

Rak neznanega izvora: nas izvor bolezni še zanima?

Cancer of unknown primary:
does primary still matter?

Matos Erika^{1,2}, Đokić Snežana¹, Novaković Srdjan¹,
Čakš Marina³, Devjak Rok¹, Hribnik Nežka¹,
Cankar Kaja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

E-mail: ematos@onko-i.si

Poslano / Received: 5.3.2024

Sprejeto / Accepted: 23.3.2024

doi:10.25670/oi2024-007on

IZVLEČEK

Rak neznanega izvora (RNI) je opredeljen kot karcinom ali nediferencirana neoplazma, pri kateri z naborom standardnih diagnostičnih postopkov ni mogoče odkriti izvirnega mesta bolezni. Tradicionalno RNI delimo v dve podskupini, pri čemer le približno 15 % primerov predstavlja prognostično ugodno skupino. Velika večina bolnikov spada v prognostično neugodno skupino in ima ob prvi prezentaciji obsežno breme bolezni. Možnosti zdravljenja so omejene, izidi bolnikov, zdravljenih z empirično kemoterapijo (KT) s platino ali taksani, pa so še vedno slabi, srednje celokupno preživetje je manj kot 10 mesecev. Za mnoge bolnike ostaja optimalna izbira najboljše možno podporno zdravljenje. Novi pristopi k obravnavi teh bolnikov se zdijo obetavni in so temeljit premik v paradigmi zdravljenja RNI; od zdravljenja, specifičnega za organ/tkivo, k zdravljenju, usmerjenemu na posameznega bolnika, ki temelji na genomskih spremembah njegovega tumorja. Prispevek povzema trenutne dokaze o uporabi vsakega od teh pristopov. Predstavljeno je tudi zdravljenje treh bolnikov z neugodnim RNI.

Ključne besede: rak neznanega izvora, molekularne značilnosti, prepoznavanje bioloških označevalcev, analiza genoma, zdravljenje.

ABSTRACT

Cancer of unknown primary (CUP) is defined as a carcinoma or undifferentiated neoplasm in which a standardized diagnostic workup fails to identify the primary tumour responsible for metastatic seeding. Survival after diagnosis of CUP remains poor and has not improved significantly over time. Traditionally, CUP has been divided into two subsets, with only about 15% of cases in the favourable subset. The vast majority of patients are in the unfavourable subset and present with a high metastatic burden at first presentation. Their treatment options are limited and outcomes for patients treated with empiric chemotherapy consisting of platinum- or taxane-based doublets remain poor, with median overall survival of less than 10 months. Best supportive care remains the best treatment option for many patients. Some novel approaches to the treatment of patients with CUP are promising and represent a fundamental shift in the paradigm of cancer treatment from organ/tissue-specific to individual patient-focused treatment based on tumour-specific genomic alterations. This paper summarizes the current evidence on the application of each of these approaches. The treatment of three clinical cases with unfavourable CUP using novel approaches is presented.

Keywords: cancer of unknown primary, molecular profiling, biomarker identification, genomic analysis, treatment.

UVOD

Rak neznanega izvora (RNI) je karcinom ali nediferencirana neoplazma, pri kateri z naborom standardnih diagnostičnih postopkov ni mogoče odkriti izvirnega mesta bolezni. Predstavlja približno 3–5 % vseh rakov. Incidenca RNI v zadnjih letih pada, kar je verjetno posledica boljših diagnostičnih možnosti, ki omogočajo pogostejše prepoznavanje primarnega tumorja. Pogostejše zbole vajo starejši, nekoliko pogostejše moški kot ženske. Približno 50 % primerov RNI predstavljajo dobro do zmerno diferencirani adenokarcinomi, 30 % slabo diferencirani adenokarcinomi ali nediferencirani karcinomi, 15 % ploščatocelični karcinomi in 5 % nediferencirane neoplazme (1).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Znani dejavniki tveganja za pojav RNI so kajenje, sladkorna bolezen tipa 2, avtoimune bolezni in obremenilna družinska anamneza. Najbolje opredeljen dejavnik tveganja je kajenje. Tveganje je povezano s stopnjo izpostavljenosti tobaku: tveganje je višje pri kadilcih kot nekadilcih, od 1,8-krat pri kadilcih, ki pokadijo 1–15 cigaret dnevno, do 4,1-krat pri kadilcih, ki pokadijo več kot 25 cigaret dnevno. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo 1,8-krat večje tveganje, bolniki z avtoimunimi boleznimi, kot je polimiozitis ali dermatomiozitis, 3,5-krat in bolniki s primarno biliarno cirozo 1,8-krat. Dodatni, čeprav slabše opredeljeni dejavniki tveganja so visok indeks telesne mase, trebušna debelost, nizek socialnoekonomski status, večjemu tveganju so izpostavljene tudi temnopolte osebe (1, 2).

