

Metastasen van onbekende primaire tumoren

H.F.P.HILLEN

Dames en Heren,

In Nederland worden per jaar bij ruim 2400 nieuwe patiënten metastasen gevonden van een onbekende primaire tumor. Bij deze patiëntengroep bestaat vaak onzekerheid over de diagnose en over het beleid. Het ziektebeeld heeft doorgaans een snel progressief beloop met een slechte prognose. Voor de behandelend arts doet zich daarbij de vraag voor of het zinvol is uitgebreid onderzoek te verrichten naar het type en de lokalisatie van de primaire tumor. Voor patiënten is het nauwelijks aanvaardbaar dat de oorsprong van hun ernstige ziekte verborgen blijft.

Wij bespreken hier enkele patiënten die wij onlangs op onze afdeling zagen en van wie de ziektegeschiedenis illustratief is voor dit probleem.

Patiënt A was een 63-jarige vrouw met een sinds enkele weken bestaande pijnlijke zwelling in de linker oksel. Bij lichamelijk onderzoek werden, behalve de harde tumor in de oksel en beginnend lymfoedeem van de linker arm, geen andere afwijkingen gevonden. Er was geen palpabele weerstand in de mammae. De bevindingen van het laboratoriumonderzoek waren normaal. Ook bij röntgenonderzoek van de thorax en op een mammogram werden geen afwijkingen gezien. In een cytologisch punctaat van de zwelling werden cellen gezien, die deden denken aan een adenocarcinoom. Er werd besloten tot okselkliertoilet. Hierbij werd een niet goed afgrensbaar adenocarcinoom gevonden met een diameter van 4 cm, en infiltratie in omgevend vetweefsel en lymfbanen. De 14 onderzochte lymfklieren uit het preparaat bevatten geen tumorweefsel en de snijranden van het preparaat waren tumorvrij. Op de oncologiebespreking kwamen de volgende vragen aan de orde: is verdere diagnostiek nodig, is er een indicatie voor radiotherapie van de oksel, is er een indicatie voor radiotherapie van de mamma of voor mamma-amputatië, is nabehandeling met chemotherapie of hormonale therapie geïndiceerd, of kan nu volstaan worden met de uitgevoerde operatieve behandeling? Er werd besloten tot radiotherapie van de oksel in verband met de extranodale groei, bestraling van de mamma en adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 2 jaar. Deze beslissing was gebaseerd op een beleidslijn die verderop ter sprake zal komen.

Patiënt B was een man van 45 jaar, die op de polikliniek kwam in verband met vermagering en algemene malaise.

Zie ook het artikel op bl. 2240.

Bij het onderzoek werd bij hem een grote lever gevoeld met grofhobbelige rand. Er waren geen andere afwijkingen. Bij laboratoriumonderzoek werden een anemie, obstructieve leverfunctiestoornissen en een verhoogde serumactiviteit van lactaatdehydrogenase (LDH) geconstateerd. Bij echografie van de bovenbuik werd een ver-grote lever gezien, met daarin multi-pele echogene structuren die deden denken aan levermetastasen. Er werd een leverbiopsie verricht. Hierin werd een slecht gedifferentieerd carcinoom aangetroffen. Bij deze relatief jonge man ontstond discussie over de volgende vragen: is uitbreiding van het pathologisch onderzoek nodig, is verdere beeldvormende diagnostiek zinvol, is er een indicatie voor chemotherapie? De behandeling werd beperkt tot symptomatische, ondersteunende therapie.

Patiënt C was een vrouw van 50 jaar, die was verwezen in verband met ascites. Sinds 2 maanden had zij klachten over slechte eetlust en zwelling van de buik. Bij lichamelijk onderzoek werd ascites gevonden, er waren geen andere afwijkingen. De uitslagen van het routinematige laboratoriumonderzoek waren normaal, de concentratie CA 125 was echter verhoogd tot 90 U/ml (normaal: < 30). In het ascitesvocht werden door de patholoog adenocarcinoomcellen met psammoma-lichaampjes gevonden. Patiënte werd in consult gezien door de gynaecoloog. Deze vond op zijn gebied geen palpabele afwijkingen. Op de computertomografie (CT)-scan van het abdomen waren ascites en een verdikking van het peritoneum te zien.

