

26. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BEZ URČENÍ LOKALIZACE (C80)

Jde o velice heterogenní skupinu metastatických nádorů, u kterých se v době diagnózy přes standardizovaný postup vyšetření nepodaří najít primární ložisko. Jedná se o 3–5 % všech malignit.

Podle histologického vyšetření jsou tyto nádory děleny na:

- Dobře a středně diferencovaný adenokarcinom (60 %),
- Špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (25 %),
- Skvamózní (spinocelulární) karcinom (5 %),
- Nediferencovaný nádor (5 %),
- Karcinomy s neuroendokrinní diferenciací (5 %).

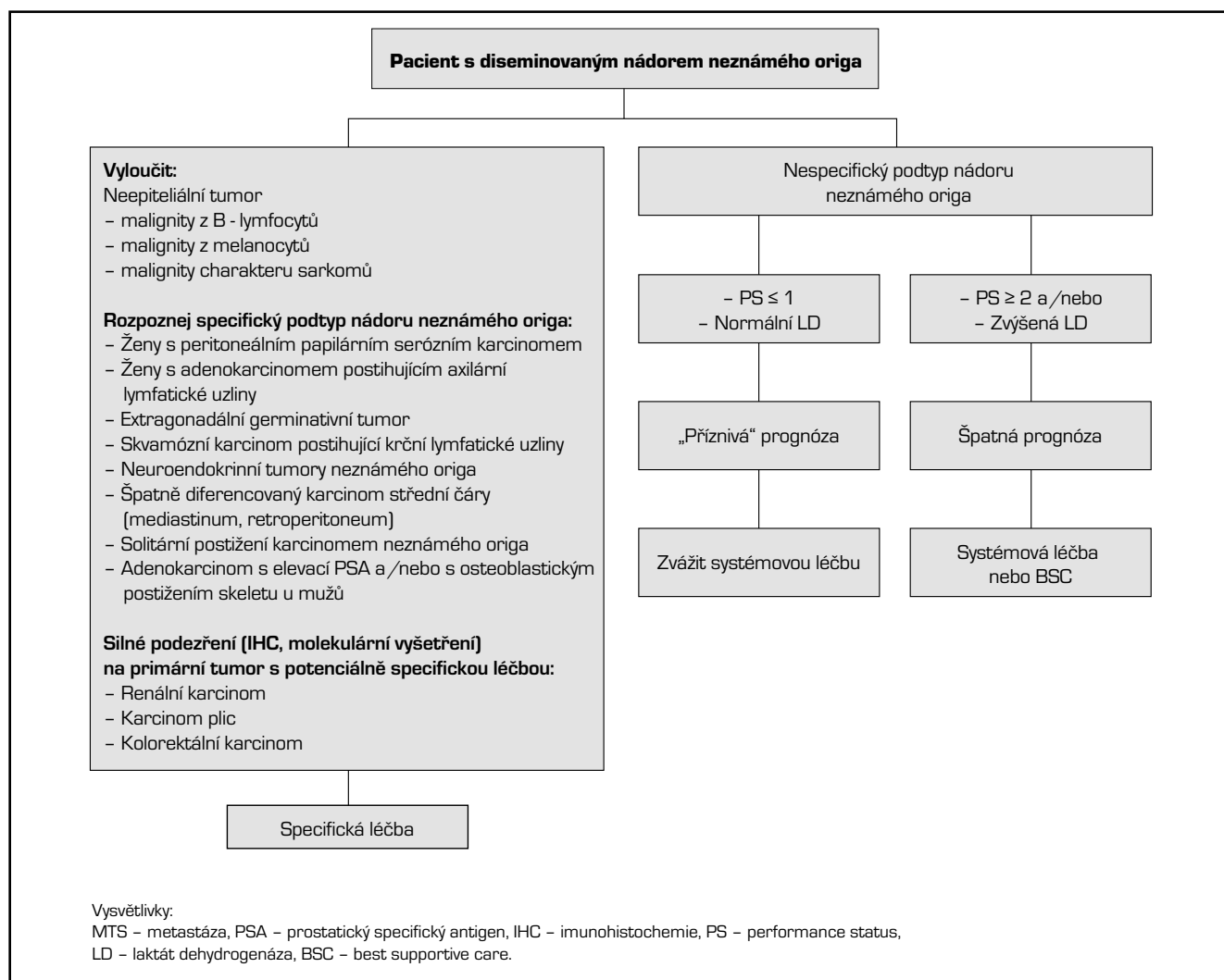
Je nutná spolupráce s patologem se snahou blíže určit možný původ tumoru. Je třeba vyloučit neepitelový původ nádoru (především kurabilní lymfom, dále sarkom, melanom) a jiná potenciálně kurabilní onemocnění, zejména extragonadální germcell tumory, karcinom štítné žlázy, hormonálně dependentní karcinom prsu u žen, karcinom prostaty u mužů a některá další, kde je známa specifická léčba.