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM

Diagnostični postopek se začne z izčrpno anamnezo, temeljitim kliničnim pregledom bolnika ter osnovnimi laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami. Med osnovne slikovne preiskave se uvrščajo CT vratu, prsnih in trebušnih organov z malo medenico in mamografija pri ženskah. Dodatne slikovne preiskave in diagnostični postopki naj bodo usmerjeni glede na anamnezo, klinične najdbe in rezultate osnovnih preiskav (MRI, različni endoskopski posegi). V preteklosti je bilo veliko dilem glede mesta 18F-FDG PET/CT preiskave pri bolnikih z RNI. Izsledki opravljenih študij niso enoznačni. 18F-FDG PET/CT naj bi odkril lokacijo primarnega tumorja pri približno tretjini bolnikov z RNI. Preiskava je potrebna, kadar sumimo na izvor bolezni na področju glave in vratu in pri bolnikih z oligometastatskim

RNI, vse druge indikacije so slabše opredeljene in večinoma niso prispevale k boljšemu izidu bolnikov z RNI. Podobno velja za serumske tumorske markerje. Pri večini bolnikov z RNI so nespecifično povišani različni tumorski markerji. Izjema sta povišani vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) in beta-humanega horionskega gonadotropina (beta-HCG), ki sta povezana z germinalnoceličnimi tumorji (3).

Zelo pomembno vlogo v diagnostičnem postopku RNI ima patolog, ki za svoje delo potrebuje kakovosten vzorec tumorja; standard predstavlja histološki vzorec, pridobljen z debelo igelno biopsijo, citološki vzorec za diagnostiko praviloma ne zadostuje (3). Patolog mora najprej potrditi prisotnost malignoma v pridobljenem vzorcu. Na podlagi morfološke slike in z uporabo splošnih imunohistokemičnih (IHK) preiskav se diferencira med karcinomom, melanomom, limfomom in sarkomom (Tabela 1). Če je potrjen karcinom, je treba opredeliti podtip z bolj usmerjenimi biomarkerji IHK (Tabela 2). Najpogostejši podtipi karcinoma so adenokarcinom, ploščatocelični karcinom, nevroendokrini karcinom, nediferencirani karcinom in sarkomatoidni karcinom. Tumorji, ki so podobni karcinomu in se pogosto prezentirajo z metastazami, so germinalnocelični tumorji in mezoteliom. Za ploščatocelični in nevroendokrini karcinom ni specifičnih biomarkerjev, na podlagi katerih se lahko opredeli izvor karcinoma. Pri potrjenem adenokarcinomu poskusimo opredeliti izvor z dodatnimi biomarkerji IHK (Tabela 3). Pri opredelitvi najverjetnejšega izvora so zelo pomembni tudi klinični podatki, ki jih patologu posreduje klinika.

Težava, s katero se pri delu z RNI pogosto srečuje patolog, je pičel tkivni vzorec, zaradi česar ni mogoče opraviti potrebnih IHK-barvanj. Poleg tega večina biomarkerjev IHK ni povsem specifičnih za izvor karcinoma v določenem organu, pogosto je izražanje posameznih markerjev v zasevku nepričakovano, se izgublja ali je manj izrazito. Nekateri karcinomi, zlasti nediferencirani in sarkomatoidni, ne izražajo citokeratinov, po drugi strani pa so nekateri mezenhimski tumorji in limfomi pozitivni na citokeratine. V določenem odstotku izvora bolezni zato ni mogoče določiti kljub opravljenim številnim preiskavam IHK (1, 3).

Trenutne smernice ne priporočajo rutinske uporabe genotipizacije tumorjev kot metode za opredeljevanje najverjetnejšega tkivnega izvora. Če po začetni histopatološki opredelitvi tumorja izvor ostane nepojasnen, nam je lahko v pomoč določitev molekularnih značilnosti tumorskega tkiva z uporabo sekvencioniranja naslednje generacije (*angl. next generation sequencing, NGS*) (3).

Tabela 1: Klasifikacija malignomov glede na celično linijo.

Malignom	Imunohistokemični biomarkerji
Karcinom	Epitelijski markerji (citokeratini, EMA, CD138)
Melanom	S-100, Sox10, Melan A, HMB 45, Melanoma cocktail, Mart 1, MITF
Limfom/levkemija	LCA, CD3, CD20, CD5, CD30, CD138 ...
Sarkom	SMA, desmin, CD34, CKAЕ1/AЕ3, S-100 ...

Tabela 2: Najpogostejši podtipi karcinoma.

Podtipi karcinoma	Imunohistokemični biomarkerji
Adenokarcinom	CK7, CK20, PSA, Gata3 ...
Ploščatocelični karcinom	CK5, p63, Desmoglein, p40
Nevroendokrini karcinom	Chromogranin, Synaptophysin, CD56
Nediferencirani karcinom	CKAЕ1/AЕ3, CD138, melanomski markerji, markerji za izključitev sarkoma
Sarkomatoidni karcinom	CKAЕ1/AЕ3, CD138, melanomski markerji, markerji za izključitev sarkoma

