

# Az ismeretlen kiindulású malignus daganatok (Cancer of Unknown Primary origin; CUP) klinikopatológiája és boncolásalapú osztályozása

KOCSMÁR ÉVA, KOCSMÁR ILDIKÓ, KARCSUB JÁNOS, ISTÓK ROLAND, KISS ANDRÁS, SCHAFF ZSUZSA, LOTZ GÁBOR

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

A dolgozat elkészültéhez a következő pályázati források járultak hozzá: Semmelweis Egyetem Start-up grant (Dr. Lotz Gábor), Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválósági Programja (ÚNKP-18-3-I-SE-44; Dr. Kocsmár Éva).

## Levelezési cím:

Dr. Lotz Gábor, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet,  
1091 Budapest, Üllői út 93. Tel./fax: +36-1-215-6921,  
mobil: +36-20-825-9665,  
e-mail: lotz.gabor@med.semmelweis-univ.hu

## Közlésre érkezett:

2019. március 10.

## Elfogadva:

2019. április 7.

Az ismeretlen kiindulású malignus daganat (Cancer of Unknown Primary origin; CUP) jellemzője a célzott és kiterjedt keresés ellenére sem azonosítható primer tumor. Intézetünk 6966 boncesetéből (2001–2014) kiválogattuk a CUP-szindrómának megfelelőeket. 1-es típusú („klinikai”) CUP: klinikailag keresett, de csak boncolás során megtalált primer tumor. 2-es típusú („klinikopatológiai”) CUP: a klinikailag keresett primert boncolás sem azonosította. 3-as típusú („patológiai”) CUP: a boncolás klinikailag nem ismert daganatos betegséget talált, ismeretlen primer hellyel. 2160 malignus tumorból 80 CUP-ot találtunk (1/2/3 típus: 42/29/9). Összesített incidenciájuk 3,70% volt, időbeli csökkenéssel (2001–2007: 4,51%; 2008–2014: 3,19%), ami az 1-es és 3-as típusú CUP-ok csökkenéséből adódott. A CUP szövettanilag leggyakrabban adenokarcinóma volt, boncolással azonosított leggyakoribb forrása a tüdő és a hasnyálmirigy. A klinikopatológiai és patológiai CUP-szindrómákat mikroszkopikus, de metasztatizáló primer tumorok okozhatják. A klinikai diagnosztika javulása e típusok összgyakoriságát nem, de a klinikai CUP-esetek számát csökkentheti, valamint a patológiai típus klinikopatológiai CUP-ként történő felismerését segítheti. *Magy Onkol* 63:75–84, 2019

**Kulcsszavak:** boncolás, ismeretlen eredetű primer tumor

*Cancer of Unknown Primary origin (CUP) is characterized by metastatic tumor spread without identifiable primary tumor. CUP cohort was selected from 6966 autopsy cases (2001–2014). Type-1 (“clinical”) CUPs: primary site was not found clinically but identified by autopsy. Type-2 (“clinicopathological”) CUPs: no primary site either clinically or by autopsy. Type-3 (“pathological”) CUPs: no tumor was suspected clinically whereas autopsy revealed metastatic spread from unidentifiable source. 2160 malignant tumors were found including 80 CUPs (type-1/2/3: 42/29/9). Cumulative incidence declined with time (3.70%; 2001–2007: 4.51%; 2008–2014: 3.19%) due to decreasing incidence of type-1 and -3 CUPs. CUPs were mostly adenocarcinomas and type-1 CUPs usually originate from the lung or pancreas. As a conclusion, type-2 and -3 CUPs may originate from microscopic-sized metastasizing primary tumors. Based on the above classification, improvement of clinical diagnostics may contribute to decreased incidence of type-1 CUPs and transfer of type-3 CUPs into type-2 category.*

*Kocsmár É, Kocsmár I, Karcsub J, Istók R, Kiss A, Schaff Z, Lotz G. Clinicopathological characterization and autopsy-based classification of the Cancer of Unknown Primary origin (CUP) syndrome. *Magy Onkol* 63:75–84, 2019*

**Keywords:** autopsy, unknown primary tumors

**BEVEZETÉS**

Az ismeretlen eredetű tumor (Cancer of Unknown Primary, CUP) olyan metasztatikus daganat, mely esetében a primer tumor kiindulási helye az anamnesztikus adatok, a fizikális és laborvizsgálatok, a képalkotó/radioizotópos technikák és a citológiai/kórszövettani vizsgálatok eredményei alapján nem meghatározható. Habár a CUP a felismert malignus daganatok 3–5%-át (más szerzők szerint 2–10%-át) teszi ki, a betegek többségénél még ma sincs hatásos terápiás megközelítésünk (1, 2). Az ismeretlen eredetű tumorok klinikai megjelenése nagyon heterogén, a betegek 10–20%-ánál kedvező lefolyású, míg a többi esetben a tumor agresszív viselkedésű és kiszámíthatatlan a metasztatikus terjedése (1). E tumorok legnagyobb csoportja nem reagál megfelelően a standard kemoterápiára, valamint az átlagos túlélési idő is nagyon alacsony (1).

Bár nemzetközi ajánlások léteznek, de konszenzus nincs a CUP esetén alkalmazandó diagnosztikus vizsgálatok köréről. Jelenleg a biopsziás mintán végzett immunhisztokémiai (IHC) panelvizsgálatok elfogadottak a CUP-tumorok szövettani típusának és eredetének tisztázására (1, 3). Mindazonáltal a molekuláris diagnosztika területén történt

új fejlesztések segíthetik tovább finomítani a patológiai klasszifikációt (2, 4).

