

J. Sigle, F. Porzsolt

Metastasen bei unbekanntem Primärtumor

Diagnostisches Ziel und Vorgehensweise bei Patienten mit Cancer of Unknown Primary (CUP)

Der Begriff „Cancer of Unknown Primary“ (CUP) bezeichnet ein Krankheitsbild, bei dem eine Krebserkrankung histologisch anhand einer Metastase diagnostiziert wird, während der Primärtumor nicht oder verzögert entdeckt wird. Diese Konstellation findet sich bei ca. 2% bis 20% aller Krebsfälle. Auch mit intensiver Diagnostik kann nur bei etwa 20% der betroffenen Patienten der Primärtumor identifiziert werden. Die gesamte Gruppe der betroffenen Patienten hat eine mittlere Lebenserwartung von ca. 6 Monaten. Bestimmte Subgruppen von Patienten können jedoch auf eine Behandlung mit palliativem oder kurativem Ziel ansprechen. Anstelle einer in jedem Falle durchzuführenden aufwendigen und belastenden Primärtumorsuche sollte eine gezielte und zuverlässige Identifikation und Selektion dieser Patienten angestrebt werden. Hierzu reichen gründliche Anamnese, genaue klinische Untersuchung und Konsultation eines Onkologen und Pathologen häufig aus. Patienten, bei denen eine Therapie mit palliativem oder kurativem Ziel nicht erfolgversprechend ist, sollten nicht durch intensivere Diagnostik belastet werden, sondern individuell abgestimmte supportive Maßnahmen erhalten. – Der Artikel bringt ein Fallbeispiel und zeigt vorhandene externe Informationsquellen auf. Er gibt zunächst allgemeine Informationen zum Krankheitsbild, dann wird eine mögliche Vorgehensweise bei Patienten mit CUP dargestellt.

Eine 60jährige Frau hat seit 2 Monaten eine zunehmende, schmerzlose Schwellung in der rechten Axilla beobachtet. Sie hat nie geraucht, die Familienanamnese in bezug auf Mammakarzinome ist negativ. Bei der klinischen Untersuchung kann ein eiförmiger, solider Tumor von 3 cm Durchmesser getastet werden. Er ist gut abgrenzbar und gegen die Haut und das umgebende Gewebe gut verschieb-

lich. Eine Mammographie zeigt unauffällige Befunde beider Brüste und der linken Axilla, jedoch in der rechten Axilla eine kreisförmige Verdichtung. Diese wird biopsiert; die Histologie ergibt Hinweise auf einen soliden Tumor in einem Lymphknoten, am wahrscheinlichsten ein Mammakarzinom. Verschiedene immunohistochemische Methoden bestätigen diese Diagnose. In 10 weiteren entnommenen Lymph-

knoten wird kein Tumor nachgewiesen; ein Primärtumor kann in weiteren postoperativ durchgeführten Untersuchungen nicht lokalisiert werden.

Konsultation verschiedener Wissensquellen

Um sich bezüglich dieser Patientin zu informieren, kann ein Arzt oder eine Ärztin verschiedene Wissensquellen konsultieren. Beispiele sind:

- die Kapitel über CUP [13] und Mammakarzinom [12] aus einem aktuellen Standardwerk,
- eine Datenbank mit Literaturstellen [11] besonderer Qualität,
- zwei Informationsseiten aus dem World-Wide-Web mit Informationen des National Cancer Institute (NCI) für Patienten und Ärzte [14, 15] aus dem CancerNet,
- eine Übersichtsarbeit [4]
- eine Ausgabe der Zeitschrift *Seminars in Oncology* [5],
- Ergebnisse einer MEDLINE-Recherche.