PROGNOZA RNI

Preživetje bolnikov z RNI je kratko in se v zadnjih 20 letih ni pomembno izboljšalo. Eno leto po postavitvi diagnoze je živih le še približno 20 % bolnikov, polovica bolnikov umre v prvih treh mesecih po postavitvi diagnoze. Pričakovano preživetje je slabše pri bolnikih z adenokarcinomi in nediferenciranimi karcinomi v primerjavi z bolniki s ploščatoceličnimi karcinomi (enoletno preživetje manj kot 20 % proti 36 %). Višja starost bolnika, spremljajoče bolezni in večje breme maligne bolezni predvsem v visceralnih organih so dejavniki, ki napovedujejo slabši izid (4). Tradicionalno RNI delimo v dve skupini. Manjšo, okoli 15 %

bolnikov z RNI, uvrščamo v t. i. prognostično ugodno skupino (Tabela 1). To so RNI, pri katerih na podlagi kliničnih podatkov in histopatološkega izvida sklepamo na možen izvor bolezni. Nova klasifikacija v to skupino uvršča tudi bolnike z eno metastatsko lokalizacijo in oligometastatskim RNI, kar pomeni, da je prisotnih do pet metastaz, ki jih je mogoče zdraviti lokalno. Prognoza teh bolnikov je dobra, srednje preživetje po zaključnem lokalnem zdravljenju vseh lezij presega štiri leta (3). Bolnike iz prognostično ugodne skupine zdravimo po protokolih, ki veljajo za bolnike z razsejanim rakom znanega izvora. Preživetje teh bolnikov je primerljivo s preživetjem bolnikov z metastatskim rakom najverjetnejšega izvora (1, 3, 4).

Tabela 3: Imunohistokemični biomarkerji glede na najverjetnejši izvor karcinoma.

Najverjetnejši izvor	Imunohistokemični biomarkerji
Pljuča	CK7, CK20, TTF1, Napsin A
Dojka	CK7, GATA3, ER
Želodec	CK7, CEA, CK20, CDX2
Pankreas	CK7, CK20, CDX2
Jetra	Hepatocitni antigen, AFP
Ledvica	PAX8, CD10, RCC
Urinarni trakt	CK7, CK20, GATA3, P63, CK5
Nadledvična žleza	Melan A, Inhibin
Prostata	PSA, NKX3.1
Ovarij	CK7, PAX8, WT1, ER
Endometrij	CK7, PAX8, ER
Timus	CK7, CD5, P63, PAX8, CD117
Kolon	CK20, CDX2, SATB2
Ščitnica: Papilarni in folikularni karcinom Medularni karcinom	TTF1, Tiroglobulin, HBME1 TTF1, Tiroglobulin, Kalcitonin
Karcinom NUT	CK7, CK20, P40, NUT
Germinalnocelični tumorji	SALL4, OCT4, Plap, AFP, Hcg, CD117
Mezoteliom	CK5, Kalretinin, Podoplanin, WT1, HBME1

Tabela 4: Prognostično ugodna skupina bolnikov z RNI (2).

Skupina bolnikov	Zdravljenje
Moški s slabo diferenciranim karcinomom v osrednji liniji	Zdravljenje po protokolu germinalnoceličnih rakov, KT na osnovi platine
Ženske s papilarnim adenokarcinomom po peritoneju	Zdravimo kot stadij III, IV ovarijskega karcinoma
SCC na področju glave in vratu	Kot pri rakah SCC glave in vratu
Ženska z adenokarcinomom samo na področju pazdušnih bezgavk	Disekcija aksile z/brez mastektomije in/ali radioterapija in sistemsko zdravljenje kot za raka dojk
Moški z blastnimi zasevki v kosteh in visokim PSA	Antiandrogeni, kot pri raku prostate
NE karcinom neznanega izvora	Diagnostika in zdravljenje kot pri nevroendokrinih malignomih z znanim izvorom
Izolirane ingvinalne bezgavke	Operacija in radioterapija
Majhna, resektabilna solitarna lezija	Operacija in radioterapija
Karcinom s profilom IHK karcinoma kolona (CK 20+, CK 7, CDX2+)	Zdravimo kot karcinom kolona

Legenda: KT, kemoterapija; NE, nevroendokrini; PSA, prostata specifični antigen; SCC, ploščatocelični karcinom.

85 % bolnikov z RNI uvrščamo v prognostično neugodno skupino. Večina bolnikov ima veliko breme bolezni z obsežno metastatsko prizadetostjo visceralnih organov. Pri obravnavi teh bolnikov smo pogosto postavljeni pred težko dilemo. Odločiti se moramo med najboljšim podpornim zdravljenjem ali empiričnim citostatskim zdravljenjem. Standardno empirično citostatsko zdravljenje so kemoterapevtski dvojčki na osnovi platine ali taksanov. Proučevali so tudi kemoterapevtske trojčke, vendar so glede na rezultate raziskav pomembno bolj toksični, niso pa pokazali pomembnega izboljšanja preživetja, zato se ne priporočajo. Srednje celokupno preživetje (mOS) bolnikov s prognostično neugodnim RNI, zdravljenih z empirično KT na osnovi platine, je slabo, manj kot 10 mesecev (1, 3).

