

# Pacient s nádorem neznámého primárního origa – léčba a průběh onemocnění

Hana Honová

Onkologická klinika VFN, Praha

S generalizovaným zhoubným nádorem neznámého primárního origa se ve své profesní praxi setká každý klinický onkolog a nezdá se, že primární nádor neodhalí ani pitva. Nádor je tedy verifikován z uzlinové či orgánové metastázy a ani podrobné patologické hodnocení nám nedokáže napovědět orgán, ze kterého nádor pochází. Pro další léčebný postup je přitom tato znalost velmi důležitá. V kazuistice předkládáme průběh a léčbu onemocnění, u něhož jsme nakonec diagnostikovali nádorovou triplicitu.

**Klíčová slova:** neznámý primární nádor, diagnostické postupy, léčebná strategie.

## A patient with a tumour of unknown primary origin: treatment and course of the disease

A generalized malignant tumour of unknown primary origin is encountered by every clinical oncologist in their practice, and it is not uncommon that even autopsy fails to reveal the primary tumour. Thus, the tumour is confirmed based on nodal or organ metastases and not even detailed pathological analysis can indicate the organ from which the tumour originated. In terms of further treatment, however, this information is of major importance. The present case report describes the course and treatment of the disease which was eventually diagnosed as tumour triplicity.

**Key words:** unknown primary tumour, diagnostic procedure, treatment strategy.

## Úvod

U generalizovaných nádorů léčebnou strategií obvykle volíme podle primárního ložiska. Můžeme zároveň odhadnout odpověď a prognózu onemocnění. Diagnostika primárního nádoru je proto na počátku léčebného procesu prioritou. Lze k tomu využít všechny moderní dostupné diagnostické metody včetně eventuálního opakování biopsie a pečlivého fyzikálního vyšetření.

Přesto se může stát, že i tyto metody selžou, nebo se primární nádor objeví až v průběhu léčby pacientů. Uvádí se, že v 15–20% případů se primární nádor nezjistí ani post mortem.

## Anamnéza pacienta

Pacientovi bylo v době diagnózy 62 let. Na naši ambulanci se první dostavil v únoru 2003 po exstirpaci uzlinové metastázy vlevo na krku.

Před touto operací měl od dětství opakovaně pneumonie a pleuritidy, byl od 47 let sledován a léčen pro gastroduodenální vřed a srdeční arytmií. Pracoval jako dělník v chemické výrobě, kouřil od 17 let 20 cigaret denně, alkohol nepil.

## Nynější onemocnění a léčba

V červnu 2002 si nahmatal pohyblivou bulku submandibulárně vlevo. Jeho kardiolog mu doporučil lézi sledovat. Po 4 měsících se resistance zvětšila a v polovině prosince 2002 byla exstirpována. Histologicky byl nález hodnocen jako cystopapilárně uspořádaný spinocelulární karcinom, mohlo by se jednat o malignizovanou branchiogenní cystu nebo metastázu v lymfatické uzlině. Po výkonu absolvoval ORL vyšetření a gastroezofagoskopii s negativním nálezem.

Fyzikálním vyšetřením jsme neprokázali žádný patologický nález, nemocný byl astenický

až kachektický, uváděl, že toto je jeho normální habitus, nezaznamenal žádný pokles hmotnosti. Neměl žádné obtíže, které by pomohly odhalit primární nádor.

Po převzetí do naší péče absolvoval CT hlavy, kde byl popsán velmi suspektní tumor orofaryngu vpravo: v místě měkkého patra se vyklenuje do orofaryngu masa vycházející nejspíše z pravostranné tonzily a vyklenutí pokračuje kaudálně vpravo stěnou orofaryngu až ke kořeni jazyka.

Na scintigrafii skeletu byla popsána metastatická osteolytická ložiska v kalvě a v akromionu vlevo.

Pacient absolvoval na ORL panendoskopii se zcela negativním nálezem, odebrané biopsie z pravé tonzily byly negativní. Popsaný nález se nepotvrdil ani na NMR.

Stav nemocného jsme uzavřeli jako spinocelulární karcinom neznámého primárního původu s generalizací do skeletu. Neindikovali

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Hana Honová, hana.honova@vfn.cz

Onkologická klinika VFN, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. D): 82–84

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2020

jsme proto léčbu zářením, a zahájili jsme v polovině března 2003 systémovou chemoterapii ve složení cisplatina + fluorouracil. Nemocný měl 2 cykly léčby.

