

Richtlijn 'Primaire tumor onbekend'

Guideline 'Unknown primary tumor'

J.J. Oudejans en M.K. Tuut

Samenvatting

Diagnostiek en behandeling van oncologische patiënten wordt voor een groot gedeelte bepaald door de primaire origine van de tumor. Bij een relatief hoog aantal patiënten met gemetastaseerde ziekte wordt echter geen primaire tumor gevonden (incidentie in Nederland ongeveer 2.000 per jaar). Tot dusverre ontbrak een richtlijn voor diagnostiek en behandeling van deze patiënten. In deze leemte is nu voorzien door middel van de eerste Nederlandse multidisciplinaire evidence-based richtlijn 'Primaire tumor onbekend'. In deze richtlijn is een diagnostische strategie opgenomen gericht op het identificeren van behandelbare entiteiten en zijn behandeladviezen vermeld voor de verschillende groepen patiënten, variërend van op curatie gerichte behandelingen tot het advies om af te zien van behandeling.

(Ned Tijdschr Oncol 2013;10:117-21)

Summary

Diagnosis and treatment of cancer patients is based primarily on identification of the primary tumor. However, in a relatively large number of patients with metastasized disease, a primary tumor cannot be identified (incidence in the Netherlands approximately 2,000 per year). So far, a guideline for diagnosis and treatment of these patients lacked in the Netherlands. The recently published first Dutch multidisciplinary evidence-based guideline 'Unknown primary tumors' fills this gap. In this guideline a diagnostic approach is described based on the recognition of treatable entities. Furthermore, recommendations are given for different groups of patients varying from treatment with curative intent to only best supportive care.

Inleiding

Patiënten die zich presenteren met een gemetastaseerde tumor van onbekende primaire origine behoren tot een zeer heterogene groep. In 2008 is bij 2.172 mensen de diagnose 'maligniteit met onbekende primaire tumor' gesteld. Daarmee bezet deze entiteit de 9^e plaats in de lijst van meest voorkomende tumoren in Nederland. De man-vrouwverdeling is ongeveer gelijk, de incidentie stijgt met de leeftijd, vooral vanaf 60 jaar, met een piek op de leeftijd van 75 jaar. De prognose van patiënten met metastasen van onbekende origine is slecht. Bij een ongeselecteerde Nederlandse populatie van patiënten met een onbekende primaire tumor bedraagt de mediane overlevingsduur

slechts 3 maanden. Een jaar na het stellen van de diagnose is minder dan 20% van de patiënten nog in leven.^{1,2}

Tot nu toe waren geen Nederlandse richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van deze patiënten beschikbaar. De huidige praktijk is erop gericht een primaire tumor aan te tonen en deze orgaan- of tumorspecifiek te behandelen.

In 2012 is de eerste Nederlandse multidisciplinaire evidence-based richtlijn 'Primaire tumor onbekend' verschenen.³ Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is een multidisciplinaire werkgroep samengesteld met vertegenwoordigers vanuit de pathologie, radiologie, kaakchirurgie, heelkunde, keel-, neus- en oor-

Auteurs: dhr. dr. J.J. Oudejans, patholoog, afdeling Pathologie, Diaconessenhuis Utrecht, voorzitter richtlijnwerkgroep, mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, secretaris richtlijnwerkgroep. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Spoorstraat 31, 7051 CG Varsseveld, tel.: 0315 24 46 93, e-mailadres: m.tuut@provaweb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de richtlijn is ontwikkeld met financiële steun vanuit SKMS.

Trefwoorden: evidence-based richtlijn, oncologie, primaire tumor onbekend

Key words: evidence-based guideline, oncology, unknown primary tumor

Kader 1. Diagnostische strategie.

Behandelbare subgroepen en het daarbij aanbevolen diagnostische traject, waarbij ervan wordt uitgegaan dat pathologieonderzoek van de metastase, inclusief immuunfenotypering, is verricht.

