

**KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE
I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA
NEPOZNATA PRIMARNOG PODRIJETLA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT
AND MONITORING OF PATIENTS WITH CANCER OF UNKNOWN PRIMARY SITE**

VESNA BIŠOF, ANTONIO JURETIĆ, DRAGAN TRIVANOVIĆ, RENATA DOBRILA DINTINJANA,
BOŽENA ŠARČEVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, MARIJA BAN, LIDIJA BOŠKOVIĆ,
BRANKA PETRIĆ MIŠE, MILJENKO BURA, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV*

Deskriptori: Tumori nepoznatog primarnog podrijetla – dijagnoza, patologija, liječenje; Karcinom – sekundarni, dijagnoza, liječenje; Prognoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak nepoznata primarnog podrijetla obuhvaća vrlo heterogenu skupinu različitih malignih tumora koji se prezentiraju u metastatskoj fazi bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde maligne bolesti uz nemogućnost dokaza postojanja primarnog tumora nijednom dostupnom dijagnostičkom metodom. Iako je općenito loše prognoze, prepoznati su prognostički povoljni klinički entiteti koji čine temeljnu skupinu bolesnika za aktivno onkološko liječenje. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute s ciljem standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s nepoznatim primarnim rakom u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Neoplasms, unknown primary – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma – secondary, diagnosis, therapy; Prognosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cancer of unknown primary (CUP) site comprises very heterogeneous group of various malignant tumors presented in metastatic phase of the disease. Diagnosis is set when primary site remains unidentified after a thorough diagnostic evaluation in patients with histologically proven malignant metastatic disease. Despite poor prognosis in most patients, favorable prognostic clinical entities have been recognized constituting the most important group of patients for oncological treatment. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the diagnosis, treatment and follow-up of patients with cancer of unknown primary site in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2015;137:65–69

Rak nepoznata primarnog podrijetla bolest je s nalazom metastatskog tumora, pri čemu se usprkos ekstenzivnoj dijagnostičkoj obradi nije mogao odrediti primarni tumor. Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke ili citološke potvrde maligne bolesti u analiziranome materijalu dobivenom nakon kirurškog zahvata ili biopsije. Koji put lokalizacija metastaza (vrat ili pazuhu), kao i patohistološke analize mogu razmjerno pouzdano upućivati na moguće primarno sjelo tumora iako se i dalje ne nalazi primarni tumor. Bolest se klinički može prezentirati u obliku višestrukih metastaza, ali koji put u obliku solitarne metastaze ili kao oligometastatska bolest. Prognoza bolesti i uspješnost liječenja ovise o općem stanju bolesnika, nalazu proširenosti bolesti, patohistološkim parametrima u smislu diferenciranosti tumorskih stanica, proliferacijskoj aktivnosti i mogućem primarnom sjelu tumora, a na temelju patohistoloških analiza. Iako je općenito loše prognoze, prepoznati su i prognostički povoljni klinički entiteti.

Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ovim tekstom želi dati kliničke upute s ciljem standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s nepoznatim primarnim rakom u Republici Hrvatskoj.

U donošenju mogućih dodatnih kliničkih pretraga i patohistoloških analiza, a s ciljem »individualizacije« liječenja,

o svakom bi bolesniku trebalo stručno raspraviti na timu sastavljenom od onkologa, patologa, radiologa, specijalista nuklearne medicine. Prema potrebi valja uključiti još i specijaliste kirurških struka (torakalni kirurg, abdominalni kirurg, urolog, neurokirurg). Ovisno o proširenosti bolesti i strategiji liječenja valja uključiti u tim i psihijatra, a u budućnosti i specijalista palijativne skrbi.

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.), **Odjel internističke onkologije s hematologijom, OB Pula** (dr. sc. Dragan Trivanović, dr. med.), **Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.), **Klinika za tumore, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Božena Šarčević, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Marija Ban, dr. med.; mr. sc. Lidija Bošković, dr. med.; dr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.), **Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Miljenko Bura, dr. med.), **Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. V. Bišof, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: vesna.bisof@zg.t-com.hr

Primljeno 1. listopada 2014., prihvaćeno 12. siječnja 2015.

Sve su preporuke razine 2A osim ako nije drugačije navedeno uz preporuku. Preporuke nisu financijski potpomognute.

