szyi (kojarzenie CTH z leczeniem chirurgicznym i/lub napromienianiem obu stron szyi oraz wszystkich pięter gardła i krtani).

Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynnych powinna uwzględniać stopień zróżnicowania histologicznego. Raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobno-komórkowego raku płuca i stosować schematy CTH złożone z cisplatyny i etopozydu, które pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych). W przypadku raków neuroendokrynnych o wyższym stopniu zróżnicowania należy rozważyć podawanie analogów somatostatyny (konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych). Stosowanie CTH w hormonalnie czynnych nowotworach układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji i w zasadzie jest zalecane w przypadku braku możliwości opanowania objawów nowotworu za pomocą innych metod (np. analogi somatostatyny u chorych z ekspresją receptorów).

W przypadku nowotworów hormonozależnych najbardziej skuteczne jest stosowanie odpowiednich leków hormonalnych (wg wytycznych postępowania w raku piersi i raku gruczołu krokowego).

Nowotwory zarodkowe o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (tzw. zespół zarodkowego nowotworu o umiejscowieniu pozagonadnym — chorzy w młodym wieku z niezróżnicowanym nowotworem umiejscowionym zwykle w okolicy zaotrzewnowej lub śródpiersi i w części przypadków z nieprawidłowymi wartościami markerów surowiczych) cechują się wysoką chemiowrażliwością. Po zastosowaniu CTH z wykorzystaniem cisplatyny obiektywne odpowiedzi występują u 50–60% chorych, ale odległe wyniki leczenia są gorsze niż u cho-

rych na zarodkowe nowotwory jajnika lub jądra (mediana czasu przeżycia całkowitego — ok. 13 miesięcy). Charakterystyczną cechą jest bardzo częsty brak korelacji między obniżeniem stężenia markerów i rokowaniem.

W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie.

Zalecane piśmiennictwo

- Bender R.A., Erlander M.G. Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 38–43.
- Ciuline S. Prognostic factors in unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 60–64.
- Dennis J.L., Hvidsten T.R., Wit E.C. i wsp. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3766–3772.
- Fizazi K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 10): 177–180.
- Golfnopoulos V., Pentheroudakis G., Salanti G. i wsp. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35: 570–573.
- Greco F.A., Oien K., Erlander M. i wsp. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 298–304.
- Greco F.A., Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavourable prognostic factors. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 65–74.
- Greco F.A., Spigel D.R., Yardley D.A. i wsp. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010; 15: 500–506.
- Hainsworth J.D., Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 44–51.
- Hainsworth J.D., Rubin M.S., Spigel D.R. i wsp. 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 Sarah Cannon Research Institute. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 217–223.
- Oien K.A. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 8–37.
- Park S.Y., Yim B.H., Kim J.H. i wsp. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 1561–1567.
- Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta. Oncol.* 2007; 46: 592–601.
- Pavlidis N., Pentheroudakis G., Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin. Transl. Oncol.* 2009; 11: 340–348.
- Pentheroudakis G., Lazaridis G., Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary: a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 1–11.
- Seve P., Billotey C., Broussolle C. i wsp. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007; 109: 292–299.
- Spigel D.R., Hainsworth J.D., Greco F.A. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 52–59.
- Varadhachary G.R., Abbruzzese J.L., Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100: 1776–1785.
- Varadhachary G.R., Greco F.A. Overview of patient management and future directions in unknown primary carcinoma. *Semin. Oncol.* 2009; 36: 75–80.