



# Epidemiologie des CUP-Syndroms in Deutschland

## Einleitung

Zu Inzidenz- und Überlebensraten des CUP-Syndroms (CUP „cancer of unknown primary“) liegen auch international nur wenige detaillierte Daten vor. In den Berichten oder Internetdatenbanken der Krebsregister oder internationaler Organisationen wie der IARC (International Agency for Research on Cancer) ist das Krankheitsbild oft nicht enthalten bzw. nicht explizit ausgewiesen [1]. Die Vergleichbarkeit wird ferner durch unterschiedliche Definitionen dieser Diagnose erschwert, die oft auch Tumoren mit ungenau bezeichneter Lokalisation mit einschließt (z. B. ICD-10: C26, C39, C76). In aktuelleren Publikationen wird der Anteil von CUP an allen Malignomen meist mit 2–4 % angegeben; in Entwicklungsländern kann er deutlich höher liegen [2].

## Datenquellen und Methoden

Die folgenden Ergebnisse zur Inzidenz des CUP für den Zeitraum 2003 bis 2014 beruhen auf den Inzidenzschätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut auf Basis der von den epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland übermittelten Daten [3]. CUP wurde als ein solider maligner Tumor mit unbekannter Lokalisation definiert, bestimmt durch den ICD-O-3-Code: C80.9 für die Topographie und 8000/3–8579/3 für die Morphologie (entspricht ICD-10: C80). Die Verteilung der Histologie wurde anhand der Daten aus allen Registern für den Zeitraum 2010 bis 2014 dargestellt. Für diese Auswertung wurden nur über Todesbescheinigung identifizierte Fälle („death certificate only“, DCO) nicht berücksichtigt.

Relative Fünfjahresüberlebensraten, die das beobachtete Überleben der Erkrankten ins Verhältnis zum erwarteten Überleben in der gleichaltrigen Allge-

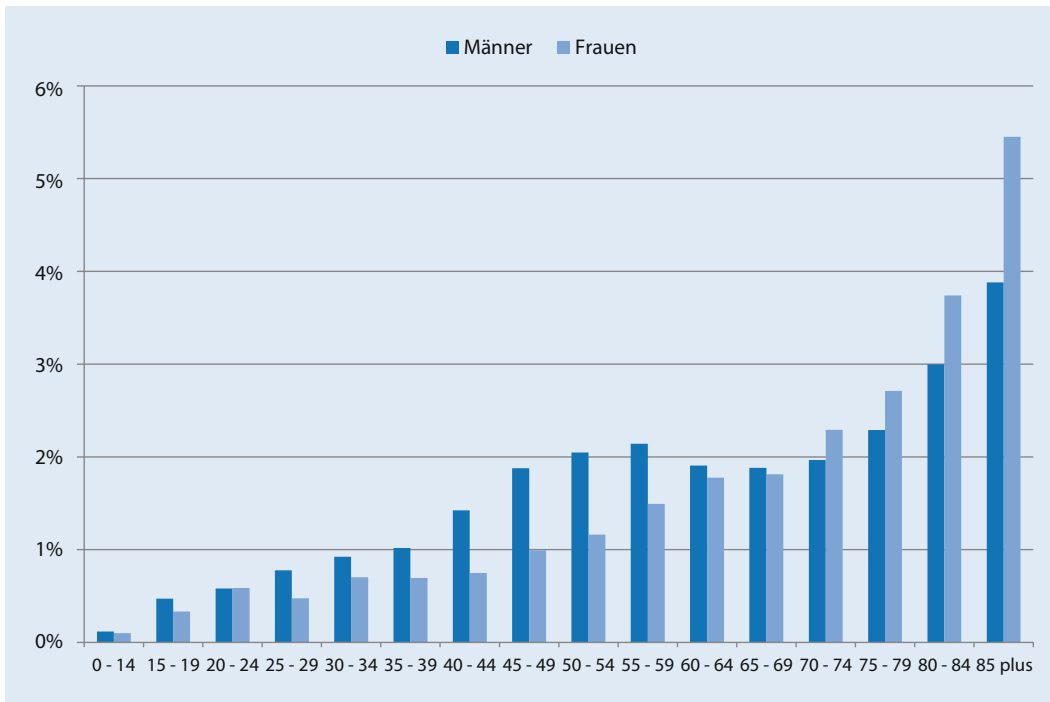
**Tab. 1** Anteile der Histologie-Gruppen für bösartige Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation<sup>a</sup>

