1 Epidemiologie:

Incidence tohoto onemocnění byla v roce 2018 u mužů je 6,7/100 000 a u žen 7,2/100 000 k světovému standardu 2,8/100 000. V následujících letech není diagnóza C80 v publikaci UZIS Novotvary 2019-2021 obsažena.

2 Etiologie:

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, etiologie je multifaktoriální.

3 Histologie:

Histologický typ určený rutinním vyšetřením světelným mikroskopem

- Jednoznačné karcinomy (adenokarcinomy až 90 %, dlaždicobuněčné karcinomy, neuroendokrinní tumory / karcinomy)
- Neoplazie s nejednoznačnými znaky karcinomu (nediferencované a sarkomatoidní)

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán:

Ošetřující lékař, lékař s kompetencí

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Histologické ověření:

- Punkční biopsie
- Excize, exstirpace, resekce
- Aspirace tenkou jehlou (cytologie)

Ke kvalitnímu histologickému vyšetření je třeba zajistit adekvátní vzorek tkáně. Základní morfologické zhodnocení světelným mikroskopem umožní odlišit lépe diferencované neoplazie (např. low grade karcinomy a lymfomy) a špatně diferencované / high grade neoplazie s nepříznačnou morfologií. Mimo morfologického zhodnocení světelným mikroskopem je nedílnou součástí imunohistochemické či in situ hybridizační vyšetření, kterým se prokazují liniově a tkáňově specifické antigeny = informace o histogenetickém a tkáňovém původu nádoru. Neoplazie pak lze rozdělit do základních terapeutických skupin:

- neoplazie s určením tkáňového původu (např. dobře diferencované a středně diferencované adenokarcinomy)
- neepiteliální malignity, které lze léčit bez ohledu na primární lokalizaci (lymfomy a jiné hematologické malignity, melanom, sarkomy a nádory ze zárodečných buněk)
- metastatická epiteliální nebo neuroendokrinní malignity bez identifikovatelné primární lokalizace

6 Základní vyšetření:

- **Anamnéza** – včetně prodělaných biopsií, malignit, odstranění lézí, spontánní regrese. Kompletní fyzikální vyšetření.
- **Laboratorní vyšetření –** KO+diff, biochemie, moč + sediment.
- **Nádorové markery v séru (TM) –** beta-hCG, AFP, CA-125, CA 15-3, PSA, CA72-4, chromogranin A.Častá bývá nespecifická elevace CEA, CA 19-9, CA-125 a CA 15-3 u většiny nádorů neznámého origa, lze je však využít k monitoraci průběhu onemocnění a odpovědi na léčbu.
- **RTG plic, CT hrudníku, břicha a pánve** (detekuje primum ve 30-35 %).
- **Gynekologické vyšetření u žen.**

- **PET/CT –** je doporučován, zejména u spinoca krčních uzlin odhalí origo až v 1/3 případů, dále velmi vhodné při zvažování lokoregionální terapie k vyloučení rozsáhlé generalizace onemocnění.
- **Endoskopická vyšetření dle kliniky, přítomných symptomů:** Panendoskopie ORL oblasti u solitárního postižení krčních uzlin. Bronchoskopie – postižení hrudníku nebo supraklavikulárních uzlin.
- **GFS, kolonoskopie –** břišní symptomatologie a/nebo pozitivní hemokult. Cystoskopie – postižení retroperitonea, tříselných uzlin.
- **Doplňující: dle histologie a formy postižení, viz dále v textu.**

7 ŠPATNĚ DIFERENCOVANÝ MALIGNÍ NÁDOR NEZNÁMÉHO PRIMA

- Asi 5 % všech pacientů s nádory neznámého prima.
- Nejčastěji jde o non-Hodgkinský lymfom (35-65 %), dále jsou to karcinomy, zbytek (méně než 15 %) dohromady sarkom + melanom. Důraz na histologické vyšetření.