ZDRAVLJENJE RNI

Lokalno zdravljenje RNI

RNI je razsejana bolezen. V redkih primerih odkrijemo solitarno lezijo ali je bolezen oligometastatska. V takšnih primerih se je izkazalo, da je lokalno kirurško in/ali radioterapevtsko zdravljenje smiselno in vodi v podaljšano preživetje. Lokalno zdravljenje se na splošno priporoča kot standardno zdravljenje pri solitarnih možganskih zasevkih ali zasevkih ploščatoceličnega karcinoma v bezgavkah na vratu, ingvinalno in iliakalno, če pa je tehnično izvedljivo, se takšen pristop priporoča tudi pri drugih histoloških podtipih oligometastatskega RNI, neodvisno od prizadetega organa. Preden se odločimo za tak pristop k zdravljenju, je treba opraviti preiskavo PET-CT in MRI glave – za izključitev dodatnih metastatskih lokalizacij (3). V večini primerov RNI gre za razširjeno bolezen, ki zahteva sistemsko zdravljenje, ki je lahko dopolnjeno z lokalnim zdravljenjem.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Pristop k zdravljenju na podlagi tkivnega izvora

Logično se zdi, da bomo bolnika z RNI lahko zdravili ustrezneje, če bomo našli izvor bolezni ali vsaj poznali čim več značilnosti tumorja, na podlagi katerih bomo bolnika lahko zdravili bolj usmerjeno. Glede na to, da je RNI po definiciji razsejan rak, razkrije anatomskega izvora morda niti ni ključnega pomena. Morda je dovolj, da opredelimo najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Sodobne molekularne diagnostične metode omogočajo, da iz profila genskega izražanja sklepamo na najverjetnejši tkivni izvor (2, 3).

Razmišljanje temelji na predpostavki, da je izražanje genov v tumorju do neke mere podobno vzorcu genskega izražanja izvornega tkiva oz. vzorcu genskega izražanja primarnega tumorja, za katerega je izvor znan.

Ta pristop k obravnavi bolnikov z RNI so najprej preizkusili v raziskavi GEFCAPI 04. To je bila klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 243 bolnikov z RNI iz prognostično neugodne skupine. Bolniki so bili naključno uvrščeni v skupino, ki je bila zdravljena z empirično KT (kombinacija gemcitabina in cisplatina; kontrolna skupina), ali skupino, ki je bila zdravljena glede na rezultat genskega izražanja. Eksperimentalna skupina je tako prejela zdravljenje glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Ključni opazovani dogodek je bil čas do napredovanja bolezni. Od 123 bolnikov, ki so bili uvrščeni v eksperimentalno skupino, so na podlagi rezultata genskega izražanja najverjetnejši tkivni izvor lahko opredelili pri 91 bolnikih. Najpogostejše prepoznane tkivne izvora so bila zgornja prebavila (pankreatiko-biliarni trakt; 19 %), ploščatocelični tumor (11 %), ledvica (8 %) in pljuča (8 %). Srednji čas brez napredovanja bolezni je bil 5,3 meseca za kontrolno in 4,6 meseca za eksperimentalno skupino, razlika ni bila statistično pomembna (5).

Negativen rezultat raziskave je raziskovalce presenetil. Ena od razlag, zakaj je bil rezultat raziskave negativen, je, da je bil v eksperimentalni skupini velik delež rakov, za katere ne poznamo učinkovitega zdravljenja in bi jih ne glede na rezultat genskega izražanja zdravili s kombinacijo na osnovi platine ali pa se celo odločili za najboljše podporno zdravljenje. Končni zaključek raziskave je bil, da je prepoznava najverjetnejšega tkivnega izvora verjetno za nekatere bolnike kljub negativnemu rezultatu raziskave smiselna. To so bolniki, pri katerih analiza genske ekspresije tumorja pokaže najverjetnejši izvor v ledvici, pljučih, širokem črevesu (5).

Rezultati podobno zasnovane raziskave faze III, Fudan CUP001, so nasprotujoči. V raziskavo je bilo vključenih 182 bolnikov, ki so bili naključno uvrščeni v skupino z empirično terapijo in skupino, ki je prejela KT glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni. Usmerjeno zdravljenje, ki je bilo izbrano na podlagi rezultatov testiranja z molekularnim testom izražanja 90 genov, je ponudilo več terapevtskih možnosti. Bolnikom z na novo ugotovljenim RNI je glede na rezultat testiranja izbrano zdravljenje statistično pomembno podaljšalo srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) (9,6 proti 6,6 meseca) ter numerično podaljšalo OS v primerjavi s skupino, zdravljeno z empirično terapijo. Varnostni profil se med skupinama ni pomembno razlikoval (6).

Pristop k zdravljenju na podlagi tarčnih mutacij

Druga možnost usmerjenega zdravljenja bolnikov z RNI je iskanje terapevtskih tarč s pomočjo molekularnih diagnostičnih metod, ne glede na izvor bolezni. Retrospektivna analiza, pri kateri so pri bolnikih z RNI opravili sekvencioniranje naslednje generacije (angl. next generation sequencing, NGS) tumorske DNK, je pokazala, da bi bilo približno 30 % bolnikov primernih za tarčno zdravljenje. Uporaba molekularnih diagnostičnih metod z namenom iskanja terapevtske tarče se preizkuša v večji klinični raziskavi CUPISCO (NCT03498521), katere prvi rezultati so bili predstavljeni v oktobru 2023. V raziskavo je bilo od julija 2018 do decembra 2022 vključenih 436 bolnikov, ki so bili po treh ciklih KT na osnovi preparatov platine randomizirani v eksperimentalno skupino, ki je prejela tarčno zdravljenje na osnovi rezultatov molekularnega testiranja, in kontrolno skupino, ki je nadaljevala s KT. Srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) je znašal 6,1 meseca v skupini, zdravljeni s tarčno terapijo na osnovi molekularnega testiranja, in 4,4 meseca v skupini, zdravljeni s KT na osnovi platine, razlika je bila statistično značilna. Nakazuje se tudi razlika v OS, vendar ti podatki še niso zreli. Raziskovalci ugotavljajo, da sta pri bolnikih z novoodkritim, neploščatoceličnim, prognostično neugodnim RNI, ki so se odzvali na indukcijsko KT s platino, celovito genomsko profiliranje in nato usmerjeno tarčno zdravljenje izboljšala PFS. Svetujejo, da zgodnje genomsko profiliranje in tarčno zdravljenje postaneta standard obravnave in zdravljenja te skupine bolnikov (7–9).