Histologie	ICD-O-3-Code	Deutschland (%)	SEER-13-Register (USA) (%)
Unspezifische Malignome/Karzinome o.n.A.	8000–8011	29,9	38,1
Schlecht differenzierte und kleinzellige Karzinome	8012–8046	7,2	6,2
Plattenepithelkarzinome	8050–8084	13,1	9,0
Adenokarzinome	8140–8384, 8440–8551	46,1	44,2
Sarkome	Definiert nach [9]	0,8	0,8
Sonstige spezifische Malignome	–	3,6	1,2

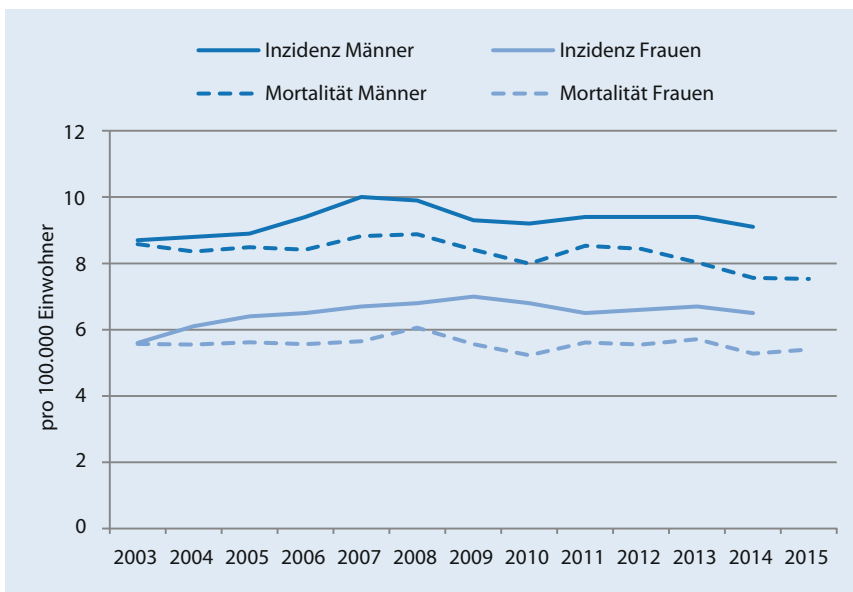
<sup>a</sup>2010 bis 2014, Deutschland und US-SEER-13-Register; ohne DCO-Fälle

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Anteil der bösartigen Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation an allen malignen Tumoren in Deutschland (2012 bis 2014, nach Alter und Geschlecht)



**Abb. 2** ▲ Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für bösartige Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation (ICD-10: C80; nach Geschlecht, 2003 bis 2014/2015, alter Europastandard)

meinbevölkerung setzen und damit ein Maß für das krankheitsspezifische Überleben darstellen, wurden mit der Ederer-II-Methode und dem Periodenansatz unter Nutzung bundesweiter Sterbetafeln für die Periode 2010 bis 2014 berechnet, und zwar jeweils stratifiziert nach Geschlecht, nach Altersgruppen und nach Histologie. Hierfür wurden die Daten aus 6 Registern verwendet, für die entsprechende Zeitreihen vorlagen und die festgelegte Kriterien zur Datenqualität erfüllten [3]. Auch hier wurden DCO-Fälle aufgrund des fehlenden Diagnosedatums nicht berücksichtigt. Für die Angaben zur Mortalität wurden die Daten der amtlichen Todesursachenstatistik für den ICD-10-Code C77–C80 herangezogen, wobei die ICD-10-Codes C77–C79 für Neuerkrankungen an sekundären Neoplasien in den Krebsregistern und seit 2014 auch in der Todesursachenstatistik nicht mehr verwendet werden [4]. Eine Altersstandardisierung von Neuerkrankungs- und Sterberaten erfolgte unter Verwendung der europäischen Standardbevölkerung von 1976. Die Verteilung der Histologie und die relativen Überlebensraten wurden mit den Ergebnissen der US-amerikanischen SEER-13-Register verglichen [5]. Zur internationalen Einord-

nung aktueller Inzidenzraten wurden weitere publizierte bzw. im Internet verfügbare Ergebnisse aus Belgien, den Niederlanden, Österreich und England herangezogen.