8 ŠPATNĚ DIFERENCOVANÝ KARCINOM A ŠPATNĚ DIFERENCOVANÝ ADENOKARCINOM NEZNÁMÉHO PRIMA

- Tvoří asi 25% všech nádorů neznámého prima.
- Asi 1/3 má rysy adenoca (špatně diferencovaný adenoca).
- Někteří pacienti mají extrémně chemosenzitivní onemocnění.
- Vyloučit je třeba NHL, může se jednat o sarkom, thymom, thymický karcinom, melanom, neuroektodermální tumor.

Pacienti bývají mladší ve srovnání se skupinou dobře diferencovaného adenoca, v anamnéze bývá extrémně rychlá progrese symptomů (často méně než 30 dní), predominantně bývají postiženy periferní lymfatické uzliny, mediastinum a retroperitoneum.

8.1 Vyšetření:

- Základní + CT hrudníku, břicha + pánve, NSE, hCG, AFP, dále vhodné CEA, CA 19-9, CA 15-3 pro monitoraci léčby, ne pro diagnózu.
- PET, PET/CT
- Ženy: ER/PR, HER-2/Neu u postižení axilárních a supraklavikulárních lymfatických uzlin, mammografie, při negativitě sono prsou, event MRI prsou, gynekologické vyšetření.
- Muži: věk nad 40 let PSA, sono varlat zvážit u postižení mediastina a retroperitonea (do 65 let).
- Symptomy řízená endoskopie, cystoskopie u postižení RP a peritonea, kolonoskopie u jaterních metastáz.
- Scinti skeletu + cílené rtg snímky.

9 ADENOKARCINOM DOBŘE A STŘEDNĚ DIFERENCOVANÝ NEZNÁMÉHO ORIGA

- Nejčastější typ, typicky starší pacienti, mnohočetné postižení (nedominantně lymfatické uzliny, játra, plíce, skelet), primum se najde pouze u 15-20 % vyšetřených pacientů, při pitvě v 70-80 % (nejčastěji plíce a pankreas, dále žaludek, tlusté střevo, játra), vzácně v této skupině jde o ca prsu, prostaty a ovarií.
- Tato skupina má velmi špatnou prognózu, medián přežití 3-4 měsíce, špatný PS v době diagnózy. Léčebné výsledky v této skupině zlepšuje podání nových cytostatik.

9.1 Vyšetření:

Jako u pacientů se špatně diferencovaným karcinomem neznámého origa.

10 SQUAMÓZNÍ KARCINOM NEZNÁMÉHO ORIGA

- Přibližně 5 % všech nádorů neznámého prima.
- Efektivní terapie je známa pro určité klinické syndromy (asi 90 % pacientů) – je důležité adekvátní vyšetření.

11 NEUROENDOKRINNÍ NEOPLAZIE NEZNÁMÉHO ORIGA

Incidence není známa, většina má známé origo.

- Neuroendokrinní neoplazie – určený specifický typ (karcinoid, feochromocytom apod) – léčba dle protokolu.
- Neuroendokrinní neoplazie, blíže neurčená – vyšetření CT hrudníku + břicha + pánve, scinti skeletu, octreotidový scan, PET.

11.1 Neuroendokrinní tumor (NET G1-3)

- Vzácně bez primárního ložiska, meta v játrech a/nebo kostech, někdy syndrom z nadprodukce bioaktivních substancí. Primum může být v tenkém střevě, rektu, pankreatu nebo bronchu;
- Klinicky pomalu progreduje (roky).

11.2 Neuroendokrinní karcinom (NEC, malobuněčný, velkobuněčný)

- Asi 10 % špatně diferencovaných karcinomů, pozitivní NSE, chromogranin a/nebo synaptophysin. Klinicky high-grade tumor, mnohočetné MTS.

12 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Schéma: **Léčba pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa.** Podle Fizazi et al. Annals of Oncology, 2015.

Vysvětlivky: MTS – metastáza, PSA – prostatický specifický antigen, IHC – imunohistochemie, PS – performance status, LD - laktát dehydrogenáza, BSC – best supportive care.

13 Léčba dle klinického stadia:

Obecný princip terapie

13.1 SOLITÁRNÍ POSTIŽENÍ

- Chirurgie (resekce, exstirpace, disekce apod.) a/nebo radioterapie, ke zvážení dle typu postižení případně užití lokálních ablačních technik (RFA, embolizace aj.);
- Zvážit chemoterapii (sekvenčně nebo konkomitantně s RT).