Das Standardwerk informiert komprimiert über beide Themen und nennt keine Primärliteratur. Die Datenbank enthält keine Artikel zum „Cancer of Unknown Primary“, jedoch mehrere zum Mammakarzinom. Die Übersichtsarbeit und die auf das Thema bezogene Zeitschrift sind schon 4 Jahre alt. Letztere und eine MEDLINE-Recherche bieten so viel Material zu dem Thema an, daß mindestens eine Stunde Lesezeit zu veranschlagen wäre. Soweit ein Zugang zum World-Wide-Web besteht, dürften die WWW-Seiten des National Cancer Institute am schnellsten verfügbar sein. Sie stellen eine sehr aktuelle Wissensquelle dar, bieten praxisbezogene Zusatzinformationen und einen direkten Zugang zur zugrunde liegenden Primärliteratur. Deshalb haben

J. M. Sigle, Prof. Dr. med. F. Porzsolt, AG Klinische Ökonomik, Universitätsklinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatische Medizin der Universität Ulm, Steinhövelstr. 9, D-89075 Ulm; <http://www.uni-ulm.de/cebim>.

wir als Grundlage unserer Übersicht diese Seiten verwendet, deren Inhalt jedoch demjenigen der anderen Informationsquellen kritisch gegenübergestellt. Eine Liste der verwendeten Literaturstellen ist bei den Autoren erhältlich.

Allgemeine Informationen zum Cancer of Unknown Primary

Definition. Von dem Syndrom des Cancer of Unknown Primary oder „CUP“ spricht man, wenn bei einem Patienten die Metastase eines Malignoms histologisch diagnostiziert ist, während ein Primärtumor mit üblichen Untersuchungsmethoden nicht oder verzögert gefunden werden kann. Die genaue Definition der „üblichen Untersuchungsmethoden“ variiert. Normalerweise sind mindestens Anamneseerhebung, gründliche körperliche Untersuchung, Thorax-Röntgenaufnahme und einige Laboruntersuchungen eingeschlossen. Das CUP-Syndrom findet sich bei etwa 2% bis 20% aller Patienten mit Krebs. Bei bis zu 25% der Fälle wird der Primärtumor auch bei einer Obduktion nicht gefunden.

Besonderheiten. Malignome, die sich als CUP manifestieren, verhalten sich biologisch (Wachstumseigenschaften, Metastasierungsmuster, Ansprechen auf Therapie) anders als entsprechende Malignome mit (früh) lokalisierbarem Primärtumor. Sofern der Primärtumor verzögert oder post mortem lokalisiert werden kann, finden sich meist Karzinome von Lungen und Pankreas. Kolorektaler, Brust- und Prostata-Krebs treten nur selten als CUP auf. Bei CUP sind Leber, Lunge, Knochen und Lymphknoten häufig betroffene Manifestationsorte.

Zeichen und Symptome. Typischerweise stehen Zeichen und Symptome der Patienten mit der Region der Metastasierung in Zusammenhang. Bei

vielen Patienten bestehen Allgemeinsymptome wie Anorexie, Gewichtsverlust und Müdigkeit.

Prognose. Als Gruppe haben betroffene Patienten eine ungünstige Prognose mit einer mittleren Lebenserwartung von 3 bis 4 Monaten. Nach einem Jahr leben noch 25%, nach fünf Jahren 10% der Patienten. Die Mehrheit spricht auf eine systemische Therapie relativ schlecht an. Allerdings sind Subgruppen von Patienten mit besserer Prognose bekannt, die von spezifischen Therapien mit palliativem oder kurativem Ziel profitieren könnten. Innerhalb dieser Subgruppen können ca. 10% bis 15% der Patienten 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 80% erreichen. Als ermittelte prognostische Variablen waren z. B. Lymphknotenbefall und neuroendokrine Histologie mit längerem Überleben assoziiert; männliches Geschlecht, höhere Anzahl befallener Organregionen, Adenokarzinom-Histologie und Leberbefall waren ungünstige Merkmale [1, 14]

Ziel der Diagnostik. Die Lokalisation des Primärtumors zu finden, sollte nur dann ein diagnostisches Ziel darstellen, wenn sich aus der Kenntnis dieser Lokalisation therapeutische Konsequenzen (bei schon metastasiertem Malignom) ergeben.

Die Ergebnisse aus Anamnese, optimaler körperlicher Untersuchung, pathologischer Untersuchung und Beachtung besonderer klinischer Merkmale reichen aus, um herauszufinden, ob ein Patient zu einer bestimmten Untergruppe gehört, für die ein spezifisches therapeutisches Vorgehen existiert und eine bessere Prognose zu erwarten ist.