## Inzidenz und Mortalität

Nach der auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland beruhenden Schätzung des ZfKD erkranken in Deutschland pro Jahr etwa 11.000 Menschen an einem CUP, darunter etwa gleich viele Frauen und Männer. Dies sind insgesamt 2,3 % aller invasiven Krebserkrankungen (ohne nichtmelanotischen Hautkrebs), wobei der Anteil mit zunehmendem Alter ansteigt (■ **Abb. 1**). Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag bei 6,5 pro 100.000 (Frauen) bzw. 9,1 pro 100.000 (Männer). Das mittlere Erkrankungsalter (Median) betrug 76 Jahre bei Frauen und 73 Jahre bei Männern und liegt damit 7 bzw. 3 Jahre höher als bei Krebserkrankungen insgesamt. 2015 starben 9922 Menschen in Deutschland (davon 5331 Frauen) an einer bösartigen Neubildung ohne Angabe der Lokalisation. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten lagen bei 5,4 pro 100.000 Frauen und 7,5 pro 100.000 Männer.

Zwischen 2003 und 2014 sind die Inzidenzraten für das CUP-Syndrom in Deutschland stabil, während die Sterblichkeit zuletzt leicht gesunken ist (■ **Abb. 2**). Die aktuellen Inzidenzraten liegen um etwa 30–70 % höher als in den ausgewählten Vergleichsländern (■ **Abb. 3**).

## Histologie

Mit gut 45 % sind die Adenokarzinome die größte Gruppe; bei 30 % aller CUP war nur eine unspezifische Histologie (z. B. maligner Tumor oder Karzinom o.n.A.) angegeben. Plattenepithelkarzinome lagen in 13 %, undifferenzierte oder kleinzellige Karzinome in 7 % und Sarkome in etwa 1 % aller Fälle vor. Die Verteilung der Histologien war mit den Ergebnissen aus den SEER-Registern im Wesentlichen vergleichbar, wobei der in Deutschland geringere Anteil unspezifischer Histologien auffällt (■ **Tab. 1**).

Onkologe 2017 · 23:966–973 <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0301-z>  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

K. Kraywinkel · S. R. Zeissig

## Epidemiologie des CUP-Syndroms in Deutschland

### Zusammenfassung

Der Artikel gibt einen Überblick über Inzidenz-, Mortalitäts- und Überlebensraten des „cancer of unknown primary“ (CUP) in Deutschland, beruhend auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland sowie der amtlichen Todesursachenstatistik. Danach erkrankten in Deutschland zuletzt jährlich rund 11.000 Personen an einem CUP, was einem Anteil von 2,3 % an allen Malignomen entspricht. Bei knapp 10.000 Menschen wird ein unbekannter oder nicht näher bezeichneter Primärtumor (ICD-10: C80) als Todesursache angegeben. Aktuelle internationale Vergleichsdaten deuten allerdings darauf hin, dass die Inzidenz für das *echte* CUP-Syndrom eher niedriger liegen dürfte, wahrscheinlich weil die Unterscheidung zwischen einem tatsächlich

*unbekannten* und einem lediglich *nicht näher bezeichneten Primärtumor* v. a. bei den nur über Todesbescheinigungen identifizierten Fällen schwierig ist. Morphologisch überwiegt das Adenokarzinom; in etwa 30 % der Fälle sind nur unspezifische Histologien angegeben. Die Prognose des CUP entspricht mit relativen Fünfjahresüberlebensraten um 18 % etwa der des Lungenkarzinoms, wobei Patienten in jüngerem Alter und solche mit Plattenepithelkarzinomen deutlich höhere Überlebenschancen aufweisen.

