

kinderen apart de eigen grenzen en mogelijkheden binnen het gezin konden oefenen en (c) opdrachten die ten doel hadden dat de ouders onderling zouden proberen hun eigen behoeften aan elkaar kenbaar te maken en in praktijk te brengen.

De opdrachten in de eerste fase waren o.a. dat moeder en dochter samen op zaterdagmiddag gingen winkelen, terwijl vader en zoon die middag samen uit vissen gingen. Na enige weken bleek dit ertoe geleid te hebben dat het meisje zich meer kon spiegelen aan de actieve bijdrage van moeder, terwijl de jongen duidelijk werd begeesterd door de sportieve belangstelling van vader. Moeder kon het geschonden zelfgevoel wat opvrijzelen en vader had zijn aangeboren plichtsbefes als ouder in daden weten om te zetten.

In de volgende fase kwamen vooral de interacties tussen de kinderen onderling en de contacten met hun respectievelijke vrienden en vriendinnen aan de orde. De jongen kreeg opdrachten die meer activiteit tegenover zijn vrienden van hem vergden, waarna systematisch met hem werd besproken hoe een en ander was verlopen. Het uitnodigen van zijn vrienden thuis bezorgde hem de sensatie heer en meester te zijn over zijn kamer, zijn speelobjecten e.d. Het meisje werd gezegd dat zij voortaan eerst moest aankloppen bij haar broer, alvorens zijn kamer binnen te gaan, terwijl aan de andere kant de jongen werd gevraagd zich ook te vertonen wanneer zijn zusje haar vriendinnen op visite had. Na verloop van enige weken kon worden vastgesteld dat de onderlinge band tussen de kinderen was toegenomen, terwijl tevens in grotere mate kon worden voldaan aan de eigen autonomie.

In de laatste fase van opdrachten kwam de relatie tussen de ouders aan de orde. De ouders werden gestimuleerd tot gezamenlijke visites bij vrienden en

samen uitgaan (wat ze sinds jaren niet meer deden), bijvoorbeeld naar de film. Zij hadden inmiddels hun individuele behoeften beter tot uitdrukking leren brengen door de oefening die het uitvoeren en bespreken van de opdrachten uit de vorige fasen met zich meebracht, waarin het de contacten tussen ouders en kinderen betrof en die tussen de kinderen onderling. Zowel vader als moeder leerde daardoor meer inhoud te geven aan de eigen gevoelens van welzijn, ontspanning e.d., met alle (positieve) gevolgen voor het gevoel van eigenwaarde en de zelfacceptatie.

Bij patiënte kon in een tiental gesprekken met het gezin voldoende evenwicht bereikt worden tussen de eigen plaats als ouder, en de plaats die de kinderen toekomt. Een jaar later bleek uit een evaluerende nabespreking dat er geen klachten meer waren. Onze patiënte had een eigen clubje vriendinnen gevormd.

Dames en Heren, de lotgevallen van deze twee patiënten laten ons zien hoe psychopathologische verschijnselen vervlochten kunnen zijn met problemen in het gezin, die hun weerslag hebben op de onderlinge omgang der gezinsleden. Het zijn praktijkvoorbeelden die u een indruk kunnen geven van de geïntegreerde behandeling van het gezin van een depressieve moeder.²

LITERATUUR

¹ Ree F van, Koster van Groos GAS. Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-III. Lisse: Swets en Zeitlinger, 1982.

² Hendrickx JJP, Oei TI. Depressieve moeders, diagnostiek en gezinsbehandeling. In: Schwanke GDM, red. Groep en systeem. Enkele ervaringen met groepen, gezinnen en grotere systemen. Bergen op Zoom: Nederlandse Vereniging voor Groepspsychotherapie, 1984: 222-35.

Aanvaard op 12 augustus 1985

Het onderzoek van patiënten met een onbekende primaire tumor

G.J. KIEFT, J.W.H. LEER EN H.M. KROON

Dames en Heren,

Het nadere onderzoek van patiënten die worden opgenomen met een metastase van een solide tumor, maar bij wie de primaire tumor bij eerste onderzoek niet kon worden opgespoord, vormt een regelmatig terugkerend probleem. Aan de hand van de ziektegeschiedenissen van twee patiënten gaan wij nader in op dit probleem. Tot slot willen wij een beslismodel voorstellen voor een dergelijk onderzoek.