IMUNOTERAPIJA PRI RNI

Zdravljenje z imunoterapijo (ZIKT, zaviralci imunskih kontrolnih točk) (še) ni del standardnega zdravljenja vseh bolnikov z RNI.

Pembrolizumab je bil prvi ZIKT, odobren za t. i. tumor agnostično zdravljenje. Raziskave so pokazale učinkovitost zdravljenja pri bolnikih z okvaro v proteinih za popravljanje neujemanja baznih parov (dMMR) in tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H), z doseženim objektivnim odgovorom na zdravljenje (angl. objective response rate, ORR) okoli 40 %. Učinkovitost pembrolizumaba so nadalje preizkušali v dodatni analizi klinične raziskave Keynote 158, ki je vključevala bolnike z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H). Na osnovi rezultatov raziskav je

ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) odobrila zdravljenje s pembrolizumabom kot agnostično zdravljenje za solidne rake dMMR/MSI-H ali TMB-H, neodvisno od izvora bolezni (10, 11).

NivoCUP je edina objavljena klinična raziskava, ki je preizkušala učinkovitost ZIKT pri bolnikih z RNI. Gre za nerandomizirano klinično raziskavo faze 2. Vključenih je bilo 56 bolnikov, 45 predhodno že zdravljenih s standardno KT. Primarni cilj raziskave je bil ORR pri predhodno zdravljenih bolnikih. Po 8,4 meseca srednjega časa spremljanja je bil ORR pri predhodno zdravljenih 22,2 %, mOS 15,9 meseca. Večjo dobrobit zaradi zdravljenja so imeli bolniki z izraženimi znanimi biomarkerji odgovora na zdravljenje z ZIKT (višja izraženost liganda 1 programirane celične smrti (PD-L1), dMMR/MSI-H, TMB-H) (12). Zdravljenje z ZIKT pri RNI prihaja v poštev v drugi liniji pri bolnikih z dokazano dMMR/MSI-H, TMB-H ali visoko izraženostjo PD-L1, prav tako pa, če opravljene preiskave sugerirajo izvor bolezni, pri katerem je zdravljenje z imunoterapijo del standardnega zdravljenja (10–12).

PRIKAZ PRIMEROV

V nadaljevanju bodo predstavljeni primeri treh bolnikov z RNI. Vse bi glede na tradicionalno razdelitev lahko uvrstili v prognostično neugodno skupino, v kateri je pričakovano preživetje manj kot leto dni. S predstavljenimi primeri želimo prikazati, kako v vsakodnevni obravnavi novi pristopi k diagnostiki in zdravljenju pripomorejo k izboljššanemu izidu bolezni. Poudariti želimo, da smo z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami in sodobnimi zdravili učinkoviti le pri manjšem deležu bolnikov z RNI, prognoza je za večino še vedno slaba. So pa ti pristopi morda temelj za nadaljnji razvoj in upanje, da se bo takšno izboljšanje nekoč preneslo tudi na širšo skupino bolnikov.

Objavo primerov je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta v Ljubljani (OIL) po predhodni privolitvi bolnikov (številka: ERIDNPVO-0089/2023).

Prikaz bolnika 1

Dokumentacija 68-letne nekdane kadilke, stanje zmogljivosti (PS) po WHO 1, brez pomembnih kroničnih bolezni, je bila aprila 2018 predstavljena na konziliju za RNI na OIL. Zaradi pozitivnega hematesta (SVIT) je bila opravljena kolonoskopija, ki je pokazala ekzulcerirano formacijo na področju transversalnega kolona velikosti 20 x 20 mm. Histopatološki izvid je kazal na slabo diferenciran karcinom, CK 7+, PAX8+, TTF1+, S 100 in kromogranin negativno, CK 20 negativno, GATA 3 negativno, SATB2 delno pozitivno, delno negativno. Diferencialno diagnostično bi lahko šlo za zasevek karcinoma ščitnice ali ginekološkega trakta, lahko tudi za karcinom pljuč, kar je bilo glede na pozitivno reakcijo na PAX8 manj verjetno. Dodatna barvanja so z visoko verjetnostjo izključila rak dojk, ploščatocelični karcinom, melanom in karcinom gastrointestinalnega trakta.

