

## Zalecenia Polskiej Unii Onkologii

### Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii

Neoplasms of unknow primary site  
Recommendations of the Polish Union of Oncology

Redakcja:  
Maciej Krzakowski

Zespół autorski:  
Maciej Krzakowski<sup>1</sup>, Janusz Meder<sup>2</sup>, Włodzimierz Olszewski<sup>3</sup>

*Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.  
Zalecenia te powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.*

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

<sup>2</sup> Klinika Nowotworów Układu Chłonnego

<sup>3</sup> Zakład Patologii,

Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Definicja

Definicja nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym odnosi się do sytuacji, w której u chorych w stadium uogólnienia, na podstawie dostępnych badań nie można ustalić pierwotnego ogniska. Nowotwory o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu stanowią 3-10% wszystkich nowotworów złośliwych.

## Charakterystyka ogólna

Nowotwory o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w szóstej dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdzone są mnogie przerzuty (najczęściej w kolejności występowania – przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, kości, wątroby, opłucnej i mózgu). Czynniki o niekorzystnym znaczeniu prognostycznym są: płeć męska, typ raka gruczołowego, zajęcie wątroby i obecność mnogich przerzutów (lokalizacja przerzutów nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym w praktyce klinicznej ma w większości przypadków ograniczone znaczenie).

## Patomorfologia

Chorzy z wstępnym rozpoznaniem nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym najczęściej kierowani są w celu pobrania materiału do badania mikroskopowego. Zasadnicze znaczenie ma ustalenie możliwie dokładnego rozpoznania histologicznego, co niejednokrotnie wymaga wykonania dodatkowego pobrania materiału (np. powtórna biopsja aspiracyjna, biopsja wycinająca).

Badanie materiału w mikroskopie świetlnym pozwala wyróżnić następujące, najczęściej spotykane (w nawiasach częstość występowania), podtypy histologiczne wśród nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym:

- rak gruczołowy wysoko- lub średnio-zróżnicowany (około 60%),
- rak gruczołowy nisko-zróżnicowany (około 30%),
- rak płaskonabłonkowy (około 5%),
- nowotwór niezróżnicowany (około 5%).

Dodatkowe barwienia i patomorfologiczne metody diagnostyczne mogą być pomocne w ustaleniu dokładnego rozpoznania (np. dodatni wynik badania na obecność tyreoglobuliny wskazuje na pierwotnego raka tarczycy, badania immunohistochemiczne pozwalają na różnicowanie raka niezróżnicowanego i chłoniaka oraz stwierdzenie cech neuroendokrynności, badanie receptorów steroidowych wskazuje na pierwotnego raka piersi). Interpretacja badań immunohistochemicznych wymaga dokładnej znajomości obrazu histologicznego, jak też cech biologicznych poszczególnych nowotworów. Przykładowo, nie wszystkie raki piersi wykazują ekspresję receptorów steroidowych (występuje u około 70% chorych). Receptory te są obecne również w innych nowotworach (np. rak tarczycy, rak śluzówki macicy). Wykonanie wymienionych badań jest istotne ze względu na możliwość identyfikacji nowotworów, które mogą być skutecznie leczone (np. hormonoterapia w przypadku stwierdzenia ekspresji hormonalnych receptorów steroidowych). Należy podkreślić, że niestety większość nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest leczona paliatywnie.

## Rozpoznawanie i ustalanie stopnia zaawansowania

Zakres badań wstępnych powinien bezwzględnie obejmować:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- badanie morfologii krwi z oceną wzoru odsetkowego,
- badanie poziomu elektrolitów, wskaźników czynności wątroby i nerek w surowicy krwi,
- badanie moczu,
- badanie stolca na obecność krwi utajonej,
- radiografię klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej.

