

Diagnostika nádorov z neznámeho primárneho ložiska

MUDr. Silvia Jurišová, MUDr. Štefan Pörsök

Národný onkologický ústav, Bratislava

Nádory z neznámeho primárneho ložiska (CUP) patria celosvetovo medzi desať najčastejšie sa vyskytujúcich nádorov. Predstavujú 3 – 5 % všetkých malignít u ľudí. Pacienti majú v čase diagnózy prítomné diseminované metastatické ochorenie bez známeho primárneho miesta nádoru. Tieto malignity sú heterogénnou skupinou prevažne epitelových nádorov. Diagnostický proces zahŕňa rozsiahle histopatologické vyšetrenie a moderné zobrazovacie metodiky. Napriek tomu veľmi často ostáva miesto primárneho nádoru neodhalené.

Kľúčové slová: nádory z neznámeho primárneho ložiska, diagnostika.

Diagnosis of the cancer of unknown primary origin

Cancer of unknown primary origin (CUP) is one of the ten most frequent cancers worldwide. It constitutes of 3-5% of all human malignancies. At time of diagnosis patients with CUP present with disseminated metastases without established primary origin. CUP manifests as heterogenous group of mainly epithelial cancers recognised by distinct clinicopathological entities. The diagnostic work-up includes extensive histopathology investigations and modern imaging technology. Nevertheless, the primary tumour remains undetected most of the time.

Key words: cancer of unknown primary origin, diagnosis.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(4): 216–218

Úvod

CUP predstavujú približne 3 – 5 % všetkých zhubných nádorov (1). Tvoria 45 % invazívnych nádorov. Vyskytujú sa prevažne u pacientov vo veku okolo 60 rokov, s prevahou u mužov.

Ide o nádory s rozličnou biológiou ochorenia. Práve táto heterogenita sťažuje dizajn a interpretáciu klinických štúdií. Základom diagnostiky je fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie, imunohistopatogenetické vyšetrenie. Zobrazovacie metodiky pri odhaľovaní primárneho ložiska často zlyhávajú. Najdôležitejšou úlohou diagnostického algoritmu je identifikovať potenciálne kuratívne ochorenie (NHL, HL, germinatívny tumor, karcinóm štítnej žľazy).

Nádory z neznámeho ložiska klasifikujeme na tieto histologické typy: dobre a stredne diferencované adenokarcinómy, nízko diferencované karcinómy (vrátane nízko diferencovaných adenokarcinómov), skvamocelulárne karcinómy, nediferencované nádory, karcinómy s neuroendokrinnou diferenciáciou (2).

Takmer 50 % je adenokarcinómov, 30 % nediferencovaných a zle diferencovaných adenokarcinómov, 15 % pacientov má skvamocelulárny karcinóm. Zvyšných 5 % tvoria pacienti s nediferencovanými novotvarmi.

CUP predstavujú heterogénnu skupinu nádorov. Neexistuje žiaden dôkaz o zreteľnej biologickej podstate CUP, ktorý by poukázal na ich genetickú a fenotypovú podstatu.

Vo všeobecnosti však platí, že sa prejavujú agresívnym biologickým a klinickým správaním.

Adenokarcinómy neznámeho primárneho ložiska predstavujú v priemere 70 % všetkých nádorov neznámeho ložiska. Klinická symptomatológia pacientov je závislá od lokalizácie tumoru, ktorá je zvyčajne v pečeni, pľúcach, lymfatických uzlinách alebo v kostiach. Incidencia adenokarcinómov neznámeho primárneho ložiska vekom narastá. Autoptickým vyšetrením najčastejšie identifikovaným primárnym miestom sú pľúca, pankreas, hepatobiliárny strom, obličky (3). Adenokarcinómy prsníka a prostaty sa autopsiou identifikujú zriedkavo, hoci tieto zhubné nádory predstavujú najčastejšie zhubné nádory u mužov a u žien (4). V 20 – 30 % prípadov nie je možné identifikovať primárne miesto. Veľa pacientov s adenokarcinómom neznámeho primárneho pôvodu má v čase stanovenia diagnózy rozšírené metastázy a zlý výkonnostný stav. Prognóza týchto pacientov je veľmi zlá, s mediánom celkového prežívania od 4 do 6 mesiacov.

Neuroendokrinné tumory (NET) predstavujú menej ako 5 % všetkých nádorov z neznámeho pôvodu (3). NET sú heterogénna skupina nádorov, ktoré sa odlišujú biologickým správaním, histologickým vzhľadom a odpoveďou na liečbu. Vo väčšine prípadov tieto nádory majú charakteristický histologický vzhľad a sú správne diagnostikované štandardnými patologickými metódami (svetelná mikroskopia, imunohistochemické vyšetrenia). NET neznámeho primárneho ložiska sú pomerne nezvyčajnou diagnózou. Tvoria 10 – 13 % všetkých neuroendokrinných tumorov.