Vorgehensweise bei Patienten mit CUP

Anamnese und körperliche Untersuchung. Besonders beim CUP-Syndrom können unzureichend durchgeführte Anamnese und unzureichende körperliche Untersuchung sehr viele

überflüssige, belastende und kostspielige Folgeuntersuchungen nach sich ziehen.

Bei der Anamnese sollten neben Risikofaktoren für verschiedene maligne Erkrankungen auch ein früherer Malignomverdacht oder eine entsprechende Diagnose (z. B. ein früher als benigne beurteilter Knoten in der Brust) nicht übersehen werden. Einige weitere Beispiele sind: die Familienanamnese (z. B.: Mammakarzinom bei Mutter oder Schwester?), bekannte disponierende Erkrankungen oder Hinweise hierauf (z. B. häufiges Sodbrennen, Colitis ulcerosa, Leukoplakien), Noxen (Rauchen, Alkohol, Asbest oder andere berufsbedingte Noxen, iatrogene Noxen wie Zytostatika oder ältere Kontrastmittel) sowie selbst beobachtete Veränderungen (z. B. paradoxer Stuhlgang, Teerstuhl, Veränderungen eines Leberflecks, Veränderungen der Brüste).

Eine vollständige körperliche Untersuchung sollte unter besonderer Beachtung eventueller biopsiewürdiger Veränderungen durchgeführt werden.

Interdisziplinäre Kooperation. Die gute Zusammenarbeit zwischen dem Pathologen, dem Onkologen und dem erstversorgenden Arzt ist entscheidend. Vorrangig sollten Patienten identifiziert werden, die potentiell von einer Behandlung profitieren könnten. Untersuchungen ohne therapeutische Konsequenz können durch die Zusammenarbeit der beteiligten Kolleginnen und Kollegen unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten vermieden werden.

Biopsie. Bei entsprechendem Verdacht sollte Gewebe für eine pathologische Untersuchung gewonnen werden. Soweit möglich, sollte bereits die Biopsie zusammen mit dem Pathologen geplant werden, weil abhängig von den notwendigen Untersuchungen ein bestimmtes Vorgehen erforderlich sein könnte. Sofern die Biopsie für die Diagnosefindung unergiebig war, sollte sie wiederholt werden.

Hauptgruppen von Patienten nach der lichtmikroskopischen Untersuchung. Bei ca. 60% der Patienten mit CUP findet man im Lichtmikroskop gut erkennbare Adenokarzinome [4]. Pathologische Spezialuntersuchungen und klinische Merkmale können helfen, hieraus 6% der Patienten mit CUP mit potentiell behandelbarem Adenokarzinom zu identifizieren.

Bei 5% der Patienten mit CUP findet man ebenfalls gut erkennbare Plattenepithelkarzinome, aus denen die meisten einer potentiell behandelbaren Untergruppe angehören.

Gelegentlich findet man Tumoren mit typischer Histologie (z. B. Melanome, verschiedene Sarkome). In diesem Fall sollten weitere Untersuchungen und, soweit möglich, eine Behandlung durchgeführt werden wie bei dem jeweiligen Tumortyp bei bekannter Primärlokalisation.

Bei 35% der Patienten liefert die Lichtmikroskopie nicht genügend Informationen über die Tumorart. Die Diagnose lautet „geringgradig differenziertes Karzinom (PDC, poorly differentiated carcinoma)“, „geringgradig differenziertes Adenokarzinom (PDA)“ oder „geringgradig differenzierte Neoplasie (PDN)“.

Bei bis zu 20% der Patienten mit der Diagnose PDC oder PDA können weitere pathologische Untersuchungen zu spezifischeren Diagnosen mit spezifischen Behandlungsmöglichkeiten führen (Lymphome, Melanome, Sarkome). Ohne spezifischere Diagnose ist eine chemotherapeutische Behandlung potentiell nützlich.

