

Cancerul cu SEDIU PRIMAR NECUNOSCUȚ(CUP)

Definiție

Cancerul cu sediu primar necunoscut (CUP) reprezintă un grup heterogen de tumori metastatice, pentru care evaluarea diagnostică standard nu reușește să identifice locul de origine în momentul diagnosticului. CUP justifică 3% -5% din toate tumorile maligne. Biologia unică a acestor tumori rămâne aproape necunoscută. Cu toate acestea, datele actuale sugerează că diseminarea metastatică poate apărea în absența creșterii unei tumori primare datorită agresivității metastatice inerente ale celulelor canceroase. Instabilitatea cromozomială a fost sugerată pentru a explica o parte din prezentările clinice neobisnuite, chimioresistența și rezultatul slab la pacienții cu CUP.

Generalități

Cancerul cu sediu primar necunoscut este diagnosticat atunci când sunt detectate unul sau mai multe sedii metastatice, iar evaluarea de rutină (istoric, examenul fizic, radiografia pulmonară, teste biochimice din sânge și urină, examen histologic complet) nu poate stabili sediul tumorii primare. Incidența cancerului cu sediu primar necunoscut este între 2-6%, fiind a 7-a cauză de cancer după plămân, prostată, sân, col, colon și stomac.

În cazul cancerului metastatic, locul primar al cancerului dictează de obicei tratamentul, rezultatul scontat și prognosticul general. În consecință, la pacienții care prezintă cancer metastatic fără un sediu primar cunoscut, căutarea sediului primar are o prioritate. Examinarea unui eșantion suplimentar de țesut se dovedește adesea utilă în acest proces de diagnosticare și se face adesea dacă rezultatul inițial al biopsiei este echivoc.

În ciuda investigațiilor tot mai sofisticate în diagnosticul bolilor maligne, investigațiile detaliate nu reușesc să dezvăluie un sediu principal de origine, pentru un subgrup de pacienți cu cancer metastatic. Acest lucru este adesea menționat cu termenul de carcinom cu sediu primar necunoscut sau tumori maligne primare oculte.

În 20-50% din cazurile de CUP, sediul primar nu poate fi identificat nici măcar la examinarea post-mortem.

Se estimează că 30.270 de cazuri de CUP vor fi diagnosticate în Statele Unite în 2020, reprezentând aproximativ 2% din toate cazurile de cancer din SUA. Cu toate acestea, se estimează că decesele cauzate de CUP vor ajunge la 45.850 în 2020.

Fiziopatologia

Se crede că tumorile maligne provin dintr-o singură celulă, care scapă controalelor replicării celulelor normale, formează o tumoare la locul de origine și în cele din urmă metastazează la alte organe. În unele cazuri, tumora inițială poate să rămână mică sau nedetectabilă în momentul metastazelor, ceea ce duce la prezentarea clinică a cancerului cu origine primară necunoscută. Rămâne incert dacă un factor genetic sau mutațional specific joacă un rol în cancerul cu origine primară necunoscută.

Un studiu publicat în 2010 bazat pe analiza bazei de date suedeze despre cancer și familie a arătat că CUP poate avea o bază genetică. Analiza a arătat că 2,8% din cazurile primar oculte erau familiale (adică, un părinte și descendenți au fost diagnosticați cu cancer primar ocult). În plus, CUP a fost asociat cu apariția cancerelor pulmonare, renale și colorectale în familii, sugerând că aceste tipuri de tumori sunt adesea principalele locuri ale bolii.

Epidemiologie

Frecvență

Cancerul cu origine primară necunoscută reprezintă 2-6% din toate cazurile de cancer diagnosticate în Statele Unite și 2-9 % din cancerele diagnosticate în întreaga lume și se numără printre primele 10 tumori frecvent diagnosticate în țările dezvoltate.

Se estimează că 30.270 de cazuri de CUP vor fi diagnosticate în Statele Unite în 2020, reprezentând aproximativ 2% din toate cazurile de cancer din SUA. Cu toate acestea, se estimează că decesele cauzate de CUP vor ajunge la 45.850 în 2020.

Mortalitatea / Morbiditatea

Valoarea mediană a supraviețuirii variază de la 11 săptămâni la 11 luni. Rata de supraviețuire generală la 5 ani este de aproximativ 11%.

Sex- și date demografice legate de vârstă

Cele mai multe serii de raportare sau revizuire a cancerului cu origine primară necunoscută dau o incidență aproximativ egală pentru bărbați și femei. Vârsta mediană pe baza prezentării atât pentru bărbați și cât și pentru femei variază de la 60-75 de ani.

Istoric

Pentru că majoritatea pacienților cu tumori maligne cu origine necunoscută au destul de des boala stadiu avansat, simptomele

constitutionale de stare generala proasta, slabiciune, oboseala si scadere in greutate sunt prezente la aproape toti pacientii.

Examen Fizic

Prezentarea clinică a cancerului cu origine primară necunoscută este extrem de variabilă și depinde de gradul și tipul implicării organice. Cei mai mulți pacienți se prezintă cu multiple zone afectate în multiple sedii viscerale, cele mai frecvente fiind plămânul, osul, ganglionii limfatici și ficatul.

Sedii multiple de implicare sunt observate la > 50% dintre pacienții cu CUP.

O examinare fizică detaliată ar trebui să se efectueze și ar trebui să includă zona ORL, rectală, testicul, zona pelvina și examenul sanului.

Pacienții au diseminare precoce a cancerului fara simptome din partea sediului principal. Cu toate acestea, manifestările clinice pot sugera sediul principal, după cum urmează:

- Ascita ar trebui să conducă la evaluarea gastro-intestinala sau o tumora primara ovariana.
- O adenopatie axilară la o femeie ar trebui să conducă la evaluarea pentru cancerul de san.
- limfadenopatie cervicala ar trebui să conducă la o examinare aprofundată in sfera ORL.
- Semne clinice de metastaze cerebrale ne determina să evaluam pentru un cancer primar de plămân, sân sau rinichi.
- metastazele osoase aparente ar trebui sa determine evaluarea pentru un cancer primar de prostata, san, pulmon, rinichi sau tiroida.
- O tumora testiculara ar trebui să conducă la determinarea markerilor tumoralii, cum ar fi gonadotropina corionică umana beta(beta-hCG) și alfa-fetoproteina (AFP).

Semne și simptome:

- durerea 60%,
- tumoră hepatică sau alte manifestări abdominale 40%;
- adenopatii 20%,
- dureri osoase sau fractură patologică 15%,
- manifestări respiratorii 15%,
- manifestări SNC 5%,
- scădere ponderală 5%,
- nodul cutanat 2%.

Sediile metastatice cele mai frecvent întâlnite au fost:

Ganglionii limfatici

a) Ganglionii cervicali superiori și mijlocii. Sediul primar cel mai frecvent: tumorile capului și gâtului (nazofaringe, hipofaringe, baza limbii, amigdale)

b) Ganglionii cervicali inferiori au ca sediul primar de obicei cancerul bronhopulmonar

c) Ganglionii supraclaviculari. Sediul primar este cancerul bronhopulmonar sau tractul gastrointestinal

d) Ganglionii axilari. Sediul primar este sânul, plămânu, melanomul malign, limfomul

e) Ganglionii inghinali. Sediul primar cutanat, genital, rect, anus

Metastaze osoase și în măduva hematogenă

a) Metastazele osoase au ca sediul primar cel mai frecvent plămânu și pancreasul.

b) Metastazele măduvei hematogene au ca sediul primar plămânu, sânul sau prostata

Metastazele pulmonare solitare. Sediul primar cel mai frecvent sunt tumorile colorectale și sarcoamele

Metastazele hepatice. Cancerul de prostată sau ovar poate fi și sediul primar al metastazelor hepatice cu punct de plecare neprecizat. Frecvent sunt date de cancere gastrointestinale, sân, plămânu, cutanate

Metastazele cerebrale. Sediul primar de obicei este neoplasmul bronhopulmonar, sân, rinichi

Metastazele cutanate. Sediul primar cel mai frecvent: plămânu, sânul, rinichiul

EXAMEN HISTOPATOLOGIC

Evaluarea patologică inițială a unui pacient cu sediul primar necunoscut se bazează pe examenul histologic standard combinat cu colorarea imunohistochimică (IHC). Colorarea standard cu hematoxilină și eozină coroborată cu IHC sunt utilizate pentru subtiparea cancerului într-una dintre categoriile majore de diagnostic histologic: carcinom, limfom, melanom sau sarcom. Majoritatea CUP se încadrează în categoria carcinomului primar necunoscut.

Carcinomul primar necunoscut poate fi împărțit în continuare în:

- 1. adenocarcinom bine sau moderat diferentiat (60-70%),
- 2. adenocarcinom slab diferentiat (20% până la 25%),
- 3. carcinom cu celule scuamoase (5%) și
- 4. tumoare neuroendocrină (1% până la 5%).

Clasificarea inițială într-una dintre aceste mari grupuri este importantă pentru ghidarea explorărilor paraclinice ulterioare.

Subtiparea histopatologică începe de obicei cu colorarea pentru pancitokeratin (carcinom), CD45 (limfom), S100 (melanom) și cromogranină și sinaptofizină (tumoare neuroendocrină) pentru a identifica clasa generală de tumoră.

Colorația IHC mai specifică este apoi efectuată pentru a identifica subtipurile tumorale. Cei mai comuni markeri IHC utilizați în identificarea carcinoamelor sunt cheratinele, o familie de proteine filamentare intermediare exprimate în celulele epiteliale.

Deși cheratinele sunt de obicei asociate cu carcinoame, unele tipuri de tumori, cum ar fi mezoteliomul și câteva sarcoame exprimă, de asemenea, cheratine.

Pentru adenocarcinoame, CK7 și CK20 sunt keratinele cel mai frecvent utilizate pentru a prezice un site primar.

Carcinoamele cu celule scuamoase se caracterizează prin keratine cu greutate moleculară mare (de exemplu, CK5/6) și expresia p63.

Patologii folosesc adesea colorații specializate suplimentare pentru a identifica un posibil sediu primar.

Deși aceste colorații avansate pot fi utile în identificarea unui sediu primar, aproape toate își pierd sensibilitatea pe măsură ce tumoră devine mai puțin diferențiată, ceea ce este adesea cazul în CUP. *Prin urmare, trebuie avută grijă atunci când se utilizează colorarea negativă ca dovadă împotriva unui loc de origine.*

Studii exhaustive IHC (în exces de 10 până la 12 colorații) nu au demonstrat că mărește precizia diagnosticului în identificarea sediului primar probabil.

Deși sugestivă, colorarea IHC nu trebuie utilizată ca instrument de diagnostic izolat ci întreg tabloul clinic ar trebui luat în considerare.