Incidencija

Incidencija raka nepoznata primarnog podrijetla iznosila je u Hrvatskoj 2011. godine 4,8 na 100.000 stanovnika, a zabilježeno je 206 novooboljelih osoba.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde maligne bolesti iz materijala uzetog širokom iglom, reseiranog tkiva ili iznimno temeljem citološke punkcije uz nemogućnost dokaza postojanja primarnog tumora nijednom dostupnom dijagnostičkom metodom.

Patologija

Na temelju patohistološkog nalaza rak nepoznata primarnog podrijetla najčešće se dijeli na ove oblike:^{2,3}

- dobro i umjereno diferencirani adenokarcinom (60%);
- slabo diferencirani adenokarcinom i nediferencirani karcinom (29%);
- planocelularni karcinom (5%);
- slabo diferencirani maligni tumor (5%);
- neuroendokrini tumor nepoznata primarnog podrijetla (1%).

Važno je isključiti limfom, melanom, sarkom, rak štitnjače te tumore zametnih stanica jer se liječe prema drugim dobro definiranim smjernicama.^{2,3}

Patohistološki nalaz trebao bi sadržavati opis tumorskog tkiva (temeljem svjetlosnog i/ili elektronskog mikroskopa; bojenje hemalaun-eozinom) i imunohistokemijske biljege. Preporučuje se upotreba najviše 8 – 10 imunohistokemijskih biljega. Molekularna dijagnostika ne bi trebala biti standardna metoda utvrđivanja podrijetla primarnog tumora.

1) Imunohistokemijski biljezi za razlikovanje karcinoma od ostalih malignih tumora:^{3,4}

- karcinomi: anticitokeratinsko protutijelo (CAM5.2), epitelni membranski antigen (engl. *epithelial membrane antigen*, EMA);
- melanom: HMB-45 (*human melanoma black 45*), S-100, melan A;
- limfomi i leukemije: zajednički antigen leukocita (*leucocyte common antigen*, LCA);
- neseminomski tumori zametnih stanica: placentalna alkalna fosfataza (*placenta-like alkaline phosphatase*, PLAP), anti-citokeratinsko protutijelo (CAM5.2);
- seminomi: placentalna alkalna fosfataza (*placenta-like alkaline phosphatase*, PLAP);
- neuroendokrini tumori: enolaza specifična za neuron (*neuron specific enolase*, NSE), kromogranin, sinaptofizin;
- sarkomi: vimentin, dezmin, aktin, S-100 protein.

2) Imunohistokemijski biljezi za razlikovanje različitih karcinoma:^{5,6}

- citokeratini:
CK7 i CK20
- CK7+20+ – mucinozni rak jajnika, rak prijelaznog epitela, adenokarcinom gušterače, kolangiokarcinom, adenokarcinom želuca
- CK7+20– – nemucinozni rak jajnika, svi tipovi raka štitnjače, rak dojke, adenokarcinom pluća, endometrioidni rak maternice, embrionalni tumor, mezoteliom, rak prijelaznog epitela, adenokarcinom gušterače, kolangiokarcinom

CK7-20+ – adenokarcinom kolorektuma, rak Merkelovih stanica, adenokarcinom želuca

CK7-20– – rak nadbubrežnih žlijezda, tumori zametnih stanica, rak prostate, hepatocelularni karcinom, adenokarcinom bubrega, karcinoid gastrointestinalnog sustava i pluća, planocelularni i malostanični rak pluća, planocelularni rak jednjaka te glave i vrata, mezoteliom

CK5 i CK6: slabo diferencirani planocelularni rak, rak urotela, mezoteliom

- transkripcijski faktor štitnjače (thyroid transcription factor 1, TTF-1): rak štitnjače i pluća;
- kalcitonin: medularni karcinom štitnjače;
- tiroglobulin: papilarni i folikularni rak štitnjače;
- takozvani *gross cystic disease fibrous protein-15* (GCDFP-15) i mamaglobin: rak dojke;
- uroplakin III: rak urotela;
- estrogeni receptor/progesteronski receptor: rak dojke, jajnika i endometrija;
- antigen specifičan za prostatu (*prostate specific antigen*, PSA) i prostatična kiselna fosfataza (*prostate acid phosphatase*, PAP): rak prostate;
- WT1: mezoteliom, serozni rak jajnika, Wilmsov tumor, dezmoplastični tumor malih okruglih stanica;
- hepatocit parafin 1 (HepPar-1): hepatocelularni karcinom;
- CDX2 (*caudal-related homeobox 2*): rak kolorektuma i duodenuma;
- antigen karcinoma bubrega (*renal cell carcinoma*, RCC): rak bubrega;
- inhibin: tumori strome testisa i ovarija, rak nadbubrežne žlijezde;
- melan A: rak nadbubrežne žlijezde;
- kalretinin: mezoteliom, tumori strome testisa i ovarija, rak nadbubrežne žlijezde;
- mezotelin i D2-40: mezoteliom;
- p63: slabo diferencirani planocelularni rak, rak urotela.