Tijdens de oncologiebespreking ontstond ook over deze patiënte uitvoerige discussie. Was verdere diagnostiek nodig, moest het voorstel van de gynaecoloog om een laparotomie te doen gevolgd worden, was er een indicatie voor chemotherapie? Er werd besloten tot laparotomie. De diagnose 'papillair-sereus peritoneaal carcinoom' werd daarbij bevestigd. Na chirurgie, waarbij het grootste deel van de tumormassa werd weggenomen, reageerde patiënte gunstig op chemotherapie met cisplatine.

Er is sprake van metastasen van een onbekende primaire tumor wanneer bij een patiënt pathologisch-anatomisch bewezen metastasen worden gevonden, en wanneer op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek, routinematig laboratoriumonderzoek, röntgenonderzoek van de thorax, en op klachten gericht aanvullend onderzoek, geen primaire tumor wordt gevonden. Deze situatie

komt voor bij 4% van alle tumoren. Daarmee is de aan-
doening bij mannen in volgorde van frequentie de 7e
tumor en bij vrouwen de 6e, vaker voorkomend dan ova-
riumcarcinoom, rectumcarcinoom of non-Hodgkin-lym-
foom.

In de laatste 5 jaar is onderzoek op dit gebied gepu-
bliceerd, waardoor meer duidelijkheid is ontstaan over
diagnostiek en therapie. De voornaamste bevindingen
van dit onderzoek waren:

- onbekende primaire tumoren hebben een eigen, spec-
fiek, biologisch gedrag;
- diagnostiek is alleen zinvol bij die onbekende primaire
tumoren waarvoor een effectieve behandeling bestaat; en
- er zijn specifieke subgroepen die goed reageren op
chemotherapie.

SPECIFIEK BIOLOGISCH GEDRAG

Onbekende primaire tumoren tonen een specifiek eigen
klinisch gedrag. Bij 30% van alle patiënten wordt ook bij
obductie geen primaire tumor gevonden. Met intensieve
diagnostiek lukt het bij 20% van de patiënten een pri-
maire lokalisatie tijdens het leven aannemelijk te maken,
bij 50% wordt de primaire haard pas bij obductie gevon-
den. Het merendeel van de primaire tumoren bevindt
zich dan in de long, de mamma, het pancreas of het col-
on. Bijzonder daarbij is dat de primaire tumor in ver-
houding tot de metastasen opvallend klein is en bij de
overgrote meerderheid van de patiënten asymptomatisch
blijft. Klinisch opvallend is verder de korte ziekte-
geschiedenis, meestal minder dan 2 maanden. Een derde
klinisch kenmerk is het ongewone metastaseringspa-
troon. Bij de meeste patiënten is er sprake van metasta-
sen op meerdere lokalisaties. De klassieke correlatie tus-
sen de plaats van de primaire tumor en de plaats van de
metastasen ontbreekt veelal. Zo komen kliermetastasen
links supraclaviculair op de lokalisatie van Virchow bij
onbekende primaire tumor even vaak voor bij tumoren
boven als onder het diafragma.

Dit klinische patroon hangt samen met waarnemingen
over het fenotype van cellen uit de onbekende primaire
tumor. Deze cellen worden gekenmerkt door een auto-
trofe groeiwijze, onafhankelijk van de omgevende or-
gaancellen.¹ Bij karyotypie worden afwijkingen gevon-
den op de korte arm van chromosoom 1. De hypothese is
dat op chromosoom 1 een tumorsuppressor-gen aanwe-
zig is, dat beschermt tegen metastasering. Bij deletie of
mutatie van dit gen zou een metastaseringsfenotype ont-
staan. Bij de onbekende primaire tumor ontstaat dit fe-
notype vroeg in het ziektebeeld, waarbij de primaire tu-
mor gedomineerd wordt door een kloon van cellen met
afwijkingen op 1p, die direct metastaseren en in verschil-
lende orgaansystemen autotroof uitgroeien.