Onder een patiënt met een onbekend gebleven

primaire tumor (OPT) verstaan wij evenals Jochelson en Balikian een patiënt met metastasen bij wie na anamnese, lichamelijk onderzoek, bloed-, urine- en faecesonderzoek (BSE, Hb, Ht, leukocyten + differentiatie, erythrocyten, trombocyten, nier- en leverfunctie, diastase, zure fosfatase en schildklierfuncties alsmede alfa-foetoproteïne, bèta-HCG, CEA, urine-sediment en reactie op occult bloed in de faeces) alsmede radiodiagnostische overzichtsfotografen van de thorax geen aanwijzingen voor de plaats van de primaire tumor worden gevonden.¹ Het is duidelijk dat meer primaire tumoren gevonden zullen worden naarmate het onderzoek uitgebreider wordt. Dit verklaart de uiteenlopende frequenties (0,5-15%) die voor dergelijke onbekende tumoren in de literatuur worden opgegeven.²⁻⁴

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
Afd. Radiodiagnostiek: G.J. Kieft, assistent-geneeskundige; H.M. Kroon, radiodiagnost.

Afd. Klinische Oncologie: dr. J.W.H. Leer, radiotherapeut.

Correspondentie-adres: H.M. Kroon.

Wanneer we te maken hebben met een patiënt met een onbekende primaire tumor volgens de definitie die wij volgen, is het de vraag hoe het onderzoek op verantwoorde wijze voortgezet kan worden. De praktijk leert dat een dergelijk onderzoek voornamelijk uit weinig doelgericht radiodiagnostisch onderzoek bestaat. Dit betekent zowel uit het oogpunt van de patiënt als uit financieel-economisch oogpunt een zware belasting. Ter illustratie van het probleem volgen hier de ziektegeschiedenissen van twee patiënten.

Patiënt A is een 84-jarige vrouw van wie de voorgeschiedenis, behalve een maag-galblaasoperatie in 1949, blanco was. Zij klaagde sinds enkele weken over paresthesieën in de rechterhand en onderarm. Bij lichamelijk onderzoek werd rechts supraclaviculair een lymfoom gevonden. Cytologische punctie leverde de diagnose ongedifferentieerde tumor op. Bij proefexcisie werd een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom vastgesteld. Thoraxfoto, mammografie, gastroscopie, echografie van het pancreas en schildklier-scintigrafie leverden niets op. Besloten werd palliatief te bestralen met een dosis van 50 Gy (5000 rad) op het supraclaviculaire gebied.

Patiënt B is een 42-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis. Sinds een maand had zij een zwelling onder de rechter oksel bemerkt. Het laboratoriumonderzoek, waarbij onder meer naar occult bloedverlies in de tractus digestivus en de urinewegen gezocht werd, leverde geen afwijkingen op. Een excisiebiopsie leverde de diagnose maligne ongedifferentieerde tumor op. Zij werd uitgebreid radiodiagnostisch onderzocht; dit omvatte onder meer overzichtsopnamen van de thorax en van het bekken, botsintigrafie, lever/miltscintigrafie, bariumonderzoek van het colon, oraal galblaasonderzoek, bariumonderzoek van de maag, mammografie, intraveneuze pyelografie en totale longplanigrafie. Al deze onderzoeken, alsmede volledig gynaecologisch onderzoek leverden geen aanwijzingen op omtrent aard en plaats van de tumor. Er werd besloten palliatief te bestralen met 60 Gy (6000 rad) op de oksel en de fossa supraclavicularis.

Bij beide patiënten werd veel onderzoek verricht zonder dat de primaire tumor gevonden werd. Nu, circa 3 jaar na de bestraling, zijn er nog steeds geen aanwijzingen omtrent de primaire tumor. De vraag is nu of alle verrichte onderzoeken noodzakelijk waren. Meestal levert uitgebreid onderzoek van dergelijke patiënten niet het gewenste resultaat op. Stewart et al. vonden slechts bij 11% van hun patiënten met een OPT de primaire tumor door uitgebreid onderzoek.³ Nyström et al. onderzochten de opbrengst van verschillende vormen van radiodiagnostisch contrastonderzoek bij patiënten met een OPT (tabel 1).⁵ In de tabel zijn als radiodiagnostisch positief voor carcinoom alle onderzoeken opgegeven die door de betrokken radiodiagnost als positieve aanwijzing voor