### Schlüsselwörter

„Cancer of unknown primary“ · Amtliche Todesursachenstatistik · Krebsregister · Adenokarzinom · Plattenepithelkarzinom

## Epidemiology of CUP syndrome in Germany

### Abstract

The article presents an overview of the incidence, mortality and survival rates of cancer of unknown primary (CUP) in Germany, based on data from the epidemiological German cancer registries and official cause of death statistics. According to these data approximately 11,000 people per year are diagnosed with CUP, corresponding to 2.3% of all cancers in Germany. For nearly 10,000 people per year the cause of death is given as a malignant neoplasm, without specification of site (ICD-10: C80). Comparisons with recent international data indicate that the incidence of actual CUP in Germany might be overestimated, probably because the differentiation between an actual “unknown” and merely an “unspecified” primary site of

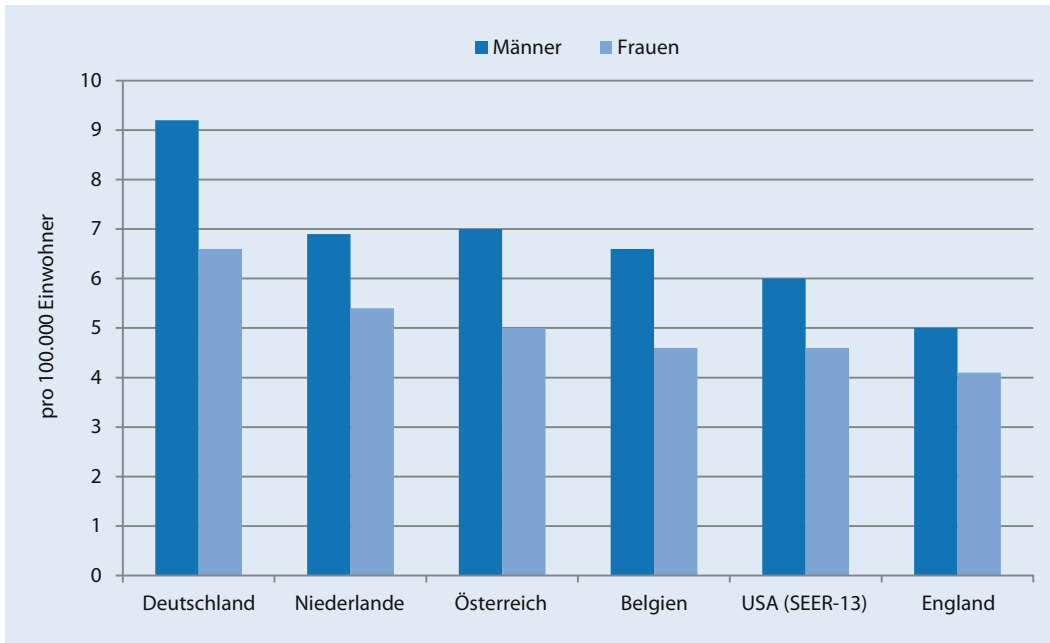
the tumor is difficult especially when death certificates are the only source of information. Morphologically, adenocarcinoma is the leading form, while in approximately 30% of cases only unspecific histological results are given. With 5-year relative survival rates of around 18%, the prognosis of CUP patients is similar to lung cancer, while for younger patients and those with squamous cell carcinoma survival rates are considerably higher.