KLINIEK EN DIAGNOSTIEK

Klinische presentatie. De diagnose van een onbekende
primaire tumor kan worden vermoed op grond van de
anamnese en zorgvuldig lichamelijk onderzoek. Ken-
merkend is het volgende klinische patroon:

- kort bestaande lokale klachten (pijn, zwelling, prik-
kelhoest);

- kort bestaande algemene klachten (vermagering, ma-
laise, koorts); en

- duidelijke fysisch diagnostische, meestal palpabele af-
wijkingen op meerdere plaatsen.

Onbekende primaire tumoren komen vaker bij man-
nen voor dan bij vrouwen (man-vrouwratio: 5:4). De me-
diane leeftijd is rond 65 jaar, 10% van de patiënten is jon-
ger dan 50 jaar. Bij 25% van de patiënten worden bij de
diagnose al multiële metastasen gevonden. Metasta-
sering treedt vooral op naar lever, longen, skelet en
lymfklieren.

Diagnostiek. Het aanvragen van uitgebreid laborato-
riumonderzoek en röntgenonderzoek, gericht op het
vinden van de primaire tumor, is niet zinvol voor de the-
rapie en de prognose. In de meeste klinieken wordt het
eerste onderzoek beperkt tot basaal hematologisch en
biochemisch onderzoek (figuur), waarbij specifieke af-
wijkingen worden gevonden: anemie, verhoogde activi-
teit van alkalische fosfatase en lactaatdehydrogenase.
Het routinematig bepalen van tumormerkers is niet zin-
vol. Meestal wordt röntgenonderzoek van de thorax ver-
richt. Bij circa 40% van de patiënten wordt een afwijking
op de thorax gevonden in samenhang met de onbekende
primaire tumor. De belangrijkste stappen in de diagnos-
tiek zijn de biopsie en het pathologisch onderzoek.