Prin tehnica colorării imunoperoxidazelor se pun în evidență:

a) În carcinoame se colorează pozitiv cu pancitokeratina. Anticorpul Pan Cytokeratin [AE1 / AE3] recunoaște subfamilii acide și bazice (tip I și II) ale citokeratinelor.

În studiile de imunohistochimie, acest anticorp Pan Cytokeratin s-a dovedit util ca instrument de screening pentru majoritatea carcinoamelor umane.

Confirma sau exclude natura epitelială a țesuturilor, tumorilor sau componentelor tumorilor

b) În limfom există test pozitiv pentru antigenul leucocitar comun CD45

c) În sarcoame există test pozitiv pentru desmină, vimentină și antigenul factorului VIII

- d) În melanom există test pozitiv pentru proteina S-100 și HMB- 45
- e) În tumorile neuroendocrine există test pozitiv pentru neuron specific enolaza (NSE), cromograninul și sinaptofizina
- f) În cancerul de prostată testul este pozitiv pentru antigenul specific de prostată (PSA)
- g) În tumorile cu celule germinale există teste pozitive pentru bHCG și AFP.
- h) În cancerul de sân există teste pozitive pentru receptorii estrogenici și progesteronici.

Colorația pentru keratinele CK7 și CK20 pot furnizează indicații privind un posibil sediu al tumorii primare și colorarea pentru chromogranin A și synaptophysin este necesara diferentierii profilului neuroendocrin. Exemple de colorații care ar fi specifice sunt reprezentate de CK7 +, WT-1 +, PAX8 +, CK20- (Cancer ovarian) și CCR +, PAX8 + (cancer renal).

Acuratețea colorării imunohistochimice

Deși IHC este un instrument util, din păcate, precizia sa diagnostica nu este perfectă. De exemplu, unele carcinoame anaplazice pot fi negative pentru keratina, în timp ce unele sarcoame exprimă citokeratine. În plus, melanoamele diferite pot fi negative pentru markerii specifici melanomului, inclusiv S100. Multe carcinoame diferite pot avea aceeași colorare de bază la IHC; prin urmare, IHC nu permite întotdeauna identificarea unui țesut de origine.

O metaanaliză a capacității IHC de a identifica locul de origine al probelor metastatice a arătat că IHC a condus la diagnostic corect doar în 64% până la 67% din cazuri

Expresia citokeratinelor(CK) in Adenocarcinoame

Expresia CK

1. CK7+/CK20-

uterin, colangiocarcinom

Sediu Possibil Primar

san, ovar, plaman, endometru, tiroida, col

2. CK7+/CK20+

gastrointestinal (adenocarcinom), pancreatic, colangiocarcinom, urothelial, ovar

3. CK7-/CK20+

carcinom colorectal, celula Merkel

4. CK7-/CK20-

prostata, hepatic, suprarenala

Markeri Additionali IHC Diagnostici

Marker	Tumori asociate(% care se coloreaza pozitiv)	Consideratii aditionale (% care se coloreaza pozitiv)
PAX8	RCC (85–95) Tiroida (90–100) Ovarian, endometrial, cervical (90–100)	
TTF1	Adenocarcinom pulmonar (70–90) Tiroida (80–100)	Carcinom scuamos pulmonar(<10) Colangiocarcinom (5–25) Carcinom endometrial Adesea positive in tumori neuroendocrine slab diferite
Napsin	Adenocarcinom pulmonar (60–80) Carcinom ovarian cu celule clare (80–100) RCC papilar(70–90)	Rar pozitiv in carcinom tiroidian
GATA3	Carcinom urothelial (85) Carcinom san (90–100)	Mesotheliom (58) RCC cromofob(51) carcinom de duct salivar(43) adenocarcinom pancreatic (37)
CDX2	Adenocarcinom colon (>90)	Gastroesophagial (40–60) Adenom pancreaticobiliar (30–50) Ovarian (40–60) Rar pozitiv in san
p63 and CK5/CK6	Carcinom squamous	Niciun marker IHC nu este specific pentru o singura localizare

		anatomica in evaluarea carcinomului scuamos metastatic
Thyroglobulin	Carcinom tiroidian bine diferentiat(90–100) Carcinom tiroidian slab diferentiat/anaplazic (<20)	Occasional pozitiv in carcinom papilar de ovar
Arginase-1	Carcinom hepatocelular(HCC) {80}	
HepPar-1	Hepatocarcinom(HCC) bine diferentiat (80) Hepatocarcinom(HCC) slab diferentiat (15)	
PSA	adenocarcinom de prostata (>90)	Rar pozitiv in san/duct salivar
NKX3.1	Adenocarcinom de prostata	
Inhibin	Carcinom corticosuprarenal(ACC) (>90)	Ajuta la diferentierea ACC primar de RCC metastatic
ER/PR	Pozitiv in tumori primare de san Expresia RH este retinuta in sediile metastatice ale cancerului de san in 90% din cazuri. Carcinoame endometrioid Carcinom seros ovarian (75) Leiomiomasarcom uterin (25–60)	

Testarea țesuturilor de origine pe bază expresiei genice / Profilul molecular tumoral(MTP)

Au fost efectuate teste ale țesutului de origine bazate pe expresia genică, cunoscute și ca teste de profil molecular tumoral (MTP) disponibile pentru uz comercial din 2010. Aceste teste au fost concepute pe baza ideii că tumorile metastatice păstrează profilul de expresie genică al locului lor de origine chiar și atunci când au pierdut markeri predictivi IHC.

Când aceste teste sunt efectuate pe țesuturi de origine cunoscută, precizia este de 85% până la 89%.

Mai multe studii au evaluat acuratețea acestor teste în tumorile slab diferențiate sau CUP și precizia a variat de la 79% la 89%.

Profilul expresiei genice(GEP)/Profilul molecular tumoral(MTP)

Testarea țesutului de origine pe bază expresiei genice / MTP-profilul molecular tumoral- poate prezice țesutul de origine la majoritatea pacienților cu CUP. MTP a demonstrat o acuratețe similară comparativ cu IHC și poate furniza informații suplimentare atunci când IHC nu reușește să ofere un diagnostic. Mai mult, MTP poate permite o investigație ulterioară asupra unor site-uri specifice atât din perspectivă diagnostică (cum ar fi adăugarea secvențierii țintite pentru receptorul factorului de creștere epidermic [EGFR], kinază limfomului anaplastic [ALK], ROS1 în NSCLC) cât și din perspectiva tratamentului (în ceea ce privește terapia sediului).

Mai multe teste GEP disponibile comercial au fost evaluate în studii clinice prospective, în încercarea de a determina dacă informațiile pe care le furnizează cu privire la țesutul de origine se traduc în beneficii semnificative clinic pentru pacienți.

În prezent, nu există dovezi ale unor rezultate îmbunătățite prin utilizarea terapiei specifice de sediu, ghidată de rezultatele testelor moleculare la pacienții cu CUP.

Astfel, beneficiile clinice care ar putea fi derivate din utilizarea testelor GEP, dacă există, rămân de determinat

UTILIZAREA SECVENȚIERII DE URMATOARE GENERAȚIE(NEXT-GENERATION SEQUENCING)

Deși managementul pacienților cu CUP s-a bazat istoric pe identificarea unei histologii primare probabile, progresele în profilarea moleculară și genomică au permis o abordare mai personalizată a tratamentului cu

utilizarea unor produse terapeutice potențial tinite. Secvențierea de nouă generație (NGS) este acum o parte a standardului de management pentru pacienții cu diferite tipuri de cancer în care sunt identificate mutații activatoare și care pot fi tinite; cu toate acestea, rolul NGS în CUP este mai puțin definit.

Se considera că o minoritate de pacienți găzduiește mutații activatoare în acest moment și doar unii primesc terapii specifice.

Până în prezent, există o lipsă de dovezi de nivel înalt care să sugereze că utilizarea terapiilor tinite bazate pe rezultatele NGS îmbunătățește rezultatele la pacienții cu CUP.

TIPURI HISTOLOGICE

Anatomopatologul trebuie informat că sediul primar al tumorii nu este precizat pentru planificarea unor studii speciale suplimentare.

După biopsia inițială, diagnosticul histologic la microscopul optic stabilește 4 tipuri histologice majore.

1. adenocarcinom bine sau moderat diferentiat (60-70%),
2. adenocarcinom slab diferentiat (20% până la 25%),
3. carcinom cu celule scuamoase(5%) și
4. tumoare neuroendocrină (1% până la 5%).

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ include: istoric complet, examen fizic, teste biochimice hepatice și renale, hemoleucogramă, radiografie pulmonară, C.T. abdominal.

Investigațiile suplimentare sunt dictate de orice constatări pozitive cu privire la evaluarea inițială. În funcție de situația clinică, acestea pot include studii, cum ar fi CT toracică, RMN de san sau endoscopie superioară sau inferioară. În malignitățile suspectate din sfera ORL, panendoscopia căilor aerodigestive superioare ar trebui să fie efectuate, cu biopsii oarbe ale țesutului limfoid din aceste zone. Amigdalectomia diagnostică poate fi justificată.

Testarea intensivă adaugă, de asemenea, morbiditate pentru pacientul slab și fragil. Există un raport cost-beneficiu negativ pentru o evaluare extensivă nederijată clinic. Atunci când aceste investigații nu reușesc să descopere o leziune primară, cancerul de origine primară necunoscută este asumat. Scopul evaluării inițiale ar trebui să fie detectarea unui subgrup mic de pacienți care justifică tratamentul potențial curativ.

CARACTERISTICI CLINICE

Caracteristicile clinice pentru CUP sunt adesea diverse, în funcție de mai mulți factori, inclusiv histologie, sedii de boală, tiparele metastazelor, rata progresiei bolii și vârsta / starea funcțională.

Majoritatea pacienților prezintă semne sau simptome din cauza bolii avansate, cu doar o mică procent de pacienți (aproximativ 5%) dezvoltând în cele din urmă un sediu evident al bolii.

Autopsia poate identifica până la 50% - 60% din tumorile primare cu un singur studiu postmortem care identifică plămânil (27%), pancreasul/arborele biliar (32%), rinichii sau glanda suprarenală (8%) și colonul (7%) ca fiind cele mai frecvente sedii primare ale bolii.

Pacienții cu CUP prezintă adesea semne și simptome similare cu pacienții cu tumori maligne metastatice de origine primară cunoscută.

Simptomele includ de obicei oboseală sau slăbiciune generală, scăderea stării funcționale, greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, pierderea în greutate, durere, simptome respiratorii, ascită sau mărirea ganglionilor..

Majoritatea pacienților prezintă adesea mai multe locații ale bolii metastatice, deși la pacienții care prezintă un loc dominant sau unic de metastază, *cele mai frecvente sedii raportate au fost ficat (25%), plămâni (20%), ganglioni limfatici (15%), spațiu pleural (10%) și creier (5%)*.