Diagnostika

Včasná detekcia CUP je nemožná, preto neexistuje žiaden skriningový program. Diagnostický proces by mal zahŕňať anamnézu, kompletne fyzikálne vyšetrenie (vrátane vyšet-

Tabuľka. Odporúčania pri diagnostike nádorov z neznámeho ložiska podľa ESMO (20)

Vyšetrenie	Skupina pacientov
anamnéza, fyzikálne vyšetrenie	všetci pacienti
laboratórne vyšetrenie (krvný obraz, biochémia)	všetci pacienti
CT hrudníka, brucha, malej panvy	všetci pacienti
Mamografia	ženy
sérový AFP a beta HCG	pacienti s mediastinálnou a retroperitoneálnou LAP
sérový PSA	muži s adenokarcinómom a kostnými metastázami
CT/PET hlavy a krku	skvamózný karcinóm krku
endoskopia	klinicky symptomatický v danej lokalite
octreoscan, chromogranín A	pacienti s neuroendokrinným tumorom
MRI prsníka	ženy s adenokarcinómom axily

renia per rectum a gynekologického vyšetrenia u žien), základné hematologické a biochemické vyšetrenie, vyšetrenia moču a stolice na okultné krvácanie, špecifické nádorové markery, CT brucha a panvy, prípadne PET.

Ďalšie vyšetrenia by mali byť zamerané iba na oblasti so suspekciou na primárny nádor. Napríklad mamografia u žien s metastatickým adenokarcinómom v axilárnych uzlinách a pri pozitívne hormonálnych receptorov, izotopové vyšetrenia – scintigrafia skeletu pri kostných metastázach, endoskopické vyšetrenia. Prehľad najdôležitejších vyšetrení je v tabuľke.

Autoptické štúdie poukazujú na to, že 70 % prípadov ostáva nediagnostikovaných.

Imunohistochemické vyšetrenie

Imunohistochemické vyšetrenia majú v diagnostike CUP veľkú váhu. Môžu pomôcť pri identifikácii primárneho ložiska, zvlášť pri metastázach zle diferencovaných nádorov.

Niekoľko komponentov bunky môže byť identifikovaných imunoperoxidázovými technikami, použitím sérií monoklonálnych a polyclonálnych protilátok so stanovením enzýmov, cytokeratínov (štrukturálne tkanivové komponenty), hormonálnych receptorov, hormónov, onkofetálnych antigénov alebo iných substancií (5, 6).

Chromozomálne a molekulárne abnormality

Existuje niekoľko špecifických chromozomálnych abnormalít. Boli detegované na krátkom ramene chromozómu 1. Zahŕňovali deléciu 1p, translokáciu so zlomom na 1q, izochromozóm 1q a dôkaz génových amplifikácií. Identifikované abnormality boli však opísané aj pri ostatných pokročilých nádoroch. Podobné chromozomálne abnormality sa našli na krátkom ramene chromozómu 12. Izochromozóm i(12)p alebo delécia 12p, čo je marker germinatívnych nádorov, sa pozorovali u 25 % pacientov so zle diferencovaným karcinómom a predominantne pri postihnutí lymfatických uzlín (7, 8). Chromozomálna instabilita (aneuploidia) sa našla u 70 % pacientov s metastatickým adenokarcinómom alebo nediferencovaným karcinómom (9).

Zobrazovacie metódy

Z hľadiska konvenčnej rádiológie je klasické RTG vyšetrenie hrudníka hlavnou súčasťou úvodného vyšetrenia u pacientov s nádorom z neznámeho primárneho pôvodu. V prípade, ak je RTG vyšetrenie hrudníka negatívne, je potrebné zväziť potrebu vykonania CT vyšetrenia hrudníka. CT vyšetrenie brucha a panvy

sa v diagnostike CUP rutinne používa. Jednak stanoví rozsah metastatického postihnutia dutiny brušnej, zároveň však môže identifikovať miesto primárneho nádoru. Počítačová tomografia brucha a panvy môže viesť k odhaleniu CUP u 30 – 35 % pacientov.

Mamografia by sa mala vykonať u všetkých žien s metastatickým adenokarcinómom bez ohľadu na výsledok patologického vyšetrenia.