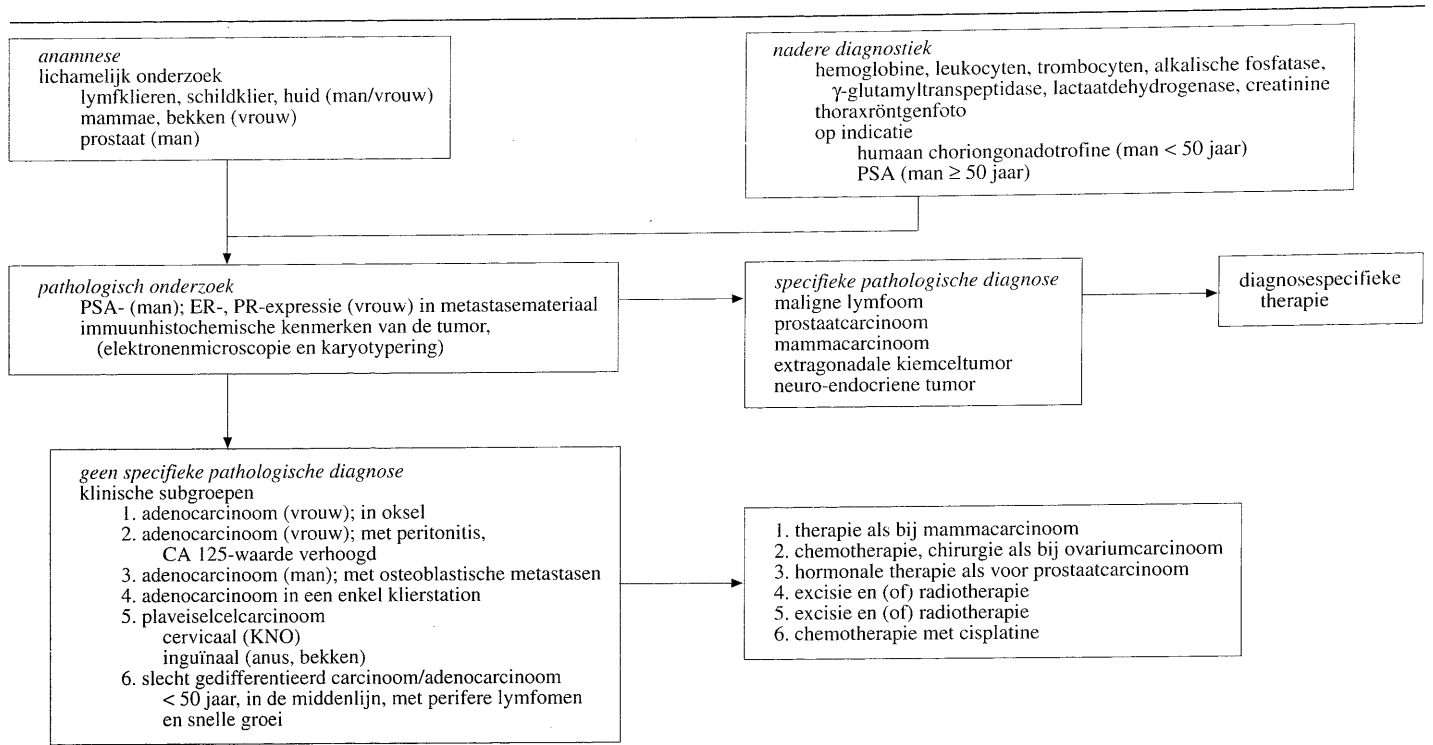
PATHOLOGISCHE KENMERKEN

Er worden vier pathologische groepen onderscheiden
(zie de figuur): adenocarcinoom (50-60%), plaveisel-
celcarcinoom (5-8%), ongedifferentieerde maligniteit
(2-5%) en slecht gedifferentieerd carcinoom of slecht
gedifferentieerd adenocarcinoom (30-40%). Bij deze
groepen verschilt de klinische presentatie en ook diag-
nostische aanpak, therapie en prognose verschillen per
groep. Bij de laatste twee groepen van slecht gedif-
ferentierde tumoren, waarbij onzekerheid bestaat over de
tumorcellijn, is uitbreiding van het pathologisch onder-
zoek met immunohistochemische bepalingen noodzake-
lijk. De patholoog beschikt daarvoor over een panel van
antigenen. Na immunohistochemisch onderzoek blijkt
30-70% van de slecht gedifferentieerde tumoren een
non-Hodgkin-lymfoom te zijn (positief voor het 'leuco-
cyte common antigen'). Bij 10-20% kan de diagnose 'me-
lanoom' of 'sarcoom' gesteld worden. Bij jonge patiën-
ten leveren elektronenmicroscopie en karyotypering
soms aanvullende argumenten op voor de diagnose.
Neurosecretoire granula komen typisch voor bij slecht
gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren. Afwijkin-
gen van chromosoom 12 houden verband met kiemceltu-
moren. Beide tumoren blijken gunstig te reageren op
combinatietherapie met cisplatine.²

BEHANDELBARE SUBGROEPEN

Wanneer de pathologische diagnose vaststaat, is bij een
minderheid van de onbekende primaire tumoren nog
uitbreiding van het klinisch onderzoek geïndiceerd. De
bedoeling daarvan is om subgroepen te herkennen, die
voor specifieke behandeling in aanmerking komen.