Cu toate acestea, există un mic subgrup de pacienți cu caracteristici clinice mai favorabile și răspuns mai mare la terapia locoregională sau sistemică.

STUDII DE LABORATOR

Studiile de laborator pentru cancerul metastatic, cu sediu primar necunoscut ar trebui să includă următoarele:

- hemograma (deficitul de fier poate indica spre o afecțiune malignă gastro-intestinală oculta care duce la pierderea de sange cronică)
- Analiza urinei (hematuria microscopică poate fi un semn de malignitate genitourinara oculta)
- Testele funcției hepatice și renale
- Examinarea scaunului pentru sângerari oculte.
- Determinarea antigenului specific de prostata (PSA) la bărbați
- Analize metabolice cuprinzătoare cu electroliți, inclusiv calciu, teste ale funcției hepatice și creatinină, precum și lactat dehidrogenază (LDH; în cazuri selectate)

STUDII IMAGISTICE

Pe baza evaluării inițiale, imagistica ar trebui utilizată pentru investigații suplimentare, incluzând

- mamografia la femei;
- tomografie computerizată (CT) a toracelui, abdomenului și pelvisului (cu contrast intravenos [IV], cu excepția cazului în care este contraindicat); și
- endoscopie direcționată de simptome.

CT cu contrast al toracelui, abdomenului și bazinului rămâne modalitatea standard de imagistică în această boală în căutarea unei tumori primare, stadializarea bolii și posibilele sedii susceptibile de biopsie. Regiuni suplimentare, cum ar fi CT cap și gât, pot fi adăugate în anumite cazuri în cazul în care patologia sau sediile bolii, incluzând metastazele ganglionare cervicale sau supraclaviculare, sunt suspecte pentru o tumoră primară de cap și gât.

Dacă mamografia nu este diagnostică la o femeie cu suspiciune mare de cancer mamar, ar trebui urmărită imagistica prin rezonanță magnetică a sânilor (RMN) și / sau ultrasonografie.

Ecografia testiculară ar trebui să fie rezervată pacienților cu suspiciune ridicată pentru o tumoră cu celule germinale.

Scanarea tomografică cu emisie de pozitroni cu fludeoxiglucoză (PET) poate fi un test de diagnostic util la pacienții selectați pentru a îmbunătăți ratele de detectare a unei tumori primare (24% până la 40% cu PET / CT versus 20% până la 27% cu CT sau RMN) și a fost din ce în ce mai utilizată în gestionarea pacienților cu CUP; cu toate acestea, utilizarea PET / CT nu a fost validată într-un studiu prospectiv la scară largă, iar rentabilitatea acestuia ca instrument de diagnostic rămâne neclară în special datorită îngrijorării pentru leziunile fals pozitive.

Fludeoxiglucoză PET/CT este cel mai bine rezervată pentru anumite cazuri și este recomandată la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase cu adenopatie cervicală malignă unde scanarea PET s-a dovedit a identifica un sediu primar de tumoră a capului și gâtului cu celule scuamoase la aproximativ 50% din pacienți.

PET poate fi, de asemenea, utilă la pacienții cu CUP extracervicală cu boală localizată sau cu un singur sediu metastatic la care poate fi luat în considerare tratamentul locoregional, cum ar fi intervenția chirurgicală și / sau radioterapia.

MARKERII TUMORALI serici sunt nespecifici și nu sunt utili în identificarea unui sediu primar al bolii. Cu atât mai mult markerii tumorali comuni testați, incluzând antigenul carcinoembrionar (CEA) și antigenii CA 19-9, CA15-3 și CA 125 sunt adesea crescuți la pacienții cu CUP, indiferent de sediul primar al bolii sau de amploarea încărcăturii tumorale.

Totuși, acești markeri pot fi utili în monitorizarea răspunsului la terapie dacă sunt crescuți la momentul inițial. Markerii tumorali serici prin urmare, trebuie utilizați selectiv dacă există suspiciune clinică pentru un tip specific de tumoră asociat cu un marker tumoral (cum ar fi PSA la un bărbat cu adenocarcinom metastatic și metastaze osoase osteoblastice sau LDH, β -gonadotropină corionică umană (β -hCG) și α -

fetoproteină (AFP) la un bărbat mai tânăr cu masă mediastinală cu suspiciune de tumora cu celule germinale).

Microscopie electronică

Prin microscopie electronică se poate diagnostica un sarcom slab diferențiat, tumorile neuroendocrine (granulații neurosecretorii), melanom (melanozomi și premelanozomi), se poate diferenția un limfom de carcinom

Analiza genetică

Utilizarea diagnostică a anomaliilor cromozomiale este limitată.

Detectarea translocației cromozomiale t (14:18), t (8:14) sau t (11:14) este utilă în diagnosticul limfoamelor.

Anomalii ale cromozomului 12 sunt prezente în tumorile cu celule germinale.

Detectarea genomului virusului Epstein-Barr este asociată cu carcinomul nazofaringian.

CUP are adesea multiple anomalii cromozomiale și supraexprimarea mai multor gene, incluzând EGFR, c-kit/PDGFR, Ras, BCL2, HER2 și p53. BCL2 și p53 sunt supraexprimate în 40% și 26%–53% din tumorile primare oculte.

Alte anomalii cromozomiale frecvent observate în CUP sunt activarea genelor de angiogeneză (50% -89% din tumorile CUP), supraexprimarea oncogenă (10% -30%), creșterea markerului de tranziție epitelial-mezenchimal (16%), activarea proteinelor legate de hipoxie(25%) și molecule de semnalizare intracelulară (20% -35%).

Un studiu recent care a efectuat secvențierea genetica la o serie de 252 de pacienți cu CUP a constatat *că cele mai frecvente modificări genetice au fost delețiile genelor supresoare tumorale p53 (49,6%), CDKN2A (19,0%) și NOTCH1 (14,1%), și de asemenea. activarea oncogenelor KRAS (23,4%), FGFR4 (14,9%) și PIK3CA (10,7%)*

Activarea KRAS și deleția CDKN2A au fost asociate cu prognostic prost.

În plus, instabilitatea cromozomială a fost sugerată ca o posibilă cauză sau factor de prognostic pentru prezentări mai agresive de CUP.

Testarea instabilității micro-satelite/repararea nepotrivirii ADN deficiente(MSI/dMMR) este indicată și pentru pacienții cu CUP; cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că populația pacienților cu tumori primare oculte cu MSI H/MMR deficient(MSI-H / dMMR) este, în general, scăzută.

INVESTIGATI DIAGNOSTICE(WORKUP)

Pacienții cu o tumoare primară ocultă suspectată trebuie să fie supuși unei biopsii inițiale cu ac tru-cut (preferat) și / sau FNA cu bloc celular al celui mai accesibil sediu.

Evaluarea patologică precisă a materialului biopsiat este de cea mai mare importanță. Prin urmare, un patolog trebuie consultat pentru a determina calitatea specimenului și pentru a efectua studii suplimentare, inclusiv coloratii de IHC.

Dacă este necesar un material suplimentar pentru biopsie, se poate efectua biopsie tru-cut, biopsie incizională sau excizională. Examinarea materialului de biopsie prin microscopie se efectuează de obicei mai întâi. Alte tehnici includ microscopia electronică și citometria în flux.

Deși coloratiile IHC pot fi informative, panouri mari de markeri IHC ar trebui evitate. După cum s-a menționat anterior, nu se recomandă în prezent secvențierea tumorii sau profilul semnăturii genice pentru identificarea țesutului de origine ca practică standard. În acest moment, se poate face un diagnostic patologic specific (adică, epitelial, limfom sau altă afecțiune malignă hematologică, melanom, sarcom, tumoră cu celule germinale).

Această evaluare inițială va identifica un sediu primar la aproximativ 30% dintre pacienții care prezintă CUP. Acești pacienți trebuie tratați în conformitate cu ghidurile corespunzătoare pentru tratamentul cancerului în funcție de sediu.

Studiile suplimentare pot fi importante pentru a determina dacă cancerul primar ocult este potențial vindecabil sau pentru a diagnostica o boală posibil tratabilă asociată cu supraviețuirea pe termen lung. Terapii eficiente sunt disponibile în prezent pentru limfom, sân, ovar, tiroidă, prostată și tumori cu celule germinale.

Investigatii pentru posibila tumora primara de san

Adenocarcinomul cu ganglioni axilari și / sau mediastinali pozitivi la o femeie este foarte sugestiv pentru un sediu primar al sânelui. Adenocarcinomul în ganglionii supraclaviculari, torace, peritoneu, retroperitoneu, ficat, os sau creier ar putea indica, de asemenea, cancer de sân primar la femei.

Explorari indicate:

-Mamografia este indicată pentru acești pacienți.

-RMN cu contrast și/sau ultrasonografia sânelui pentru pacienții cu mamografie nedagnostică și dovezi histopatologice ale cancerului de sân;

-RMN este luat în considerare atunci când mamografia nu este adecvată pentru a evalua amploarea bolii, în special la femeile cu țesut mamar dens și/sau ganglioni axilari pozitivi sau pentru a evalua peretele toracic.

-RMN al sanului este util în identificarea sediului primar la pacienții cu cancer de sân primar ocult și poate facilita, de asemenea, conservarea sânilor la anumite femei permițând lumpectomia în loc de mastectomie.

Investigatii pentru posibilele tumori cu celule germinale testiculare primare

Adenocarcinomul cu ganglioni mediastinali pozitivi la bărbați cu vârsta <50 de ani sugerează o posibilă tumoră testiculară primară cu celule germinale, la fel ca și o masă retroperitoneală la bărbați cu vârsta <65 de ani.

Ca investigatii se recomandă:

-măsurarea markerilor tumoral serici, gonadotropină corionică umană (Beta-hCG) și alfa-fetoproteină (AFP);

-ecografia testiculară este indicată pacienților cu niveluri crescute de Beta-hCG și AFP.

Investigatii pentru o posibilă tumora ovariană primară

Adenocarcinomul cu ganglioni mediastinali pozitivi la femeile cu vârsta <50 de ani sugerează o tumoare primară ovariană.

Adenocarcinomul în ganglionii inghinali, torace(ggl. multipli) sau peritoneu (cu sau fără ascită) sugerează, de asemenea, un posibil cancer ovarian primar, la fel și prezența efuziunii pleurale sau a unei mase retroperitoneale.

Testarea pentru markerul de cancer ovarian CA-125 este recomandată în aceste cazuri.

Investigatii pentru un posibil cancer de prostată primar

Toți bărbații cu vârsta peste 40 de ani cu un adenocarcinom primar necunoscut, cu excepția celor cu metastaze limitate la ficat sau creier, ar trebui să fie supuși testării nivelurilor de PSA. În plus la bărbații care prezintă metastaze osoase sau multiple sedii de afectare ar trebui să li se evalueze nivelurile de PSA indiferent de vârstă.