13.2 MNOHOČETNÉ POSTIŽENÍ

Léčba má být vždy zvážena individuálně dle celkového stavu pacienta a přítomných symptomů. Rozhodujeme se na základě histologie, charakteru a rozsahu postižení.

- **Systémová chemoterapie –** individuálně u symptomatických pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2), nebo u asymptomatických nemocných s agresivním tumorem.
- **Hormonoterapie –** ca prsu, ca prostaty, paliativně v léčbě kachexie a anorexie, pokud nejsou kontraindikace, lze užít např. megestrolacetát.
- Paliativní analgetická radioterapie.
- Symptomatická terapie.
- **Psychosociální podpora –** samotný fakt neznámého origa působí pacientům velký stres zhoršující akceptování diagnózy a léčebných možností.

13.3 ŠPATNĚ DIFERENCOVANÝ KARCINOM A ŠPATNĚ DIFERENCOVANÝ ADENOKARCINOM NEZNÁMÉHO PRIMA

Terapie dle lokalizace postižení:

- **Hlava a krk –** léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi platiny nebo kombinovaná chemo- radioterapie);
- **Supraklavikulární lymfatické uzliny –** jednostranné i oboustranné postižení – RT +- CHT, léčit jako nádory hlavy a krku.
- **Axilární lymfatické uzliny**

  Ženy: léčba dle protokolu ca prsu ((axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvantní chemoterapie/hormonoterapie))

  Muži: disekce axily +- RT axily při extrakapsulárním šíření +- CHT.
- **Mediastinum –** dle věku pacienta:

  < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory

  40 - < 50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem

  ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- **Plíce –** zvážit CHT (PS 0-2), pokud resekabilní, pak chirurgický výkon, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů.
- **Pleurální výpotek –** vyloučit mezoteliom, zvážit lokální léčbu, ER/PR pozitivní léčit jako ca prsu, ostatní symptomatická terapie +- CHT (PS 0-2), může vést k výrazné úlevě od symptomů.
- **Peritoneum, ascites –** histologie konzistentní s ovariálním karcinomem (serózní papilární adenokarcinom), negativní pro primární tumor jater – léčit jako ovariální karcinom (chirurgický debulking + chemoterapie taxan/platina), ostatní – chemoterapie, léčba symptomů
- **Retroperitoneum**

  Histologie germ-cell – léčit jako neseminom špatné prognózy.

  Non-germ-cell histologie – chirurgie a/nebo RT, selektovaně CHT.
- **Tříselné lymfatické uzliny**

  jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie
- **Játra**

  Neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění, zvážit lokoregionální léčbu.

  Resekabilní – nejsou-li kontraindikace, chirurgická resekce ± CHT.
- **Skelet**

  izolované léze, hrozící fraktura – zvážit chirurgii (dobrý PS) a/nebo RT. Muži s blastickými MTS a elevací PSA v séru nebo IHC pozitivitou v tumoru

  androgenní deprivace ± radioterapie.
- **Centrální nervový systém –** dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS
- **Diseminované onemocnění, mnohočetné léze** – symptomatická terapie, CHT individuálně.
- Pozn. Extragonadální germ-cell syndrom - plně vyjádřený syndrom má tyto charakteristiky: Mladí muži pod 50 let, mediastinální nebo retroperitoneální masa tumoru nebo mnohočetná plicní ložiska, s nebo bez elevace hCG, AFP v séru, krátký interval symptomů (méně než 3 měsíce), dobrá odpověď na chemoterapii nebo radioterapii. Všechny charakteristiky splněny vzácně, postačí 2. Vzácně mohou být postiženy i ženy. Léčba CHT s DDP jako pokročilý neseminom.

13.4 ADENOKARCINOM DOBŘE A STŘEDNĚ DIFERENCOVANÝ NEZNÁMÉHO ORIGA

Léčba:

Skupina pacientů s adenoca neznámého origa zahrnuje několik klinicky definovaných jednotek (podskupin), kde může být podána specifická léčba.