### Keywords

Cancer of unknown primary · Official cause of death statistics · Cancer registries · Adenocarcinoma · Squamous cell carcinoma

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 3** ◀ Altersstandardisierte Inzidenzraten für bösartige Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation (ICD-10: C80) im internationalen Vergleich (2013/2014, nach Geschlecht, alter Europa-standard)

**Tab. 2** Relative Fünfjahresüberlebensraten für bösartige Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation<sup>a</sup>

	Deutschland (%) [95 %-KI]		SEER-13 (USA) (%) [95 %-KI]	
<i>Nach Geschlecht</i>				
Männer	17,5	[16,4–18,5]	19,4	[18,1–20,8]
Frauen	18,4	[17,3–19,5]	12,1	[11,0–13,2]
<i>Nach Alter</i>				
15–54 Jahre	33,6	[31,0–36,2]	28,5	[25,1–31,2]
55–64 Jahre	24,2	[22,2–26,2]	21,4	[19,4–23,5]
65–74 Jahre	17,1	[15,7–18,5]	14,5	[12,8–16,4]
75 Jahre u. älter	11,4	[10,3–12,6]	8,1	[6,9–9,4]
<i>Nach Histologie</i>				
Unspezifische Malignome/Karzinome o.n.A.	11,9	[10,8–13,0]	7,5	[6,6–8,4]
Schlecht differenzierte u. kleinzellige Karzinome	16,2	[13,4–19,1]	6,4	[4,4–8,9]
Plattenepithelkarzinome	42,4	[39,4–45,3]	52,9	[49,6–56,9]
Adenokarzinome	15,4	[14,3–16,5]	9,5	[8,5–10,5]
Unspezifisch	12,6	[11,6–13,7]	7,3	[6,6–8,2]
Sarkome und sonstige spezifische Malignome	34,8	[28,4–41,2]	19,6	[14,5–25,2]

<sup>a</sup>Deutschland und US-SEER 13-Register, Periode 2010 bis 2014; in eckigen Klammern 95 %-Konfidenzintervall, KI

## Überleben

Die relativen Fünfjahresüberlebensraten beim CUP-Syndrom lagen insgesamt bei 18,4 % (Frauen) bzw. 17,5 % (Männer) und damit insgesamt etwas höher als in den SEER-Registern. Sowohl in Deutsch-

land als auch in den USA waren die relativen Fünfjahresüberlebensraten für das Plattenepithelkarzinom deutlich höher als beim häufigeren Adenokarzinom; außerdem sinken die Überlebenschancen mit zunehmendem Alter (▣ Tab. 2).

## Diskussion

Nach den auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister beruhenden Schätzungen der Ergebnisse werden gut 2 % aller Malignome in Deutschland als CUP diagnostiziert, wobei der Anteil mit steigendem Alter deutlich zunimmt. Der Vergleich mit anderen europäischen Ländern und den USA lässt jedoch auf eine eventuelle Überschätzung der Inzidenz- und möglicherweise auch der Überlebensraten in Deutschland schließen. Ein Grund dafür könnte der hohe Anteil von Fällen sein, die nur über Todesbescheinigungen identifiziert werden (sog. DCO-Fälle: in Deutschland 31 %, SEER: 5 %), da gerade bei letzteren unter C80 auch Todesfälle kodiert werden dürften, bei denen die Tumorlokalisierung dem die Leichenschau durchführenden Arzt nicht bekannt war, obwohl sie in der Vorgeschichte diagnostiziert wurde. Seit 2011 sieht die ICD-10 eine Differenzierung zwischen C80.0 (bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet) und einem allgemeinen Hinweis auf eine bösartige Erkrankung (C80.9: bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet) vor, die in den meisten, oft primär gemäß ICD-O-3 kodierenden epidemiologischen Krebsregistern bisher noch nicht umgesetzt wurde. Allerdings weisen deutliche regionale

Unterschiede in der Differenzierung dieser 4-stelligen Codes (der Anteil von C80.0-Kodierungen schwankt im Jahr 2015 je nach Bundesland zwischen 2 % und 84 %) darauf hin, dass die Validität dieser Unterscheidung in der Todesursachenstatistik kritisch betrachtet werden muss [4]. Die günstigere Prognose für jüngere Patienten und für CUP mit spinzellulärer Differenzierung wird auch in internationalen Publikationen beschrieben. Dagegen konnten der unter anderem für Skandinavien und die USA berichtete Rückgang der Inzidenzraten in jüngerer Zeit für Deutschland nicht nachvollzogen werden [2, 6–8].