Bei den 5% CUP-Patienten mit PDN ist eine präzise Identifikation der Tumorart wichtig, denn 30% bis 70% dieser Patienten haben ein Hodgkin-Lymphom und sind somit potentiell heilbar.

Pathologische Spezialuntersuchungen. Eine genaue Untersuchung eines passenden Präparats unter Kenntnis der klinischen Befunde, und, falls erforderlich, unter Anwendung histologischer, immunohistochemischer

und gegebenenfalls elektronenmikroskopischer, molekularer oder zytogenetischer Techniken ist erforderlich.

Das pathologische Untersuchungsergebnis bestimmt die weitere klinische Diagnostik.

Weitere klinische Untersuchungen

Allgemeines. Jede Art von Diagnostik bringt sowohl zeitlichen und finanziellen Aufwand als auch eine Belastung der betroffenen Patienten mit sich. Dies ist nur gerechtfertigt, wenn aus den Ergebnissen der Diagnostik therapeutische Konsequenzen und hierdurch ein vergrößerter Nutzen für Patienten resultiert.

Wegen der Vielfalt an möglichen Varianten, in denen sich das CUP-Syndrom darstellt, möchten wir kein routinemäßig durchzuführendes diagnostisches Minimalprogramm empfehlen. Statt dessen sollten diagnostische Maßnahmen entsprechend spezifischen Fragen beim individuellen Patienten ausgewählt werden.

Spezifischen Symptomen, Zeichen und auffälligen Ergebnissen von Laboruntersuchungen sollte durch angemessene radiologische oder endoskopische Untersuchungen nachgegangen werden, sofern therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind.

Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern oder Untersuchungen von Organen mit Methoden der Radiologie oder Endoskopie, mit denen keine Symptome in Beziehung gesetzt, oder bei denen nicht schon vorab die therapeutischen Konsequenzen angegeben werden können, sind generell unproduktiv und können in die Irre führen.

Eine systematische Untersuchung durchgeführter diagnostischer Maßnahmen hat beispielsweise ergeben, daß ein CT zwar zur Lokalisation von Primärtumoren beitragen kann, wobei diese aber selten behandelbar waren [2]. Dieses Beispiel zeigt, daß bei CUP

die Entscheidung über die Durchführung diagnostischer Maßnahmen schwierig sein kann und sich für die Besprechung in Qualitätszirkeln eignen könnte.

Metastasierungsmuster. Je mehr sich ein Malignom, das sich als CUP darstellt, von der gewöhnlichen Erscheinungsform des entsprechenden Primärtumors unterscheidet, desto mehr kann die Verteilung der Metastasierung sich von derjenigen unterscheiden, die man bei der gewöhnlichen Erscheinungsform erwarten würde. So sind:

- Knochenmetastasen bei Pankreastumoren, die sich (zunächst) als CUP darstellen, 3mal häufiger,
- Knochenmetastasen bei Bronchialkarzinomen, die sich (zunächst) als CUP darstellen, 10mal seltener als in der gewöhnlichen Erscheinungsform.
- Während bei gewöhnlichen Prostatakarzinomen vorwiegend Knochenmetastasen auftreten, haben Patienten mit Prostatakarzinomen, die sich mit CUP vorstellen, eine hohe Inzidenz nicht-ossärer Metastasen, zum Beispiel in Lunge (75%), Leber (50%) und Gehirn (25%).

Die biologische Basis für die Unterschiede in Präsentation, Inzidenz und Metastasierungsmuster ist gegenwärtig unbekannt [8].

Maßnahmen bei bestimmten Patientengruppen

Subgruppen von Patienten, die von einer Behandlung potentiell profitieren, sind im folgenden aufgeführt, eingeteilt nach ihrer histologischen Diagnose und nach Metastasenlokalisierung. Diagnostische und therapeutische Schritte sind angegeben.

Adenokarzinome. Weitere Diagnostik ist notwendig bei Patienten, die behandelbare Adenokarzinome haben könnten (z. B. Brust-, Ovarial- oder Prostatakarzinom), auch wenn solche Tumoren bei CUP relativ selten sind.