- Klinicky karcinomatóza peritonea + ascites, není nalezen primární tu ovaria, laboratorně elevace CA-125. Histologicky papilární seriózní adenoca nebo psammomatózní tělíska. Léčba dle protokolu pro ovariální ca st. III dle FIGO, tj. chirurgická cytoredukce + CHT (paklitaxel + CBDCA), prognóza jako ovariální ca identického stádia.
- **Ženy s metastázami do axilárních lymfatických uzlin**

  U těchto pacientek je doporučena léčba pro II. st. ca prsu, doporučuje se radikální modifikovaná mastektomie i při negativní mamografii, okultní ložisko ca se najde ve 44-80%, alternativou může být RT prsu po axilární disekci, je možná neoadjuvantní i adjuvantní chemoterapie jako u ca prsu, prognóza identická s prognózou pacientek II. stádia ca prsu.
- **Muži s pravděpodobným karcinomem prostaty**

  Je-li pozitivní PSA v séru nebo tumoru, léčit hormonoterapií i při nejednoznačné histologii.
- **Osteoplastické kostní metastázy léčit empirickou hormonoterapií bez ohledu na PSA.**

13.5 SQUAMÓZNÍ KARCINOM NEZNÁMÉHO ORIGA

Léčba:

Lokální léčba, 30-40% dlouholeté přežití bez známek nemoci, radikální krční disekce nebo high-dose RT, nebo kombinace obou, ±CHT konkomitantně s RT. Ozařovací pole – krk + oblast nasopharyngu, oropharyngu a hypopharyngu. Role konkomitantní CHT/RT – je považována za standardní v léčbě pokročilého tu hlavy a krku a je vhodná také u pacientů s neznámým primárním ložiskem. Režim s platinou nebo paklitaxelem.

- **Dolní krční nebo supraklavikulární lymfatické uzliny** – nejčastěji jde o primární plicní tumor, bronchoskopie, RTG hrudníku, ORL vyšetření.

  Léčba: agresivní lokální terapie RT (10-15% dlouhodobé přežití bez známek onemocnění) ± CHT (PS 0-2), sekvenčně nebo konkomitantně.
- **Squamózní karcinom postihující krční a supraklavikulární uzliny**

  Krční uzliny jsou nejčastějším místem postižení, pacienti středního nebo staršího věku, v anamnéze abúzus alkoholu a cigaret.

  Horní nebo střední krční lymfatické uzliny – origo lze předpokládat hlava + krk, vyšetření – orofarynx, hypofarynx, nasopharynx, larynx, horní ezofagoskopie, direktní endoskopie + biopsie suspektních ložisek, CT krku, PET často odhalí primum.
- **Squamózní karcinom postihující inquinální lymfatické uzliny**

  Origo může být nalezeno v genitální nebo anorektální oblasti, pečlivé vyšetření vulvy, vaginy, cervixu u žen, penisu a skrota u mužů + biopsie suspektních nálezů, DRE + anoskopie, cytologie moči event..cystoskopie, CT břicha + pánve. 50 % pacientů má histologii špatně diferencovaný karcinom.

  Primum nenalezeno – unilaterální postižení – jednostranná disekce uzlin + RT (pokud 2 a více uzlin pozitivních, nebo extrakapsulární šíření), ±CHT adjuvantní nebo neoadjuvantní. Oboustranné postižení – bilaterální disekce uzlin, ostatní jako jednostranné postižení.
- **Squamózní karcinom metastazující do jiných oblastí**

  Většinou jde o okultní karcinom plic, vyšetření CT hrudníku + bronchoskopie. Léčba: CHT nemalobuněčný plicní ca u pacientů v dobrém celkovém stavu. Vzácně jde o primární tu hlavy a krku, ezofagu, anu nebo kůže.

CAVE! Špatně diferencovaný squamózní ca má být pečlivě vyšetřen, zejména u mladých pacientů, nekuřáků, s netypickým meta postižením. Důraz na histologické vyšetření, při nejasné diagnóze léčit jako špatně diferencovaný karcinom.

- **Ostatní formy lokalizovaného postižení**

  Axilární lymfatické uzliny – CT hrudníku, pokud izolované postižení, léčba axilární disekce +- RT (2 nebo více uzlin pozitivních nebo extrakapsulární šíření),+- CHT.