Dijagnostička obrada^{2,3,7-10}

Anamneza i klinički pregled

Kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi

Tumorski biljezi:

- PSA kod metastatskog adenokarcinoma u muškaraca starijih od 40 godina i svih muškaraca sa sekundarizacijom kostiju;
- beta-HCG i alfa-fetoprotein (AFP) u muškaraca mlađih od 65 godina s adenokarcinomom medijastinuma i/ili retroperitoneuma;
- AFP kod adenokarcinoma jetre;
- CA 125 kod žena s adenokarcinomom peritoneuma i ascitesom te limfnih čvorova prepona;
- CA 19/9 kod adenokarcinoma peritoneuma i ascitesa te adenokarcinoma jetre.

Ostale pretrage:

- CT toraksa, abdomena i zdjelice;
- CT od baze lubanje do klavikule – kod planocelularnog raka limfnih čvorova vrata;
- mamografija: kod metastaza adenokarcinoma u limfnim čvorovima pazuha, supraklavikularno i u medijastinumu te u plućima, peritoneumu, jetri, retroperitoneumu, kostima i mozgu;
- MR dojki: ako patohistološki nalaz upućuje na rak dojke, a mamografija ga ne potvrđuje;
- FDG-PET/CT: ne rutinski, već se može primijeniti ovisno o individualnoj kliničkoj situaciji osobito kada se razmatra lokalna ili regionalna terapija;

- stolica na okultno krvarenje;
- endoskopske pretrage: ne rutinski, već na temelju simptoma.

Prognostički čimbenici

Rak nepoznata primarnog podrijetla obuhvaća čitav spektar različitih kliničkih entiteta koji se mogu svrstati u prognostički povoljne i nepovoljne podgrupe.^{2,3,11}

Prognostički povoljni klinički entiteti:

- slabo diferencirani rak sa smještajem u središnjoj liniji tijela;
- žene s papilarnim adenokarcinomom peritonealne šupljine;
- žene s adenokarcinomom limfnih čvorova pazuha;
- planocelularni rak vratnih limfnih čvorova;
- planocelularni rak ingvinalnih limfnih čvorova;

- slabo diferencirani neuroendokrini rak;
- muškarci s osteoblastičnim koštanim metastazama i povišenim PSA;
- solitarna metastaza.

Prognostički nepovoljni čimbenici i klinički entiteti:

- muški spol;
- patohistološka dijagnoza adenokarcinoma s multiplim metastazama u više organa (jetra, pluća, kosti);
- nepapilarni maligni ascites (adenokarcinom);
- multiple moždane metastaze adenokarcinoma ili planocelularnog raka;
- adenokarcinom s multiplim plućnim/pleuralnim ili koštanim metastazama.

Kod prognostički povoljnih kliničkih entiteta liječenje može dovesti do poboljšanja preživljenja.¹² Kod prognostički nepovoljnih kliničkih entiteta najveću korist od liječenja

Tablica 1. Preporuke za liječenje adenokarcinoma i karcinoma bez dodatne diferencijacije ovisno o sijelu aktiviteta bolesti, lokalizirana bolest
Table 1. Recommendations for treatment of site-specific adenocarcinoma and carcinoma non otherwise specified, localized disease