Zakres dalszych badań szczegółowych należy uzależnić od wyniku badania mikroskopowego (pierwotnego i dodatkowych) oraz od umiejscowienia przerzutów (Tab. I). Należy podkreślić, że schematyczne przeprowadzanie wszystkich możliwych do wykonania badań nie jest postępowaniem zalecanym, ze względu na stosunkowo niską wydolność diagnostyczną szeregu z nich w odniesieniu do nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, a także z uwagi na brak możliwości skutecznego leczenia wielu z nich. Wartościowe jest niewątpliwie prowadzenie szczegółowej diagnostyki w przypadku nowotworów, w których leczenie może prowadzić do wyleczenia lub uzyskania długotrwałej poprawy (chłoniaki, nowotwory zarodkowe, rak tarczycy, rak jajnika, rak piersi). Wykonanie niektórych badań szczegółowych mo-

że być uzasadnione możliwością zastosowania skutecznego leczenia paliatywnego (np. stwierdzenie zagrażającego złamania w radiografii kości – możliwość leczenia ortopedycznego lub napromieniania).

Zalecany zakres szczegółowych badań, wykonywanych rutynowo w zależności od typu histologicznego i umiejscowienia przerzutów, przedstawia Tabela I.

**Tab. I. Zakres szczegółowych badań diagnostycznych u chorych z przerzutami o nieznanym ognisku pierwotnym**

Typ histologiczny	Umiejscowienie przerzutu	Badania diagnostyczne
Rak gruczołowy	Węzły chłonne szyjne	– laryngoskopia – KT gardła, krtani, zatok
	Węzły chłonne nadobojczykowe	– KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż. – USG jąder – M < 65 r.ż. – MMG i ER/PgR – K
	Węzły chłonne pachowe	– KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – MMG i ER/PgR (USG lub MR – jeśli MMG podejrzana) – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Śródpiersie	– bronchoskopia – KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – poziom $\beta$ -hCG i AFP – poziom CA-125, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach lub płyn w jamie opłucnej)	– bronchoskopia – KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – poziom CA-125, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Jama otrzewnej	– poziom CA-125, KT miednicy, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Węzły chłonne zaotrzewnowe	– poziom CA-125, KT miednicy, badanie ginekologiczne, ER/PgR i MMG – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż. – poziom $\beta$ -hCG i AFP, USG jąder – M < 65 r.ż..
	Węzły chłonne pachwinowe	– KT jamy brzusznej i miednicy – poziom CA-125, MMG, ER/PgR i badanie ginekologiczne – K – badanie PR i poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Wątroba	– KT jamy brzusznej i miednicy – kolonoskopia – poziom 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 poziom PSA – M > 40 r.ż.
	Mózg	– KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – bronchoskopia – MMG i ER/PgR – K
Rak płaskonabłonkowy	Węzły chłonne szyjne	– laryngoskopia – KT gardła, krtani, zatok – bronchoskopia – KT klatki piersiowej
	Węzły chłonne pachowe	– KT klatki piersiowej – bronchoskopia
	Węzły chłonne nadobojczykowe	– laryngoskopia – KT gardła, krtani, zatok – KT klatki piersiowej – bronchoskopia
	Węzły chłonne pachwinowe	– KT jamy brzusznej i miednicy – badanie okolicy kroczu i odbytu – badanie ginekologiczne
	Kości	– KT klatki piersiowej – bronchoskopia – scyntygrafia kości

Rak z cechami neuroendokrynnymi	Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach lub plyn w jamie opłucnej)	– bronchoskopia – KT klatki piersiowej i jamy brzusznej
	Węzły chłonne szyjne	– laryngoskopia – KT gardła, krtani, zatok – KT klatki piersiowej – bronchoskopia
	Węzły chłonne nadobojczykowe	– bronchoskopia – KT klatki piersiowej i jamy brzusznej – scyntygrafia z oktreotydem
	Klatka piersiowa (mnogie guzki w płucach)	– bronchoskopia – KT jamy brzusznej – scyntygrafia z oktreotydem
	Węzły chłonne pachowe	– KT jamy brzusznej – scyntygrafia z oktreotydem
	Wątroba	– KT jamy brzusznej – scyntygrafia z oktreotydem
	Kości	– KT klatki piersiowej – bronchoskopia – scyntygrafia kości – RTG okolic bolesnych kości