Razširjeni laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji in vrednostmi ščitničnih hormonov, so bili v mejah normale. Na CT-slikah so bili v CŽS vidni hiperdenzna lezija velikosti 2 cm – zasevek, potrjena tudi z MRI glave, povečan levi lobus ščitnice heterogene strukture, diskretno zadebeljena stena distalnega požiralnika, povečana bezgavka retromandibularno desno, najverjetneje dve patološki bezgavki ob levi spodnji pljučni veni velikosti do 2,5 cm, več drobnih patoloških bezgavk v hilusih ter mediastinumu, sklerotično področje korpusa Th10 in nakazano spremenjen mezenterij, verjetno mezenterialni panikulitis. PET/CT je potrdil že znane metastatske lokalizacije in fokalno intenzivno metabolno aktivnost v levem transverzalnem kolonu, sumljivo za primarni tumor ali zasevek. Gastroskopija je bila brez posebnosti, ginekolog je ugotavljal polip endometrija. V

ambulantni za bolezni ščitnice niso ugotavljali malignega obolenja ščitnice. Opravljena je bila tudi igelna aspiracijska biopsija (EBUS) mediastinalnih bezgavk, citološki izvid je kazal na zasevek slabo diferenciranega karcinoma. Glede na citološko sliko in rezultate preiskav IHK (CK7+, TTF1+) so diferencialno diagnostične možnosti ostale enake. Primerjava biopsije transversalnega kolona, histomorfološka in citomorfološka slika zasevka v mediastinalni bezgavki sta si bili podobni, prav tako so se ujemale rezultati IHK in imunocitokemičnih preiskav. Izvid molekularnega testiranja (NGS za pogosto spremenjene tarčne regije – Oncomine Focus Assay) (Thermo Fisher Scientific) je pokazal, da gre za K-RAS pozitiven, EGFR, ALK, ROS-1, B-RAF negativen karcinom, PD-L1 pozitiven v 60 %.

Glede na visoke vrednosti PD-L1 je bolnica v maju 2018 začela zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji. Od neželenih učinkov ZIKT smo beležili kožno toksičnost stopnje 3 (G3), ki se je kazala s srbečimi kožnimi eflorescencami, visoko telesno temperaturo, periorbitalnim edemom. Histološke spremembe biopsije kože so ustrezale vaskularnemu interface dermatitisu, ki je najbolj pogosta histopatološka oblika medikamentoznega dermatitisa. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo ukinjeno, uvedena je bila terapija z glukokortikoidi, ob kateri so kožne spremembe izzvenele. Opravljene kontrolne slikovne preiskave so pokazale delen regres bolezni tako v CŽS (zmanjšanje zasevka z 8 mm na 4 mm) kot zmanjšanje patoloških bezgavk v mediastinumu. Bolnica je bila v nadaljevanju brez specifičnega onkološkega zdravljenja, opravljala je redne slikovne kontrolne preiskave, ob katerih smo ugotavljali nadaljnje zmanjšanje tako zasevka v CŽS kot patoloških bezgavk.

Zadnje CT in MR slikanje, opravljeno v marcu 2023, je pokazalo popoln odgovor na zdravljenje z ZIKT. Bolnica nadaljuje z rednim spremljanjem in brez specifičnega zdravljenja je od julija 2018, je v dobrem stanju zmogljivosti.

Prikaz bolnika 2

Dvainsedemdesetletni bolnik, PS po WHO 1, dolgoletni kadilec brez pomembnih kroničnih bolezni, je bil v aprilu 2021 prvič predstavljen na konziliju za RNI na OIL. V preteklosti sta bili opravljeni delna gastrektomija zaradi želodčne razjede in nizka sprednja resekcija zaradi adenokarcinoma rektosigme (stadij T2 N0 M0 – Dukes A).

Pred prihodom na OIL (od maja 2020) so ga zaradi bolečin po skeletu obravnavali urologi, opravljena slikovna diagnostika (vključno s PET/CT v oktobru 2020) je pokazala razširjeno maligno bolezen. V začetku leta 2021 je imel v področni zdravstveni ustanovi opravljeno stabilizacijo zloma desne stegnenice. Ob operaciji so ob patološki frakturi ugotavljali tumorsko formacijo, odvzet je bil histološki vzorec, ki je potrdil zasevek slabo diferenciranega karcinoma. IHK so bile tumorske celice pozitivne na CK AE1/AE3, CK7 in PAX-8 ter negativne na LCA, CD138, S-100, CK20, p40, GATA3, TTF1, Hepat, ERG in PSA. Glede na rezultate izvora ni bilo mogoče zanesljivo opredeliti, možen izvor je bila ledvica, diferencialno diagnostično tudi ščitnica ali zgornja prebavila. Naknadno opravljena IHK-barvanja tumorskih celic so bila pozitivna na CD10 in negativna na RCC.

Slikovne preiskave (CT in PET/CT) v predelu ledvic obojestransko niso pokazale patoloških sprememb, prav tako ni bilo vidnih patoloških sprememb na področju ščitnice. Vidni so bili številni mineralizirani zasevki v celotnem aksialnem skeletu, mehko tkivo ni infiltrat na področju desne stegnenice in patološke bezgavke desno iliako-ingvinalno. UZ ščitnice ni pokazal posebnosti.

Endoskopske preiskave (gastroskopija in cistoskopija) so bile negativne. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna normocitna anemija (G1), tumorski markerji (CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP,

bHCG, PSA, s-100, kalcitonin) so bili v mejah normale, prav tako vrednosti ščitničnih hormonov.