A boncolások során a CUP-esetek 51–79%-ában találják meg a klinikailag nem detektálható primer tumort (5). Az esetek egy jelentős részében azonban boncolással sem lelhető fel a metasztatikus terjedés eredete. Ennek több oka lehet, így pl. a primer lézió hiányzik (pl. spontán regrediált), esetleg túl kicsi ahhoz, hogy makroszkóposan azonosítható legyen a boncolás során, vagy egyéb, jelenleg még ismeretlen biológiai viselkedés (6). Sajnálatos tendencia, hogy a boncolási arány mind az USA-ban, mind Európában csökken az utóbbi évtizedeket tekintve (6), ami a boncolás jelentette kontroll nélkül az ez irányú tanulmányok megalapozottságát is rontja (7). Ezért célunk volt, hogy intézetünkben a 2001-től 2014 végéig terjedő időszakban végzett kórboncolások adatainak feldolgozásával bemutassuk az ismeretlen eredetű daganatok hazai klinikopatológiai jellemzőit.

**ANYAG ÉS MÓDSZER**

A CUP-szindrómának nincs egységesen elfogadott nemzetközi definíciója és osztályozása, ide értve azt is, hogy a klinikai és patológiai (boncolási) diagnózisok egyezése

**1. TÁBLÁZAT.** Rosszindulatú daganatok és ezen belül az ismeretlen kiindulású malignus daganatok (CUP) előfordulása a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet boncolási esetei között, évenkénti és időszaki bontásban

	I. időszak								
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Szabályos boncolás	417	409	451	414	450	436	497	571	524
Klinikailag malignus daganat	111	92	112	119	113	128	126	158	146
Patológiai malignus daganat	109	98	119	118	121	131	146	176	165
Patológiai malignus tumor nincs	308	311	332	296	329	305	351	395	359
Klinikai CUP	2	2	2	1	5	5	4	5	1
Időszaki összesítés				21					
Időszaki átlag				2,49%					
Klinikopatológiai CUP	3	2	0	0	1	4	1	5	1
Időszaki összesítés				11					
Időszaki átlag				1,31%					
Patológiai CUP	2	0	1	0	1	0	2	1	0
Időszaki összesítés				6					
Időszaki átlag				0,71%					
Összes CUP	7	4	3	1	7	9	7	11	2
Időszaki összesítés				38					
Időszaki átlag				4,51%					
Klinikai + klinikopatológiai CUP	5	4	2	1	6	9	5	10	2
Időszaki összesítés				32					
Időszaki átlag				3,80%					

alapján csak részleges osztályozási kísérletek történtek. Ezért az irodalmi adatok, illetve az általunk áttekintett, 2001-től 2014-ig terjedő 14 év 6966 boncolási esete alapján felállítottunk egy szigorú kritériumrendszert, mely alapján CUP-ként azonosítottuk és osztályoztuk az ismeretlen forrású metasztatikus eseteket. Így „klinikai” (1. típusú) CUP-ként definiáltuk a daganatos betegséget, ha a részletes klinikai kivizsgálás és az immunhisztokémiai vizsgálatokkal kiegészített hisztopatológiai tumormeghatározás ellenére az áttétek eredete csak boncolás során volt azonosítható. „Klinikopatológiai” (2. típusú) CUP-ként definiáltuk az esetet, amennyiben a metasztatikus terjedés klinikailag ismeretlen forrása boncolással sem volt azonosítható. „Patológiai” (3. típusú) CUP-nak soroltuk be az esetet, ha klinikailag nem volt ismert a daganatos betegség, ám a boncolás során olyan áttéti daganat került felismerésre, melynek eredetét a boncolás és az azt követő szövettani-immunhisztokémiai vizsgálatok sem tisztázták.

Az adatok gyűjtéséhez a Semmelweis Egyetem kórházi beteginformációs rendszerét (e-MedSolution), valamint a II. Sz. Patológiai Intézet esetenylévántartó programját használtuk. Csak a teljes körű boncolásokat elemeztük, hiszen részleges

boncolás esetén nem lehet mindenre kiterjedő primertumor-keresést folytatni. A rosszindulatú daganatos esetek kiválogatása a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO/ICD) X. revízió C000–C999 kód intervallum alapján történt. Az így kapott malignusbetegség-halmazból kizártuk a malignus hematológiai kórképeket. Ezután a kórtörténetet egyedileg végigtekintettük minden olyan esetben, amelynél áttéti tumor szerepelt a klinikai vagy patológiai diagnózisok között.

Ahhoz, hogy a CUP és nem CUP metasztatikus daganatos esetek áttétképzési mintázatát összehasonlíthassuk, a boncolással leggyakoribb kiindulási helyként azonosított tüdő rosszindulatú daganataiból leválogattuk ugyanazon időszak (2001–2014) klinikailag ismert primer tumorral bíró áttétes eseteit. Valamennyi CUP és a nem CUP tüdőrákok esetében a metasztatikus helyek száma és lokalizációja rögzítésre került. A nyirokcsomóáttétek a Union for International Cancer Control (UICC) 7. kiadású TNM-klasszifikációja szerint regionális vagy nem regionális nyirokcsomó-metasztázisokra lettek felosztva. Ugyancsak rögzítettük a paraneopláziás szindrómának megfelelő kórképek előfordulását minden CUP és nem CUP daganatos esetben.

A 2001 és 2014 közötti időszakot két részre osztottuk az időbeli tendenciák feltárásához. Így egyes adatoknál külön vizsgáltuk a 2001–2007 (I. időszak) és a 2008–2014 (II. időszak) elemeit.