Skróty: KT – komputerowa tomografia, RTG – radiografia, USG – ultrasonografia, MMG – mammografia, PR – badanie przezodbytnicze, M – mężczyźni, K – kobiety, r.ż. – rok życia, PSA – specyficzny antygen prostaty, ER/PgR – receptor estrogenowy/progesteronowy,  $\beta$ -hCG – podjednostka  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, AFP –  $\alpha$ -fetoproteina.

## Leczenie

Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować pierwotny nowotwór u około 30% chorych ze wstępnym rozpoznaniem nieznanego ogniska pierwotnego. W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnej lokalizacji nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby okolic zajętych i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej (Tabela II).

## Leczenie miejscowe

Ze względu na uogólniony charakter nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym leczenie chirurgiczne ma w praktyce niemal wyłącznie zastosowanie w ramach zabiegów paliatywnych. Niekiedy możliwe jest zastosowanie chirurgicznego leczenia w przypadku chorych z przerzutami do jednej grupy węzłów chłonnych lub w razie stwierdzenia pojedynczych ognisk nowotworu w narządach mięsnych.

W przypadku izolowanego zajęcia pojedynczych okolic (np. zajęcie węzłów chłonnych pachowych lub pachwinowych) możliwe jest zastosowanie radioterapii. Radioterapia powinna być również wykorzystywana w leczeniu paliatywnym (np. bóle w przebiegu przerzutów do kości, zespoły uciskowe w przebiegu przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub śródpiersia).

## Leczenie systemowe

Stosowanie chemioterapii w przypadku chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, ale jednocześnie w zadowalającym stanie sprawności (stopień 0 i 1 według skali Zubroda/WHO).

Najwięcej informacji na temat chemioterapii u chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym uzyskano z badań klinicznych, w których stosowano programy na bazie cisplatyny (DDP) lub fluorouracylu (FU). Ogółem, wskaźniki obiektywnych odpowiedzi nie przekraczały 30%, z medianą przeżycia około 5-7 miesięcy. Raki gruczolowe nisko-zróżnicowane są bardziej wrażliwe na chemioterapię, w porównaniu do wysoko- i średnio-zróżnicowanych (wskaźnik odpowiedzi – około 50-60%). W odniesieniu do chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zalecany jest program z udziałem DDP i FU. Zastosowanie chemioterapii u chorych z rozpoznaniem raków z różnicowaniem neuroendokrynnym powinno uwzględniać stopień ich agresywności – postaci bardziej agresywne należy leczyć według zasad obowiązujących w drobnokomórkowym raku płuca i stosować programy chemioterapii opartej na DDP i etopozydzie (VP16), co pozwala uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50-75% chorych (w tym, około 30-35% odpowiedzi całkowitych). Stosowanie chemioterapii w nowotworach hormonalnie czynnych układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji.