V té době jsme již měli k dispozici PET CT, proto ještě absolvoval vyšetření touto metodou. Zde byl velmi suspektní nález v oblasti vzestupného tračníku, který se endoskopicky nepotvrdil, zato na scintigrafii skeletu byla popsána regrese nálezu. Pacient léčbu snášel s hraniční tolerancí, volba chemoterapie nebyla úplně jednoznačná, proto jsme se rozhodli, že pacienta budeme pouze sledovat.

Při klinických kontrolách si stěžoval na bolesti v ramenou a posléze uváděl bolesti vpravo na krku, polykal volně.

V polovině října 2004 na kontrolním CT byl popsán tumor v oblasti hypofaryngu vlevo, nádor byl v úrovni horního okraje štítné chrupavky ve střední čáře, velikosti 2,5 cm. (Tj. v odlišné lokalizaci, než při vstupním vyšetření.) Krční uzliny byly četnější, velikosti do 10 mm, bez jednoznačných známek metastatického postižení.

Pacient se opět podrobil panendoskopii, biopticky byl ověřen spinocelulární karcinom hypofaryngu G2. Nemocný odmítl radikální výkon, který by spočíval ve faryngolaryngektomii, a proto jsme přistoupili ke konkomitantní chemoradioterapii. Od poloviny prosince 2004 až do začátku února 2005 byl ozářen na oblast primárního tumoru a spádových uzlin kobaltovým zářičem dávkou 64,8 Gy ve 36 frakcích; 1,8 Gy/1 frakce. Jedenkrát týdně jsme podávali cisplatinu v dávce 60 mg po celou dobu léčby zářením.

Po léčbě měl opakovaně endoskopické kontroly s odběrem biopsie, která byla vždy negativní.

Klinický stav byl následně komplikován dráždivým kašlem a dušností. Nicméně ani tyto obtíže ani náročná léčba jej neodradily od kouření.

Následné kontroly na CT potvrdily regresi nádorové infiltrace hypofaryngu.

V listopadu 2006 si nemocný stěžoval na bolesti vpravo na hrudi, které byly VAS 7/10. Na CT hrudníku byl popsán tento nález: vpravo apikodorzálně ve vrcholu nasedá na pleuru formace, která se šíří ventrolaterálně velikosti asi 42 × 19 mm, sytí se kontrastní látkou a má cípovité kontury, pretracheálně je patrně několik drobných uzlin, formace nasedá na hrudní stěnu přibližně mezi 3.–5. žebrem, 4. žebro je lehce uzurováno. Plicní parenchym je bez dalších formací, difúzně přítomny emfyzematózní buly.

Oboustranně dorzobazálně plastické pleurální změny.

Biopticky jsme ověřili metastázu světlobuněčného karcinomu. Dalšími vyšetřovacími metodami jsme prokázali pouze zvětšenou prostatu, případný primární zdroj metastázy nalezen nebyl. Pleurální ložisko nemocnému přinášelo značné obtíže, proto jsme jej v únoru 2007 paliativně ozářili dávkou 30 Gy v 10 frakcích. Po terapii nastala úleva, přestal brát analgetika.

Na konci března 2007 jsme zahájili systémovou léčbu paclitaxelem 1× týdně.

Pacient terapii dobře snášel, současně byl ještě vyšetřován na urologii pro hypertrofii prostaty a dysurické obtíže. V květnu 2007 byl cystoskopicky diagnostikován a ošetřen low grade papilární karcinom močového měchýře stadia Ta.

Léčba paclitaxelem skončila v říjnu 2007, aplikovali jsme jej celkem 19×. V té době se nemocnému nedařilo moc dobře. Hubnul, měl parestezie po chemoterapii, navíc na CT byl popsán suspektní nález v oblasti pravé vokální řasy. Laryngoskopicky se naštěstí nepotvrdil.

Pacienta jsme dále pouze sledovali, postupně ve spolupráci s nutriční ambulancí přibíral a vrátil se ke svým běžným aktivitám.

Kontrolní zobrazovací metody v letech 2008 a 2009 svědčily pro prosáknutí měkkých tkání laryngu, byla suspektní infiltrace pravé vokální řasy. Opakovaně bylo popisováno zesílení nástěnné pleury vpravo a sklerotizace 4. žebra. Nálezy byly dlouhodobě stacionární, nemocný neměl žádné obtíže.