A statisztikai számításokat R szoftvercsomag (3.5.1. verzió) segítségével végeztük, a független csoportokat páronként kétoldalas khi-négyzet- és/vagy Fisher egzakt tesztekkel, az áttéti mintázatok eloszlását Kolmogorov–Szmirnov-próbával hasonlítottuk össze. Az eltéréseket a  $p < 0,05$  értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

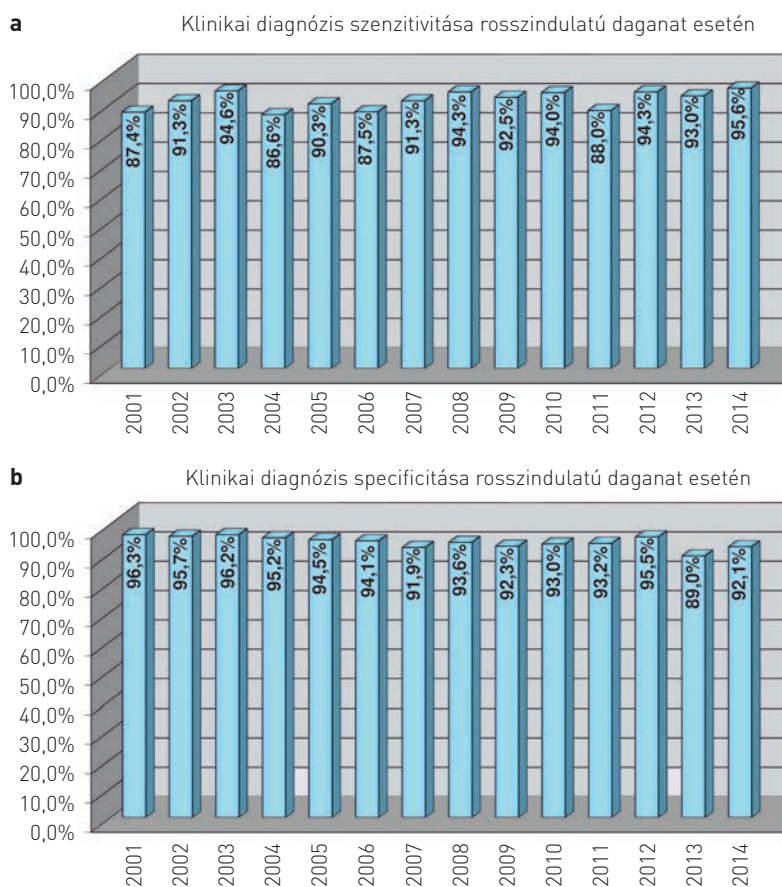
A retrospektív kutatás a Helsinki-deklarációnak megfelelően, a Semmelweis Egyetem kutatásetikai (TUKEB) bizottságának engedélyével zajlott (engedélyszám: 13-1/2015).

## EREDMÉNYEK

Összesen 6966 boncolásra került esetről (I./II. időszak: 3074/3892) klinikailag 1999 (I./II. időszak: 801/1198), patológiai vizsgálattal 2160 (I./II. időszak: 842/1318) esetben került igazolásra szolid, nem hematológiai eredetű rosszindulatú daganat. A rosszindulatú daganat klinikai diagnózisának szenzitivitása 86,6–95,6% (1. a ábra), specificitása 89,0–96,3% között változott évenkénti bontásban (1. b ábra). A szenzitivitás némileg emelkedett a két vizsgált időszak között (89,7% vs. 93,2%), míg a specificitás lényegében változatlan maradt (94,7% vs. 94,1%).

CUP-ként azonosítottunk 80 esetet a következő megoszlásban: 42 klinikai, 29 klinikopatológiai és 9 patológiai CUP, az I. időszakban 38, a II.-ban 42 eset (1. táblázat). A férfi/nő arány a teljes CUP-csoportban 41/39, az I./2./3. típusok között 17/25, 18/11 és 6/3, az I. és II. időszakban 22/16 és 19/23 volt (az eltérések statisztikailag nem szignifikánsak). Az átlagéletkor 65,3 [52–89] év volt (I.: 65,3 év; II.: 65,2 év). Anyagunkban a CUP összesített incidenciája 3,7%, a klinikopatológiai (2-es

II. időszak					Összesített
2010	2011	2012	2013	2014	
546	575	580	554	542	6966
168	166	193	185	182	1999
185	175	200	214	203	2160
361	400	380	340	339	4806
2	2	6	3	2	42
	21				1,94%
	1,59%				
3	2	2	2	3	29
	18				1,34%
	1,37%				
0	1	0	1	0	9
	3				0,42%
	0,23%				
5	5	8	6	5	80
	42				3,70%
	3,19%				
5	4	8	5	5	71
	39				3,29%
	2,96%				



**1. ÁBRA.** A rosszindulatú daganatok klinikai diagnózisának szenzitivitása (a), és specificitása (b) 2001 és 2014 között évenkénti bontásban a II. Sz. Patológiai Intézet anyagában

típusú) CUP-ot kivéve csökkenő tendencia volt megfigyelhető a két időszak között (1. táblázat), ám az alacsony esetszámok miatt e különbségek sem szignifikánsak.

A boncolás során feltárt forrásukat tekintve 22 tüdő- (beleértve öt klinikopatológiai CUP-ot is, ahol a tüdőben a boncolás során makroszkóposan nem sikerült fellelni tumoros gócot, ugyanakkor a hilusi nyirokcsomókban immunhisztokémiailag igazolt tüdőrákátét volt azonosítható), 7 hasnyálmirigy-, 5 epeúti, 5 gyomor-, 3 bél-, 2 máj-, valamint 1-1 húgyhólyag-, emlő- és nyelvgyökeredetű CUP-ot találtunk (2.a ábra).

A metasztázisok megoszlását a teljes CUP-kohorszabban a 2. táblázat mutatja. Az 1. típusú (boncolásnál makroszkóposan fellelhető forrású) CUP-ok áttéti helyeit és összevontan a 2. és 3. típusú (makroszkóposan nem identifikálható primer góccú) CUP-ok metasztázisait a 3. táblázat mutatja. A tüdőeredetű CUP-ok áttéteinek megoszlása a 4. táblázatban látható. Ehhez kontrollcsoportként az 2001–2014 időszakban a II. Sz. Patológiai Intézetben boncolt 180 metasztatikus nem CUP tüdőrákeset szolgált (4. táblázat). Ezek összesített férfi/nő

aránya 124/56 (I. időszak: 48/21; II. időszak: 76/35), a betegek átlagéletkora 68,2 (38–94) év volt.

