

Rak neznanega izvora

Maja Ebert, Matej Bračko, Jožica Červek

Rak neznanega izvora predstavlja tako v diagnostiki kot zdravljenju vsakemu zdravniku velik in resen iziv, pri bolnikih in njihovih svojcih pa dejstvo, da izvor bolezni ni znan, navadno vzbuja še dodatno zaskrbljenost in negotovost. Skupina bolnikov z rakom neznanega izvora je izredno heterogena, tako glede na starostno strukturo, simptome in znake kot glede na prognozo in najprimernejšo obravnavo.

DEFINICIJA

Rak neznanega izvora (angl. cancer of unknown primary = CUP, origo ignota) je histološko potrjen metastatski rak, pri katerem kljub popolni anamnezi, temeljitemu kliničnemu pregledu ter ustreznim osnovnim preiskavam ne najdemo primarnega tumorja.

EPIDEMIOLOGIJA

Med vsemi raki je raka neznanega izvora od 2% do 4%. Je sedmi do osmi najpogostejši rak, po smrtnosti pa je med raki na četrtem mestu. V ZDA znaša njegova letna incidenca 7–12/100.000, v Avstraliji 18–19/100.000 prebivalcev. V Sloveniji je bilo v letu 2002 prijavljenih 298 novih primerov, kar predstavlja letno incidenco 15/100.000 prebivalcev.

DIAGNOSTIKA IN OBRAVNAVA BOLNIKA

V diagnostiki raka neznanega izvora je pomembna izkušnost klinika in patologa. Poglavitna naloga lečečega zdravnika je smiselna odločitev o obsegu preiskav, ki naj jih opravijo pri bolniku. Kadar ne najdemo primarnega tumorja, metastatska bolezen pa je dokazana, ne smemo izgubljati časa in denarja z nepotrebnimi preiskavami, ki bolnika največkrat le dodatno obremenjujejo. Diagnozo raka neznanega izvora lahko postavimo takrat, kadar nam natančno opravljene preiskave, ki so navedene v tabeli 1, ne razkrijejo mesta primarnega tumorja.

Pri odločitvi o dodatnih preiskavah moramo imeti v mislih, da primarnega tumorja pogosto (v kar 70% primerov) ne odkrijemo niti ob obdukciji in da je čas do začetka zdravljenja našega bolnika izredno pomemben. Uporabna pomoč so tumorski označevalci (CA15-3, CEA, CA19-9, PSA, β -HCG), ki lahko usmerijo nadaljnjo diagnostiko, čeprav se moramo zavedati, da niso strogo specifični za posamezno vrsto tumorja. Tako bomo npr. pri moškem z blastnimi kostnimi zasevki in povečanim PSA iskali primarni tumor v prostati, pri ženski z adenokarcinomom v aksilarnih bezgavkah in povečanim CA15-3 pa v dojki.

Tabela 1. Klinične in laboratorijske preiskave, ki jih je treba opraviti, preden bolezen opredelimo kot rak neznanega izvora.

• histološka potrditev zasevka
• natančna anamneza
• temeljit klinični pregled (vključno z vaginalnim in rektalnim pregledom ter pregledom dojk)
• kompletna krvna slika
• biokemija
• preiskava urina
• preiskava blata na kri
• RTG pljuč
• CT trebuha in medenice
• mamografija

HISTOPATOLOŠKA RAZVRSTITEV

Rak neznanega izvora lahko na podlagi rutinske histopatološke preiskave uvrstimo v eno od štirih temeljnih kategorij:

- dobro/zmerno diferencirani adenokarcinom (50%),
- slabo diferencirani karcinom/adenokarcinom (30%),
- ploščatocelični karcinom (15%),
- nediferencirani tumor (5%).

Pri natančnejši opredelitvi metastatskih tumorjev so patologu v veliko pomoč imunohistokemijske preiskave, medtem ko je uporabnost elektronske mikroskopije in molekularnopatoloških metod precej omejena. Imunohistokemija je nujna, kadar gre za nediferencirane oz. slabo diferencirane tumorje, saj bomo z njeno uporabo v tej skupini poleg karcinomov odkrili tudi melanome ali sarkome ter – kar je še posebno pomembno – nekaj za kemoterapijo občutljivih in potencialno ozdravljivih neoplazem, kot so npr. limfomi ali germinalni tumorji. V skupini slabo diferenciranih karcinomov je smiselna tudi imunohistokemična določitev označevalcev neuroendokrine diferenciacije, saj lahko z ustrezno kemoterapijo te tumorje dokaj učinkovito zdravimo.