TABEL 1. Resultaten van röntgenologisch contrastmiddelonderzoek bij patiënten met een onbekende primaire tumor

	oesophagus/ maag	colon	IVP	totaal
aantal verrichtingen radiodiagnostisch	218	198	187	603
positief voor carcinoom	14	17	16	47
juist-positief	8	9	5	22
fout-positief	6	8	11	25
fout-negatief	4	6	4	14

een primaire tumor werden beschouwd. Juist-positief was een dergelijk onderzoek als het werd bevestigd door een tweede onderzoek of door obductie. Het fout-positief of fout-negatief zijn van het onderzoek werd door obductie geïnterpreteerd. De resultaten tonen aan dat het aantal op deze wijze gevonden tumoren klein is, nl. 22 op 603 diagnostische verrichtingen (3%). Opvallend is dat slechts 47 (7%) van de 603 onderzoeken iets opleveren dat verdacht is voor carcinoom en dat deze verdenking in meer dan de helft van de gevallen (25) onterecht is. Bij 14 patiënten werd een tumor gemist die bij obductie wel gevonden werd. Hieruit blijkt dat met deze radiodiagnostische methoden veelal geen primaire tumoren gevonden worden. Een reden daarvoor kan zijn dat de primaire tumoren zich niet bevinden in de organen waar men ze verwacht; maar ook bij obductie blijken de primaire tumoren veelal niet gevonden te worden. Nyström et al. vonden bij obductie de primaire maligniteit slechts bij 20% van de patiënten met een OPT (tabel 2).²

Botmetastasen komen voor bij 30-50% van de patiënten van wie bekend is dat ze een bronchuscarcinoom hebben. Betreft het echter patiënten met metastasen als eerste teken van een aanvankelijk onbekende tumor die uiteindelijk een bronchuscarcinoom blijkt te zijn, dan bedraagt het percentage voor botmetastasering slechts 4%. Dit voorbeeld toont dat er aanzienlijke verschillen in metastasering kunnen bestaan, waarvan niet geheel duidelijk is hoe ze verklaard moeten worden. Het is mogelijk dat een deel van het verschil berust op het feit dat bij patiënten met een OPT de primaire tumor ook bij obductie niet wordt gevonden. Wanneer de kans dat een OPT ook uiteindelijk niet gevonden wordt ongelijk over de diverse tumoren is verdeeld, zullen de

TABEL 2. Frequentie (%) van metastasering naar skelet, long, lever en hersenen bij onbekende primaire tumoren (OPT) en bekende primaire tumoren (BPT)⁶ volgens Nyström et al.²

primaire tumor	metastasen							
	skelet		long		lever		hersenen	
	OPT (%)	BPT (%)	OPT (%)	BPT (%)	OPT (%)	BPT (%)	OPT (%)	BPT (%)
long	4	30-50	90	34	36	30-50	21	15-30
pancreas	28	5-10	31	25-40	72	50-70	3	1-4
lever	31	8	19	20	100	-	6	0
nier	66	30-50	77	50-75	33	35-40	0	7-8
prostaat	25	50-75	75	13-53	50	13	25	2

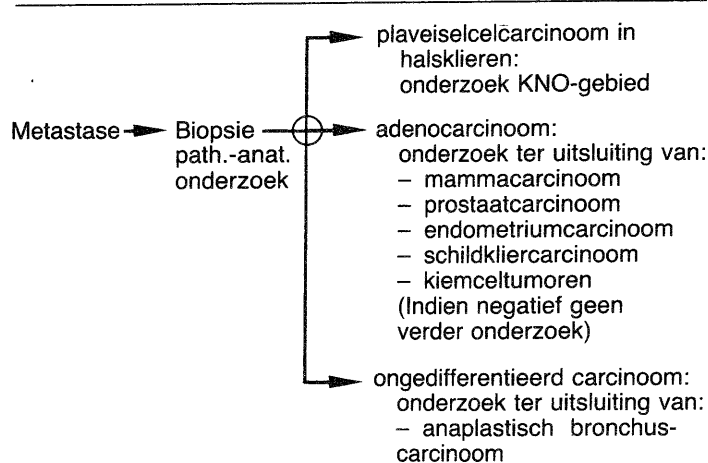
frequentiecijfers hierdoor worden beïnvloed. Het is ook mogelijk dat tumoren die zich primair door hun metastasen manifesteren maar zelf verborgen blijven, zich biologisch anders gedragen. Welke reden we ook aannemen, we moeten er acht op slaan dat de metastaseringspatronen van bekende primaire tumoren misleidend kunnen zijn bij het zoeken naar een OPT. Zoals blijkt uit tabel 2 mag op grond van een manifeste metastase niet te snel worden aangenomen dat een primaire tumor de meest waarschijnlijke of onwaarschijnlijke is.