Patienten mit isolierter axillärer Lymphknotenmetastasierung: Ein Primärtumor der Lunge sollte ausgeschlossen werden. Frauen sollten eine Mammographie erhalten, um einen eventuell sichtbaren primären Brustkrebs zu diagnostizieren. Der Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren-Status im Tumorgewebe sollte bestimmt werden. – Die im Fallbeispiel beschriebene Patientin wäre übrigens hier einzuordnen. – Bei entsprechender Konstellation kann ähnlich wie bei Brustkrebs mit bekanntem Primärtumor behandelt werden. Hiermit kann ein 2- bis 10jähriges Überleben in etwa 10% der Fälle erreicht werden. Die Prognose nach der Therapie ist ähnlich derjenigen von Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II. Frauen mit zusätzlichen Metastasen können von einer palliativen Therapie wie bei metastasiertem Brustkrebs profitieren.

Frauen mit peritonealer Adenokarzinomatose: Diese Patientinnen sollten, entsprechend den Leitlinien für die Behandlung von Ovarialkarzinomen, eine explorative Laparotomie mit maximaler chirurgischer Zytoreduktion und anschließend eine Chemotherapie erhalten. Ansprechraten und Überlebensraten nähern sich denjenigen von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen an. Manche Patientinnen hatten komplette Remissionen, die mehr als zwei Jahre andauerten.

(Ältere) Männer mit Knochenmetastasen: Bei Männern mit Knochenmetastasen, insbesondere bei osteoplastischen Metastasen, sollte der Serum-PSA-Spiegel bestimmt und eine Färbung des Tumorgewebes mit PSA-spezifischen Antikörpern durchgeführt werden. Bei erhöhtem Serum-PSA-Spiegel und/oder Färbbarkeit des Tumorgewebes mit PSA-spezifischen Antikörpern kann bei diesen Patienten versuchsweise eine Hormontherapie wie für metastasierten Prostatakrebs erwogen werden, auch wenn die klinischen Merkmale keinen Prostatakrebs

nahelegen. Eine empirische Hormontherapie kann auch für ältere Männer mit osteoplastischen Knochenmetastasen indiziert sein, wenn die genannten Merkmale fehlen.

Patienten mit Metastasen in einem einzelnen peripheren Lymphknoten: Bei den seltenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom in einem einzelnen zervikalen, axillären oder inguinalen Lymphknoten wurde über Langzeitüberleben nach Exzision des Lymphknotens, lokaler Bestrahlung, oder beidem berichtet.

Patienten, die in keine der genannten Subgruppen passen: Hier ist für die meisten Patienten keine effektive Therapie verfügbar. Dennoch kann ein sechs- bis achtwöchiger Chemotherapie-Versuch erwogen werden, um wenige Patienten mit empfindlichen Tumoren zu identifizieren. Diese Patienten sollten die Behandlung über vier bis sechs Monate erhalten. Bei Patienten mit ausgedehnten Metastasen und schlechtem Performance-Status wird eine systemische Chemotherapie wahrscheinlich nicht von Nutzen sein; nur supportive Therapie ist indiziert.

Plattenepithelkarzinome. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen unbekannter Primärlokalisation betreffen Metastasen gewöhnlich zervikale oder supraklavikuläre Lymphknoten. Die Mehrzahl dieser Patienten gehört zu Subgruppen, für die spezifische Therapien empfohlen werden.

Patienten mit Befall der Halslymphknoten: Ein metastasiertes Karzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder anaplastischer Tumor) in den Halslymphknoten legt eine Primärlokalisation im Kopf-Hals-Bereich nahe.

Alle Patienten sollten eine genaue Untersuchung von Kopf, Hals, oberen Luft- und Atemwegen und der Lungen erhalten, einschließlich CT/NMR und direkter Visualisierung des Pharynx,

Larynx und des oberen Ösophagus mit Biopsie verdächtiger Areale.