### Fazit für die Praxis

- Die Schätzung der Inzidenz und Mortalität des CUP-Syndroms stellt sowohl für die epidemiologischen Krebsregister als auch für die Todesursachenstatistik ein methodisches Problem dar, das in den offiziellen Statistiken derzeit wahrscheinlich noch zu einer Überschätzung der Häufigkeit führt.
- Angesichts internationaler Vergleichswerte ist auch in Deutschland eher von einem etwas niedrigeren Anteil im Bereich von 1,5–2 % aller Krebserkrankungen auszugehen.
- Die derzeit im Aufbau befindliche flächendeckende klinische Krebsregistrierung sollte in Zukunft dazu beitragen können, die Krankheitslast und Prognose des CUP-Syndroms genauer zu bestimmen.

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. K. Kraywinkel**  
Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut  
Berlin, Deutschland  
k.kraywinkel@rki.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Kraywinkel und S.R. Zeissig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J (Hrsg) (2014) Cancer incidence in five continents. IARC scientific publication no. 164, Bd. X. International Agency for Research on Cancer, Lyon
2. Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, Thomson CS, Oien KA (2014) Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961–2010. *Cancer Epidemiol* 38:227–234
3. Kraywinkel K, Barnes B, Dahm S, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R (2014) Von regionalen Daten zu bundesweiten Aussagen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57(1):13–21
4. Statistisches Bundesamt (2017) Amtliche Todesursachenstatistik. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de). Zugegriffen: 20.10.2017
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 13 Regs Research Data, Nov 2016 Sub (1992–2014) National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2017, based on the November 2016 submission. Calculated with SEER\*Stat software ([www.seer.cancer.gov/seerstat](http://www.seer.cancer.gov/seerstat)) version 8.3.4.
6. Rande'n M, Rutqvist LE, Johansson H (2009) Cancer patients without a known primary: incidence and survival trends in Sweden 1960–2007. *Acta Oncol* 48:915–920
7. Shu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K (2012) Time trends in incidence, causes of death, and survival of cancer of unknown primary in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 21:281–288
8. Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileshekin L (2013) Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer* 109:1318–1324
9. National cancer intelligence network UK (NCIN) (2013) Bone and Soft Tissue Sarcomas UK Incidence and Survival: 1996 to 2010. [www.ncin.org.uk/view?rid=2353](http://www.ncin.org.uk/view?rid=2353). Zugegriffen: 20.10.2017

### ONKO-Internetportal

#### Expertengespräch Hautkrebs – neue Daten vom ADO 2017

*Das ONKO-Internetportal bietet im jährlichen Rhythmus interdisziplinäre Expertengespräche zu verschiedenen Indikationen an. In Videoaufzeichnungen diskutieren Experten auf Basis aktueller Studienergebnisse neue Diagnose- und Therapiestandards sowie vielversprechende Neuentwicklungen. Ein Schwerpunkt der Gespräche liegt auf der Einordnung der Daten hinsichtlich ihrer Relevanz für die klinische Praxis.*

Ein aktuelles Update zur Behandlung von Hauttumoren liegt nun mit dem Expertengespräch von der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) vor. Experten diskutieren hier unter anderem neue Langzeitdaten zur zielgerichteten und Immuntherapie des metastasierten Melanoms und die Frage nach der Relevanz bei verschiedenen Subgruppen. Ebenfalls im Fokus: Aktuelle Ergebnisse zur Kombinationstherapie mit zielgerichteten und immunologisch wirksamen Substanzen sowie die Therapie in der Adjuvanz beim Melanom und aktuelle Studiendaten zu epithelialen Hauttumoren.

Die Aufzeichnung des Expertengesprächs vom ADO-Kongress 2017 in Mainz steht unter [www.krebsgesellschaft.de/ado2017](http://www.krebsgesellschaft.de/ado2017) als Video und zum Download bereit. Außerdem online: Experteninterviews zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms und zu neuen Studiendaten beim metastasierten Melanom.

**Quelle:**

**ONKO-Internetportal  
in Kooperation mit der  
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  
(DKG),  
[www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)**

Hier steht eine Anzeige.