Uitsluiten van een primaire hoofd-halstumor bij patiënten met een halslymfekliermetastase van een cytologisch bewezen carcinoom (vooral plaveiselcelcarcinoom, incidenteel adenocarcinoom)

- Inspectie van gezicht- en (behaarde) hoofdhuid en gehoorgang, evenals alle slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselweg, vooral neus- en mondholte.
- FDG-PET/CT of MRI van het hoofd-halsgebied. Bij plaveiselcelcarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen bij metastasen in het onderste 1/3 deel van de hals. Bij adenocarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen, onafhankelijk van de lokalisatie van de metastase.
- Endoscopisch onderzoek van farynx, larynx en cervicale oesofagus.
- Op basis van beeldvorming gestuurde, gerichte biopten.
- Bilaterale tonsillectomie bij aanwezigheid van identificeerbaar (rest)tonsillair weefsel.
- 'Blinde' biopten van overige locaties, zoals tongbasis of nasofarynx, kan worden overwogen.

Wegens de kans op entmetastasen wordt een histologisch biopt van een halslymfeklier (een open biopt of een dikkenaaldbiopt) afgeraden. Een biopt dient pas te worden uitgevoerd na twee niet-conclusieve cytologische puncties. Indien noodzakelijk heeft een lymfeklierexcisiebiopt de voorkeur boven een incisiebiopt.

Uitsluiten van een primair longcarcinoom bij patiënten met een metastase van een hooggradig grootcellig neuro-endocrien carcinoom

- CT-thorax en abdomen en klachtengericht onderzoek.

Uitsluiten van een mammacarcinoom bij patiënten met een oksellymfekliermetastase van een adenocarcinoom (met name bij vrouwen)

- Mammografie.
- Dynamische contrast-MRI van de mamma: overwegen indien bij standaardonderzoek van de mamma geen mammatumor is aangetoond, om laesies te identificeren die gericht kunnen worden gebiopteerd.

Uitsluiten van een ovariumcarcinoom bij vrouwen met peritonitis carcinomatosa en een verhoogd CA-125

- Lichamelijk inwendig onderzoek.
- Gericht beeldvormend onderzoek (echo en indien deze negatief is CT) naar de aanwezigheid van een ovariumtumor.
- Eventueel diagnostische laparoscopie als geen ovarium- of tubacarcinoom aantoonbaar is door middel van lichamelijk en beeldvormend onderzoek.

Uitsluiten van een prostaatcarcinoom bij mannen met een verhoogd serum-PSA en botmetastasen

- Eventueel prostaatbipten.

Uitsluiten van een kiemceltumor bij metastasen met 'midline' distributie (vooral bij mannen)

- Echo testes.
- Serologie: AFP en (β -)HCG.

Bij geïsoleerde metastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom

- Uitsluiten van een vulva- en vaginacarcinoom via gericht lichamelijk onderzoek en eventueel via aanvullend beeldvormend onderzoek (colposcopie).
- Uitsluiten van anus- en peniscarcinoom via gericht lichamelijk onderzoek.
- Overweeg FDG-PET/CT bij operabele patiënten.

Bij solitaire metastasen

- Overweeg FDG-PET/CT bij operabele patiënten.
- Coloscopie bij patiënten met een levermetastase, ook indien de immuunfenotypering niet past bij een primair coloncarcinoom.

heelkunde, interne geneeskunde, maag-, darm-, lever- geneeskunde, psychologie, longgeneeskunde, klinische chemie, nucleaire geneeskunde, gynaecologie en radiotherapie. Het standpunt van de patiënten werd expliciet vertegenwoordigd vanuit de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en de totstandkoming van deze richtlijn werd procesmatig begeleid door een epidemioloog. De ontwikkeling van deze richtlijn is geïnitieerd door de Nederlandse Vereniging voor Pathologie en gefinancierd met SKMS-gelden. De richtlijn is gepubliceerd op Oncoline (www.oncoline.nl) en op de website van de Kwaliteitskoepel (www.kwaliteitskoepel.nl).