Investigatii suplimentare pentru adenocarcinom localizat sau carcinom nespecificat altfel(NOS)

La pacienții cu adenocarcinom care implică leziuni osoase dureroase, se recomandă:

-Radiografii cu raze X (sunt recomandate pentru evaluarea inițială).

- o scanare osoasă (dacă nu a fost efectuată anterior o scanare PET/CT) și alte studii diagnostice de imagistică.

Dacă durerea sau alte simptome neurologice sugerează metastaze ale coloanei vertebrale, pentru evaluarea inițială trebuie utilizată o scanare RMN sau CT cu contrast.

Pentru pacienții care prezintă o masă retroperitoneală, masă peritoneală sau ascită, se recomandă:

-citologia urinei,

-urmată de cistoscopie, dacă constatările sunt suspecte.

La pacienții cu afectare a ganglionilor limfatici inghinali, se recomandă rectoscopie pentru bărbați și femei, dacă este indicat clinic, pentru evaluarea cancerului rectal sau anal.

Evaluarea endoscopică este recomandată pacienților care prezintă malignitate hepatică și este sugerată pentru pacienții cu ganglioni supraclaviculari pozitivi.

Cu toate acestea, endoscopia nu este recomandată în mod obișnuit la pacienții care prezintă ascită malignă (de exemplu, prezentare peritoneală). Deoarece diferențierea dintre adenocarcinomul metastatic al ficatului și carcinomul hepatocelular primar (HCC) este uneori dificilă, utilizarea AFP ca marker pentru HCC este recomandată ca parte a evaluării suplimentare pentru CUP în ficat.

În absența unui test FOB pozitiv sau a altor factori clinici care sugerează un sediu primar posibil de colon sau preocupare pentru afectarea/obstrucția intestinului de la un cancer metastatic sau carcinomatoză, randamentul diagnostic al colonoscopiei este scăzut și, prin urmare, nu este recomandat ca practică standard în procesul de evaluare a CUP.

Investigatii pentru carcinom cu celule scuamoase(SCC)

SCC poate fi prezent în ganglionii limfatici ai regiunii capului și gâtului, precum și în ganglionii supraclaviculari, axilari și inghinali.

Pentru pacienții cu SCC care implică ganglioni limfatici inghinali sunt recomandate:

- scanări CT cu contrast ale abdomenului și pelvisului,

- examinare atentă a perineului și a extremităților inferioare,

- consultație oncologică ginecologică (la femei) și

- endoscopie anală.

- Cistoscopia poate fi, de asemenea, luată în considerare, dacă este indicată clinic.

- CT toracică este recomandată pacienților cu SCC care implică ganglionii axilari. Recomandările de evaluare diagnostică pentru tumora ocultă primară pentru cancerul de cap și gât trebuie urmate pentru pacienții cu leziuni primare necunoscute în regiunea capului și gâtului sau a ganglionilor supraclaviculari.

- trebuie verificate rezultatele IHC ale p16, virusul papilomavirus uman (HPV) și virusul Epstein-Barr (EBV) prin IHC deoarece rezultatele pozitive pot ajuta la localizarea sediului primar.

O scanare osoasă (dacă nu a fost efectuată anterior o tomografie toracică / abdominală/pelvică) și studii de diagnosticare imagistică sunt recomandate pentru SCC care implică leziuni osoase dureroase.

Cea mai mare parte din cazurile de cancer cu origine primară necunoscută sunt adenocarcinoame sau tumori nediferențiate (până la 58% în unele studii). Mai puțin frecvent, carcinom cu celule scuamoase, melanom, sarcom și tumorile neuroendocrine se pot, de asemenea, prezenta ca metastaza cu sediu primar necunoscut.

În aproximativ 30% din cazurile de cancer cu origine primară necunoscută în care evaluarea stabilește un diagnostic patologic clar, cele mai frecvente boli maligne epiteliale sunt pulmonare (15%), pancreas (13%), colon/rect (6%), rinichi (5%) și de sân (4%).

Sarcoame, melanoame și limfoame contribuie fiecare cu 6-8%.

Restul tumorilor primare sunt cele ale stomacului (4%), ovar (3%), ficat (3%), esofagul (3%), prostată (2%), precum și o varietate de alte boli maligne (22%).

Este important de remarcat faptul că imunocolorarea nu este diagnostică, ci numai de susținere a diagnosticului. În unele cazuri, acești markeri pot furniza informații înșelătoare. În această situație, testarea moleculară ar putea clarifica uneori situația.

Subseturi distincte de pacienți cu CUP au fost definite pe baza criteriilor clinice și patologice.

O minoritate de pacienți (15% -20%) aparțin la subseturi clinico-patologice cu un prognostic mai favorabil. Acești pacienți CUP cu risc favorabil includ tumori chimiosensibile, potențial curabile și pot experimenta pe termen lung controlul bolii cu un management multidisciplinar adecvat.

Majoritatea pacienților (80% -85%) nu aparțin acestor subseturi specifice. Sensibilitatea la terapie este doar modestă și supraviețuirea mediană generală este în general <1 an (6-10 luni).

ENTITATI CLINICO-PATOLOGICE

I. Adenocarcinoame bine și moderat diferențiate cu sediu primar necunoscut ASPN) reprezintă 60%.

În acest grup sunt cuprinse adenocarcinoamele bine diferențiate și moderat diferențiate. Sediile metastatice cel mai frecvent întâlnite sunt ganglionii limfatici, plămânul, osul și ficatul.

Sediile cancerului primar identificat la autopsie au fost plămânul și pancreasul (40%), stomac, colon și ficat. Majoritatea pacienților din acest grup au metastaze diseminate și un status de performanță prost.

S-au identificat 4 subseturi de pacienți cu adenocarcinom:

1. Carcinomatoza peritoneală cu sediu primar necunoscut la femei

Cel mai frecvent este determinată de cancerul ovarian. Mai rar poate apare de la un carcinom al tractului gastrointestinal, bronhopulmonar sau

al sânelui. A fost descrisă carcinomatoza peritoneală primară în care nu se găsește sediul primar în ovare sau alt sediu.

2. Metastaze de adenocarcinom în ganglionii axilari la femei

Cel mai frecvent sunt determinate de cancerul de sân. După biopsia ganglionilor limfatici și determinarea nivelului receptorilor estrogenici și progesteronici din tumoră dacă nu sunt identificate alte metastaze, pacientele cu metastaze ganglionare axilare sunt clasificate ca neoplasm al sânelui std.II.

3. Metastaze de adenocarcinom la bărbați

Trebuie măsurat nivelul PSA în ser și efectuată colorația imunoperoxidazică pe piesa de biopsie pentru PSA. Prezența lor sugerează adenocarcinom de prostată.

4. Metastaze de adenocarcinom neîncadrabil în primele 3 categorii reprezintă 90% din cazuri.

II. Carcinom scuamos cu sediu primar necunoscut reprezintă 5%

1. Metastaze de carcinom scuamos în ganglionii cervicali și supraclaviculari:

a) Metastaze în ganglionii cervicali superiori și mijlocii

Sunt determinate în principal de tumorile capului, gâtului și esofagului superior

b) Metastaze în ganglionii cervicali inferiori și supraclaviculari. Sunt determinate în principal de cancerul pulmonar.

2. Metastaze de carcinom scuamos în ganglionii inghinali. Sediul primar în aceste cazuri poate fi în zona genitală sau anală: vulvă vagin, col uterin, penis, scrot și anus.

3. Metastaze de carcinom scuamos cu alte localizări. Sediul primar este în principal cancerul bronhopulmonar. Mai rar sediul primar este dat de tumorile capului și gâtului, esofagului, anus, tegument.

III. Carcinom sau adenocarcinom slab diferențiat cu sediu primar necunoscut reprezintă 20%-26%

Acest grup de carcinom slab diferențiat (adenocarcinoame slab diferențiate) cuprinde următoarele 2 entități:

1. Tumori cu celule germinale

2. Tumori neuroendocrine :

a.-tumori cu celule mici în „bob de ovăz”.

Sediul poate fi pulmonar sau mai rar extrapulmonar. Sunt incluse carcinomul cu celule mici, carcinoitul atipic și carcinomul neuroendocrin slab diferențiat.

b.-carcinoame neuroendocrine slab diferențiate reprezintă 10% din carcinoamele slab diferențiate. Sunt diagnosticate după studiul

imunoperoxidazelor pozitive pentru cromogranin, NSE și synaptofizina. Sunt denumite tumori neuroectodermale primitive.

O treime din pacienții cu cancer cu origine primară necunoscută au carcinom slab sau nediferențiat. O subpopulație din acestia poate fi potențial curabilă, incluzând pacienții cu limfom, tumori cu celule germinale sau tumori neuroendocrine.

Caracteristicile care indică o tumoare responsivă la tratament includ următoarele:

- Pacient mai tânăr de 50 ani
- niveluri moderat ridicate de gonadotropină corionică umană beta (hCG) sau alfa-fetoproteina (AFP)
- Beta-hCG/AFP pozitiv pe imunohistochimie
- granule neuroendocrine
- o creștere rapidă a tumorii
- Iso-cromozom 12 p în tumorile midline

ENTITATI CLINICE

1. Metastaza la nivelul ganglionilor limfatici cervicali:

– Un diagnostic histologic de carcinom metastatic, în ganglionii cervicali justifică o evaluare atentă a tractului aerodigestiv superior, incluzând vizualizarea directă a hipofaringelui, nazofaringelui, laringelui, esofagului superior.

– Cele mai multe dintre aceste tumori sunt carcinom cu celule scuamoase la histologie, dar adenocarcinomul, melanomul sau tumori anaplazice pot fi observate în această locație; la pacienții cu carcinom scuamos sau nediferențiat, ar trebui să fie luată în considerare tonsilectomia.

– adenopatia cervicală poate fi principala manifestare a bolii la 2-5% dintre pacienții cu carcinom primar cu celule scuamoase al capului și gâtului

2. Adenopatie axilară izolată la femei:

-adenocarcinom metastazat prezentând limfadenopatie axilară izolată la femei este, de obicei, o manifestare a unui cancer primar de sân occult.

-specimene de mastectomie la acest subgrup de paciente au arătat o tumoră primară de sân nedignosticată anterior la 40-70% din cazuri; Colorații imunohistochimice pentru receptorii estrogenici și progesteronici ar trebui să fie efectuate în acest context, deoarece acestea pot fi de ajutor în diagnostic.

3. Carcinomatoza peritoneală la femei:

– Femeile cu carcinomatoza peritoneală și histologie de adenocarcinom au similitudini cu pacientele cu cancer ovarian.

– Aceste femei au adesea histologie papilară cu creșterea antigenului carbohidrat (CA) -125 și un răspuns bun la chimioterapie pe bază de platină, dar tumora primară nu este descoperită la laparotomie.