Ein Befall der unteren zervikalen oder supraklavikulären Lymphknoten legt eine primäres Bronchialkarzinom nahe. Eine fiberoptische Bronchoskopie ist indiziert, wenn die Thorax-Röntgenaufnahme und eine Untersuchung von Kopf und Hals keine Hinweise liefern. Unterstützend können Verfahren wie die virtuelle Bronchoskopie mit Daten z. B. aus einem Spiral-CT angewandt werden.

Wenn die Diagnostik keine Primärlokalisation in Kopf, Hals oder Lunge enthüllt, sollte die Behandlung sich auf die betroffene Halsregion richten. Mögliche Behandlungsverfahren sind Tonsillektomie, radikale Bestrahlung der Halslymphknoten und möglicher Ausgangspunkte mit kurativem Ziel, radikale Neck-Dissection ohne oder mit prä- oder postoperativer Bestrahlung.

Dabei wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 30% bis 50% berichtet. Die zusätzlich zur Neck-Dissection angewandte Strahlentherapie senkt die Wahrscheinlichkeit, mit der später ein Tumor an einer Primärlokalisation auftritt.

Patienten mit Befall tiefer zervikaler oder supraklavikulärer Lymphknoten haben wahrscheinlich Lungenkrebs, aber sie sollten mit demselben Ansatz wie Patienten mit Befall höher gelegener Lymphknoten behandelt werden, wenn kein Tumor unterhalb der Clavicula entdeckt werden kann. Die langfristige krankheitsfreie Überlebensrate ist bei diesen Patienten viel geringer als bei Befall der höher gelegenen Halslymphknoten.

Patienten mit Befall inguinaler Lymphknoten: Seltener erscheint ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom zuerst in inguinalen Lymphknoten. Meist ist eine Primärlokalisation in der genitalen, perinealen oder anorektalen Region auffindbar. Diese Regionen sollten gründlich inspiziert und eine Proktoskopie und Koloskopie durchge-

führt werden. Verdächtige Bereiche sollten biopsiert werden.

Sofern keine Primärlokalisation entdeckt wird, sollten diese Patienten eine inguinale Lymphknoten-Dissektion erhalten, und zwar mit oder ohne begleitende Bestrahlungstherapie. Nach einer solchen Therapie wurde über Langzeitüberleben berichtet.

Geringgradig differenzierte Karzinome. Nach der Anwendung pathologischer Spezialuntersuchungen werden manche Patienten mit geringgradig differenzierten Karzinomen und Adenokarzinomen anderen Diagnosen (z. B. Lymphom) zugeordnet werden, für die eine spezifische Therapie existiert.

Im Vergleich zu Patienten mit gut differenzierten Adenokarzinomen sind diese Patienten jünger, und ihre Tumoren betreffen häufiger das Mediastinum, Retroperitoneum oder periphere Lymphknoten. Bei ihnen sollten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden, einschließlich eines Thorax-CT und der Bestimmung der Serum- β -HCG- und α -Fetoprotein-Konzentrationen.

Eine definierte Subpopulation von möglicherweise heilbaren Patienten hat eines oder mehrere der folgenden Charakteristika:

- jünger als 50 Jahre,
- Tumorverteilung in der Mittellinie,
- mehrere pulmonale Knötchen oder Lymphknoten,
- erhöhte β -HCG- oder α -Fetoprotein-Serum-Spiegel,
- in der immunohistochemischen β -HCG- oder α -FP-Färbung positive Zellen,
- Anwesenheit neuroendokriner Granula,
- klinischer Hinweis auf schnelles Tumorstadium,
- Tumoren, die auf Chemo- oder Strahlentherapie bereits angesprochen haben,
- Abnormalitäten des Chromosoms i(12)p.

In dieser Population findet man als gut auf eine Chemotherapie anspre-

Quintessenz

- Das Syndrom des Cancer of Unknown Primary beschreibt eine maligne Erkrankung, die aufgrund der Histologie von Metastasen gesichert ist, ohne daß die Lokalisation des Primärtumors bekannt wäre.
- Bei betroffenen Patienten ist es nicht entscheidend, den Primärtumor um jeden Preis zu finden, sondern sinnvolle Diagnostik zu betreiben, um Patienten zu identifizieren, die zu Subgruppen mit besserer Prognose und potentiellem Nutzen aus einer Therapie gehören.
- Die übrigen Patienten sollten eine individuell abgestimmte supportive Therapie erhalten.
- Bei CUP wird als generelles medizinisches Problem besonders deutlich, daß sich die diagnostischen Möglichkeiten schneller als die gesicherten therapeutischen entwickeln.

chende Tumoren extragonadale Keimzelltumoren, histologisch atypische Keimzelltumoren, neuroendokrine Tumoren, und anaplastische Karzinome.