Za skupino karcinomov, ki tvorijo veliko večino raka neznanega izvora, je značilna ekspresija citokeratinov, med katerimi danes ločimo 20 podtipov, za številne pa že obstajajo specifična protitelesa. Različne vrste karcinomov se po ekspresiji teh podtipov med sabo ločijo; tako so za ploščatocelične karcinome značilni citokeratini z veliko molekularno težo, kot so CK5, CK6 in CK14, medtem ko adenokarcinomi pogosto izražajo citokeratina CK7 ali CK20. Njuno izražanje nam lahko pomaga pri določanju

najverjetnejšega izvora adenokarcinoma, saj je pri različnih lokacijah različno. Kombinacija CK7+/CK20- je značilna za adenokarcinome pljuč in dojke ter nemucinozne karcinome jajčnikov, medtem ko je za kolorektalne adenokarcinome tipična kombinacija CK7-/CK20+. Kombinacijo CK7+/CK20+ najdemo v približno dveh tretjinah adenokarcinomov trebušne slinavke, holangiokarcinomov in urotelijskih karcinomov, imunofenotip CK7-/CK20- pa je najpogostejši pri adenokarcinomih skorje nadledvičnic, prostate in ledvic ter pri hepatocelularnem karcinomu.

Z imunohistokemijo lahko v celicah metastaskega tumorja dokažemo tudi nekatere antigene, ki so dokaj specifični za določene vrste karcinomov. Sem spadajo tiroglobulin pri diferenciranih karcinomih ščitnice, kalcitonin pri medularnem karcinomu ščitnice, prostatični specifični antigen (PSA) in prostatična kislina fosfataza (PSAP) pri karcinomu prostate, CA125 pri ginekoloških karcinomih, GCDFP-15 pri karcinomu dojke ter hormonski receptorji pri karcinomu dojke in ginekoloških karcinomih.

Zavedati se je treba, da nobena od imunohistokemičnih reakcij ni povsem specifična niti stoodstotno občutljiva. Zanesljivost preiskav povečamo, če uporabimo več protiteles, usmerjenih proti različnim antigenom, pri čemer naj izbor temelji na svetlobnomikroskopskih značilnostih tumorja in kliničnem kontekstu. Čeprav tudi tako najpogosteje ni mogoče povsem jasno odgovoriti, kje leži primarni tumor, pa lahko z usmerjenimi imunohistokemičnimi preiskavami precej zožimo diferencialnodiagnostične možnosti.

Pri moških z metastatskim adenokarcinomom je v vsakem primeru priporočljiva imunohistokemična določitev PSA in PSAP, pri ženskah z zasevki adenokarcinoma v pazdušnih bezgavkah pa določitev estrogenskih in progesteronskih receptorjev, saj tako identificiramo tumorje, ki se bodo najverjetneje odzvali na ustrezno hormonsko zdravljenje.

KLINIČNA SLIKA

Značilnost raka neznanega izvora je njegova sposobnost zasevanja, preden je primarni tumor dovolj velik, da bi ga lahko odkrili. Simptomi, zaradi katerih bolniki obiščejo zdravnika, so posledica zasevkov, primarni tumor pa težav ne povzroča. Zato simptome pogosto pripisujemo drugim boleznim in npr. bolečine v križu, ki so posledica zasevkov, zdravimo kot lumboishialgijo. Glede na številne možne lokacije zasevkov je klinična slika zelo raznolika. Med diagnostičnim postopkom odkrijemo multiorgansko prizadetost z zasevki v približno 50%, v preostali polovici pa je z zasevki prizadet le en organ, največkrat jetra, kosti, pljuča ali bezgavke.

Zasevki v jetrih

Zasevki v jetrih so najpogostejša lokalizacija raka neznanega izvora, saj jih odkrijemo kar v 25 % vseh primerov. Ob tem po navadi odkrijemo glede na obsežnost bolezni normalne do povečane vrednosti transaminaz in bilirubina, klinično pa povečana jetra. Najpogosteje gre za dobro do slabo diferencirane adenokarcinome. Prognoza je slaba, povprečno preživetje je 6 do 9 mesecev.

Zasevki v bezgavkah

Zasevki v mediastinalnih in retroperitonealnih bezgavkah

Največkrat gre za moške, mlajše od 50 let, s centralno razporeditvijo prizadetih bezgavk v mediastinumu in/ali retroperitoneju. Histološko najpogosteje odkrijemo nediferencirani ali slabo diferencirani karcinom. To so hitro napredujoči tumorji, vendar večina zelo dobro odgovori na kemoterapijo. Pri nekaterih bolnikih ugotavljamo povečane vrednosti β -HCG ali α -fetoproteina.