Positronová emisná tomografia je v súčasnosti štandardná diagnostická metóda veľkého počtu nádorov. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že PET sken dokáže odhaliť miesto primárneho nádoru u 8 – 53 % pacientov s CUP (10). Falošná pozitivita PET je okolo 20 % (11). Existuje niekoľko podstatných klinických štúdií, ktoré hovoria o užitočnosti PET skenov u pacientov s okultným primárnym nádorom hlavy a krku (12, 13). Veľké množstvo týchto klinických štúdií malo malú vzorku pacientov a primárny tumor bol identifikovaný v priemere u 21 – 30 % pacientov. Väčšina lekárov si myslí, že 18F-fluorodeoxyglucose-PET sken je u tejto skupiny pacientov užitočný a dokáže správne smerovať biopsiáciu, určiť rozsah ochorenia a zároveň pomôcť zvoliť vhodnú terapiu.

Úloha MR vyšetrenia v diagnostike CUP je nejasná. Výnimkou je kontraindikácia CT vyšetrenia. MRI vyšetrenie je akceptovateľná diagnostická modalita pre pacientky s izolovaným metastatickým postihnutím axilárnych lymfatických uzlín, u ktorých očakávame výskyt adenokarcinómu prsníka. Morris et al. (14) opísali prípady 12 žien, u ktorých bola manifestovaná izolovaná axilárna lymfadenopatia s histologicky potvrdenou zložkou metastatického adenokarcinómu. U deviatich pacientok (75 %) bol prítomný MRI nález. Pri chirurgickom zákroku bolo odhalené, že pacientky mali primárny tumor presne na tom istom mieste. Mastektómia u dvoch pacientok s negatívnym MRI nálezom neodhalila karcinóm prsníka.

Endoskopické vyšetrenia

Použitie endoskopických vyšetrení by malo byť indikované podľa klinických príznakov. Avšak trojitá endoskopia (zahŕňajúca laryngoskopiю, bronchoskopiю a ezofagoskopiю) je štandardne vykonávaná u pacientov s metastatickým postihnutím krčných lymfatických uzlín. Kolonoskopické vyšetrenie realizujeme u pacientov, ktorí majú intraabdominálne metastázy, a u tých, u ktorých je prítomná pozitivita CK20+/CK7-, pozitivita CDX-2 alebo tumorové molekulárne profily prediktívne pre kolorektálny karcinóm. Podľa NCCN liečebných a diagnos-

tických odporúčaní je kolonoskopické vyšetrenie indikované u pacientov s metastatickým postihnutím pečene. Ak však nie je u pacienta pozitívny test na okultné krvácanie alebo iné klinické ukazovatele, je prínos kolonoskopie menší ako 5 %.

Sérové nádorové markery

Klinické využitie sérových nádorových markerov v diagnostike CUP hodnotili niekoľkí súčasní autori. Zdôrazňujú nedostatočnú dôležitosť sérových nádorových markerov v definovaní miesta primárneho ložiska. Aj napriek nízkej špecificite v definovaní miesta primárneho nádoru sa v klinike často využívajú. Bežné nádorové markery ako CEA, CA 19.9, CA 27.29, CA 15.3 a CA 125 sú vo všeobecnosti nešpecifické. Campana (15) hovorí o chromograníne A ako o užitočnom markeri pri stanovení diagnózy neuroendokrinného nádoru. Špecificita chromogranínu A je 84 % , v prípade ak je jeho sérová hodnota viac ako 85 U/l. U mužov s adenokarcinómom a metastatickým postihnutím skeletu by mala byť zhodnotená hladina sérového PSA. Hodnota beta HCG a AFP sa stanovuje u mužov s diagnózou nediferencovaného karcinómu a zle diferencovaného karcinómu (zvlášť pri postihnutí mediastína). AFP sa takisto využíva v diagnostike hepatocelulárneho karcinómu (16). Zvýšené hodnoty beta HCG a AFP nevyhnutne nepredikujú lepšiu odpoveď na liečbu alebo lepšie prežívanie. Ostatné nádorové markery ako karcioembryonálny antigén (CEA), Ca 125, Ca 19.9 a CA 15.3 nie sú prínosom pri stanovení miesta primárneho nádoru. Koch a McPherson (17) hodnotili hladinu CEA u 32 pacientov s CUP, u ktorých sa miesto primárneho nádoru stanovilo neskôr. Záverom zhodnotili, že CEA viac ako 10 ng/ml predpokladá miesto primárneho nádoru v prsníku alebo ováriu. Ak je súčasne prítomné metastatické postihnutie pečene, predpokladané miesto primárneho ložiska je hrubé črevo alebo pankreas. Väčšina z nádorových markerov zohráva skôr prognostickú ako diagnostickú úlohu. Najčastejšie vyšetřované nádorové markery (CEA, Ca 19.9, Ca 15.3, Ca 125) nemajú príliš veľký diagnostický a prognostický prínos napriek tomu, že ich hodnoty sú zvyčajne zvýšené. Sú použiteľné ako možné ukazovatele odpovede na terapiu.