De richtlijn is waar mogelijk gebaseerd op het wetenschappelijke bewijs uit de recent verschenen NICE-richtlijn 'Unknown primary tumors', aangevuld met een update van het bewijs.⁴ In overwegingen heeft de werkgroep verschillen tussen de Engelse en Nederlandse (gezondheidszorg)situatie toegelicht en daarmee aanbevelingen geldend voor de Nederlandse praktijk geformuleerd.

De richtlijn

In de richtlijn wordt uitgegaan van patiënten met een cytologisch en/of histologisch bewezen metastase van een carcinoom. De richtlijn betreft alleen gemetastaseerde carcinomen (inclusief neuro-endocriene carcinomen en gemetastaseerde kiemceltumoren die zich presenteren als carcinoommetastase). Sarcomen, melanomen en lymfomen worden niet behandeld. De richtlijn kan wel worden gebruikt voor de diagnostiek van de primaire tumor bij patiënten met paraneoplastische verschijnselen als eerste symptoom. Bij de doelgroeppatiënten is al initieel diagnostisch onderzoek uitgevoerd (anamnese, lichamelijk onderzoek, algemeen beeldvormend onderzoek en tractusgericht onderzoek op basis van klachten en symptomen). Hiermee worden over het algemeen detecteerbare tumoren die primair afkomstig zijn uit colon, blaas, nieren, uterus (inclusief cervix), lever, oesofagus en maag uitgesloten. Meestal zijn metastasen van onbekende herkomst echter afkomstig van een primaire tumor uit de (oro)farynx/larynx, long, mamma, ovarium, prostaat, pancreas en galwegen. Qua behandelingstraject valt de richtlijn uiteen in 2 delen. Het eerste deel betreft het onderkennen van behandelbare entiteiten (zie *Kader 1*).

Bij ongeveer 20% van alle patiënten wordt geen primaire tumor aangetroffen, maar kan op basis van de

lokalisatie of het disseminatiepatroon een uitspraak worden gedaan over de mogelijke primaire lokalisatie (groep 'behandelbare entiteiten'). Deze patiënten worden behandeld als ware de primaire tumor bekend en hebben een veel betere prognose dan de groep overige patiënten met een onbekende primaire tumor (zie *Figuur 1*, pagina 120).