Adenocarcinoom. De gemiddelde prognose van pa-
tiënten met een adenocarcinoom in metastasen van een



Richtlijn voor diagnostiek en therapie bij metastasen van een onbekende primaire tumor; PSA = prostaatspecifiek antigeen; ER = oestrogeenreceptor; PR = progesteronreceptor.

onbekende primaire tumor is slecht. De mediane overleving voor de gehele groep is slechts 4 maanden. Enkele subgroepen reageren echter gunstig op specifieke therapie en hebben daardoor een betere prognose dan gemiddeld:

- Bij mannen met positieve uitslag van prostaat-specifiek antigeen (PSA) in het serum of in de tumor is ook bij een atypisch metastaseringspatroon behandeling als bij het prostaatcarcinoom aangewezen.
- Bij vrouwen bij wie de tumor positief is voor de oestrogeen- of de progesteronreceptor bestaat indicatie voor behandeling met tamoxifen.
- Bij vrouwen met geïsoleerde metastasen in de oksel wordt bij 40-70% een occulte mammatumor gevonden. Diagnostiek en therapie worden uitgevoerd als bij stadium II-mammacarcinoom.
- Bij ongeveer 50% van de vrouwen met peritonitis carcinomatosa wordt bij nader onderzoek een ovariumcarcinoom gevonden. Diagnostiek met CT van het abdomen, CA 125-bepaling en gynaecologisch onderzoek moeten hierop gericht zijn. Een variant in deze groep is het papillair sereus peritoneaal carcinoom. Hierbij zijn de ovaria normaal, het beeld kan zelfs na ovariëctomie optreden. Het peritoneum is diffuus verdikt, de concentratie van CA 125 is meestal verhoogd, de CT-scan toont microcalcificaties in het peritoneum en in de carcinoomcellen worden psammoma-lichaampjes gevonden. Deze subgroep reageert gunstig op behandeling door middel van chirurgische reductie van de massa van de tumor en combinatiechemotherapie met cisplatine.
- Bij solitaire lymfkliermetastasen cervicaal, axillair of inguinaal, bestaat er een indicatie voor lokale therapie in de vorm van excisie of radiotherapie.

Voor de grote groep van patiënten met een gemetastaseerd adenocarcinoom met onbekende primaire tumor die niet behoren tot één van de specifieke subgroepen, is tot nu toe geen effectieve behandeling bekend. De prognose verbetert niet door uitgebreid onderzoek naar een primaire tumor en daarop gerichte therapie. Empirische chemotherapie levert teleurstellende resultaten op in deze groep (respons < 30%; mediane overleving < 6 maanden).³

Plaveiselcelcarcinoom.

- De belangrijkste subgroep wordt gevormd door patiënten met cervicale lymfkliermetastasen. Het merendeel hiervan berust op occulte tumoren in het hoofd-halsgebied. Diagnostiek door de KNO-arts, door middel van panendoscopie en biopsieën, moet daarop gericht zijn. Ook wanneer geen primaire tumor wordt gevonden, is chirurgie, al of niet gecombineerd met radiotherapie, effectief gebleken.
- Bij metastasen in de liesklieren die plaveiselcelcarcinoom bevatten, moet de primaire tumor worden gezocht in het gebied van de anus, het perineum of het kleine bekken. Ook deze subgroep heeft een relatief gunstige prognose na lokale behandeling met lymfklierexcisie en radiotherapie.

Slecht gedifferentieerde carcinomen of adenocarcinomen. Zoals reeds besproken, moet bij deze groep in eerste instantie het pathologisch onderzoek worden uitgebreid om behandelbare tumoren, zoals lymfomen die positief zijn voor leucocyte common antigen, of extragonadale kiemceltumoren die positief zijn voor humaan choriongonadotrofine (β -hCG) en voor α -foetoproteïne, uit te sluiten. Op klinische criteria kan een subgroep worden onderscheiden die gunstig reageert op chemo-

therapie met platina. Kenmerkend daarvoor zijn: relatief jonge leeftijd, dominante metastasen in de middenlijn (mediastinum, retroperitoneum) en snelle tumorprogressie. Behandeling met de combinatie van cisplatine en etoposide resulteerde in een complete respons bij 26% en in een ziektevrije overleving na 5 jaar bij 16% van de patiënten.^{3,4}