Az I. és II. időszak metasztázisgyakorisági megoszlásai között szignifikáns eltérés nem volt tapasztalható sem a CUP-csoportokban, sem a nem CUP tüdőrákok esetében. A boncoláson feltárt (1. típusú) és nem azonosított eredetű (2–3. típusú) CUP-ok áttéti helyeinek globális megoszlása nem mutatott jelentős eltérést ( $p=0,237$ ), mégis szignifikánsan kevesebb csontáttétet találtunk a 2–3. típusú CUP-okban ( $p=0,031$ ; 3. táblázat). A metasztatikus helyek átlagos száma 3,0 volt az 1. típusban, míg 2,2 a 2–3. típusú csoportban. A tüdőeredetűként azonosított CUP-ok és a nem CUP metasztatikus tüdőrákok áttéti mintázata összességében szignifikánsan különbözött ( $p=0,031$ ), ezen belül a szervi lokalizációk páronkénti összehasonlítása a májáttétek jelentősebb gyakoriságát igazolta a tüdő-CUP-csoportban ( $p=0,0006$ ; 4. táblázat). A metasztatikus helyek átlagos száma 3,0 volt a CUP és 2,9 a nem CUP tüdőrák csoportban.

A CUP-ok szövettani megoszlását tekintve 51 adenokarcinóma (beleértve két kolangio- és egy hepatocelluláris

karcinómát), 10 neuroendokrin tumor, 9 laphámrák, 7 differenciálatlan/anaplasztikus karcinóma, 3 melanóma volt azonosítható. Az 1. típusban szignifikánsan több adenokarcinómát ( $p=0,005$ ) és kevesebb laphámrákot ( $p=0,011$ ) találtunk a 2–3. típusú csoporthoz képest (5. táblázat). A tüdőeredetűként azonosított CUP-ok között szintén az adenokarcinómák nagyobb és a laphámrákok csökkent gyakorisága volt megfigyelhető a nem CUP metasztatikus tüdőrákokhoz képest (a tüdő-CUP-ok kis esetszáma miatt csak a laphámrákok esetében szignifikáns a különbség;  $p=0,001$ ) (6. táblázat).

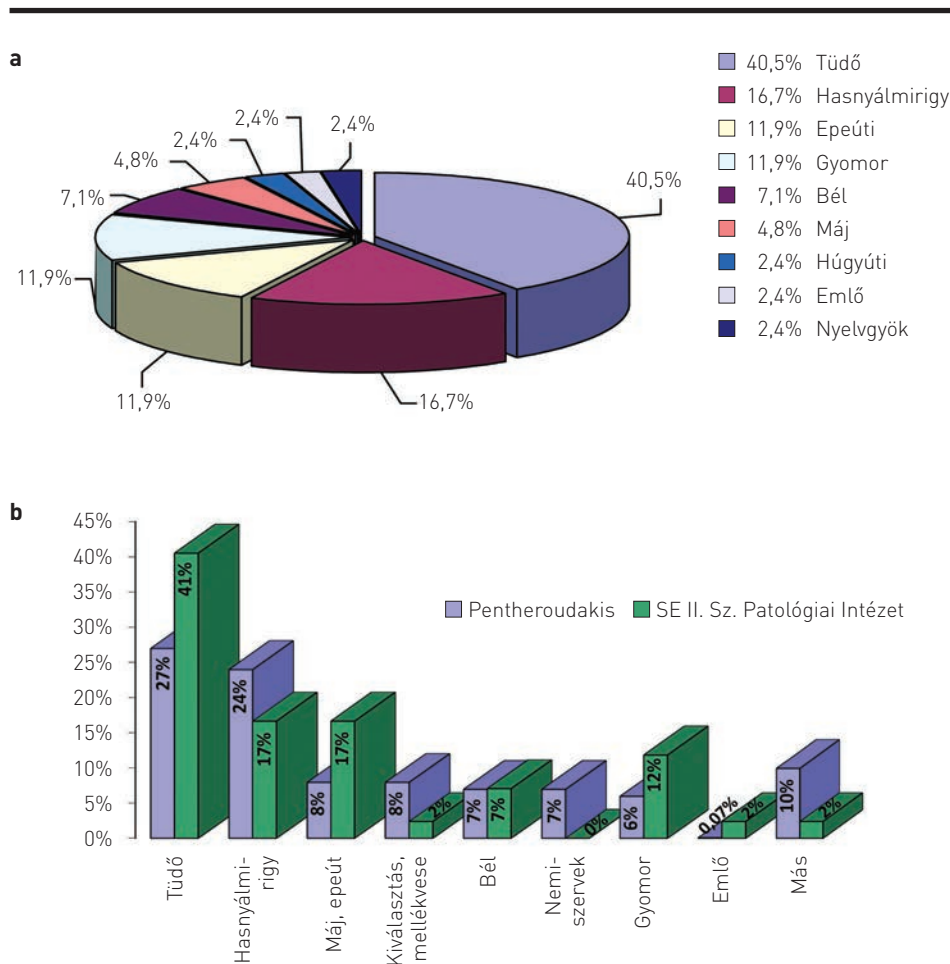
Paraneopláziás szindrómát 21 esetben (26,25%) találtunk a CUP-ok között, egy betegnél többfajta paraneopláziás jelentkezett egyszerre (pemphigus vulgaris, tromboembóliás jelenségek). Ennek megfelelően megoszlásukat tekintve 15 esetben (71%) koagulopátia (trombózis, embólia, DIC,

endocarditis marantica), 2 esetben (10%) hiperkalcémia, 2 esetben (10%) pemphigus vulgaris, 2 esetben (10%) immunkefalitisz, 1 esetben (5%) hasmenés volt megfigyelhető.

## MEGBESZÉLÉS

Jelen munkánkban a Cancer of Unknown Primary origin (CUP) szindróma gyakoriságát és klinikopatológiai jellemzőit kívántuk felmérni az intézetünkben a 2001 és 2014 közötti időszakban boncolt esetek alapján, mivel így minden esetben rendelkezésre állnak a boncolás során látott részletek a klinikai diagnózisok kontrolljaként.