Sijelo bolesti / Site of the disease	Preporučeno liječenje / Recommended treatment
glava i vrat, supraklavikularni limfni čvorovi / head and neck, supraclavicular lymph nodes	– pozitivne regije vrata I–III: disekcija vrata uz eventualnu parotidektomiju, potom postoperativna radioterapija vrata / positive neck regions I–III: neck dissection with parotidectomy if indicated followed by radiotherapy – pozitivne regije IV i V: selektivna disekcija vrata / positive neck regions IV–V: selective neck dissection – tehnika zračenja: 3D-CRT, IMRT / radiotherapy technique: 3D-CRT, IMRT – doze: postoperativno – PTV visokog rizika 50–66 Gy (2 Gy/frakcija); PTV niskog i srednjeg rizika 44–50 Gy (2 Gy/frakcija) ili 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/frakcija) / dose: postoperative – PTV high risk 50–66 Gy (2 Gy/fraction); PTV low and intermediate risk 44–50 Gy (2 Gy/fraction) or 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/fraction)
limfni čvorovi pazuha / axillary lymph nodes	– kod žena liječiti kao rak dojke / women: treat as breast cancer – kod muškaraca disekcija aksile te potom postoperativna radioterapija ako je pozitivno 2 ili više limfnih čvorova ili postoji ekstrakapsularno širenje, s ili bez kemoterapije (kategorija 2B) / men: axillary dissection followed by radiotherapy in case of 2 or more positive nodes or extracapsular spreading, with or without chemotherapy
medijastinalni limfni čvorovi / mediastinal lymph nodes	– kod osoba mlađih od 40 godina liječiti kao tumor zametnih stanica testisa loših prognostičkih čimbenika ili kao tumor zametnih stanica jajnika / patients younger than 40 years treat as testicular poor-risk germ cell tumor or germ cell ovarian tumor – kod osoba starijih od 50 godina liječiti kao rak pluća ne-malih stanica / patients aged 50 years or older treat as non-small cell lung cancer – u dobi od 40–50 godina dolaze u obzir sve tri navedene opcije ovisno o konkretnoj situaciji / patients aged 40–50 years: all three above-mentioned options of treatment depending on particular situation
pluća / lung	– resekcija ukoliko je moguće / resection if possible – uključenje u kliničku studiju / clinical trial – kemoterapija / chemotherapy – simptomatska terapija / best supportive care
pleuralni izljev / pleural effusion	– torakocenteza i pleurodeza / thoracocentesis and pleurodesis – uključenje u kliničku studiju / clinical trial – kemoterapija / chemotherapy – simptomatska terapija / best supportive care
peritonealne metastaze, ascites / peritoneal metastases, ascites	– ako je isključen rak jajnika uključenje u kliničku studiju / clinical trial if excluded primary ovarian cancer – kemoterapija / chemotherapy – simptomatska terapija / best supportive care
retroperitonealni tumor / retroperitoneal tumor	– ako je isključen tumor zametnih stanica, resekcija tumora i postoperativna radioterapija ili primarna radioterapija / if germ cell tumor excluded, tumor resection and postoperative radiotherapy or primary radiotherapy – razmotriti kemoterapiju za pojedine bolesnike (kategorija 2B) / consider chemotherapy in selected patients (category 2B)
limfni čvorovi prepona / inguinal lymph nodes	– disekcija čvorova te potom radioterapija ako je pozitivno 2 ili više limfnih čvorova ili postoji ekstrakapsularno širenje, s ili bez kemoterapije / dissection of lymph nodes followed by radiotherapy in case of 2 or more positive nodes or extracapsular spreading, with or without chemotherapy – primarna radioterapija (kategorija 2B) / primary radiotherapy (category 2B)
jetra / liver	– resekcija ukoliko je moguće s ili bez kemoterapije / resection if possible with or without chemotherapy – kod neresektabilnih liječiti kao diseminiranu bolest i/ili lokoregionalna terapija poput PEIT-a, RFA, kemoembolizacije / if unresectable treat as metastatic disease and/or locoregional treatment as PEIT, RFA, chemoembolization
kosti / bones	– operativni zahvat u slučaju prijetuće frakture i dobrog općeg stanja i/ili radioterapija / surgery for impending fracture in patients with good performance status and/or radiotherapy
mozak / brain	– 1–3 metastaze: resekcija te potom zračenje cijelog mozga (kategorija 1) ili resekcija pa SRS (kategorija 2B) ili SRS pa potom zračenje cijelog mozga (kategorija 1 za solitarnu metastazu) ili SRS / 1–3 metastases: surgery followed by whole brain radiotherapy (category 1 for solitary metastasis) or SRS – više od 3 metastaze: zračenje cijelog mozga ili SRS / more than 3 metastases: whole brain radiotherapy or SRS – preporučena doza zračenja cijelog mozga: 30 Gy u 10 frakcija ili 37,5 Gy u 15 frakcija te 20 Gy u 5 frakcija kod lošeg općeg stanja / dose for whole brain radiotherapy 30 Gy in 10 fractions or 37,5 Gy in 15 fractions and 20 Gy in 5 fractions in poor performers