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

**Tabela II. Zasady leczenia chorych z przerzutami nowotworów o nieznannej lokalizacji ogniska pierwotnego**

Typ histologiczny	Umiejscowienie	Leczenie
Rak gruczołowy	Węzły chłonne szyjne	– według ogólnych zasad postępowania w nabłonkowych nowotworach głowy i szyi
	Węzły chłonne nadobojczykowe	– RTH
	Węzły chłonne pachowe	– według ogólnych zasad postępowania w raku piersi – K – LND +/- RTH (przerzuty w $\geq 2$ w. chł. lub naciekanie torebki w. chł.) +/- CTH
	Śródpiersie	– według ogólnych zasad postępowania w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka – $< 40$ r.ż. – według zasad postępowania w niedrobnokomorkowym raku płuca lub według ogólnych zasad postępowania w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka – $> 40$ r.ż.
	Guzki w płucach	– leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – kontrolowane badania kliniczne)
	Wysięk w jamie opłucnej	– leczenie miejscowe – według zasad postępowania w raku piersi – ER/PgR (+) – według zasad postępowania w guzkach płucnych
	Wysięk w jamie otrzewnej	– według ogólnych zasad postępowania w raku jajnika – typ histologiczny jak w raku jajnika +/- podwyższony poziom CA-125 – leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – kontrolowane badania kliniczne) – inne sytuacje
	Węzły chłonne zaotrzewnowe	– według ogólnych zasad postępowania w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka – typ histologiczny raka zarodkowego – chirurgia +/- RTH – inne sytuacje
	Węzły chłonne pachwinowe	– LND + RTH (przerzuty w $\geq 2$ w. chł. lub naciekanie torebki w. chł.) +/- CTH
	Wątroba	– chirurgia +/- CTH – zmiany możliwe do wycięcia – według ogólnych zasad postępowania w nowotworach wątroby – zmiany niemożliwe do wycięcia lub obecność przeciwwskazań pozachirurgicznych
	Mózg	– według ogólnych zasad postępowania w przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego
	Kości	– chirurgia i/lub RTH – pojedyncze zmiany bolesne lub zagrażające złamaniem kości podporowych – HTH – mnogie zmiany u chorych z ER/PgR (+) lub podwyższony poziom PSA
	Rak płaskonabłonkowy	Węzły chłonne szyjne
Węzły chłonne pachowe		– LND +/- RTH (przerzuty w $\geq 2$ w. chł. lub naciekanie torebki w. chł.) +/- CTH
Węzły chłonne nadobojczykowe		– RTH – zmiany jednostronne – leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – kontrolowane badania kliniczne)
Śródpiersie		– według ogólnych zasad postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca
Mnogie guzki w płucach		– leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – kontrolowane badania kliniczne)
Wysięk w jamie opłucnej		– leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – kontrolowane badania kliniczne)
Węzły chłonne pachwinowe		– LND +/- RTH (przerzuty w $\geq 2$ w. chł. lub naciekanie torebki w. chł.) +/- CTH
Kości		– chirurgia i/lub RTH – pojedyncze zmiany bolesne lub zagrażające złamaniem kości podporowych
Mózg		– według ogólnych zasad postępowania w przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego

Rak z cechami neuroendokrynnymi	Węzły chłonne szyjne	– według ogólnych zasad postępowania w nabłonkowych nowotworach 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
	Mnogie guzki w płucach	– według ogólnych zasad postępowania w drobnokomórkowym raku płuca
	Wątroba	– chirurgia – zmiany możliwe do wycięcia – CTH / leczenie regionalne lub leczenie paliatywne (farmakologiczne łagodzenie objawów hipersekcji) – zmiany niemożliwe do wycięcia
	Kości	– CTH + RTH
	Mózg	– według ogólnych zasad postępowania w przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego

Skróty: CTH – chemioterapia, RTH – radioterapia, HTH – hormonoterapia, LNO – wycięcie węzłów chłonnych, w. chł. – węzły chłonne, r.ż. – rok życia.

## Piśmiennictwo

- Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R i wsp. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094-103.
- Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997; 2: 142-52.
- Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. *Oncology* 2000; 14: 563-70.
- Krzakowski M, Meder J. Przerzuty nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. W: Krzakowski M. (red.): Onkologia kliniczna. Warszawa: Borgis-Wydawnictwo Medyczne, 2001.
- Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC i wsp. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2056-62.
- Saghatchiam M, Fizazi K, Borel C i wsp. Carcinoma of unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation – results of prospective study. *Ann Oncol* 2001; 12: 535-9.
- Van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC i wsp. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? *Ann Oncol* 1990; 1: 119-22.