A rosszindulatú daganatos betegségek klinikai diagnózisa általában véve pontosnak mondható a boncolások tükrében (1. ábra). A szenzitivitás esetében enyhe emelkedés is megfigyelhető volt a két vizsgált időszak között (89,7% vs. 93,2%),



**2. ÁBRA.** A klinikailag ismeretlen forrású, de boncolás által azonosított eredetű áttéti daganatok kiindulási helyei. a) Az 1-es típusú, klinikailag ismeretlen eredetű malignus tumorok boncolás során feltárt eredetének megoszlása szervenként (17 tüdő-, 7 hasnyálmirigy-, 5 epeúti, 5 gyomor-, 3 bél-, 2 máj- valamint 1-1 húgyhólyag-, emlő- és nyelvgökereredetű) a II. Sz. Patológiai Intézet anyagában (2001–2014). b) A klinikailag ismeretlen eredetű malignus tumorok boncolás által feltárt eredetének megoszlása szervenként a II. Sz. Patológiai Intézet anyagában, összehasonlítva Pentheroudakis és munkatársai összefoglaló közleményében közölt korábbi adatokkal (6)

**2. TÁBLÁZAT.** Az ismeretlen kiindulású malignus daganatok (CUP) áttéti helyeinek gyakorisági megoszlása

CUP-tumorok (n=80) áttéti helyei		
Máj	52	65,0%
Nyirokcsomó	45	56,3%
Peritonéum	18	22,5%
Csont	17	21,3%
Tüdő	16	20,0%
Mellékvese	15	18,8%
Központi idegrendszer	9	11,3%
Pleura	8	10,0%
Lép	6	7,5%
Vese	4	5,0%
Hasnyálmirigy	3	3,8%
Szív	3	3,8%
Petefészek/-vezető	2	2,5%
Belek	2	2,5%
Lágyrész	2	2,5%
Bőr	2	2,5%
Retroperitonéum	2	2,5%
Nyelőcső	1	1,3%
Gyomor	1	1,3%
Pajzsmirigy	1	1,3%
Húgyutak	1	1,3%
Prostata	1	1,3%
Mediasztinum	0	0,0%
Összesen:	211	100%

míg a specificitás lényegében változatlan maradt (94,7% vs. 94,1%). Anyagunkban 3,70%-os összesített CUP-incidenciát találtunk, ami az irodalomban általában 3–5%-ra becsült gyakorisággal jó összhangban van (1). Meg kell jegyeznünk, hogy hiányossága is van a CUP-incidencia boncolási adatokból történő megközelítésének, hiszen ebből az adatbázisból nem kapunk információt a gyógyult CUP-betegekről. Annak fényében viszont, hogy a nemzetközi adatok szerint a CUP-betegek legalább 80%-a a rossz prognózisú csoportba tartozik (ahol az átlagos túlélési idő kemoterápiával is csak 7 hónap), és a jó prognózisú csoportban sem hoz mindenki számára gyógyulást a terápia (2, 8–10), elmondható, hogy a boncolásalapú mintavételezés is jó közelítéssel mutatja e betegségtípus statisztikai jellemzőit.

Azt is szükséges megemlíteni, hogy az általunk kialakított osztályozásban a klinikai (1. típusú, boncolással megtalált eredetű) és klinikopatológiai (2. típusú, klinikailag és boncolással sem azonosítható forrású) CUP-ok mellett elsőként definiáltuk a patológiai (3. típusú) CUP-okat, melyeknél klinikailag nem volt ismert daganatos betegség, de a boncolás során ismeretlen eredetű áttét(ek)re derült fény. Mivel az eddigi definíciók a primer tumor klinikai keresésének feltételéhez kötötték a CUP fogalmát, az általunk javasolt 3. típusú kategóriának megfelelő tumorokat nem sorolták a CUP körébe. Ha csak az 1–2. típusú CUP-okat vesszük figyelembe, az így számolt CUP-incidencia 3,29% volt anyagunkban.

A korábbi közlemények szerint boncolással az esetek kb. 51–79%-ában találják meg a klinikailag fel nem derített primer tumort (5). Ezen arányt az 1. és 2. CUP-eseteink hányadosa adja meg, ami 42:29, azaz a klinikailag CUP-nak diagnosztizált esetek 59%-ában volt boncolás során fellelhető a primer tumor. Ez megfelel a közölt adatoknak, de sajnos az időbeli tendencia kedvezőtlen, mivel az I. időszak 66%-os aránya a II. periódusban 54%-ra romlott, tehát csökkent azon esetek aránya, ahol a boncolás felderítette a primer tumort. Érdekes viszont ezt az egyes CUP-típusok incidenciájának tükrében megvizsgálni. Az 1. táblázat adatai alapján megfigyelhető, hogy a II. időszakra a CUP-esetek csökkenő tendenciája jellemző (bár a különbség az alacsony esetszámok miatt a statisztikai szignifikanciát nem éri el), ami egyrészt a klinikai CUP-alcsoport enyhébb csökkenéséből, másrészt a patológiai alcsoport erősebb visszaeséséből adódik. Ezek az adatok mindenképpen a klinikai tumordiagnosztika javulását sugallják, azon belül is a képalkotó rendszerek, endoszkópos technikák fejlődése elsősorban az 1-es típusú CUP-esetek számának csökkenéséhez járulhat hozzá, a jobb általános klinikai diagnosztika pedig a 3-as típusú CUP-ok 2-es típusúként történő felismerését segítheti. Ugyanakkor a 2. típusú (klinikopatológiai) CUP-ok incidenciája gyakorlatilag változatlan, ami arra utal, hogy e csoport egy olyan külön biológiai entitás, melynek esetében makroszkóposan felismerhető primer tumor nincs jelen, tehát a jelenlegi diagnosztikus eszközeink további technikai javulásával sem várható incidenciájuk csökkenése.