  Skelet – scinti + cílené rtg snímky, izolované léze, hrozící fraktura – zvážit chirurgii a/nebo RT, mnohočetné léze – symptomatická terapie, individuálně **CHT.**

- **Mediastinum –** léčit jako nemalobuněčný ca plic.

  Mnohočetná plicní ložiska, pleurální výpotek – symptomatická terapie, CHT (PS 0- 2).

  Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

  Mnohočetná diseminace – symptomatická terapie, individuálně CHT.

13.6 NEUROENDOKRINNÍ NEOPLAZIE NEZNÁMÉHO ORIGA

Viz. léčba neuroendokrinních nádorů

a. špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom

b. dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid

Postup léčby pacientů s nádory neznámého origa by měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, systémová léčba (hormonoterapie, chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba v indikovaných případech) a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace aj.), psychosociální podpora. Systémovou léčbou chceme u těchto nemocných dosáhnout prodloužení přežití a zmírnění symptomů onemocnění. Léčbu volíme podle histologického typu onemocnění, očekávaného benefitu pro pacienta a profilu nežádoucích účinků dané kombinace. Pokud je dostupná vhodná klinická studie, měla by být pacientům nabídnuta.

Vzhledem k potenciálním možnostem léčby pomocí cílených terapií nebo imunoterapie by mělo být sekvenování nové generace (NGS-next generation sequencing) prováděno rutinně pomocí panelu pokrývajícího relevantní molekulární cíle. Kromě NGS by měla být provedena analýza stavu mikrosatelitní nestability (MSI). Testování nádorové mutační zátěže (TMB) a exprese PD-L1 by mělo být zváženo.

Data z randomizovaných studií k posouzení klinické užitečnosti přístupů založených na NGS u nádorů neznámého origa však zatím nejsou k dispozici. Klinický benefit NGS není tedy doposud přesně definován, proto by užití těchto technik mělo být zvažováno s ohledem na klinický stav pacienta, komorbidity a prognózu, nejlépe cestou Molecular tumor boardu s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního nemocného.

14 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Chirurgie – chirurg, gynekolog, otorhinolaryngolog;

Radioterapie - radiační onkolog, intervenční metody – intervenční radiolog;

Chemoterapie, hormonoterapie a cílená léčba - klinický onkolog, radiační onkolog.

15 Chemoterapeutické režimy:

15.1 REŽIMY CHEMOTERAPIE dle histologického typu:

ADENO CA:

- Paclitaxel +CBDCA
- Paclitaxel + CBDCA+ ETOPOSID
- Docetaxel + CBDCA
- Docetaxel + DDP
- Gemcitabin + DDP
- Gemcitabin + docetaxel
- mFOLFOX6
- FOLFIRI
- FOLFIRINOX[a]
- CapeOx
- Gemcitabin + irinotecan
- Irinotecan + carboplatina
- Irinotecan + oxaliplatina
- Kapecitabin
- 5-fluorouracil
- Pembrolizumab
- Dostarlimab[b]
- Selpercatinib[b]
- Entrectinib/Larotrectinib[b]
- Dabrafenib+Trametinib[b]

[a] pouze pro pacienty s předpokládaným GI origem

[b] pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocnění progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby

SPINO CA:

při postižení uzlin na krku a v nadklíčcích:

- mFOLFOX 6
- Paclitaxel + DDP+ 5-FU kontin
- Docetaxel + DDP+ 5- FU kontin
- Paclitaxel /CBDCA
- Paclitaxel/DDP
- Docetaxel/CBDCA
- Docetaxel/DDP
- Gemcitabin/DDP
- Kapecitabin
- 5-Fluorouracil
- Pembrolizumab
- Selpercatinib[b]

- Entrectinib/Larotrectinib[b]
- Dabrafenib+Trametinib[b]

při postižení inguinálních uzlin

- FU/MITOC
- FU/DDP

NEUROENDOKRINNÍ TUMORY:

viz doporučení pro léčbu neuroendokrinních nádorů

15.2 Režimy chemoterapie/systémové léčby:

PACLITAXEL/CBDCA/ETOPOSID:

Paclitaxel	175-200 mg/m2	1 hod infuze	den 1
CBDCA	AUC 6	i.v.	den 1
ETOPOSID	alternace 50 a 100 mg/den p.o.		den 1-10

Interval 21 dní

PACLITAXEL/CBDCA:

Paclitaxel	200 mg/m2	3 hod infuze	den 1
CBDCA	AUC 6	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

DOCETAXEL/CBDCA:

Docetaxel	65 mg/m2	i.v.	den 1
CBDCA	AUC 6	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

DOCETAXEL/CBDCA:

Docetaxel	75 mg/m2	i.v.	den 1
CBDCA	AUC 5	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

GEMCITABIN/DDP:

Gemcitabin	1250 mg/m2	i.v.	den 1+8
DDP	100 mg/m2	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

GEMCITABIN/DOCETAXEL:

Gemcitabin	1000 mg/m2	i.v.	den 1+8
Docetaxel	75 mg/m2	i.v.	den 8

Interval: 21 dní

FU/DDP s RT den 1, 29:

Fluorouracil	750-1000 mg/m2	i.v. kontin.24h	den 1-4 a 29-32
DDP	75-100 mg/m2	i.v.	den 1,29

Interval 28 dní

FU/DDP den 1-5:

Fluorouracil	700 mg/m2	i.v. kont. 24h	den 1-5
DDP	20 mg/m2	i.v.	den 1-5

Interval 28 dní

FU/MitoC:

Fluorouracil	600-800 mg/m2	i.v.	den 1-5 kontin.
Mitomycin C	10 mg/m2	i.v.	den 1

Interval 21 dní

PACLITAXEL/DDP/5-FU:

Paclitaxel	175 mg/m2	3 hod. infuze	den 1
DDP	100 mg/m2	i.v.	den 2
5-FU	500 mg/m2/den	kontin. infuze	den 1-5

Interval: 21 dní

DOCETAXEL/DDP/5-FU:

Docetaxel	75 mg/m2	i.v.	den 1
DDP	75 mg/m2	i.v.	den 1
5-FU	750 mg/m2/den	kontin. infuze	den 1-5

Interval: 21 dní

CBDCA/ETOPOSID:

CBDCA	AUC 5-6	i.v.	den 1
ETOPOSID	100 mg/m2	i.v.	den 1-3

Interval: 28 dní

mFOLFOX6:

Oxaliplatina	85 mg/m2	i.v. 2hod.	den 1
Leukovorin	400 mg/m2	i.v.	den 1

Fluorouracil	400 mg/m2	i.v. bolus	den 1
Fluorouracil	2400 mg/m2	i.v. kont.	46-48 hod.

Interval: 14 dní

FOLFIRINOX:

Oxaliplatina	85 mg/m2	i.v. 2hod.	den 1
Irinotekan	180 mg/m2	i.v.	den 1
Leukovorin	400 mg/m2	i.v.	den 1
Fluorouracil	400 mg/m2	i.v. bolus	den 1
Fluorouracil	2400 mg/m2	i.v. kont.	46-48 hod.

Interval: 14 dní

CapeOx

Oxaliplatina	130 mg/m2	i.v. 2 hod.	den 1
Kapecitabin	850-1000 mg/m2	2× denně p.o.	den 1-14

Interval: 21 dní

PACLITAXEL/DDP:

Paclitaxel	175 mg/m2	1 hod infuze	den 1
DDP	60 mg/m2	i.v.	den 1

Interval 21 dní

DOCETAXEL/DDP:

Docetaxel	60 mg/m2	i.v.	den 1
DDP	80 mg/m2	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