3D-CRT – trodimenzionalna konformalna radioterapija / 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT – intenzitetno modulirana radioterapija / intensity modulated radiotherapy; PTV – planning tumor volume; PEIT – perkutana etanolna terapija / percutaneous ethanol injections; RFA – radiofrekventna ablacija / radiofrequency ablation; SRS – stereotaksijska kirurgija / stereotactic radiosurgery

Tablica 2. Preporuke za liječenje planocelularnog karcinoma ovisno o sijelu aktiviteta bolesti, lokalizirana bolest
Table 2. Recommendations for treatment of site-specific squamous cell carcinoma, localized disease

Sijelo bolesti / Site of the disease	Preporučeno liječenje / Recommended treatment
glava i vrat, supraklavikularni limfni čvorovi / head and neck, supraclavicular lymph nodes	<ul style="list-style-type: none"> – disekcija vrata ili radioterapija za cN1 (kategorija 2B) ili KRT za \geq cN2 (kategorija 2B) ili indukcijska kemoterapija (kategorija 3) te potom KRT ili radioterapija / neck dissection or radiotherapy for cN1 (category 1) or KRT for \geq cN2 (category 2B) or induction chemotherapy (category 3) followed by KRT or radiotherapy – postoperativno: pN1 bez ekstrakapsularnog širenja – radioterapija ili opservacija; pN2-N3 bez ekstrakapsularnog širenja – postoperativna radioterapija ili KRT (kategorija 2B); ekstrakapsularno širenje – KRT (kategorija 1) / postoperative: pN1 without extracapsular spreading – radiotherapy or observation; pN2-N3 without extracapsular spreading postoperative radiotherapy or KRT (category 2B); extracapsular spreading – KRT (category 1) – preporučena tehnika zračenja: 3D-CRT, IMRT / radiotherapy technique: 3D-CRT, IMRT – preporučene doze: primarna radioterapija: PTV visokog rizika 66 Gy (2,2 Gy/frakcija) – 70 Gy (2 Gy/frakcija); PTV srednjeg i niskog rizika 44–50 Gy (2 Gy/frakcija) ili 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/frakcija) / dose: primary radiotherapy: PTV high risk 66 Gy (2,2 Gy/fraction) – 70 Gy (2 Gy/fraction); PTV low and intermediate risk 44–50 Gy (2 Gy/fraction) or 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/fraction) – primarna KRT: PTV visokog rizika 70 Gy (2 Gy/frakcija); PTV 44–50 Gy (2 Gy/frakcija) ili 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/frakcija) / primary KRT: PTV high risk 70 Gy (2 Gy/fraction); PTV low and intermediate risk 44–50 Gy (2 Gy/fraction) or 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/fraction) – postoperativno: PTV visokog rizika 50–66 Gy (2Gy/frakcija); PTV niskog i srednjeg rizika 44–50 Gy (2 Gy/frakcija) ili 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/frakcija) / postoperative: PTV high risk 50–66 Gy (2 Gy/fraction); PTV low and intermediate risk 44–50 Gy (2 Gy/fraction) or 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/fraction) – KRT: cisplatin 100 mg/m² svaka 3 tjedna / KRT: cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks
limfni čvorovi pazuha / axillary lymph nodes	– disekcija aksile te potom radioterapija ako je pozitivno 2 ili više limfnih čvorova ili postoji ekstrakapsularno širenje, s ili bez kemoterapije / axillary dissection followed by radiotherapy in case of 2 or more positive nodes or extracapsular spreading, with or without chemotherapy
medijastinum / mediastinum	– liječiti kao rak pluća ne-malih stanica / treat as non-small cell lung cancer
pluća i pleuralni izljev / lung and pleural effusion	<ul style="list-style-type: none"> – torakocenteza i pleurodeza / thoracocentesis and pleurodesis – uključenje u kliničku studiju / clinical trial – kemoterapija / chemotherapy – simptomatska terapija / best supportive care
limfni čvorovi prepona / inguinal lymph nodes	<ul style="list-style-type: none"> – disekcija čvorova te potom radioterapija ako je pozitivno 2 ili više limfnih čvorova ili postoji ekstrakapsularno širenje, s ili bez kemoterapije / dissection of lymph nodes followed by radiotherapy in case of 2 or more positive nodes or extracapsular spreading, with or without chemotherapy – primarna radioterapija (kategorija 2B) / primary radiotherapy (category 2B)
kosti / bones	– operativni zahvat u slučaju prijeteće frakture i dobrog općeg stanja i/ili radioterapija / surgery for impending fracture in patients with good performance status and/or radiotherapy
mozak / brain	<ul style="list-style-type: none"> – 1–3 metastaze: resekcija te potom zračenje cijelog mozga (kategorija 1) ili resekcija pa stereotaksijska kirurgija (SRS) (kategorija 2B) ili SRS pa potom zračenje cijelog mozga (kategorija 1 za solitarnu metastazu) ili SRS / 1–3 metastases: surgery followed by whole brain radiotherapy (category 1) or surgery followed by SRS (category 2B) or SRS followed by whole brain radiotherapy (category 1 for solitary metastasis) or SRS – više od 3 metastaze: zračenje cijelog mozga ili SRS / more than 3 metastases: whole brain radiotherapy or SRS – preporučena doza zračenja cijelog mozga: 30 Gy u 10 frakcija ili 37,5 Gy u 15 frakcija te 20 Gy u 5 frakcija kod lošeg općeg stanja / dose for whole brain radiotherapy 30 Gy in 10 fractions or 37,5 Gy in 15 fractions and 20 Gy in 5 fractions in poor performers