Asi 25 % pacientů s předpokládaným nádorem neznámého origa mělo v minulosti nějakou předchozí malignitu. V těchto případech je vždy třeba zvážit relaps předchozího nádoru. V nejasných případech se doporučuje komparativní sekvenování tkáně z předchozí malignity a nového nádoru k identifikaci jakýchkoli klonálních vztahů, a tedy k potvrzení nebo vyvrácení nové diagnózy.

Prognóza pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa jako celku je nepříznivá. Histologicky převažují adenokarcinomy, 50 % pacientů má mnohočetné postižení. Je možné vyčlenit dvě skupiny nemocných na základě klinických a patologických kritérií (viz schéma 1).

1. **Příznivá prognóza** – 10–20 % pacientů, specifické podtypy onemocnění, jde o chemosenzitivní, potenciálně kurabilní onemocnění, vhodným multidisciplinárním přístupem je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u 30–60 % pacientů, medián celkového přežití je však horší než u diseminovaného onemocnění známého origa. Volba optimální léčebné strategie je pro dosažení dlouhodobého přežití zásadní.
2. **Nepříznivá prognóza** – většina pacientů, onemocnění je málo citlivé k podávané terapii a medián přežití je obecně zpravidla < 1 rok. I v rámci této skupiny je možné vyčlenit dvě odlišné podskupiny nemocných – skupinu s dobrým celkovým stavem (PS 0-1) a normální hodnotou laktátdehydrogenázy (LD), s očekávaným přežitím 1 rok a skupinu s PS ≥2 a/nebo zvýšenou LD. Je doporučována účast v klinických studiích, individuálně empirická systémová léčba nebo léčba symptomatická.

Schéma 1: Léčba pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa. Podle Fizazi et al. Annals of Oncology, 2015.



Postup by měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, systémová léčba (hormonoterapie, chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba v indikovaných případech) a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace aj.), psychosociální podpora. Systémovou léčbou chceme u těchto nemocných dosáhnout prodloužení přežití a zmírnění symptomů onemocnění. Léčbu volíme podle histologického typu onemocnění, očekávaného benefitu pro pacienta a profilu nežádoucích účinků dané kombinace. Pokud je dostupná vhodná klinická studie, měla by být pacientům nabídnuta.

Vzhledem k potenciálním možnostem léčby pomocí cílených terapií nebo imunoterapie by mělo být sekvenování nové generace (NGS-next generation sequencing) prováděno rutinně pomocí panelu pokrývajícího relevantní molekulární cíle. Kromě NGS by měla být provedena analýza stavu mikrosatelitní nestability (MSI). Testování nádorové mutační zátěže (TMB) a exprese PD-L1 by mělo být zváženo.

Data z randomizovaných studií k posouzení klinické užitečnosti léčebných přístupů založených na NGS ukazují klinický benefit NGS. Užití těchto technik by ale mělo být stále zvažováno s ohledem na klinický stav pacienta, komorbiditu a prognózu, nejlépe cestou Molecular tumor boardu s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního nemocného.

Léčba jednotlivých klinických variant postižení adenokarcinomem, spinocelulárním karcinomem a neuroendokrinním nádorem neznámého origa je uvedena v následujícím přehledu.

Adenokarcinom nebo karcinom blíže nespecifikovaný (anaplastický/nediferencovaný epiteliální nádor)

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi cisplatiny nebo kombinovaná chemo-radioterapie). Tkáň nádoru by měla být testována na expresi p16 a v případě positivity na stav lidského papilomaviru (HPV). U pacientů s relapsem onemocnění nebo vzdálenými metastázami je doporučeno vyšetřit expresi PD-L1 a stanovit stav viru Epstein-Barrové (EBV).
- Supraklavikulární (unilaterální nebo bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.
- Axily
 - a. Ženy – léčit jako karcinom prsu (axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvantní chemoterapie/hormonoterapie),
 - b. Muži – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.
- Mediastinum
 - a. < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory,
 - b. 40–50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem,
 - c. ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- Plicní ložiska – chirurgická resekce, pokud jsou resekabilní, neresekabilní – chemoterapie, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů.
- Pleurální výpotek – lokální léčba, při ER+/PR+ léčba pro karcinom prsu, ostatní případy – chemoterapie, léčba symptomů.
- Peritoneum, ascites – histologie konzistentní s ovariálním karcinomem (serózní papilární adenokarcinom), negativní pro primární tumor jater – léčit jako ovariální karcinom (chirurgický debulking + chemoterapie taxan/platina), ostatní – chemoterapie, léčba symptomů. Při izolované peritoneální karcinomatóze je možno indikovat cytoredukční operaci ± hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC). Je doporučeno genetické testování mutace BRCA 1 a 2, v případě positivity PARP inhibitor.
- Retroperitoneální masa – histologie konzistentní s germinativním tumorem – léčit jako germinativní tumor vysokého rizika (muži) nebo germinativní nádor dle protokolu pro ovariální nádory (ženy), negerminativní nádor chirurgie ± radioterapie, chemoterapie pro selektované pacienty.
- Tříselné uzliny – jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie.
- Játra – resekabilní – chirurgická resekce ± chemoterapie, neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění a/nebo lokoregionální léčba.
- Kostí – izolovaná nebo bolestivá léze, event léze s hrozcí patologickou frakturou – chirurgická resekce pro hrozcí frakturu (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie. Muži s blastickými MTS a elevací PSA v séru nebo IHC pozitivitou v tumoru – androgenní deprivace ± radioterapie.
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS.
- V případě oligometastatického onemocnění je indikována lokální terapie (např. chirurgie/RT aj.)