Opravljen je bilo večgensko testiranje s TSO500-DNA ter TST-170-RNA (Illumina) zaradi iskanja terapevtskih mutacij ali fuzij, vendar klinično pomembne različice niso bile identificirane. Najdena je bila različica razreda II v genu BAP1. TMB je bilo ocenjeno na pet različic na mega bazo. IHK-določanje izražanja beljakovin za popravljanje neujemanja je pokazalo ohranjeno jedrno izražanje.

Zdravljenje je začel s paliativnim obsevanjem zasevka na področju desne stegenice ($5 \times 4 \text{ Gy} = \text{TD } 20 \text{ Gy}$) in nato nadaljeval s prvim redom sistemskega zdravljenja. Glede na najverjetnejši izvor v ledvici in uvrstitvi v prognostično srednje slabo skupino (glede na IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium) (13) smo začeli zdravljenje z ZIKT v kombinaciji nivolumab in ipilimumab v standardnih odmerkih in podpornim zdravljenjem z denosumabom 120 mg enkrat mesečno. Že po prvi aplikaciji ZIKT je bil obravnavan zaradi imunsko pogojenega neželenega učinka (ipNU), kolitisa G2, ki je bil histopatološko potrjen. Nadaljeval je z nivolumabom v monoterapiji, ki ga je prejemal od julija 2021 do maja 2022. Radiološko je bila dosežena popolna remisija zasevka v stegnu in delni odgovor v bezgavkah iliako-ingvinalno ter skeletu. Zdravljenje je bilo ukinjeno zaradi pojava ipNU G3, poliartritisa in vilitiga, ki sta zahtevala revmatološko obravnavo, uvedena sta bila kortikosteroidno zdravljenje in metotreksat. V decembru 2022 so slikovne preiskave pokazale oligoprogres na področju desnega stegna in pojav nove patološke bezgavke desno ilialno. Področji je obseval v januarju 2023 ($5 \times 4 \text{ Gy} = \text{TD } 20 \text{ Gy}$), v maju 2023 pa je dodatno obseval še nov oligoprogres na področju desne iliako-ingvinalne regije ($10 \times 3 \text{ Gy} = \text{TD } 30 \text{ Gy}$). Ob zadnjem pregledu v septembru 2023 je bil gospod še vedno v dobrem stanju zmogljivosti (PS WHO 1), klinično in radiološko pa smo ugotavljali progres bolezni v desni stegenici in ilialnih bezgavkah. Glede na učinkovitost ZIKT je predvidena ponovna uvedba zdravljenja z nivolumabom.

Prikaz bolnika 3

Oktobra 2022 je bila dokumentacija takrat 61-letnega bolnika, nekdanjega kadilca brez pomembnih kroničnih bolezni, predstavljena na konziliju za tumorje prebavil na OIL. Zaradi bolečin na področju zgornjega abdomna je opravil slikovno diagnostiko (UZ trebuha, CT trebuha in prsnega koša), ki je pokazala $6 \times 5 \text{ cm}$ veliko solidno hipoehogeno maso na zgornjem delu retroperitoneja desno ter manjšo ovalno hipoehogeno lezijo premera 15 mm v levem jetrnem režnju. Laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji, so bili v mejah normale. Histopatološki izvid debeloigelnje biopsije zasevka v jetrih je kazal na zasevek slabo diferenciranega karcinoma z možnim izvorom v zgornjih prebavilih. IHK so bile tumorske celice pozitivne za CK7, šibo pozitivne za SATB2, GATA3 in CDX2 ter negativne za CK20, PAX5, TTF1, Hepat. IHK-določanje izražanja beljakovin za popravljanje neujemanja v karcinomu je pokazalo ohranjeno jedrno izražanje za vse gene, glede na to je verjetnost za MSI majhna. TMB je bilo nizko (2 različici/Mb). Zaradi najverjetnejšega izvora v zgornjih prebavilih je bolnik začel zdravljenje s KT po shemi FOLFIRINOX. Naknadno opravljeno molekularno testiranje je pokazalo, da je v tumorju pomnožen gen ERBB2, kar je bilo potrjeno tudi z metodo IHK in FISH. Ker so bolniki s pomnožitvijo omenjenega gena primerni za zdravljenje z zaviralci HER2, je bil ob drugem ciklu KT dodan trastuzumab, KT je bila deeskalirana na shemo FOLFOX, ki je standard zdravljenja karcinomov želodca. Bolnik je skupno prejel šest ciklov omenjene kombinacije. Dosežen je bil delen odgovor na zdravljenje. Junija 2023 je bil ugotovljen progres tumorske mase v predelu porte hepatis. Glede na

aktivirajočo mutacijo HER-2 je bil bolnik kandidat za specifično sistemsko zdravljenje s trastuzumab derukstekom (T-DXd), ki se je v kliničnih raziskavah izkazal za učinkovit z dokazanim podaljšanjem preživetja bolnikov. Julija 2023 je začel zdravljenje s T-DXd, do zdaj je prejel pet ciklov, zdravljenje dobro prenaša, je v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, PS WHO 1. Prve kontrolne slikovne preiskave so predvidene v oktobru 2023.

S pomočjo molekularnih diagnostičnih metod smo pri bolniku dokazali prisotnost genske aberacije, pomnožitev gena ERBB2, za katero imamo na voljo usmerjeno zdravljenje. Na podlagi te posredno lahko sklepamo tudi na najverjetnejši izvor bolezni, najverjetneje gre za adenokarcinom želodca.