KRT – kemoradioterapija / chemoradiotherapy; 3D-CRT – trodimenzionalna konformalna radioterapija / 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT – intenzitetno modulirana radioterapija / intensity modulated radiotherapy; PTV – planning tumor volume; SRS – stereotaksijska kirurgija / stereotactic radiosurgery

(kemoterapije) imaju bolesnici dobra općeg stanja (ECOG 0 – 1), viših vrijednosti albumina i nižih vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH). Nepovoljni su prognostički čimbenici preživljenja i odgovora na terapiju povišena vrijednost alkalne fosfataze (ALP), limfopenija i produženje Qtc-intervala u elektrokardiogramu.^{13,14}

Preporučeno liječenje adenokarcinoma i karcinoma bez dodatne diferencijacije

Lokalizirana bolest: Preporuke s obzirom na specifično sijelo manifestacije bolesti^{2,3,9,12,15,16} (tablica 1.).

Diseminirana bolest:

- simptomatska terapija;
- uključenje u kliničku studiju;
- razmotriti kemoterapiju kod pojedinih bolesnika;
- postupci ovisno o kliničkoj slici poput torakocenteze, palijativne radioterapije i slično.

Preporučeno liječenje planocelularnog raka

Lokalizirana bolest: Preporuke s obzirom na specifično sijelo manifestacije bolesti^{2,3,9,12,15,16} (tablica 2.).

Diseminirana bolest:

- simptomatska terapija;
- uključenje u kliničku studiju;
- razmotriti kemoterapiju kod pojedinih bolesnika.

Preporučeno liječenje neuroendokrinog raka^{2,17}

Slabo diferencirani:

- resektabilni: – resekcija i kemoterapija (protokol za rak pluća malih stanica) s radioterapijom ili bez nje radioterapije ili – kemoradioterapija;
- lokoregionalni, neresektabilni: radioterapija i kemoterapija (protokol za rak pluća malih stanica), razmotriti terapiju oktreotidom (za kontrolu simptoma);
- metastatski: kemoterapija (protokol za rak pluća malih stanica), razmotriti terapiju oktreotidom (za kontrolu simptoma).

Dobro diferencirani:

- ako je moguće, resekcija primarnog tumora i metastaza;
- neresektabilni:

- asimptomatski, mali volumen tumora: opservacija ili terapija oktreotidom;
- klinički značajan volumen tumora: terapija oktreotidom;
- karcinoidni sindrom: terapija oktreotidom.

Prva linija kemoterapije raka nepoznata primarnog podrijetla

Aktivno onkološko liječenje preporučuje se kod bolesnika s prognostički povoljnim kliničkim entitetima. U bolesnika s nepovoljnim kliničkim entitetima kemoterapija se preporučuje kod simptomatskih bolesnika dobra općeg stanja (ECOG 1 i 2) i asimptomatskih bolesnika dobra općeg stanja (ECOG 0) s agresivnim karcinomom. Ostalim bolesnicima preporučuje se simptomatska terapija.^{2,3,12,15}

Za sada nema jasnih dokaza koji bi nedvojbeno govorili za prednost jedne kemoterapijske sheme pred drugom iako se prema rezultatima metaanalize čini da postoji mala prednost, u smislu diskretnog poboljšanja medijana preživljenja, kod primjene shema koje sadržavaju taksane.^{2,3,15,18}