IRINOTECAN/GEMCITABIN

Irinotecan	100 mg/m2	i.v.	den 1,8
Gemcitabin	1000 mg/m2	i.v.	den 1,8

Interval: 21 dní

IRINOTECAN /CARBOPLATINA

Irinotecan	60 mg/m2	i.v.	den 1,8,15
Carboplatina	AUC 5-6	i.v.	den 1

Interval: 28 dní

IRINOTECAN /OXALIPLATINA

Irinotecan	160 mg/m2	i.v.	den 1
Oxaliplatina	80 mg/m2	i.v.	den 1

Interval: 21 dní

KAPECITABIN

Kapecitabin	850-1250 mg/m2	2× denně p.o.	den 1-14

Interval: 21 dní

FOLFIRI

Irinotecan	180 mg/m2	i.v.	den 1
Leukovorin	400 mg/m2	i.v.	den 1
Fluororuracil	400 mg/m2	i.v.	den 1
	2400 mg/m2	i.v. 46h	den 1

Interval: 14 dní

FOLFIRINOX – pro pacienty ECOG 0-1 s předpokládaným GI origem

Oxaliplatina	85 mg/m2	i.v.	den 1
Irinotecan	180 mg/m2	i.v.	den 1
Leukovorin	400 mg/m2	i.v.	den 1
Fluorouracil	400 mg/m2	i.v. bolus	den 1
	2400mg/m2	i.v. 46-48h	den 1.

Interval: 14 dní

PEMBROLIZUMAB	200 mg	i.v.

Interval: 21 dní

nebo

PEMBROLIZUMAB	400 mg	i.v.

Interval: 6 týdnů

pouze pro pacienty s MSI-H (nebo dMMR) nebo s vysokým mutačním loadem TMB-H ≥ 10mut/Mb

DOSTARLIMAB[b]	500mg	iv	každé 3 týdny 4 dávky
následovně	1000mg	iv	každých 6 týdnů

Pouze pro MSI-H/dMMR adenokarcinomy

SELPERCATINIB[b]	<50 kg

	120 mg	p.o.	1.	2× denně
	≥50kg			
	160mg	p.o.	1.	2× denně

Pouze při pozitivitě RET fúze

ENTRECTINIB[b]	600mg	p.o.	1.	1xdenně
LAROTRECTINIB[b]	100mg	p.o.	1.	2xdenně

pouze při pozitivitě NTRK fúze

DABRAFENIB+TRABETINIB[b]				
Dabrafenib	150mg	p.o.	1.	2xdenně
Trametinib	2mg	p.o.	1.	1xdenně

pouze při mutaci BRAF V600

[b] *pouze pro pacienty s lokálně pokročilým či metastatickým onemocnění progredující při nebo po předchozí systémové léčbě nebo pro které neexistuje uspokojivá alternativní možnost léčby*

U pacientů s pozitivní fúzí NTRK se doporučuje léčba inhibitorem NTRK.

U pacientů s aktivační mutací EGFR, ALK a ROS1 fúzí se doporučuje léčba příslušným TKI.

U pacientů s mutacemi BRAF V600E může být možností léčba inhibitorem BRAF od druhé linie; Inhibitory BRAF mohou být zváženy jako léčba první linie, pokud jsou předpokládaným primem plíce. Pokud nejsou k dispozici žádné klinické studie ve druhé linii, lze jako alternativní možnosti zvážit molekulárně cílenou léčbu nebo imunoterapii.

Kromě nemocných s MSI-H nebo dMMR s podezřením na origo v colon, kteří mohou být léčeni imunoterapií v první linii, by měla být imunoterapie rezervována do druhé linie.