4. Metastaze ganglionare inghinale:

- carcinom metastazic inghinal de la un sediu necunoscut poate fi găsit la 1-3,5% dintre pacienți
- tipul histologic cu celule scuamoase în această zonă este, de obicei, metastatic din zona genitală/ anorectala.
- Zona anorectala trebuie să fie atent inspectată la ambele sexe; examinarea zonei vulvare, vaginale și examenul de col uterin la femei și examinarea penisului la bărbați este justificată.

5. Tumora cu celula germinală extragonadală mediastinală sau retroperitoneală

Un bărbat tânăr cu un carcinom slab diferențiat a cărui tumoare primară se află în mediastin sau retroperitoneu trebuie evaluat pentru o tumoare cu celule germinale extragonadale. Ca și în cazul tumorilor cu celule germinale gonadale, acești pacienți au prognostic bun dacă sunt tratați cu terapie specifică sediului. Criterii conforme cu o tumoare cu celule germinale extragonadale include o creștere marcată a nivelurilor serice de hCG sau AFP, prezența unui castig cromozomial 12p (izocromozom 12p) și / sau colorare IHC pentru factorul 4 de transcripție care leagă octamerul.

6. Sediul unic al metastazei

Pacienții care prezintă un singur sediu de neoplasm (de exemplu, metastaze cerebrale izolate, afectarea izolată a unui ganglion sau afectarea izolată a pielii) ar trebui evaluată pentru o boală diseminată. Un PET/CT poate fi util pentru a identifica sedii suplimentare nebănuite. Tumorile care s-au prezentat în acest mod includ tumori cu celule Merkel, tumorile anexelor pielii (cum ar fi carcinoame apocrine, ecrine și sebacee), sarcoame, melanoame sau limfoame. Pacienții cu boli localizate trebuie tratați cu terapie locală agresivă, deoarece unii pot avea o supraviețuire pe termen lung fără boală, dacă toate sediile clinice evidente pot fi eliminate.

Terapia adjuvantă poate fi luată în considerare de la caz la caz.

INDICATIE TERAPEUTICA

Adenocarcinom

Adenocarcinomul localizat sau carcinomul nespecificat altfel este tratat în funcție de sediul primar cel mai probabil.

-Pacienți cu adenocarcinom localizat sau carcinom fara alta specificare care *implica ganglionii supraclaviculari sau regiunile capului și gâtului* trebuie tratate în conformitate cu recomandările pentru cancerule de cap și gât.

-*Femeile cu adenocarcinom localizat care implică ganglionii axilari*, precum și cele care sunt pozitive pentru markerul mamar CA 15-3 și au revărsat pleural ar trebui tratate în conformitate cu ghidurile pentru cancerul de sân.

-Femeile cu adenocarcinom localizat cu masă peritoneală sau ascită în concordanță cu histologia ovariană trebuie tratate în conformitate cu recomandările pentru cancerul ovarian.

-*Bărbații și femeile cu o masă retroperitoneală compatibilă cu histologia celulelor germinale* ar trebui tratați similar cu cancerul testicular sau, respectiv cancerul ovarian.

-*Adenocarcinomul localizat care apare în mediastin* derivă cel mai probabil fie dintr-o tumoră cu celule germinale, fie dintr-o tumoră pulmonară cu celule non-mici. În absența informațiilor de diagnostic suplimentare, tratamentul recomandat depinde de vârsta pacientului la diagnostic. Pacienții cu vârsta mai mică de 40 de ani și cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 50 de ani ar trebui tratați similar cu recomandările pentru cancerul testicular sau cancerul ovarian.

-Alternativ, pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 50 de ani ar putea fi, de asemenea, tratați în conformitate cu recomandările pentru cancerul pulmonar cu celule non mici.

Pacienții cu vârsta de 50 de ani sau mai mult trebuie tratați în conformitate cu recomandările pentru cancerul pulmonar cu celule non mici.

-*Alte localizări ale adenocarcinoamelor cu sediu primar necunoscut nu sunt asociate cu un sediu primar comun.*

Recomandările de tratament în aceste cazuri sunt, prin urmare, generale și pot implica terapii locale și/sau sistemice. De exemplu, disecția ganglionilor axilari este recomandată bărbaților cu adenocarcinom localizat care implică ganglionii axilari. În plus, radioterapia (RT) sau chimioterapia pot fi, de asemenea, luate în considerare dacă sunt indicate clinic.

Pacienții cu noduli pulmonari rezecabili trebuie luați în considerare pentru intervenție chirurgicală. Chimioterapia, de preferință ca parte a unui studiu clinic sau RT stereotactică corporeală (SBRT) poate fi luată în considerare pentru nodulii oligometastatici pulmonari cu sau fără rezecție.

Disecția ganglionară este recomandată pentru afectarea ganglionară inghinală; RT cu sau fără chimioterapie poate fi, de asemenea, luată în considerare dacă este indicată clinic. Trebuie remarcat faptul că

utilizarea RT în monoterapie în cazurile de afectare a ganglionilor inghinali bilaterali este o recomandare de categoria 2B.

Rezecția chirurgicală cu sau fără chimioterapie este recomandată pacienților cu adenocarcinom localizat în ficat. Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată medical sau refuzată de către pacient sau dacă tumora nu poate fi rezecată, trebuie urmate opțiunile de chimioterapie și/sau tratament locoregional recomandate pentru cancerul hepatobiliar.

Pentru pacienții cu status de performanță (PS) bun și leziuni osoase cu potențial de fractură în zonele purtătoare de greutate, se recomandă intervenții chirurgicale și RT. În cazul pacienților cu PS prost, se recomandă RT fără intervenție chirurgicală.

Pacienții cu metastaze cerebrale trebuie gestionați în conformitate cu recomandările pentru tratarea leziunilor metastatice din recomandările pentru cancerul sistemului nervos central.

Chimioterapia (de preferință în cadrul unui studiu clinic) poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă un revărsat pleural negativ pentru marker tumoral la sân sau ascită/masă peritoneală de origine non-ovariană. În cazul unei mase retroperitoneale cu histologie non-germinală, se recomandă intervenția chirurgicală și/sau RT, cu chimioterapie luată în considerare numai pentru pacienții selectați.

Trebuie depuse eforturi pentru controlul simptomelor la pacienții cu adenocarcinom diseminat cu tumora primară necunoscută. Abordarea de tratament preferată pentru acești pacienți este înrolarea într-un studiu clinic.

Carcinom cu celule scuamoase(SCC)

La pacienții cu SCC și cu afectare a ganglionilor limfatici axilari sau inghinali localizați, se recomandă disecția ganglionară. RT cu sau fără chimioterapie poate fi luată în considerare dacă este indicată clinic (utilizarea RT în monoterapie în cazul afectării bilaterale a ganglionilor inghinali este o recomandare de categoria 2B) .

Chimioterapia nu este recomandată dacă tumoarea are o probabilitate mare de origine cutanată.

Pacienții cu metastaze de SCC în ganglionii limfatici supraclaviculari sau în regiunea capului și gâtului trebuie tratați în conformitate cu recomandările pentru tumorile primare oculte descrise pentru cancerul de cap și gât. Pacienții cu SCC în mediastin trebuie tratați în conformitate cu recomandările pentru cancerul pulmonar cu celule non mici.

Participarea la un studiu clinic este opțiunea de tratament preferată pentru pacienții cu noduli pulmonari multipli sau revărsat pleural. Chimioterapia poate fi, de asemenea, luată în considerare. În plus, ar

trebuie depuse eforturi pentru a controla simptomele la acest grup de pacienți.

Chirurgia și RT sunt recomandate pacienților cu leziuni osoase și status de performanță (PS) bun cu potențial de fractură în zonele purtătoare de greutate.

Pentru pacienții cu PS prost, se recomandă Radioterapie (RT) în monoterapie.

Pacienții cu metastaze cerebrale trebuie tratați în conformitate cu recomandările pentru cancerul sistemului nervos central.

Trebuie depuse eforturi pentru a controla simptomele la pacienții cu SCC diseminat cu tumora primară necunoscută. Înscrierea într-un studiu clinic este opțiunea de tratament preferată pentru acești pacienți. Chimioterapia poate fi luată în considerare în mod individual.

Tratament

Subseturi distincte de pacienți cu CUP au fost definite pe baza criteriilor clinice și patologice.

O minoritate de pacienți (15% -20%) aparțin la subseturi clinico-patologice cu un prognostic mai favorabil. Acești pacienți CUP cu risc favorabil includ tumori chimiosensibile, potențial curabile și pot experimenta pe termen lung controlul bolii cu un management multidisciplinar adecvat.

Majoritatea pacienților (80% -85%) nu aparțin acestor subseturi specifice. Sensibilitatea la terapie *este doar modestă și supraviețuirea mediană generală este în general <1 an (6-10 luni).*

I. Subseturi favorabile (20%)

Anumite subseturi favorabile au fost identificate, care răspund bine la anumite strategii specifice de tratament. Acestea sunt discutate mai jos. Deoarece există un tratament specific, regimuri pentru acești pacienți, cunoașterea acestor subtipuri favorabile este importantă.

1. Femeile cu carcinomatoză peritoneală.

Femeile pot prezenta carcinomatoză peritoneală difuză fără să se gasească un sediu primar în ovare sau abdomen. Multe dintre aceste carcinoame provin din suprafața ovarului sau peritoneală a trompei uterine. Pozitivitatea BRCA1 este considerată a fi un factor de risc, deoarece aceste tipuri de cancer apar mai frecvent la femei cu mutații BRCA. Femeile cu carcinomatoză peritoneală fără un sediu primar clar identificat ar trebui să fie luate în considerare pentru citoreducție chirurgicală dacă există boală voluminoasă și tratată cu regimuri de

chimioterapie care sunt eficiente pentru cancerul ovarian epitelial avansat sau mutații BRCA, dacă este cazul.

Femeile cu carcinomatoză peritoneală cu adenocarcinom au similitudini cu pacienții cu cancer ovarian. Adesea au histologie papilară cu creșterea CA-125 și un răspuns bun la chimioterapia pe bază de platină, dar o tumoare primară nu este descoperită la laparotomia exploratorie.

2. Femeile cu metastaze ganglionare axilare. Femeile care prezintă carcinom izolat într-un ganglion limfatic axilar trebuie abordate ca și cum ar avea cancer de sân în stadiul II. Această prezentare (T0 N + M0) de cancer de sân reprezintă 0,1% din totalul cancerelor de sân nou diagnosticate și nu s-a modificat cu îmbunătățirile din imagistica mamară. Biopsia adenopatiei axilare trebuie efectuată și evaluată IHC pentru receptorii estrogenici (ER), receptor de progesteron (PR), receptorul 2 al factorului de creștere epidermică umană (HER2), CEA, CK7, CK20, mamaglobină și factorul de transcripție tiroidiană 1 (TTF1). Colorare pozitivă pentru CEA, CK7, ER / PR și mamaglobina cu colorare negativă pentru CK20 și TTF1 ar susține o tumora primară mamară.