Verschiedene klinische Merkmale sind mit guter Therapieempfindlichkeit korreliert: vorwiegende Tumorlokalisation in Retroperitoneum oder peripheren Lymphknoten, Metastasen auf ein oder zwei Gebiete beschränkt, jüngeres Alter und keine Raucheranamnese. Allerdings lassen sie nicht das Ansprechen eines einzelnen Patienten auf die Behandlung vorhersagen; deshalb sollte bei allen Patienten mit geringgradig differenziertem Karzinom oder Adenokarzinom ein Versuch mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie erwogen werden.

Patienten mit sensitiven Tumoren können nach ein oder zwei Behandlungszyklen erkannt werden. Nur bei

ihnen sollte die Therapie fortgeführt werden.

Geringgradig differenzierte Neoplasien/Lymphome. *Patienten mit inguinaler Lymphknotenmetastasierung:* Ein metastatisches Karzinom in inguinalen Lymphknoten mit unklarem Primärtumor tritt bei etwa 1% bis 3,5% der Patienten mit CUP auf. Die häufigsten Diagnosen der Pathologie sind in diesem Fall der Morbus Hodgkin oder ein Non-Hodgkin-Lymphom. Mögliche Therapien sind alleinige lokale Exzision, alleinige oberflächliche Leisten-dissektion, lokale Exzisionsbiopsie mit oder ohne Bestrahlung, inguinaler Lymphknoten-dissektion oder Chemotherapie. Der Erfolg der Behandlung hängt von der Ausdehnung der Erkrankung und individuellen Patientenmerkmalen ab.

Melanotische oder amelanotische Melanome mit einer einzelnen Lymphknotenmetastase. Etwa 5% der Patienten mit malignem Melanom stellen sich mit CUP vor. In diesen Fällen folgt das Lymphknoten-Metastasierungsmuster im allgemeinen dem erwarteten Muster für Patienten mit inguinaler und axillärer Adenopathie. Spezialfärbungen und Elektronenmikroskopie können wichtig sein, um die Diagnose zu sichern. Bei diesen Patienten kann eine radikale Lymphknoten-dissektion Erfolge entsprechend einem gewöhnlichen Melanom im Stadium II erzielen.

Ausblick

Die diagnostischen Möglichkeiten bei der Bestimmung der Herkunft von Tumorgewebe sowie bei der Lokalisation von Primärtumoren entwickeln sich sehr schnell weiter.

Man verfügt inzwischen zum Beispiel über In-vivo-Färbetechniken zur Lokalisation veränderten Gewebes für endoskopische Untersuchungen, über haarfeine Endoskope, mit denen sich jeder Hohlraum im Körper erreichen

läßt, über immer höher auflösende bildgebende Verfahren (Sonographie, CT, NMR) und Möglichkeiten der Bildverarbeitung bis hin zur virtuellen Endoskopie, sowie über immunologische oder molekulare Untersuchungstechniken, die die immer zuverlässigere Differenzierung von Zelllinien erlauben. Somit wird es immer häufiger möglich sein, den einem CUP-Syndrom zugrundeliegenden Zelltyp sowie möglicherweise auch die Lokalisation des Primärtumors zu bestimmen.