A CUP a felnőttpopulációra jellemző, a páciensek kevesebb mint 1%-a gyermek, a CUP-betegek medián életkora 60 év körüli (10). A nemi megoszlást tekintve korábban enyhe férfítúlsúly volt jellemző, de újabban az előfordulást a két nemből egyenlő arányúnak találták (3, 10). Pentheroudakis és munkatársai 2007-es közleményükben összegezték az 1944–2000 időszak nemzetközi publikációiban leírt 884 klinikailag diagnosztizált CUP-szindrómás beteg boncolása során feltárt adatokat (6). Ezt az időszakot két részre bontva (1944–1980 és 1980–2000) azt találták, hogy az utóbbiban a nők aránya nőtt (ez összefügghet pl. a tüdőrákoknál megfigyelt női arány növekedésével), a meghatározatlan szöveti típusú daganatok aránya csökkent (ennek háttéré-

**3. TÁBLÁZAT.** Az 1. típusú (klinikai), valamint a 2–3. típusú (klinikopatológiai és patológiai) ismeretlen kiindulású malignus daganatok (CUP) áttéti helyeinek gyakorisági megoszlása

Áttéti helyek	1. típusú CUP-tumороk (n=42)		2–3. típusú CUP-tumороk (n=38)		p-érték
Máj	31	73,8%	21	55,3%	n.s.
Nyirokcsomó	25	59,5%	20	52,6%	n.s.
Csont	13	31,0%	4	10,5%	0,031
Peritóneum	11	26,2%	7	18,4%	n.s.
Tüdő	10	23,8%	6	15,8%	n.s.
Mellékvese	9	21,4%	6	15,8%	n.s.
Pleura	6	14,3%	2	5,3%	n.s.
Központi idegrendszer	5	11,9%	4	10,5%	n.s.
Lép	4	9,5%	2	5,3%	n.s.
Szív	3	7,1%	0	0,0%	n.s.
Vese	3	7,1%	1	2,6%	n.s.
Bőr	2	4,8%	0	0,0%	n.s.
Hasnyálmirigy	1	2,4%	2	5,3%	n.s.
Belek	1	2,4%	1	2,6%	n.s.
Lágyrész	1	2,4%	1	2,6%	n.s.
Retroperitóneum	1	2,4%	1	2,6%	n.s.
Gyomor	1	2,4%	0	0,0%	n.s.
Petefészek/-vezető	0	0,0%	2	5,3%	
Húgyutak	0	0,0%	1	2,6%	n.s.
Nyelőcső	0	0,0%	1	2,6%	n.s.
Pajzsmirigy	0	0,0%	1	2,6%	n.s.
Prosztata	0	0,0%	1	2,6%	n.s.
Mediasztinum	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
Összesen:	127	100%	84	100%	0,237

Az áttéti helyek az 1. típusú CUP-ok szerinti előfordulási gyakoriságuk alapján vannak sorba állítva, egy adott metasztatikus hely gyakoriságának a két csoport között mért statisztikai különbségét az utolsó oszlopban tüntettük fel (n. s.: nem szignifikáns; ugyanezen oszlop alján a két áttéti mintázat összehasonlításának p-értéke látható)

ben az immunhisztokémiai diagnosztika elterjedése állhat), a hasnyálmirigy-eredetű CUP-esetek száma csökkent, míg a vastagbél-eredetűeké nőtt.

Saját anyagunkban az irodalmi adatoknak megfelelő átlagéletkort, 65,3 évet találtunk (időbeli változás nélkül). A férfi/nő arány a teljes CUP csoportban 51/49%, az 1./2./3. típusok között 40/60%, 62/38% és 67/33%, az I. és II. időszakban 58/42% és 45/55% volt. Ebből látszik az az irodalmi adatokkal egyező tendencia, miszerint a CUP-betegek között emelkedik a nők aránya; eseteinket tekintve ma már több a női CUP-beteg, mint a férfi. Minthogy a klinikai CUP-ok között a tüdőrákok jelentős arányt képviselnek, és

a női tüdőrák incidenciája mind nemzetközi, mind hazai adatok szerint is nőtt az elmúlt időszakban (11–13), így ennek szerepe is feltételezhető a férfi-nő arány megfordulásában. Ugyancsak hozzájárulhat, hogy a CUP-esetek nagy hányadát adó adenokarcinómák a nők körében a tüdőrákok gyakoribb szövettani altípusának számítanak (14). Ez tetten érhető abban is, hogy a szignifikánsan több adenokarcinóma és kevesebb laphámrák előfordulásával jellemzett 1. típusban női, a másik két típusban férfidominancia volt megfigyelhető.

Az 1. típusú (klinikai) CUP-ok boncolással feltárt forrását tekintve az irodalmi adatoknál nagyobb, 40,5%-os tüdőarányt

**4. TÁBLÁZAT.** A klinikailag ismeretlen kiindulású malignus tüdődaganatok (CUP-tüdőtumorok) és a nem CUP metasztatikus tüdőrákok áttéti helyeinek gyakorisági megoszlása

Áttéti helyek	CUP-tüdőtumorok (n=22)		Nem CUP metasztatikus tüdődaganatok (n=180)		p-érték
Máj	17	77,3%	70	38,9%	0,0006
Regionális nycs.	14	63,6%	90	50,0%	n.s.
Mellékvese	8	36,4%	61	33,9%	n.s.
Csont	8	36,4%	40	22,2%	n.s.
Központi idegrendszer	3	13,6%	55	30,6%	n.s.
Tüdő	3	13,6%	37	20,6%	n.s.
Pleura	3	13,6%	28	15,6%	n.s.
Szív	3	13,6%	15	8,3%	n.s.
Nem regionális nycs.	2	9,1%	44	24,4%	n.s.
Vese	2	9,1%	27	15,0%	n.s.
Hasnyálmirigy	1	4,5%	6	3,3%	n.s.
Lép	1	4,5%	5	2,8%	n.s.
Peritonéum	0	0,0%	8	4,4%	n.s.
Retroperitonéum	0	0,0%	5	2,8%	n.s.
Belek	0	0,0%	5	2,8%	n.s.
Pajzsmirigy	0	0,0%	5	2,8%	n.s.
Bőr	0	0,0%	4	2,2%	n.s.
Gyomor	0	0,0%	4	2,2%	n.s.
Lágyrész	0	0,0%	4	2,2%	n.s.
Petefészek/-vezető	0	0,0%	2	1,1%	n.s.
Nyelőcső	0	0,0%	1	0,6%	n.s.
Prostata	0	0,0%	1	0,6%	n.s.
Húgyutak	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
Mediasztinum	0	0,0%	0	0,0%	n.s.
Összesen:	65	100%	517	100%	0,031