16 Doporučení sledování:

Žádný specifický follow-up není definován, vždy vychází z klinických potřeb. Základem je anamnéza a fyzikální vyšetření, diagnostické testy se volí dle symptomatologie pacienta. U pacientů s nepříznivým typem nádoru neznámého origa, kteří absolvovali terapii, by měl být po ukončení léčby proveden restaging pomocí UZ, CT nebo MR dle lokality postižení a dále v 3měsíčních intervalech, za předpokladu, že je pacient způsobilý pro další terapii. Pro pacienty s oligometastatickým onemocněním, kteří podstoupili lokální ablativní léčbu, nejsou stanovena žádná doporučení pro rutinní sledování. Vzhledem k tomu, že včasná diagnostika lokálního relapsu může umožnit další lokální ablativní léčbu, sledování pomocí UZ, CT nebo MR (dle lokality postižení) by mělo být prováděno v 3–6měsíčních intervalech během prvních 2 let, následované 6-12měsíčními intervaly v třetím až pátém roce sledování. S ohledem na zvýšené riziko sekundárních malignit by pacienti, kteří dlouhodobě přežívají, měli absolvovat screening malignit doporučený pro běžnou populaci. Pokud rodinná anamnéza a/nebo molekulární vyšetření vedou k podezření na zárodečnou mutaci predisponující ke zvýšenému riziku vzniku malignity, mělo by být nabídnuto genetické poradenství a testování. Pravděpodobnost přežití je v prvním roce kolem 20 %, 80 % nemocných má medián přežití je 3–10 měsíců. Celkové přežití je kratší u adenokarcinomu a nediferencovaného karcinomu ve srovnání se spinocelulárním karcinomem (1leté přežití <20 %, resp. 36 %). Zvyšující se věk je spojen s kratším přežitím. Pacienti s projevy zhoubných nádorů neznámého origa omezenými na lymfatické uzliny mají lepší prognózu než pacienti s extranodálním onemocněním.
U některých přeživších s tímto typem malignity se mohou následně vyvinout (a) původně skryté primární nádory odpovědné za jejich metastatické onemocnění nebo (b) druhé sekundární malignity.

Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Radiační onkolog, klinický onkolog, chirurg.

17 Literatura

(včetně citace doporučení odborné společnosti)

- De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer: Principles and Practice of Oncology 7 th Edition 2005, Cancer of Unknown Primary Site.
- Hainsworth JD, Greco FA Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. Virchows Arch 2014; 464: 393-402.
- Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl M Med 2014;371:757-65.
- Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research institute. J Clin Oncol 2013; 31: 217-223.
- ÚZIS ČR Novotvary 2018 ČR, URL: < http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>[cit. 2022-1-15].
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1/2024. Dostupné online na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf [cit. 2024-4-15].
- Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. Ann Oncol 2003; 14(Suplement 3): 11-18
- Rades D et al. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): The value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Ann Oncol 2001; 12: 1605-1609
- Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D et al. Carboplatin Plus Paclitaxel in Unknown Primary Carcinoma: A Phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101- 3107.
- Greco F, Burris H, Erland J et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000;89:2655-2660.
- Greco F, Erland J, Morrissey H et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000;11:211-215.
- Culine S, Lortholary A, Voight J et al. Cisplatin in Combination with Either Gemcitabine or Irinotecan in Carcinomas of Unknown Primary Site: Results of a Randomized Phase II Study Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol 2003;21:3479-3482.
- Poussel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patiens with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261.
- Hitt R, Polez-Pousa A, Martínez-Trufero J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2005;23:8636-8645.
- Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy usány cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ reservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S 2006: 5506
- Schiller J, Adak S, Cella D et al. Topotecan Versus Observation After Cisplatin Plus Etoposide in Extensive- Stage Small-Cell Lung Cancer:E7593A Phase III Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001;19:2114-2122.
- Niell H, Herndon J, Miller A et al. Randomized Phase III Intergroup Trial of Etoposide and Cisplatin With or Without Paclitaxel and Granulocyte Colony- Stimulating Factor in Patients With Extensive-Stage Small- Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol 2005;23:3752-3759.
- Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer. 2012 Mar;48(5):721-727.
- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr

20;26(12):2006-2012.

- Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2002 Aug 12;87(4):393-399.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5- fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):498- 506.
- Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol. 2004 Nov;34(11):681-685.
- Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol. 2008;47(6):1148-1155.
- Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol. 2010 Feb;33(1):32-35.
- Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol. 2007;24(2):259-264.
- Modrá kniha 2024 URL: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/25-25-zhoubny-novotvar-bez-urceni-lokalizace-c80/ [cit. 2024-4-15].
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2015;26 (Suppl 5):133–38
- Svoboda M, Halámková J, Fabian P, et al. Nádory neznámé primární lokalizace In: Kubáčková E. et al Kubáčková et al. Vzácné nádory v onkologii. Praha: Mladá fronta, 2015, s. 289-309. IsbN 978-80-204-3658-0.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. N Engl JMed 2015;372:2018-2028.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Eng J Med 2015;372:2509-2520.
-