Im Gegensatz zu den diagnostischen Möglichkeiten sind unsere therapeutischen Möglichkeiten jedoch begrenzt. Unser Wissen stammt zumeist aus Fallberichten oder nicht kontrollierten Studien, während bei CUP durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien selten sind und eher geringe Effekte [3, 6, 7, 9, 10] der unter-

suchten Behandlungen zeigen. Um Diagnostik betreiben zu können, die für Patienten tatsächlich nutzbringend ist, wird es deshalb in Zukunft zunehmend erforderlich sein, den Einfluß verschiedener therapeutischer Maßnahmen auf die Prognose bestimmter Patientengruppen zu untersuchen. ■

Abstract

Diagnostic Objectives in and Management of Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP): The term Cancer of Unknown Primary (CUP) refers to a clinical picture in which a malignant disease is diagnosed histologically on the basis of a metastasis, while the primary tumour is not discovered until later, if at all. This constellation is found in between 2 and 20% of all cancer cases in whom, despite intensive diagnostic efforts, the primary tumour can only be found in about 20% of the affected patients. Taken as a whole, the affected patients have a mean expected survival time of about 6

months. However, certain subgroups of patients may respond to palliative or curative therapy. Instead of carrying out extensive and stressful searches for the primary tumour in all patients, it would be better to specifically and reliably identify and select these patients. This can often be achieved simply by taking a thorough case history, conducting a meticulous clinical examination, and consulting an oncologist and pathologist. Patients who are unlikely to respond to palliative or curative therapy should not be stressed further by even more intensive diagnostic investigations, but should be given individually adapted supportive measures. The present paper discusses just such a case and lists the available external data sources. After presenting general information on the clinical picture, the authors examine a possible approach to patients with CUP.

Schlüsselwörter: Metastasen bei unbekanntem Primärtumor, CUP-Syndrom - Diagnostisch-therapeutisches Vorgehen

Key Words: Cancer of Unknown Primary (CUP) - Diagnostic/Therapeutic Management

Literatur

1. Abbruzzese, J. L., Abbruzzese, M. C., Hess, K. R., et al.: Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J. clin. Oncol.* 12 (1994) 1272-1280.
2. Abbruzzese, J. L., Abbruzzese, M. C., Lenzi, R., et al.: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J. clin. Oncol.* 13 (1995) 2094-2103.
3. Eagan, R. T., Therneau, T. M., Rubin, J., Long, H. J., Schutt, A. J.: Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial. *Amer. J. clin. Oncol.* 10 (1987) 82-85.
4. Hainsworth, J. D., Greco, F. A.: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *New Engl. J. Med.*, 329 (1993) 257-263.
5. Hainsworth, J. D., Greco, F. A.: Unknown Primary. (Guest Editors), Yarbrow, J. W. (Editor in Chief). *Sem. Oncol.* 20 (1993) 205-294.
6. Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., et al.: Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 36 (1990) 166-171.

7. Milliken, S. T., Tattersall, M. H., Woods, R. L., et al.: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.* 23 (1987) 1645-1648.
8. Neumann, K. H., Nystrom, J. S.: Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Sem. Oncol.* 9 (1982) 427-434.
9. Sporn, J. R., Greenberg, B. R.: Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Amer. J. Med.* 88 (1990) 49-55.
10. van Gerven, J. M., Hovestadt, A., Moll, J. W., et al.: The effects of an ACIH (4-9) analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J. Neurol.* 241 (1994) 432-435.
11. Best Evidence - Linking medical research to practice: ACP Journal Club 1991-1996, Evidence-Based Medicine December 1995-1996, American College of Physicians, 1997 (CD-ROM).
12. „Mammakarzinom“, Kapitel 3 B.c., S. 1-2 in: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren

Medizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Internisten, Urban & Schwarzenberg, April 1997 (Stand: August 1996).

13. „Metastasierender Tumor mit unklarer Primärlokalisation“, Kapitel 12 B.c., S.1, in: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Internisten, Urban & Schwarzenberg, April 1997 (Stand: August 1996).

14. PDQ Information for Health Care Professionals: Carcinoma of unknown primary. Article Nr. 103331, in CancerNet from the National Cancer Institute, i.e. from <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/103331.html> last modified 10. Sept. 1997.

15. PDQ Information for Patients: Carcinoma of unknown primary. Article Nr. 203331, in CancerNet from the National Cancer Institute, i.e. from <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/203331.html>, last modified 10. Sept. 1997 <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/203331.html>.