În cazul în care mamografia este negativă, trebuie efectuată un RMN mamar. RMN mamar poate detecta o malignitate ocultă a sânului în 72% dintre femeile care prezintă adenopatie axilară, fără tumora în sân, depistată prin examen fizic, mamografie sau ultrasunete. Acești pacienți ar trebui să finalizeze stadializarea cu un CT torace/abdomen/pelvis. Scanarea osoasă este rezervată femeilor cu simptome sau cu o fosfatază alcalină crescută. Femeile care au boala localizată după evaluarea stadializării ar trebui să fie supuse unei disecții ganglionare axilare și terapie locală la sânul ipsilateral.

Majoritatea femeilor au ales să facă o mastectomie radicală modificată în momentul disecției limfoganglionare axilare (ALND).

Terapia de conservare a sânilor cu radioterapia întregului sân este o opțiune, dar nu a fost niciodată comparată cu operația într-un mod randomizat.

Conform ghidurilor pentru cancerul de sân în stadiul II cu tumora primară non-ocultă, femeile cu metastaze ganglionare axilare izolate și un sân ocult primar ar trebui să fie supuse unei terapii sistemice adjuvante.

3. Bărbați cu antigen specific prostatic crescut.

Bărbații cu adenocarcinom de tumora primară necunoscută ar trebui să aibă PSA seric măsurat. Având în vedere specificitatea PSA, chiar și în contextul caracteristicilor clinice atipice, un PSA seric semnificativ crescut este un motiv pentru încercarea terapiei de deprivare a androgenilor

4. Tumora cu celula germinala extragonadala mediastinala sau retroperitoneala

Un barbat tânăr cu un carcinom slab diferențiat a cărui tumoare primară se află în mediastin sau retroperitoneu trebuie evaluat pentru o tumoare cu celule germinale extragonadale. Ca și în cazul tumorilor cu celule germinale gonadale, acești pacienți au prognostic îmbunătățit dacă sunt tratați cu terapie specifică sediului. Criterii conforme cu o tumoare cu celule germinale extragonadale include o creștere marcată a nivelurilor serice de hCG sau AFP, prezența unui castig cromozomial 12p (izocromozom 12p) și / sau colorare IHC pentru factorul 4 de transcripție care leagă octamerul.

Chimioterapia combinata pe bază de platină specifica pentru tumorile cu celule germinale a fost folosita la acești pacienți, cu o rată de răspuns de 63%, o rată de răspuns complet de 26% si o rata de supravietuire la 10 ani de 16%.

5. Sediul unic al metastazei

Pacienții care prezintă un singur sediu de neoplasm (de exemplu, metastaze cerebrale izolate, afectarea izolată a unui ganglion sau afectarea izolată a pielii) ar trebui evaluați pentru o boală diseminată.

Un PET/CT poate fi util pentru a identifica sedii suplimentare nebănuite. Tumorile care s-au prezentat în acest mod includ tumori cu celule Merkel, tumorile anexelor pielii (cum ar fi carcinoame apocrine, ecrine și sebacee), sarcoame, melanoame sau limfoame.

Pacienții cu boli localizate trebuie tratați cu terapie locală agresivă, deoarece unii pot avea o supraviețuire pe termen lung fără boală, dacă toate sediile clinic evidente pot fi eliminate.

Terapia adjuvantă poate fi luată în considerare de la caz la caz.

6. Metastaza cu celula scuamoasă în ganglionii limfatici cervicali sau supraclaviculari.

Pacienții care prezintă adenopatie izolată în regiunea capului/gâtului cu histologie cu celule scuamoase sunt tratate în mod similar cu pacienții cu carcinom scuamos al capului/gâtului cu sediu primar cunoscut.

O atenție deosebită trebuie acordată localizării adenopatiei, deoarece limfadenopatia supraclaviculară izolată provine de obicei dintr-un sediu primar subclavicular și are un prognostic diferit de cancerul capului/gâtului.

Deși adenopatia cervicală este o prezentare frecventă a cancerului capului / gâtului, majoritatea tumorilor primare pot fi găsite după evaluarea endoscopică și / sau biopsii direcționate.

Cancerale gâtului/ capului cu celule scuamoase de origine necunoscută reprezintă 1% până la 3% din cazurile noi de cancer cu celule scuamoase ale capului și gâtului.

Un diagnostic histologic de metastaza de carcinom, în ganglionii cervicali justifică o evaluare atentă a tractului aerodigestiv superior, incluzând vizualizarea directă a hipofaringelui, nazofaringelui, laringelui, și esofagului superior. Histologic, cele mai multe dintre aceste tumori sunt carcinoame cu celule scuamoase, dar adenocarcinom, melanom sau tumori anaplazice pot fi de asemenea observate în această locație. La pacienții cu carcinom scuamos sau nediferențiat, ar trebui să fie luate în considerare tonsilectomia. Adenopatia cervicală poate fi principala manifestare a bolii la 2-5% dintre pacienții cu carcinom primar cu celule scuamoase a regiunii capului și gâtului.

Evaluarea inițială a acestor pacienți include o nazofaringolaringoscopie, CT și/sau RMN cap/gât și o scanare PET.

În lipsa localizării sediului primar, este indicată terapia locală agresivă. Acest lucru poate implica oricare dintre următoarele:

- radioterapia radicală cu scop curativ la regiunea cervicală și eventualul sediu de origine
- radioterapie preoperatorie urmată de eviscerare ganglionară radicală
- eviscerare ganglionară radicală
- disecție radicală cervicală urmată de radioterapie la sediile posibile de origine

Tratamentul implică de obicei o combinație de intervenții chirurgicale și/sau radiații și/sau chimioterapie. Deoarece nu există studii randomizate care să compare aceste abordări, tratamentul poate fi determinat de tendința instituțională.

7. Metastaza cu celula scuamoasă în ganglionii limfatici inghinali.

Carcinom metastazat în ganglionii inghinali de la un sediu necunoscut poate fi găsit la 1-3,5% dintre pacienți. Histologia cu celule scuamoase în această zonă este, de obicei, metastatică, din zona genitală / anorectală. Zona anorectală trebuie să fie atent inspectată la ambele sexe. Examinarea vulvară, vaginală și examenul de col uterin la femei și examinarea penisului la bărbați este justificată.

La pacienții fără detectarea tumorii primare se recomandă o disecție a ganglionilor inghinali cu sau fără radioterapie adjuvantă. Chimioterapia adjuvantă poate fi luată în considerare de la caz la caz. Tumori în această regiune pot fi pozitive pentru expresia p16, ceea ce ar putea indica o malignitate legată de virusul papiloma uman (HPV). Cu toate acestea, pozitivitatea p16 este asociată și cu alte tipuri de cancer care

nu sunt legate de infecția cu HPV, incluzând sarcoame, cum ar fi tumorile maligne ale tecii nervului periferic sau liposarcomul diferențiat.

8. Tumora neuroendocrina de grad scăzut.

Tumorile neuroendocrine de grad scăzut apar de obicei din pancreas sau tractul gastro-intestinal.

Deși incidența anterioară a tumorii neuroendocrine cu sediu primar necunoscut a fost raportată aproximativ 10%, utilizarea unor noi modalități de imagistică precum 68Ga-DOTATATE PET/CT va duce probabil la o scădere a acestei incidențe deoarece sensibilitatea Ga-DOTATATE PET/CT s-a dovedit a fi de 95%.

Aceste tumori sunt tratate în mod similar cu omologii lor cu sediu primar cunoscut cu analogi de somatostatina cu acțiune lungă, everolimus, sunitinib sau capecitabina / temozolomidă.

9. Tumori neuroendocrin de grad înalt.

Tumorile neuroendocrine de grad înalt sunt tumori agresive care se comportă similar cu carcinomul cu celule mici în stadiu extensiv al plămânului. Tratament recomandat este chimioterapia sistemică similară cu regimurile utilizate pentru cancerul pulmonar cu celule mici. Deoarece tratamentul nu variază în funcție de sediul primar, nu este necesară o evaluare intensivă pentru identificarea unui site primar.

II. Cancer cu origine primară necunoscută la pacienții neselectați(80%)

Majoritatea pacienților cu CUP(80%) nu se încadrează într-un anumit subgrup favorabil.

Rezultatele din *subgrupurile favorabile de pacienți* nu se aplică la majoritatea pacienților cu cancer cu origine primară necunoscută.

Cele mai eficiente regimuri de chimioterapie pentru acest grup de pacienți implica terapie combinată cu un compus de platină (**cisplatina sau carboplatina**) și un taxan (preferabil **paclitaxel**).

Această combinație oferă o rată de răspuns de aproximativ 12-26% și o supraviețuire medie de 5-7 luni. Terapia triplă de droguri nu pare să ofere nici un beneficiu suplimentar.

Combinatia **Docetaxel și Carboplatină** s-a dovedit a fi un tratament paliativ ambulatoriu convenabil, sigur și eficient pentru cancerul cu sediu primar necunoscut(CUP). Într-un studiu de fază II, tratați cu docetaxel 75 mg/m² și carboplatină AUC 5 la 3 săptămâni, timpul mediu până la progresia bolii și supraviețuirea globală au fost de 5,5 luni și respectiv 16,2 luni. Supraviețuirea în grupul cu risc favorabil a fost de 22,6 luni;

metastazele viscerale au avut supraviețuirea mediana proasta de 5,3 luni.

Pacienții la care terapia combinată esueaza pot beneficia de pe urma unui tratament cu **gemcitabină** cu timpul median până la progresie de 5 luni.

Un studiu clinic de fază II cu **bevacizumab si erlotinib** au raportat o supraviețuire mediana de 7-8 luni, cu 33% dintre pacienți în viață la 1 an. Un studiu ulterior a constatat că tratamentul empiric cu paclitaxel, carboplatin, bevacizumab si erlotinib este eficient si bine tolerat ca tratament de prima linie pentru pacientii cu CUP. Răspunsurile majore la tratament au aparut la 32 din 60 de pacienți (53%) și încă 18 pacienți au avut boala stabila. Timpul de supraviețuire mediu fără progresia bolii a fost de 8 luni, cu 38% dintre pacienții liberi de progresie la 1 an; rata supraviețuirii globale la 2 ani a fost de 27%.

Recomandări generale de tratament

Chimioterapia pentru pacienții cu tumori maligne cu sediu primar necunoscut are ca scop prelungirea supraviețuirii și ameliorarea oricaror simptome asociate.

Chimioterapia trebuie considerata pentru pacienții care sunt simptomatici sau asimptomatici cu un cancer agresiv și ar trebui să se bazeze pe tipul histologic al cancerului .