Zasevki v aksilarnih bezgavkah

To so po navadi ženske, povprečno stare 50 let, histopatološka preiskava pa navadno pokaže slabo diferencirani duktalni adenokarcinom. V 20–30 % ugotavljamo tudi pozitivne estrogenske oz. progesteronske receptorje. Bolnice obravnavamo kot bolnice z rakom dojke.

Zasevki v bezgavkah na vratu

Največkrat gre za ploščatocelični ali nediferencirani karcinom, katerega izvor je treba iskati v območju glave in vratu. Med dodatnimi preiskavami sta smiselna CT ali MRI glave in vratu. Gre za skupino z dobro prognozo; ta je slabša pri bolnikih, ki imajo zasevke adenokarcinoma ali ploščatoceličnega karcinoma v spodnjih vratnih ali supraklavikularnih bezgavkah. Pri njih sta potrebna CT prsnega koša in bronhoskopija.

Zasevki v ingvinalnih bezgavkah

Ta podskupina je redka, največkrat gre za nediferencirani (anaplastični) karcinom, lahko pa tudi za ploščatocelični ali mešani adenoskvamozni karcinom. V tej skupini sta pomembna natančen rektalni in vaginalni pregled, izključiti pa moramo tudi možnost primarnega tumorja v sečilih, limfoma in malignega melanoma.

Zasevki v peritonealni votlini

Karcinoza peritoneja pri ženskah

Povprečna starost te skupine je 60 let. To so ženske s peritonealnimi tumorji, pogosto s pridruženim ascitesom in povečanim CA125, brez znakov za primarni tumor v jajčnikih. Histopatološka diagnoza je največkrat papilarni serozni adenokarcinom. Peritonealna karcinoza je lahko tudi posledica razsoja primarnega tumorja iz prebavil ali dojke, v diferencialni diagnozi pa prihaja v poštev tudi mezoteliom.

Maligni ascites (neserozni adenokarcinom)

V tej skupini so enako zastopani moški in ženske. Izvor je najverjetneje v prebavilih, zlasti če gre histološko za mucinozni ali pečatnocelični karcinom. Na zdravljenje s kemoterapijo se odzivajo mnogo slabše od papilarnih seroznih adenokarcinomov.

Zasevki v pljučih

Zasevki v parenhimu pljuč

Glavni razlog za pregled pri zdravniku so občutek težkega dihanja, kašelj ali naključno odkrite spremembe na pljučih

ob preventivnih pregledih oz. rentgenskih kontrolah zaradi drugih težav. Po navadi gre za adenokarcinome različnih stopenj diferenciacije. Praviloma gre za skupino s slabo prognozo.

Maligni pleuralni izliv

Je pogost, čeprav redko samostojen pojav. Najpogostejši histološki tip je adenokarcinom. Izključiti je treba možnost primarnega tumorja v dojkah, pljučih ali jajčnikih.

Zasevki v kosteh

Odkrijemo jih zaradi bolečine, ki jo pogosto sprva zdravimo z antirevmatiki, kot npr. lumboishalgijo. Kostni zasevki so prisotni v skoraj četrtini primerov raka neznanega izvora. Po navadi gre za adenokarcinome. Med prvimi je treba izključiti rak prostate in dojke.

Zasevki v osrednjem živčevju

Navadno gre za metastatski adenokarcinom ali ploščatocelični karcinom. Bolniki s solitarnimi lezijami so kandidati za operativno odstranitev zasevka.

Nevroendokrini karcinomi

V tej skupini ločimo tri podskupine: dobro diferencirane nevroendokrine karcinome (karcinoide), slabo diferencirane nevroendokrine tumorje in drobnocelične anaplastične karcinome, ki so morfološko podobni drobnoceličnemu karcinomu pljuč, podobno pa se tudi obnašajo.

Metastatski maligni melanom

Metastatski melanom neznanega izvora predstavlja 2–6% vseh malignih melanomov. V 10–15% gre za amelanotične melanome.

PROGNOZA

Povprečna doba preživetja bolnikov z rakom neznanega izvora je 11 mesecev. Ugodni prognostični dejavniki so: ženski spol, prizadetost bezgavk (razen supraklavikularnih) in manjše število prizadetih organskih sistemov. Za lažje razumevanje lahko bolnike z rakom neznanega izvora delimo na dve skupini: tiste z dobrim odgovorom na zdravljenje in boljšim preživetjem ter druge s slabim odgovorom na zdravljenje in slabšim preživetjem (tabela 2).