B. Diseminované onemocnění

Individuálně systémová léčba, léčba symptomů.

Spinocelulární karcinom

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku
- Supraklavikulární (unilaterální, bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku
- Axily – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie
- Mediastinum – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom
- Mnohočetná plicní ložiska – chemoterapie, léčba symptomů
- Pleurální výpotek – chemoterapie, léčba symptomů
- Tříselné uzliny – unilaterální – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, bilaterální – bilaterální disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie

- Kosti – solitární, nebo bolestivá léze nebo hrozící patologická fraktura – chirurgická resekce (dobrý celkový stav) a/ nebo radioterapie, mnohočetné postižení – individuálně chemoterapie, léčba symptomů
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

B. Diseminované postižení

Individuálně systémová léčba, léčba symptomů.

Neuroendokrinní tumory

- špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom
- dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid

Vybrané režimy chemoterapie

Adenokarcinom

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	175–200	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
paklitaxel	175–200	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
*etoposid	50 mg/den	p.o.	1.–10.	
v alternaci 100 mg/den				
docetaxel	65	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
docetaxel	60–75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v.	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
CapeOx				
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	850–1000 2× denně	p.o.	1.–14.	
irinotecan	60	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
karboplatina	AUC = 5	i.v.	1.	
irinotecan	100	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	
irinotecan	160	i.v.	1.	à 3 týdny
oxaliplatina	80	i.v.	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FOLFIRI				
irinotecan	180	i.v.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v.	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	per os.	1.–14.	à 3 týdny
FOLFIRINOX ^a				
oxaliplatina	85	i.v.	1.	à 2 týdny
irinotecan	180	i.v.	1.	
leukovorin	400	i.v.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v.	1.	
	2400	i.v. 46–48 hodin	1.	
	dávka	způsob podání	den	opakování cyklu
Pembrolizumab	200 mg	i.v.		à 3 týdny
	nebo 400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory				
Dostarlimab ^b	500 mg	i.v.	1.	à 3 týdny 4× následně
	1000 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
Pouze pro dMMR/MSI-H nádory				
Selpercatinib ^b	<50 kg			2× denně
	120 mg	p.o.	1.	
	≥50kg			
	160mg	p.o.	1.	
Pouze při pozitivitě RET fúze				
Entrectinib ^b	600 mg	p.o.	1.	1× denně
Larotrectinib ^b	100 mg	p.o.	1.	2× denně
Repotrectinib ^b	160 mg	p.o.	1.	1× denně 14 dní pak 2× denně
Pouze při pozitivitě NTRK fúze				
Dabrafenib+trametinib ^b				
Dabrafenib	150 mg	p.o.	1.	2× denně
Trametinib	2 mg	p.o.	1.	1× denně
Pouze při mutaci BRAF V600				
Trastuzumab deruxtecan ^b	5,4 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny
Pouze u HER 2 pozitivních				

* perorální etoposid není v současné době v České republice dostupný

^a pouze pro pacienty s předpokládaným GI origem

^b pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby

Spinocelulární karcinom

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	175–200	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatin	85	i.v.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v.	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
5 fluorouracil	750	iv. kontinuálně	1.–5.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	60	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	
docetaxel	60	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
nebo				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 4 týdny
5 fluorouracil	700	i.v. kontinuálně 24 hodin	1.–5.	
5 fluorouracil	600–800	i.v. kontinuálně	1.–5.	à 21 dní
Mitomycin C	10	i.v.	1.	
kapecitabin	850–1250 2× denně	p.o.	1.–14.	à 3 týdny
	dávka mg	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	1.	à 3 týdny
	nebo			
	400 mg	i.v.	1.	à 6 týdnů
<i>pouze pro pacienty s dMMR/MSI-H tumory nebo TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumory</i>				
Selpercatinib^b	<50 kg			
	120 mg	p.o.	1.	2× denně
	≥50 kg			
	160 mg	p.o.	1.	
<i>Pouze při pozitivitě RET fúze</i>				
Entrectinib^b	600 mg	p.o.	1.	1× denně
Larotrectinib^b	100 mg	p.o.	1.	2× denně
Repotrectinib^b	160 mg	p.o.	1.	1× denně 14 dní pak 2× denně
<i>Pouze při pozitivitě NTRK fúze</i>				
Dabrafenib+trametinib^b				
Dabrafenib	150 mg	p.o.	1.	2× denně
Trametinib	2 mg	p.o.	1.	1× denně
<i>Pouze při mutaci BRAF V600</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Trastuzumab deruxtecan ^b	5,4 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny

Pouze u HER 2 pozitivních

^b pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby

U pacientů s pozitivní fúzí NTRK se doporučuje léčba inhibitory NTRK.

U pacientů s aktivační mutací EGFR, ALK a ROS1 fúzí se doporučuje léčba příslušným TKI.

U pacientů s mutacemi BRAF V600E může být možností léčba inhibitory BRAF od druhé linie; Inhibitory BRAF mohou být zváženy jako léčba první linie, pokud jsou předpokládáným primem plíce. Pokud nejsou k dispozici žádné klinické studie ve druhé linii, lze jako alternativní možnosti zvážit molekulárně cílenou léčbu nebo imunoterapii.

Kromě nemocných s MSI-H nebo dMMR s podezřením na origo v colon, kteří mohou být léčeni imunoterapií v první linii, by měla být imunoterapie rezervována do druhé linie.

Aktuální úhradová pravidla jednotlivých léčiv je nutno sledovat na stránkách www.sukl.cz

Neuroendokrinní tumor

Léčebné režimy – viz kapitola neuroendokrinní nádory.

Sledování po léčbě:

U pacientů s nepříznivým typem nádoru neznámého origa, kteří absolvovali terapii, by měl být po ukončení léčby proveden restaging pomocí UZ, CT nebo MR dle lokality postižení a dále v 3měsíčních intervalech, za předpokladu, že je pacient způsobilý pro další terapii.

Pro pacienty s oligometastatickým onemocněním, kteří podstoupili lokální ablativní léčbu, nejsou stanovena žádná doporučení pro rutinní sledování. Vzhledem k tomu, že včasná diagnostika lokálního relapsu může umožnit další lokální ablativní léčbu, sledování pomocí UZ, CT nebo MR (dle lokality postižení) by mělo být prováděno v 3–6měsíčních intervalech během prvních 2 let, následované 6–12měsíčními intervaly v třetím až pátém roce sledování.

S ohledem na zvýšené riziko sekundárních malignit by pacienti, kteří dlouhodobě přežívají, měli absolvovat screening malignit doporučený pro běžnou populaci. Pokud rodinná anamnéza a/nebo molekulární vyšetření vedou k podezření na zárodečnou mutaci predisponující ke zvýšenému riziku vzniku malignity, mělo by být nabídnuto genetické poradenství a testování.

Pravděpodobnost přežití je v prvním roce kolem 20 %, 80 % nemocných má medián přežití je 3–10 měsíců. Celkové přežití je kratší u adenokarcinomu a nediferencovaného karcinomu ve srovnání se spinocelulárním karcinomem (1leté přežití <20 %, resp. 36 %). Zvyšující se věk je spojen s kratším přežitím. Pacienti s projevy zhoubných nádorů neznámého origa omezenými na lymfatické uzliny mají lepší prognózu než pacienti s extranodálním onemocněním.

U některých přeživších s tímto typem malignity se mohou následně vyvinout (a) původně skryté primární nádory odpovědné za jejich metastatické onemocnění nebo (b) druhé sekundární malignity. Tito nemocní mají zvýšené riziko pro rozvoj několika typů sekundárních malignit, přičemž nejvyšší rizika byla pozorována u zhoubných nádorů tenkého střeva, mužských pohlavních orgánů a aerodigestivního traktu. Významná rizika byla také pozorována pro rozvoj non-Hodgkinského lymfomu a spinocelulárního karcinomu kůže.

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 2/2005. Dostupné online na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
2. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileskhin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec 15;50923-7534(22)04769-X. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2015;26 (Suppl 5):133–38.
4. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl J Med 2014;371:757–65.
5. Kang S, Jeong JH, Yoon S, Yoo C, Kim KP, Cho H, Ryoo BY, Jung J, Kim JE. Real-world data analysis of patients with cancer of unknown primary. Sci Rep. 2021 Nov 29;11(1):23074. doi: 10.1038/s41598-021-02543-1.
6. Krämer, Alwin et al. molekular guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study The Lancet, Volume 404, Issue 10452, 527 - 539.