Az áttéti helyek a CUP-tüdőtumorok szerinti előfordulási gyakoriságuk alapján vannak sorba állítva, egy adott metasztatikus hely gyakoriságának a két csoport között mért statisztikai különbségét az utolsó oszlopban tüntettük fel (n. s.: nem szignifikáns; ugyanezen oszlop alján a két áttéti mintázat összehasonlításának p-értéke látható)

találtunk, emellett kevesebb (16,7%) hasnyálmirigy-, de több máj- és epeúti (összességében 16,7%), valamint gyomor- (11,9%) eredet volt azonosítható (2. b. ábra). Ez összefügghet azzal, hogy hazánkban a tüdőrákok incidenciája kiemelkedően magas (15).

Jól ismert, hogy szövettani típusukat tekintve a CUP-daganatok között az adenokarcinómák vannak túlsúlyban. Ezt jól alátámasztották saját adataink is, minthogy a CUP-tumorok között 64% adenokarcinóma, 13% neuroendokrin/kissejtes rák, 11% laphámrák, 9% differenciálatlan/ana-

plastikus karcinóma és 4% melanóma volt azonosítható. Az 1. típusban szignifikánsan több adenokarcinómát és kevesebb laphámrákot találtunk a 2–3. típusú csoport-hoz képest (5. táblázat). A tüdőeredetűként azonosított CUP-ok között szintén az adenokarcinómák nagyobb és a laphámrákok csökkent gyakorisága volt megfigyelhető (6. táblázat).

A korábbi publikációk alapján a CUP-szindrómát az ismert eredetű tumoroktól elkülöníti agresszivitása és kiszámíthatatlan metasztatikus terjedése (1, 2, 10). Saját anya-



**5. TÁBLÁZAT.** Az összes, valamint külön az 1. típusú (klinikai) és a 2–3. típusú (klinikopatológiai és patológiai) ismeretlen kiindulású malignus daganatok (CUP) szövettani típusainak gyakorisági megoszlása

CUP Esetszám	1. típusú 42		2–3. típusú 38		p- érték	Összesített 80	
Adenokarcinóma	33	79%	18	47%	0,005	51	64%
Laphámrák	1	2%	8	21%	0,011	9	11%
Neuroendokrin	4	10%	6	16%	n.s.	10	13%
Differenciálatlan	4	10%	3	8%	n.s.	7	9%
Melanóma	0	0%	3	8%	n.s.	3	4%

n. s.: nem szignifikáns

**6. TÁBLÁZAT.** A klinikailag ismeretlen kiindulású (CUP) malignus tüdődaganatok és a nem CUP metasztatikus tüdőrákok szövettani típusainak gyakorisági megoszlása

Tüdőrák Esetszám	Nem CUP 180		CUP 22		p- érték
Adenokarcinóma	72	40%	13	59%	n.s.
Laphámrák	57	32%	0	0%	0,001
Neuroendokrin	38	21%	5	23%	n.s.
Differenciálatlan	11	6%	4	18%	n.s.
Adenoskvamózus	2	1%	0	0%	n.s.

n. s.: nem szignifikáns

gunkban a CUP-ok áttéti mintázatának elemzése feltárta, hogy a boncoláson megtalált (1. típusú) és nem azonosított eredetű (2–3. típusú) CUP-ok áttéti lokalizációiban jelentős különbség nincs. Az első hat leggyakoribb áttéti hely mindkét csoportban a máj, nyirokcsomók, csont, hashártya, tüdő és mellékvese, azonban a csontáttétek száma szignifikánsan kevesebb volt a 2–3. típusú CUP-okban. Ennek hátterében az állhat, hogy az 1. típussal ellentétben a 2–3. típusok esetén a laphámrákok szignifikánsan gyakoribbak voltak, melyek – még ha tüdőeredetűek is – jóval kisebb gyakorisággal adnak csontáttétet (16, 17).

Az atípusos metasztatikus terjedésre Pavlidis és munkatársai példaként hozzák fel, hogy a CUP-tüdőrákok esetében 10-szer kisebb a csontmetasztázisok előfordulási gyakorisága a tüdőrákoknál általában tapasztalható képest, ugyanígy a CUP-ként diagnosztizált prosztatatarakok esetében 3-szor kisebb a csontáttét gyakorisága, míg az utólag hasnyálmirigy-eredetűnek bizonyult CUP-ok négyszeres gyakorisággal jelentkeznek csontmetasztázissal a nem CUP hasnyálmirigy-erekhez képest (10). Ez részben választ is adhatna arra, hogy ezek a daganatok miért CUP-ként kerülnek diagnosztizálásra, hiszen a primer tumor klinikai felfedezhetőségének nehézsége és az atípusos metasztatikus terjedés tévútra viheti a diagnosztikus tevékenységet. Minthogy anyagunkban

legnagyobb arányt a tüdőeredetűként azonosított CUP-ok képviselték, ezért a fenti állítások igazolására ezek metasztatikus mintázatát összehasonlítottuk az azonos időszakban boncolt 180 nem CUP metasztatikus tüdőrákéval. A tüdő-CUP-ok áttéti mintázata összességében valóban szignifikánsan különbözött a kontroll tüdőrákcsoporttól, azonban ezen belül a csontáttét nem ritkább, hanem (bár statisztikailag nem szignifikánsan) gyakoribb volt a CUP-tüdőrákok között. Ugyanakkor a májáttétek szignifikánsan nagyobb gyakorisága is megfigyelhető a tüdő-CUP csoportban. Feltételezhetően ez is a szövettani típusok eltérő megoszlásával állhat kapcsolatban, hiszen a nem CUP tüdőrákokhoz képest a tüdőeredetű CUP-ok között szignifikánsan kevesebb a laphámrák, viszont az adenokarcinómák nagyobb arányban fordulnak elő, és irodalmi adatok szerint a tüdő-adenokarcinómák nemcsak csont-, de májáttétet is gyakrabban adnak, mint a laphámrákok (16).