ZDRAVLJENJE

V skupini z dobrim odzivom na zdravljenje se odločamo o vrsti zdravljenja glede na podskupino. Moške s slabo diferenciranim karcinomom s centralno razporeditvijo zdravimo s citostatiki, ki vsebuje platino. Skupino žensk s papilarnim adenokarcinomom v peritonealni votlini obravnavamo kot bolnice z rakom jajčnika v stadiju FIGO III in jih zdravimo s taksani oz. s platino vsebujočimi shemami kemoterapije. Ženske z zasevki adenokarcinoma v aksilarnih bezgavkah zdravimo kot bolnice s karcinomom dojke v stadiju II ali III. Bolnike z zasevki na vratu obravnavamo kot bolnike s tumorji ORL-območja, moške z

Tabela 2. Razdelitev raka neznanega izvora glede na odzivnost na zdravljenje

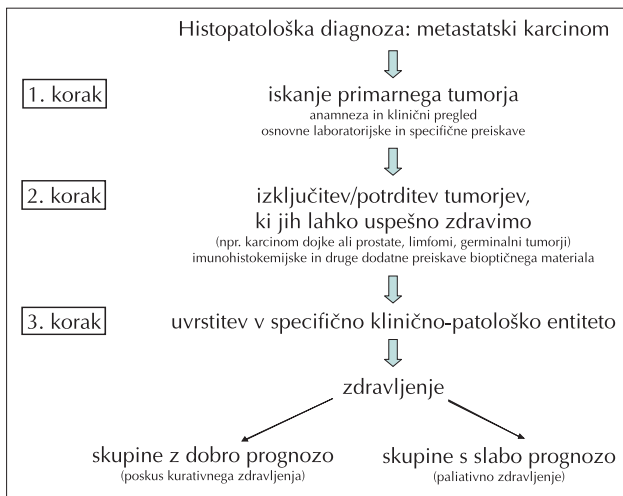
dober odziv na zdravljenje	slab odziv in zdravljenje
slabo diferencirani karcinom s centralno ("midline") razporeditvijo	zasevki adenokarcinoma v jetrih ali drugih organih
ženske s papilarnim adenokarcinomom v peritonealni votlini	maligni ascites (neserozni adenokarcinomi)
ženske z adenokarcinomom v aksilarnih bezgavkah	multipli zasevki v osrednjem živčevju (adeno- ali ploščatocelični karcinom)
ploščatocelični karcinom v vratnih bezgavkah	multipli pljučni/pleuralni zasevki (adenokarcinom)
izolirana ingvinalna adenopatija (ploščatocelični karcinom)	multipli zasevki v kosteh (adenokarcinom)
slabo diferencirani nevroendokrini karcinomi	
moški z blastnimi kostnimi zasevki in povečanimi vrednostmi PSA (adenokarcinom)	
bolniki z enojnim, majhnim, potencialno operabilnim tumorjem	

blastnimi kostnimi zasevki adenokarcinoma in povečanimi vrednostmi serumskega PSA pa kot bolnike s karcinomom prostate.

Zahtevnejša je skupina s slabim odzivom na zdravljenje, v katero spada kar 85% raka neznanega izvora. Gre za skupino bolnikov, ki se slabo odzivajo na kakršno koli zdravljenje, bolezen pa navadno hitro napreduje. Še najboljše učinke je pokazala kombinacija citostatikov, ki vsebujejo platino in/ali taksane, s katero uspemo podaljšati preživetje bolnikov za nekaj mesecev. Kadar je bolnik s prognostično slabo obliko raka neznanega izvora v dovolj dobri splošni kondiciji, je standardno zdravljenje kombinirana kemoterapija. Če pa je splošno stanje bolnika slabo, je primerneje razmisliti o dobri paliativni oskrbi.

SKLEP

Rak neznanega izvora je trd oreh tako za zdravstveno osebje kot za bolnika in njegove svojce. Obravnava bolnikov je zaradi neskončnega iskanja primarnega tumorja pogosto dolga, naporna in draga, kljub temu pa se največkrat konča neuspešno. Dosti pomembneje kot odkriti, kje leži primarni tumor, je ugotoviti, za katero vrsto raka gre, pri čemer je bistveno iskanje oziroma izključevanje tistih oblik, ki jih je mogoče uspešno zdraviti. Ključnega pomena je zato smiselno in usmerjeno načrtovanje preiskav, aktivno sodelovanje med klinikom in patologom ter pravočasna napotitev na ustrezno zdravljenje. Obravnava bolnika z rakom neznanega izvora bo najuspešnejša, če bo potekala v korakih, ki jih prikazuje slika 1.



Slika 1. Obravnava bolnikov z rakom neznanega izvora.

Viri

Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990–2005.

ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site. *Ann Oncol* 2001; 12: 1057–8.

Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100: 1776–85.

Spletna mesta:

<http://www.esmo.org/reference/reference.guidelines.htm>

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdg/treatment/unknownprimary/healthprofessional>