Pacienții la care terapia combinată nu este eficienta, pot beneficia de tratament cu gemcitabină, cu timpul median pana la progresie de 5 luni.

Pacienții cu tumori maligne cu sediu primar necunoscut ar trebui sa le fie intotdeauna oferit un studiu clinic ca o optiune pentru tratament

In unele cazuri, determinarea mutațiilor somatice ar putea fi utilă, cum ar fi la pacientii pozitivi pentru MSI-H /dMMR si recomanda inhibitorii L1 al morții programate(PD-L1)

Chimioterapie

În ciuda a mai mult de 30 de studii care au evaluat diferite regimuri, inclusiv combinații de platina, taxani, gemcitabină și/ sau irinotecan, supraviețuirea generala (OS) mediana a rămas relativ neschimbata la 9 luni.

Cu toate că există puține studii de fază III pentru pacienții cu CUP, nu s-a constatat că un regim empiric este superior. Pentru majoritatea pacienților, informatii diagnostice suplimentare pot fi obținute (prin IHC, profil tumoral molecular sau imagistica suplimentară), care pot ajuta la ghidarea terapiei specifice de sediu.

O revizuire sistematică din 2012 a studiilor de chimioterapie la pacienții cu CUP a prezentărilor nefavorabile a concluzionat că nu se poate

recomanda nici un regim specific ca standard de îngrijire. Din punct de vedere istoric, s-au observat rate de răspuns de aproximativ 20% și supraviețuire generală(OS) mediana de 6 luni la pacienții CUP tratate cu regimuri bazate pe taxan sau platină.

În general, chimioterapia prezintă o eficacitate limitată și toxicitate considerabilă la pacienții cu CUP. Prin urmare, aceste linii directoare recomandă ca chimioterapia pentru pacienții cu boală diseminată să fie limitată la pacienții care sunt simptomatici cu un PS de 1-2 sau la pacienții care sunt asimptomatici cu cancer agresiv și un PS de 0. Alegerea regimului trebuie să se bazeze pe tip histologic de cancer.

Recomandari de tratament la pacienții cu tumori maligne cu sediu primar necunoscut

Regimuri de Chimioterapie folosite in Adenocarcinom

Tumorile primare oculte slab diferențiate sau nediferențiate răspund diferit de tumorile primare oculte bine sau moderat diferențiate.

Tumorile din primul grup(slab diferențiate) par a fi extrem de receptive la chimioterapie combinată pe bază de cisplatină. Ratele de răspuns obiective raportate în 2 studii cu regimuri pe bază de cisplatină, de la începutul anilor 1990 au fost de 53% și 63% cu rate de răspuns complete de 12% și respectiv 26%. Într-un studiu, pacienții care au avut tumori cu caracteristici ale celulelor germinale extragonadale au prezentat o rată de răspuns deosebit de mare. În alt studiu, pacienții cu carcinoame nediferențiate au avut o rată de răspuns mai bună decât cei cu carcinoame slab diferențiate (79% vs. 35%).

Chimioterapia pe bază de taxani a fost, de asemenea, asociată cu supraviețuirea pe termen lung la unii pacienți cu CUP, cu rate de supraviețuire la 1, 2, 3 și 4 ani de 42%, 22%, 17% și 17%, respectiv, și o medie de supraviețuire de 10 luni.

Următoarele regimuri sunt incluse în algoritmul pentru tratarea adenocarcinomului cu sediu primar necunoscut pe baza rezultatelor studiilor de fază II și / sau de fază III, așa cum este descris mai jos.

Adenocarcinoamele raspund la chimioterapia pe bază de cisplatin. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că tratamentul cu carboplatin, gemcitabină, irinotecan și docetaxel au fost, de asemenea, eficiente.

REGIMURI PREFERATE

1.- **Paclitaxel 200 mg / m²** in perfuzie IV, timp de 3 ore în ziua 1, plus

Carboplatin AUC 5-6, în ziua 1,
la fiecare 21 de zile pentru 2-3 cicluri; apoi restadializare (pacienții sunt adesea tratați cu 6 cicluri, până la cel mai bun răspuns sau până la toxicitatea care limitează doza)

2- Gemcitabina 1000-1250 mg / m² IV în zilele 1 și 8, plus
Cisplatină 75 mg / m² IV în ziua 1;
la fiecare 21 de zile

3. Cape-OX

Oxaliplatin 130 mg/m² IV ziua 1
Capecitabina 850-1000 mg/m² PO X 2/zi
Zilele 1-14
Repetă la 3 săptămâni

4. m FOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m² IVP in 2 h ziua1
Leucovorin 400mg/m², IVP de 2 h, ziua 1
5 FUR 400mg/m² in bolus la 1 h de la inceperea tratamentului cu leucovorin si apoi
5 FUR 1200mg/m² x 2 zile(in total 2400mg/m² in perfuzie continua de 46-48 ore)
Se repeta la 2 saptamini

5. m FOLFOX6 cu Radioterapie

Oxaliplatin 85mg/m² IVP in 2 h ziua1
Leucovorin 400mg/m², IVP de 2 h, ziua 1
5 FUR 400mg/m² in bolus la 1 h de la inceperea tratamentului cu leucovorin si apoi
5 FUR 800mg/m² x 2 zile(in total 2400mg/m² in perfuzie continua de 46-48 ore)
Se repeta la 2 saptamini pentru 3 cicluri cu Radioterapie

6. FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m² IVP in 2 h ziua1
Leucovorin 400mg/m², IVP de 2 h, ziua 1
5 FUR 400mg/m² in bolus la 1 h de la inceperea tratamentului cu leucovorin si apoi
5 FUR 1200mg/m² x 2 zile(in total 2400mg/m² in perfuzie continua de 46-48 ore)
Se repeta la 2 saptamini

ALTE REGIMURI

1.Docetaxel si carboplatin

Docetaxel 65 mg/m² IV ziua 1
Carboplatin AUC 5-6 IV ziua 1
Repeta la 3 saptamani

2. Gemcitabine si docetaxel

Gemcitabine 1000 mg/m² IV ziua 1 si 8
Docetaxel 75 mg/m² IV ziua 8
Repeta la 3 saptamani

3. Docetaxel si cisplatin

Docetaxel 60–75 mg/m² IV ziua 1
Cisplatin 75 mg/m² IV ziua 1
Repeta la 3 saptamani

4. Irinotecan si carboplatin

Irinotecan 60 mg/m² IV zilele 1, 8, 15
Carboplatin AUC 5–6 IV ziua 1
Repeta la 4 saptamani

Fluorouracil/Leucovorin saptamanal

Leucovorin 20 mg/m² IV in 2 ore ziua1,
Fluorouracil 500 mg/m² IV, in bolus la 1 ora dupa startul
leucovorinului
Repeta saptamanal

Sau

Fluorouracil 2600 mg/m² in 24-ore infusion plus
leucovorin 500 mg/m² IV
Repeta saptamanal

Regimuri de Chimioterapie folosite in Carcinom cu celule scuamoase(SCC)

Regimurile pe bază de platină au fost de obicei utilizate pentru a trata SCC diseminat. Din punct de vedere istoric, combinația dintre cisplatină

și fluorouracil a fost cea mai frecventă schemă utilizată la pacienții cu SCC de primar necunoscut. În general, doar câteva studii mici au evaluat eficacitatea regimurilor de chimioterapie la pacienții cu tumori primare oculte SCC.

Prin urmare, sunt listate regimurile posibile pe baza dovezilor din studiile efectuate la pacienți cu SCC cu sediu primar cunoscut și studii mici la pacienți cu SCC cu sedii primare oculte. Pot fi luate în considerare și alte regimuri decât cele enumerate.

Regimuri Preferate

1. Paclitaxel 200 mg / m² in perfuzie IV, timp de 3 ore în ziua 1, plus

Carboplatin AUC 5-6, în ziua 1,

la fiecare 21 de zile pentru 2-3 cicluri; apoi restadializare (pacienții sunt adesea tratați cu 6 cicluri, până la cel mai bun răspuns sau până la toxicitatea care limitează doza)

2. m FOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m² IVP in 2 h ziua 1

Leucovorin 400mg/m², IVP de 2 h, ziua 1

5 FUR 400mg/m² in bolus la 1 h de la inceperea tratamentului cu leucovorin si apoi

5 FUR 1200mg/m² x 2 zile (in total 2400mg/m² in perfuzie continua de 46-48 ore)

Se repeta la 2 saptamini

3. m FOLFOX6 cu Radioterapie

Oxaliplatin 85mg/m² IVP in 2 h ziua 1

Leucovorin 400mg/m², IVP de 2 h, ziua 1

5 FUR 400mg/m² in bolus la 1 h de la inceperea tratamentului cu leucovorin si apoi

5 FUR 800mg/m² x 2 zile (in total 2400mg/m² in perfuzie continua de 46-48 ore)

Se repeta la 2 saptamini pentru 3 cicluri cu Radioterapie

Alte regimuri recomandate

1. Gemcitabine and cisplatin

Cisplatin 75 mg/m² IV ziua 1

Gemcitabine 1000–1250 mg/m² IV, zilele 1 si 8

Repeta la 3 saptamani

2 Capecitabine

Capecitabine 850–1250 mg/m² PO X 2/zi, zilele 1–14
Repeta la 3 saptamani

3. Capecitabine cu radioterapie

Capecitabine 625–825 mg/m² PO x2/zi in zilele 1–5 sau 1–7
Saptamanal timp de 5 saptamani

4. Fluorouracil/leucovorin in bolus sau in perfuzie Regim Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m² IV in perfuzie de 2 ore,
Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36
Fluorouracil 500 mg/m² IV bolus la 1 ora dupa startul leucovorin, Zilele 1,
8, 15, 22, 29, 36
Repeta la 8 saptamani

5. Fluorouracil/Leucovorin* (sLV5FU2)

Leucovorin 400 mg/m² IVP in 2 ore ziua 1, urmat de
Fluorouracil bolus 400 mg/m² si apoi
Fluorouracil 1200 mg/m²/zi x 2 zile (total 2400 mg/m² in 46–48 ore) in
infuzie continua
Repeta la 2 saptamani

6. Leucovorin/Fluorouracil saptamanal

Leucovorin 20 mg/m² IV in 2 ore ziua 1,
Fluorouracil 500 mg/m² IV, in bolus la 1 ora dupa startul
leucovorinului
Repeta saptamanal

Sau

Fluorouracil 2600 mg/m² in 24-ore infusion plus
leucovorin* 500 mg/m² IV
Repeta saptamanal

7. Paclitaxel /cisplatin

Paclitaxel 175 mg / m² in perfuzie IV timp de 3 ore, ziua 1 plus
Cisplatină 60 mg / m² IV in ziua 1
Repeta la 3 saptamani

8. Docetaxel/carboplatin

Docetaxel 75 mg / m² IV, in ziua 1, plus
Carboplatin AUC 5- 6, IV în ziua 1;
la fiecare 21de zile sau

9. Docetaxel/Cisplatin

Docetaxel 60-75 mg / m² IV, in ziua 1, plus

Cisplatin 75/m² IV în ziua 1;

Repeta la fiecare 21de zile sau

10. Cisplatin si fluorouracil

Cisplatin 20 mg/m² IV zilele 1–5

Fluorouracil 700 mg/m²/zi IV infuzie continua zilele 1–5

Repeta la 4 saptamani

III. Tumorile neuroendocrine (1-5%)

Tumorile cu sediu necunoscut neuroendocrine sunt mai puțin frecvente, iar comportamentul lor clinic depinde de gradul tumoral și de nivelul de diferențiere.

Carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate se caracterizează prin coloratii histochimice pozitive pentru cromogranină sau enolază neuron-specifică. Acești pacienți prezintă adesea metastaze hepatice sau osoase extinse.

Tumorile neuroendocrine, indiferent de grad, reprezintă un subgrup cu prognostic favorabil al tumorilor cu sediu necunoscut(TUP) care răspund la chimioterapie combinată, făcând supraviețuirea pe termen lung o posibilitate în unii pacienți.

Hainsworth și colab. au evaluat eficacitatea paclitaxelului, carboplatinei și etoposidului la pacienții cu carcinoame metastatice neuroendocrine slab diferențiate(PDNE) care nu primiseră niciun tratament anterior. Rezultatele acestui studiu au arătat că carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate (PDNE) sunt chimiosensibile, cu o rata de raspuns general ridicat la polichimioterapie.

Într-un alt studiu, combinația de cisplatină și etoposid a produs răspunsuri semnificative la pacienții cu tumori neuroendocrine slab diferențiate atunci când este utilizată ca tratament in a doua sau a treia linie.

În două serii mici de pacienți, temozolomida, ca agent unic sau în combinație cu talidomida, s-a dovedit a fi eficientă și în tratamentul tumorilor neuroendocrine avansate sau metastatice.

Tumorile PDNE pot fi, de asemenea, tratate cu regimuri folosite in tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici. Într-un studiu randomizat de fază III combinația de carboplatin plus etoposid a fost la fel de eficientă ca cisplatină plus etoposid la pacienții vârstnici cu cancer

pulmonar cu celule mici sau la cei cu boală cu risc scăzut care nu au fost tratați anterior.

Panelul NCCN recomandă ca tumorile neuroendocrine slab diferențiate (grad înalt sau anaplazice) sau subtipul cu celule mici (altele decât pulmonare) să fie tratate în conformitate cu recomandările NCCN pentru cancerul pulmonar cu celule mici.

Tumorile neuroendocrine bine diferențiate ar trebui tratate ca tumorile carcinoide

Tumorile neuroendocrine slab diferențiate, în general, răspund la chimioterapie combinată. Agenții chimioterapeutici utilizați în mod obișnuit includ **paclitaxel, etoposid și agenți de platină**.

1. Etoposid/cisplatin

Cisplatin 20 mg/m² /zi i.v. zilele 1-5

Etoposid 100mg/m² /zi i.v. zilele 1-5

Se repetă la 3 săptămâni cu rata de răspuns completă de 28% și rata generală a răspunsului de 71%.

2. Paclitaxel/Carboplatin/Etoposid

Taxol 200mg/m² i.v. ziua 1

Carboplatin AUC 6 i.v. ziua 1

Etoposid 50mg/zi alternând cu 100mg/zi zilele 1-10

Se repetă la 21 de zile, 4-6 cure

3. Etoposid/cisplatin

Cisplatin 60-75 mg/m² i.v. ziua 1

Etoposid 100-120 mg/m² i.v. zilele 1, 2, 3

Se repeta la 21 de zile.

4. Carboplatin/Etoposid

Carboplatin AUC 5-6 i.v. ziua 1

Etoposid 100mg/m² i.v. zilele 1, 2, 3

Se repeta la 21 de zile.

IV Instabilitate microsatelită ridicată sau deficiență în repararea nepotrivirii ADN

Testarea instabilității micro-satelite/repararea neadecvata a nepotrivirii ADN(MSI/MMR) este indicată și pentru pacienții cu CUP; cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că populația pacienților cu tumori primare oculate cu MSI H/MMR deficient(MSI-H / dMMR) este, în general, scăzută.

Pembrolizumab sau nivolumab sau ipilumimab plus nivolumab sunt indicate pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu tumori solide nerezecabile sau metastatice care au fost identificate ca având instabilitate microsatelitară ridicată (MSI-H) sau repararea nepotrivirii ADN deficitară (dMMR). Regimurile sunt după cum urmează:

Nivolumab 240 mg IV la fiecare 2 săptămâni sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni

Nivolumab 1 mg / kg în 30 min plus **ipilumimab** 3 mg / kg IV în 90 min

Pembrolizumab 200 mg IV la fiecare 3 săptămâni

RADIOTERAPIA(RT)

RT este o opțiune de tratament pentru o varietate de tumori localizate, în special ca tratament ulterior după disecția ganglionilor limfatici.

RT adjuvantă poate fi adecvată dacă boala este limitată la un singur situs ganglionar cu extensie extranodală sau în cazul disecției ganglionare inadecvate cu mai mulți ganglioni pozitivi.

RT definitivă poate fi luată în considerare la pacienții cu boală localizată.

RT singură poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru leziuni osoase, o masă retroperitoneală cu histologie non-germinală sau afectare ganglionară supraclaviculară de SCC.

Radioterapia ablativă stereotactică (SABR) poate fi utilizată pentru metastaze limitate (1-3) sau metastaze pulmonare.

În context paliativ, RT hipofracționată poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici cu durere necontrolată, fractură patologică iminentă sau compresie iminentă a măduvei spinării.

BOALĂ LOCALIZATĂ

Se considera radioterapia definitivă pentru pacienții cu boală localizată.

Se considera radioterapia ablativă stereotactică (SABR) pentru metastaze limitate (1-3) și metastaze pulmonare (48-60 Gy / 4-5 fracțiuni)

RADIOTERAPIA ADJUVANTĂ

Se considera radioterapia adjuvantă după disecția ganglionilor limfatici dacă boala este limitată la un singur sediu ganglionar cu extensie extranodală sau disecție ganglionară inadecvată cu mai mulți ganglioni pozitivi.

Doze: 45 Gy este recomandat cu sau fără suplimentare de 5-9 Gy / 1,8-2,0 Gy fracție la bazinul ganglionar, pentru metastazele izolate supraclaviculare, axilare sau inghinale.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

Se considera radioterapia paliativă pentru pacienții simptomatici.

RT hipofractionata poate fi utilizata ca tratament paliativ pentru dureri necontrolate, pentru fracturi patologice iminente sau pentru compresie iminentă a maduvei spinarii.

Regim dozare: ar putea fi luate în considerare un număr de regimuri de hipofracționare:

- 8 Gy în 1 fracție,
- 20 Gy în 4-5 fracțiuni sau
- 30 Gy în 10 fracții

FACTORII PROGNOSTICI

Au fost identificate mai multe modele de prognostic la pacienții tratați cel mai frecvent cu chimioterapie empirică pe bază de platină.

Factori de prognostic advers pretratament, includ:

- status prost de performanță (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 2 sau 3),
- prezența metastazelor hepatice
- mai mult de două situri metastatice.
- LDH crescut

Alți factori cu prognostic prost:

- scor de comorbiditate ridicat,
- limfopenia și
- nivelul scăzut al albuminei serice

Pacienți fără factori de prognostic advers au avut o supraviețuire mediană de 10,8 luni, în timp ce cei cu doi dintre acești parametri de prognostic advers (status prost de performanță și prezența metastazelor hepatice) au avut o supraviețuire medie de 2,4 luni.

Factori prognostici buni independenți includ:

- vârsta tânără,
- status bun de performanță,
- fără metastaze evidente și
- nivelul normal de LDH.

Datele IHC nu au apărut să se coreleze cu prognosticul.

Sedii multiple de implicare sunt observate la > 50% dintre pacienții cu CUP. Sediile comune de implicare sunt ficatul, plămânii, oasele și ganglionii limfatici.

Aproximativ 80% dintre pacienții cu CUP au prognostic prost și supraviețuirea generală (OS) mediana de 3 până la 10 luni.

În general, adenocarcinoamele și tumorile nediferențiate au un prognostic mai prost decât SCC (supraviețuire la 3 ani 3,5% față de 41,6%).

Alte caracteristici prognostice nefavorabile includ:

- sexul masculin;
 - vârsta mai mare (≥ 65 ani);
 - status prost de performanță (PS);
 - comorbidități multiple;
 - metastaze care implică mai multe organe (de exemplu, ficat, plămân, os);
 - ascită malignă nonpapilară (adenocarcinom);
 - metastaze peritoneale;
 - metastaze cerebrale multiple; și
 - adenocarcinom cu leziuni pulmonare/pleurale sau osoase multiple.
- Pentru acești pacienți, se recomandă o abordare empirică a terapiei, deși probabilitatea de a beneficia de supraviețuire este discutabilă.

Cei 20% dintre pacienții CUP cu un prognostic mai favorabil includ:

- cei cu o tumoră unică, mică și potențial rezecabilă;
- carcinom slab diferențiat cu distribuție ganglionară pe linia mediană;
- SCC care implică ganglioni limfatici cervicali (constituind 2% –5% din toate cazurile de cancer primar ocult);
- adenopatie inghinală izolată (SCC);
- carcinoame neuroendocrine slab diferențiate (PDNE);
- femeile cu adenocarcinom papilar al cavității peritoneale;
- femeile cu adenocarcinom care implică doar ganglioni limfatici axilari;
- bărbați cu metastaze osoase blastice și antigen prostatic specific crescut (PSA; adenocarcinom).

SUPRAVIETUIREA

Supraviețuirea generală medie variază de la 11 săptămâni la 11 luni.

Rata de supraviețuire generală la 5 ani este de aproximativ 11%.

URMARIREA

Nu există nici o dovadă că urmărirea pacienților asimptomatici este necesară. Examinările specifice sunt indicate în funcție de situația clinică. Pentru pacienții cu boală activă sau boală localizată în remisie, frecvența urmăririi ar trebui să fie determinată de necesitățile clinice. Urmărirea

constă din istoric și examen fizic și teste diagnostice pentru pacienții care sunt simptomatici.

Pentru pacienții cu boală activă și incurabilă ar trebui să fie luate în considerare și utilizate suportul psiho-social, tratamentul simptomelor, îngrijiri paliative precum și îngrijirea Hospice.

Ultima revizuire: 11 10 2020/Autor Dr Plesan Constantin