RAZPRAVA

Nov pristop k obravnavi RNI lahko bolnikom omogoči pomembno podaljšanje preživetja. Izbira sistemskega zdravljenja je pri prvem bolniku temeljila na visokem izražanju PD-L1, kar je glede na literaturo potencialni biomarker odgovora na ZIKT, pri drugem bolniku na najverjetnejšem tkivnem izvoru, pri tretjem pa je bila s pomočjo molekularnih diagnostičnih metod opredeljena tarča, za katero imamo tarčno zdravlilo. Vsi opisani bolniki glede na klinična in histopatološka merila IHK spadajo v prognostično neugodno skupino. Pričakovani mOS bolnikov s prognostično neugodnim RNI znaša 13,6 meseca (3), v primeru bolnika 1 OS znaša pribl. 67 mesecev, bolnika 2 pribl. 44 mesecev, bolnika 3 pa pribl. 12 mesecev. Nove diagnostične metode in nova zdravila so jim omogočili dobro kakovost življenja in podaljšanje preživetja. S predstavljenimi primeri smo želeli prikazati, kako v vsakodnevni obravnavi novi pristopi k diagnostiki in zdravljenju pripomorejo k izboljššanemu izidu bolezni. Poudariti smo želeli, da smo z danes dostopnimi diagnostičnimi metodami in sodobnimi zdravili učinkovite le pri manjšem deležu bolnikov z RNI, prognoza je za večino še vedno slaba. So pa ti pristopi morda temelj za nadaljnji razvoj in upanje, da se bo takšno izboljšanje nekoč preneslo tudi na širšo skupino bolnikov.

V skupini bolnikov z RNI, vodenih na OIL, nismo našli bolnika, pri katerem bi ZIKT uvedli na osnovi TMB-H ali MMRd/MSI. Tudi po podatkih iz literature je pojavnost teh stanj pri RNI redka, ocenjena na 1–2 %. Glede na to, da gre v večini primerov za slabo diferencirane karcinome in klinično agresivne poteke bolezni, bi pričakovali višji odstotek.

ZAKLJUČEK

RNI je za zdravnika še vedno velika diagnostična in terapevtska uganka, za bolnika pa neprepoznan izvor bolezni pomeni dodatno psihično breme. Novi diagnostični in terapevtski pristopi so obetavni in prinašajo popolnoma drugačen pristop k zdravljenju teh bolnikov. V prihodnje morda ne bo več pomembno iskanje anatomskega oz. tkivnega izvora bolezni, saj postaja zdravljenje vse bolj osredotočeno na posameznega bolnika, predvsem na specifične genomske spremembe v tumorskih celicah, ki so lahko tarče sodobnih zdravil. Pri obravnavi bolnikov z RNI moramo biti posebno pozorni, da prepoznamo vse tiste bolnike, ki jih lahko uvrstimo v prognostično ugodno skupino. Pri njih lahko z ustreznim zdravljenjem dosežemo dolgoročno preživetje. Diagnostični algoritem mora slediti mednarodnim priporočilom. Pomembno je, da diagnostičnih postopkov ne ponavljamo, saj je malo verjetno, da bodo dodatne in ponovljene preiskave pomagale pri prepoznavi izvornega mesta bolezni. Bolnike, ki jih uvrstimo v prognostično neugodno skupino, je treba seznaniti s prednostmi in slabostmi empiričnega sistemskega zdravljenja. Za številne bolnike z razširjeno boleznijo in v slabem stanju zmogljivosti je verjetno dobro podporno zdravljenje najboljša izbira zdravljenja. Zato je ključnega pomena odkrit pogovor z bolnikom in svojci.

LITERATURA

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl6):64-8.
2. Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich PY, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev* 2021;97:102204.
3. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:228-246.
4. Riihimäki M, Thomsen H, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Comparison of survival of patients with metastases from known versus unknown primaries: survival in metastatic cancer. *BMC Cancer* 2013;13:36.
5. Fizazi K, Maillard A, Penel N, Baciarello G, Allouache D, Daugaard G, Van de Wouw A et al. LBA15_PR - A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol* 2019; 30(suppl 5):851.
6. Luo Z, Liu X, Zhang X, Jiang S, Mo M, Wang Q et al. A randomized phase III trial of site-specific therapy guided by the 90-gene expression assay versus empiric chemotherapy in patients with cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 2023;34(suppl 2):711-731
7. Ross JS, Sokol ES, Moch H, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Origin: Retrospective Molecular Classification Considering the CUPISCO Study Design. *Oncologist* 2021;26:394-402.
8. Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F, Ross JS et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. *Oncologist* 2021;26:769-779.
9. Mileschkin L, Bochtler T, Pauli C, Durán-Pacheco G, Arslan C, Bigot F et al. Primary analysis of efficacy and safety in the CUPISCO trial: A randomised, global study of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by comprehensive genomic profiling (CGP) vs platinum-based chemotherapy (CTX) in newly diagnosed, unfavourable cancer of unknown primary (CUP). *Ann Oncol* 2023;34(suppl2):1254-1335.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
11. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
12. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 2022;33:216-226.
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-148.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>