Chirurgia

Chirurgia zohráva dôležitú úlohu pri biopsiácii. U pacientok s adenokarcinómom peritonea má cytoredukčná laparotómia diagnostický aj terapeutický potenciál (18).

Záver

Základnou súčasťou diagnostického procesu pacientov s CUP by mala byť anamnéza, kompletne fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie – krvný obraz spolu s diferenciálnym počtom, moč chemicky a vyšetrenie sedimentu, vyšetrenie nádorových markerov v sére – beta HCG a AFP, Ca 125, CA 15.3, PSA. Veľmi častá býva nešpecifická elevácia CEA, CA 125 a CA 15.3 5, CT vyšetrenie hrudníka, CT vyšetrenie brucha a panvy, gynekologické vyšetrenie a mamografia u žien, PET vyšetrenie, zvlášť u pacientov s metastatickým postihnutím krčných LU spinocelulárnym karcinómom. Podľa prítomných klinických príznakov a lokalizácie metastáz endoskopické vyšetrenia – panendoskopia, v prípade solitárneho postihnutia krčných LU, bronchoskopia pri postihnutí hrudníka a supraklavikulárnych LU. V prípade prítomnej brušnej symptomatológie gastrofibroskopia a kolonoskopia. Niekoľko klinických štúdií ukázalo, že molekulárne profily môžu predikovať pôvod nádorového tkaniva.

Medián prežívania pacientov s nádorom z neznámeho primárneho ložiska registrovaný klinickými štúdiami varíruje od 6 do 10 mesiacov. U pacientov mimo klinických štúdií je očakávaná dĺžka prežitia len 2 – 3 mesiace. Veľké množstvo klinických štúdií ukázalo, že nemá zmysel zatažovať pacienta ani zdravotné poisťovne podrobným endoskopickým alebo rádiodiagnostickým vyšetrením oblasti, kde je prítomnosť primárneho nádoru možná, ale nie veľmi pravdepodobná. V diagnostickom

processe je dôležité prihliadať na celkový klinický stav pacienta. Malo by byť dopredu zrejmé, či dané vyšetrenie prinesie pacientovi nejaký prospech, či eventuálne nájdenie primárneho nádoru ovplyvní ďalšiu terapiu (19). Všetky nízko diferencované nádory nejasného primárneho ložiska je nutné podrobnejšie histologicky vyšetriť.

Literatúra

1. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth K, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *European Journal of Cancer*. 2003; 39(14): 1990–2005.
2. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53.
3. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patient with suspected tumours of unknown primary origin. *J Clin. Oncol* 1995; 13: 2094–2103.
4. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026.
5. Fritz A, Percy C, Jack A, et al., editors. ICD – O. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization 2000.
6. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002; 38: 758–63.
7. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumours: establishment of cell lines, indication of chromosomal abnormalities and implications for a second type of tumour progression. *Cancer Res* 1989; 49, 4311–4315.
8. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, et al. The biology of unknown primary tumours. *Semin Oncol* 1993; 20: 238–243.
9. Hedley DW, Leary JA, Kirsten F. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: abnormalities of cellular DNA content and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 185–189.
10. Kole AC, Nieweg OE, Pruij J, et al. Detection of unknown occult primary tumours using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160–1166.

11. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35: 1076–1082.

12. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 123: 294–301.

13. Safa AA, Tran LM, Rege S, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am*. 1999; 5: 214–218.

14. Morris EA, Olson JA Jr., Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 411–415.

15. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli AM, et al. Chromogranin A: Is it a useful marker of neuroendocrine tumours? *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1967–1973.

16. Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC, et al. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favorable subsets of patients with unknown-primary carcinoma? *J Clin Oncol*. 1997; 15(5): 2056–2066.

17. Koch M, McPherson TA. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. *Cancer* 1981; 48(5):1242–1244.

18. Muggia FM, Baranda J. Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumour site. *Semin Oncol* 1993; 20: 206–228.

19. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. Speciální onkologie. Galén, 2012; 247–250.

20. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G. *Annals of Oncology* (Supplement 6): vi64-68, 2011 doi:1093annonc/mdr.398.

MUDr. Silvia Jurišová

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
jurišova@nou.sk