Preporučene sheme kemoterapije za adenokarcinom:

- paklitaksel, karboplatin;¹⁹
- paklitaksel, karboplatin, etopozid;²⁰
- docetaksel, karboplatin;²¹
- gemcitabin, cisplatin;²²
- gemcitabin, docetaksel;²³
- mFOLFOX6;^{24,25}
- oksaliplatin, kapecitabin.²⁴

Preporučene sheme kemoterapije za planocelularni karcinom:

- paklitaksel, karboplatin;¹⁹
- gemcitabin, cisplatin;²²
- mFOLFOX6;^{24,25}
- docetaksel, cisplatin, 5-FU;²⁶
- paklitaksel, cisplatin;²⁷
- docetaksel, cisplatin ili karboplatin;^{28,29}
- cisplatin, 5-FU.³⁰

Kod bolesnika na kemoterapiji potrebno je nakon 2 do 3 ciklusa procijeniti odgovor na terapiju.

Druga linija kemoterapije raka nepoznata primarnog podrijetla

Za sada nije standardni postupak.

Praćenje bolesnika s tumorom nepoznata primarnog porijekla

Kod bolesnika s aktivnom bolesti ili lokaliziranom bolesti u remisiji preporučuje se fizikalni pregled s učestalošću koju utvrđuje onkolog na temelju konkretne kliničke situacije. Specifične dijagnostičke procedure treba provoditi ovisno o postojećim simptomima.

Za inkurabilne bolesnike preporučuje se praćenje radi provođenja suportivnih mjera, organiziranja smještaja u ustanovama za njegu i skrb kroničnih bolesnika te radi potrebe osiguranja psihološke pomoći.

LITERATURA

- xxx. Incidencija raka u Hrvatskoj 2011. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2013;36.
- National Comprehensive Cancer Network Version 3.2014. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 10. 05. 2014.
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(Suppl 6):vi64–vi68.
- Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 3. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
- Bahrami A, Troung L, Ro J. Undifferentiated tumor-true identity by immunohistochemistry. Arch Path Lab Med 2008;132:326–48.
- Handorf CR. Gene expression analysis and immunohistochemistry in evaluation of cancer of unknown primary: time for a patient-centered approach. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:1415–20.
- Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:635–44.
- Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence Guidelines. Br J Radiol 2012;85:661–71.
- National Comprehensive Cancer Network Version 1.2014. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 10. 05. 2014.
- Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl J Med 2014;371:757–65.
- Culine S. Prognostic factors in unknown primary cancer. Semin Oncol 2009;36:60–4.
- Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary and favourable prognostic factors. Sem Oncol 2009;36(1):43–8.
- Chen KW, Liu CJ, Lu HJ, Tzeng CH, Liu JH, Chiou TJ i sur. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavourable carcinoma of unknown primary site: a 10-year cohort study. BMC Res Notes 2012;5:70.
- Trivanović D, Petković M, Štimac D. New prognostic index to predict survival in patients with cancer of unknown primary site with unfavourable prognosis. Clin Oncology (Royal College of Radiologists) 2009; 21(1):43–8.
- Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, Ryckewaert T, Adenis A, Penel N. Management of »unfavourable« carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 84:213–23.
- National Comprehensive Cancer Network Version 1.2014. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 10. 05. 2014.
- National Comprehensive Cancer Network Version 2.2014. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 10. 05. 2014.
- Lee J, Hahn S, Kim DW i sur. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2013;108:39–48.
- Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D i sur. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101–7.
- Greco F, Burris HA 3rd, Erland JB, Gray JR, Kalman LA, Schreeder MT. Carcinoma of unknown primary site: long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide. Cancer 2000;89: 2655–60.
- Greco F, Erland J, Morrissey H i sur. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000;11:211–15.
- Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E i sur. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinoma of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer 2012;48(5):721–7.
- Pouessel D, Cline S, Becht C i sur. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257–61.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E i sur. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006–12.
- Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD i sur. A »modified de Gramont« regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393–9.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S i sur. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498–506.
- Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Yang SH, Kim HT. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004; 34(11):681–5.
- Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP i sur. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148–55.
- Mukai H, Katsumata N, Ando M, Watanabe T. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32–5.
- Kusaba H, Shibata Y, Arita S i sur. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259–64.