Dames en Heren, de genoemde overwegingen leveren de argumenten op voor een beleidslijn bij de diagnostiek en de therapie van metastasen van onbekende primaire tumoren, die is weergegeven in de figuur. De drie patiënten die ik u voorstelde, werden volgens deze beslisboom behandeld. Bij patiënte A, met metastasering in de oksel, werd besloten tot radiotherapie van de oksel in verband met de extranodale groei, bestraling van de mamma en adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 2 jaar. Bij haar is de kans op 5 jaar recidiefvrije overleving ongeveer 65%. Heel anders ligt het bij patiënt B, de man van 45 jaar met slecht gedifferentieerde carcinoommetastasen in de lever. Immunohistochemisch onderzoek en elektronenmicroscopie leverden geen argumenten voor een behandelbare neuro-endocriene tumor. De behandeling werd beperkt tot symptomati-

sche, ondersteunende therapie. Bij patiënte C, met ascites, verhoogde CA 125-waarde en psammoma-lichaampjes in de tumorcellen, werd besloten tot laparotomie. De diagnose 'papillair-sereus peritoneaal carcinoom' werd daarbij bevestigd. Na chirurgische reductie van de tumormassa reageerde patiënte gunstig op combinatie-chemotherapie met platina. Met dit beleid wordt een prognose bereikt die overeenkomt met die van het klas-sieke ovariumcarcinoom.

De onbekende primaire tumor is een in de praktijk regelmatig voorkomend belangrijk probleem. Ik hoop dat deze primaire tumor na deze klinische les voor u iets 'bekender' is geworden.

LITERATUUR

- 1 Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost Ph. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 1993;20:238-43.
- 2 Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993;329:257-63.
- 3 Sporn JR, Greenberg BR. Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Am J Med* 1990;88:49-55.
- 4 Raber MN, Abbruzzese JL, Frost Ph. Unknown primary tumors. *Curr Opin Oncol* 1992;4:3-9.

Aanvaard op 12 december 1994

Commentaren

HIV-besmetting bij hemofiliepatiënten; het rapport van de Nationale Ombudsman

W.G.VAN AKEN EN E.BRIËT

INLEIDING

In de periode 1982-1985, toen onzekerheid omtrent de oorzaak, de verspreiding en de preventie van AIDS bestond, werd de veiligheid van bloed en bloedprodukten in vele landen bedreigd. De maatregelen die in die jaren getroffen zijn om de risico's van bloeioverdraagbare ziekten zoals AIDS zoveel mogelijk te beperken, zijn later in diverse landen onderwerp geworden van civiel- en strafrechtelijke procedures, waarbij de verantwoordelijkheid en de aansprakelijkheid van overheidsinstanties, producenten, ziekenhuizen en behandelend artsen in het geding kwamen.¹

Onlangs heeft de Nationale Ombudsman, naar aanleiding van klachten van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten, een onderzoek ingesteld naar het

optreden van het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (thans Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)) met betrekking tot infecties met humaan immunodeficiëntie-virus (HIV) bij patiënten met hemofilie.² Op grond van de uitkomsten van dit onderzoek oordeelt de ombudsman dat het betreffende ministerie nalatig is geweest betreffende het nemen van initiatieven die gericht waren op het voorkomen van HIV-besmettingen bij ontvangers van plasmaproducten in de periode na eind 1984-begin 1985. Dit is voor de minister van VWS aanleiding geweest om de getroffen hemofiliepatiënten een financiële regeling in het vooruitzicht te stellen, een belangrijke stap wat betreft het verlichten van de nood van deze patiënten.

Het risico van een dergelijke retrospectieve analyse is dat ten onrechte negatief wordt geoordeeld over beslissingen die moesten worden genomen lang voordat de wetenschappelijke onderbouwing daarvan beschikbaar was. In het rapport van de Nationale Ombudsman wordt dit risico zorgvuldig vermeden. Er zijn helaas talrijke voorbeelden in de publiciteit en ook van juridische procedures waarbij de achterafkennis omtrent AIDS een belangrijke rol heeft gespeeld bij de negatieve oordeels-

Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.

Prof.dr.W.G.van Aken, internist.

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Heelkunde, Amsterdam.

Prof.dr.E.Briët, internist.

Correspondentie-adres: prof.dr.W.G.van Aken.