További fontos kísérője a rosszindulatú daganatoknak a paraneopláziás szindrómák megjelenése. A 80 CUP-tumoros eset közül 21-nél alakult ki a paraneoplázia valamilyen fajtája, leggyakoribbak (71%) a véralvadási rendellenességek voltak, emellett 10–10%-ban hiperkalcémia, pemphigus vulgaris és immunenkefalitisz, 1 esetben pedig paraneopláziás hasmenés volt megfigyelhető, egyik betegnél kétfajta paraneopláziás jelenség (pemphigus vulgaris, tromboembólia) is jelentkezett egyszerre. A paraneopláziás szindróma ilyen nagy, több mint 26%-os incidenciája is alátámasztja, hogy a CUP-tumorkok külön entitást képviselnek, hiszen a rosszindulatú daganatos betegekben átlagosan 10%-ra becsülik a paraneopláziás jelenségek gyakoriságát (18).

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a CUP-szindróma olyan speciális csoportja a metasztatikus rosszindulatú daganatoknak, amelynek mind diagnosztizálása, mind kezelése még a modern orvostudomány számára is sok kihívást jelent. Az irodalmi adatokkal összhangban a női CUP-esetek számának növekedése, a boncolással azonosítható forrású esetekben a tüdő- és hasnyálmirigy-eredet, a szövettani típus tekintetében az adenokarcinómák dominanciája volt megfigyelhető saját anyagunkban is. A CUP-tumorkok áttétképzési mintázata eltér a nem CUP metasztatikus tumorokétól, melyektől a paraneopláziás szindrómák jelentősebb gyakorisága is megkülönbözteti a CUP-szindrómát. A CUP incidenciája összességében csökkenő tendenciát mutat, a képalkotó és endoszkópos diagnosztika fejlődése az 1-es típusú (klinikai) CUP-csoport előfordulási gyakoriságát csökkentheti. Azonban a 2-es és 3-as típusú CUP-szindróma kialakulásának hátterében olyan primer tumorkok állhatnak, melyek mikroszkopikus méretük ellenére képesek metasztatizálni, ezért összesített gyakoriságuk jelentős csökkenése a klinikai tumordiagnosztika javulásával sem várható. A klinikai diagnosztika fejlődése az 1-es típusú CUP-esetek számának csökkenéséhez vezethet, valamint a 3-as típusú CUP-ok 2-es típusúként történő felismerését segítheti.

## IRODALOM

1. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, et al. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med* 10:12, 2012
2. Greco FA, Oien K, Erlander M, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol* 23:298–304, 2012
3. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 379:1428–1435, 2012
4. Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, et al. Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol* 27:2503–2508, 2009
5. Chorneyko K. Postmortem validation studies of carcinomas of unknown origin. In: *Metastatic Carcinomas of Unknown Origin*. Ed. Wick MR. MD Demos Medical Publishing, 2008, p. 253
6. Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 43:2026–2036
7. Vajdic CM, Wyld L, Symons JN. The challenge of attributing causality in cancer of unknown primary. *Int J Cancer* 133:1266–1267, 2013
8. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 36:44–51, 2009
9. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Eds. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott, Philadelphia 2008, pp. 2363–2387
10. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 39:1990–2005, 2003
11. Tompa A. Daganatos betegségek előfordulása: a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. *Magyar Tudomány* 172:1333–1345, 2011
12. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol* 30:93–98, 2013
13. Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol* 36:506–515, 2009
14. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 84:13–22, 2014
15. Kásler M, Ottó S, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
16. Milovanovic IS, Stjepanovic M, Mitrovic D. Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study. *Ann Thorac Med* 12:191, 2017
17. Zhou Y, Yu QF, Peng AF, et al. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep* 7: 8970, 2017
18. Wójciewicz M, Rekas-Wójcik A, Lipa A, et al. Paraneoplastic syndromes in daily clinical practice. *J Pre Clin Clin Res* 8:71–75, 2015

## HIRDETMÉNY

**A Magyar Onkológusok Társasága® (MOT®) – az Elnökség útján –  
díjat tűz ki**

a hivatalos lapjában, a **Magyar Onkológia** folyóiratban 2018. évben megjelent tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására.

**A díjazás célja:**

Az orvosi és tudományos tevékenység, kutatás elősegítése érdekében készült magas színvonalú publikációk elismerése.

**A díjazás három kategóriában történik:**

1. „a legjobb eredeti” közlemény • 2. „a legjobb áttekintő” közlemény • 3. „közönségszíjas” közlemény

**A díjazás összege:**

Mindhárom kategóriában azonos, kategóriánként 300 000 forint.

**A díjazás, az elbírálás és az eredményhirdetés feltételei, módja:**

- díjazásban a 2018. évben, a *Magyar Onkológia* négy lapszámában megjelent publikációk részesíthetők
- a bírálók köre, az elbírálás módja:
  - az 1. és 2. kategóriában a Magyar Onkológia Szerkesztőbizottsága által, a 3. kategória esetében a közlemények internetes letöltésszáma (látogatottság) alapján, a Magyar Onkológusok Társasága® Elnöksége által
- az elbírálás határideje valamennyi kategóriában: 2019. szeptember 30.
- az eredményt a MOT® a Magyar Onkológia 2019. évi 4. számában a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a MOT® a nyerteseket külön, írásban is értesíti az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül
- a pályázati felhívás és az eredményhirdetés a MOT® honlapján is közzétételre kerül
- a díj 2019-ben, a MOT® XXXIII. Kongresszusán kerül átadásra.

Budapest, 2019. március 12.

Dr. Mátrai Zoltán, a MOT® elnöke

Dr. Nagy Péter, a MOT® főtktára

Dr. Vincze Borbála, a MOT® kincstárnoka

Prof. Dr. Tímár József, a Magyar Onkológia főszerkesztője