Wanneer van uitgebreid niet-gericht (radiodiagnostisch) onderzoek en van onderzoek op grond van bekende metastaseringspatronen weinig te verwachten valt, hoe dient dat probleem dan benaderd te worden? Volgens ons dient het uitgangspunt te zijn dat alleen naar die tumoren gezocht wordt waarvoor een effectieve therapie bestaat, ook als er metastasen op afstand zijn. Deze therapie kan curatief of palliatief zijn, waarbij onder dit laatste verstaan wordt klachtenbestrijdend of levenverlengend met behoud van de kwaliteit van het leven. Bij de huidige stand van de therapeutische mogelijkheden geldt dit voor de volgende solide tumoren: adenocarcinoom van de mamma, de prostaat, het endometrium of de schildklier en voor kiemceltumoren (ovarium, testis). Een dergelijke behandeling bestaat niet voor plaveiselcelcarcinomen en ongedifferentieerde tumoren met uitzondering van het anaplastisch kleincellige bronchuscarcinoom, behalve uiteraard de lokale behandeling van metastasen die klachten geven. Volgens de literatuur wordt bij deze laatste groep maligniteiten de prognose niet door therapie beïnvloed; de mediane overlevingsduur bedraagt ongeveer 4 maanden.¹⁷

De eerste stap bij het onderzoek van een patiënt met een OPT dient het verkrijgen van materiaal voor pathologisch-anatomisch onderzoek van de metastase te zijn. De eventuele speciale bewerking die dit materiaal moet ondergaan, maakt het noodzakelijk vóór het nemen van een biopsie reeds te overleggen met de patholoog-anatoom. Op geleide van diens diagnose kan nu een gericht onderzoek plaatsvinden volgens het schema in de figuur.

Voor de radiodiagnostiek ter uitsluiting van prostaat-, kiemcel- en endometriumcarcinomen is de computertomografie het onderzoek van keuze.¹ Een aparte plaats heeft de hoge halskliermetastase van een plaveiselcelcarcinoom van onbekende oorsprong. Deze metastasen zijn veelal afkomstig uit het KNO-gebied, vooral de nasopharynx. Als na KNO-onderzoek geen primaire tumor in dit gebied wordt gevonden, is het desondanks zinvol het KNO-gebied (nasalen oropharynx) en de kliermetastase te bestralen, eventueel in combinatie met chemotherapie, daar dit tot gunstige resultaten leidt.

Als wij nu de twee ziektegeschiedenissen bezien waarmee wij deze les begonnen, dan zijn daar achteraf de volgende kanttekeningen bij te plaatsen. Wij kunnen ervan uitgaan dat de thoraxfoto reeds vervaardigd was bij het eerste onderzoek van deze



Onderzoekschema voor het opsporen van de primaire tumor bij patiënten met metastasen als eerste teken van een maligne aandoening.

patiënten. Van het bij patiënt A verrichte radiodiagnostische onderzoek waren de mammografie en de schildklierscintigrafie zinvolle methoden voor het opsporen van een primaire tumor; bij patiënt B was alleen de mammografie zinvol. Een beperkter onderzoek zou de patiënt minder hebben belast en het zou een aanzienlijke kostenbesparing hebben betekend.

Wij bespraken hier alleen het onderzoek dat moet worden verricht om een occulte primaire tumor op te sporen. Uiteraard is soms meer onderzoek nodig om de uitgebreidheid van de metastasering vast te stellen. Voor dat doel zal men bijvoorbeeld botsintigrafie verrichten. Dit aspect hebben wij in deze les echter buiten beschouwing gelaten.

Dames en Heren, voor het opsporen van onbekende primaire tumoren heeft ongericht en op bekende metastaseringspatronen gebaseerd onderzoek weinig waarde. Het is belastend voor de patiënt en brengt vaak hoge kosten met zich mee. Een goed uitgangspunt voor dergelijk onderzoek bij patiënten met een OPT is de vraag of men aan de uitslag ervan al of niet een therapeutische consequentie kan verbinden. Het voorgestelde onderzoekschema kan hierbij van nut zijn.

LITERATUUR

- Jochelson MS, Balikian JP. The work-up of the unknown primary. *Postgrad Radiol* 1983; 3: 203-11.
- Nyström JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53-8.
- Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979; i: 1530-3.
- Uitmann JE, Philips TL. Management of the patient with cancer of unknown primary site. In: Da Vita VT, Helleman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principals and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1982: 1518-33.
- Nyström JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA* 1979; 241: 381-3.
- Gilbert HA, Kagan AR. Metastases: incidence, detection and evaluation without histologic confirmation. In: Weissl. *Fundamental aspects of metastasis*. New York: American Elsevier, 1976: 385-405.
- Jordan WE, Schildt RA. Adenocarcinomas of unknown primary site. *Cancer* 1985; 55: 857-60.

Aanvaard op 10 juni 1985