Ve druhé polovině března 2010 byl akutně přijat na Neurologickou kliniku VFN pro kolapsový stav s rozvojem levostranné hemiplegie. CT mozku prokázalo rozsáhlé parenchymové krvácení v pravé hemisféře s provalením do komor a dislokací středové linie. Po 2 dnech nemocný na klinice zemřel. Příčinu úmrtí potvrdila pitva. Podrobné vyšetření hypofaryngu, laryngu pleury i močového měchýře neprokázalo nádor v ani jednom ze zmíněných orgánů. Dalším nálezem byly pokročilé sklerotické změny tepen a vezikulární emfyzém plic.

## Diskuze a doporučený postup

Incidence diagnózy neznámého primárního nádoru není úplně známá, uvádí se 2–9 %. Pětileté přežití je 11 %. Střední doba přežití těchto nemocných kolísá mezi 11 týdnů a 11 měsíců. Záleží totiž na rozsahu postižení a výkonostním

stavu. U mnohočetných orgánových metastáz a nízkém PS (performance status) se zkracuje střední doba přežití na 3–4 měsíce (1).

Nepříznivé prognostické faktory jsou: mužské pohlaví, mnohočetné mozkové metastázy, metastázy na pohrudnici, do plic, jater a nadledvin, adenokarcinom.

Naopak se za příznivé známky považuje generalizace do lymfatických uzlin a přítomnost neuroendokrinního nádoru.

Podle doporučení mají mít pacienti s verifikovanou metastázou spinocelulárního karcinomu v krčních uzlinách následující vyšetření a léčbu:

- Endoskopie horního aerodigestivního traktu s vyšetřením nosohltanu, hltanu, horní třetiny jícnu a laryngu.
- Zvážit bilaterální tonzilektomii a krční disekci (2).
- Konkomitantní chemoradioterapie s ozářením faryngeální osy, pokud výše uvedeným vyšetřením nebude zjištěn primární nádor.
- U neresekabilního nádoru zvážit neoadjuvantní chemoterapii s následnou operací a adjuvantní radioterapií.
- Kontrolní PET CT za 3–4 měsíce po skončení léčby.
- Sledování pacienta minimálně 5 let.

Uvádí se, že 5leté přežití je při uvedeném léčebném postupu 30–50 % (3).

Pravidla léčby u neznámého primárního nádoru různých histologických klasifikací a lokalizací je též podrobně vypracován v Modré knize ČOS.

Po převzetí do péče byl pacient podrobně vyšetřen s úmyslem indikovat adekvátní lokální léčbu. Tj. radikální operaci primárního nádoru s krční disekcí a následnou adjuvantní léčbou. Výsledky zvolených vyšetřovacích metod nebylo jednoduché interpretovat, zejména když zobrazovací metody nekorelovaly s klinickým vyšetřením. Zavádějící byl i výsledek scintigrafie skeletu, která nepatří do běžných screeningových metod u této diagnózy a zpětně nelze dohledat, proč byla indikována. Nicméně popis scintigrafie je velmi sugestivní, proto nebylo možné jej nebrat v úvahu při indikaci léčebného postupu.

Nemocný byl v péči kliniky celkem 7 let a diagnostikovali jsme mu celkem 3 malignity, z nichž jedna zůstala bez zjištěného primárního zdroje. Pacient bohužel odmítl genetické vyšetření, jeho výsledek by možná ovlivnil metodiku dalšího sledování a tím i včasné odhalení dalších onemocnění.

## Závěr

Diagnóza neznámého primárního nádoru je výzvou a jistým způsobem pátrací akcí na počát-

ku diagnostického postupu. Měli bychom využít všechny dostupné vyšetřovací metody, nesmíme zapomínat ani na pečlivý odběr anamnézy a analý-

zu zdánlivě nesouvisejících obtíží. Na druhou stranu by pacient neměl být stresován nadměrným vyšetřováním a odkládáním zvažované terapie.

## LITERATURA

1. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. Clin Cancer Res. 1999; 5(11): 3403–3410.

2. Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. Laryngoscope 1995; 105(5 Pt 1): 548–550.

3. Mistry RC, Qureshi SS, Talole SD, et al. Cervical lymph node

metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure. Indian J Cancer. 2008; 45(2): 54–58.