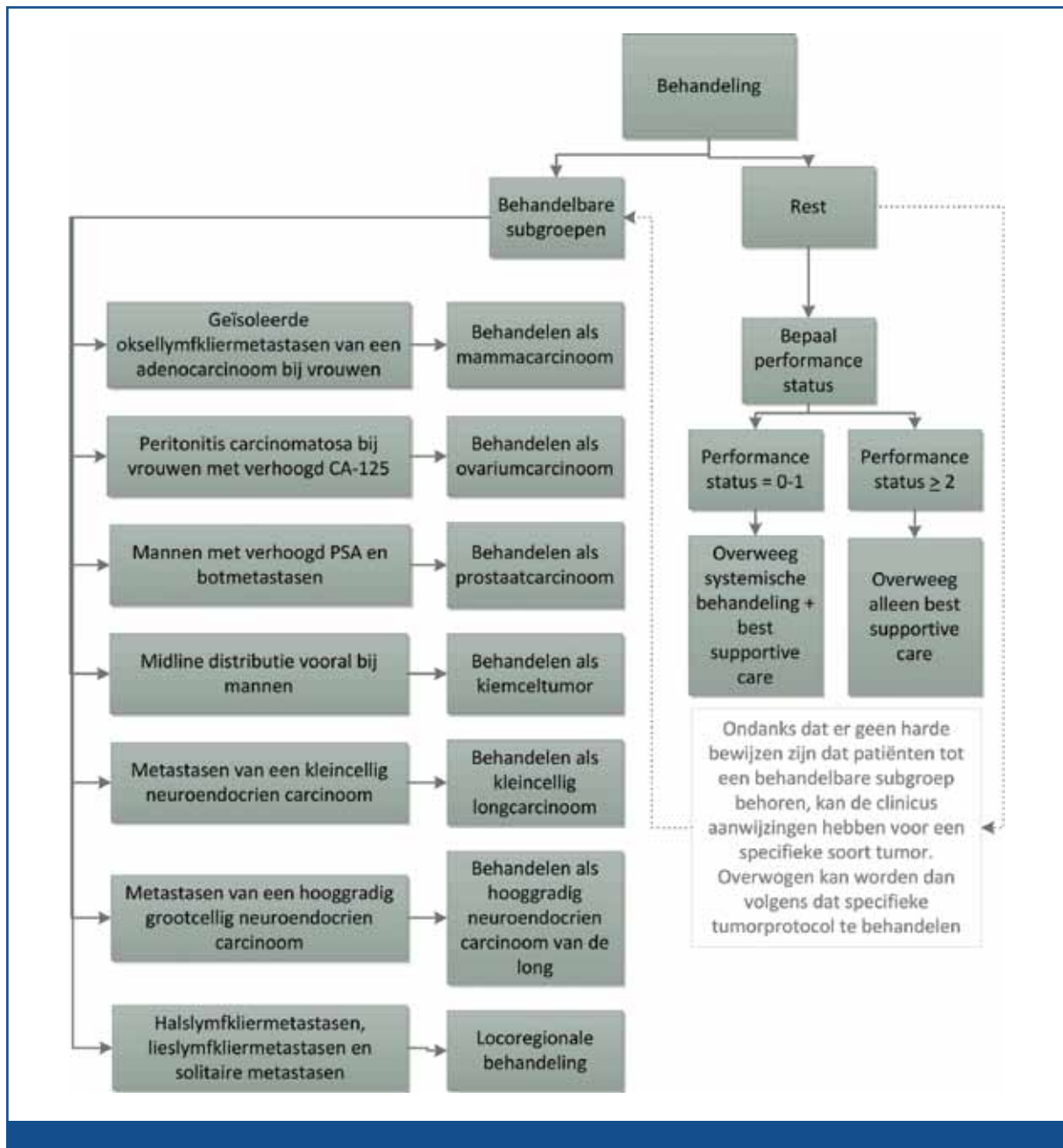
Er is veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om door middel van RNA-expressieprofielen een eventuele primaire tumor te kunnen identificeren. De huidige beschikbare testen hebben echter nog onvoldoende voorspellende waarde om routinematig gebruik te rechtvaardigen.

Het tweede deel van de richtlijn betreft de overige 80% van de patiënten. Dit zijn overwegend patiënten met uitgebreide metastasering in meerdere organen. Deze patiënten hebben een zeer slechte prognose, maar kunnen baat hebben bij chemotherapie, vooral afhankelijk van de 'performance status'. Deze patiënten hebben meestal een korte voorgeschiedenis van niet-specifieke klachten zoals vermoeidheid en gewichtsafname. Daarnaast kunnen deze patiënten zich presenteren met klachten en symptomen die wijzen op hersen-, bot-, long- en levermetastasen.

De behandeling van patiënten niet behorend tot een behandelbare entiteit is palliatief van aard en afhankelijk van de 'performance status'. Bij patiënten met een goede 'performance status' (0-1) wordt systemische behandeling overwogen, bij voorkeur in studieverband. De behandeling is gericht op het orgaan waarin de primaire tumor het meest waarschijnlijk is gelokaliseerd. Indien hierin geen richting is te geven, wordt een uniform schema aanbevolen (voorkeur voor gemcitabine/cisplatinum op basis van internationale aanbevelingen). Behandeling binnen een multidisciplinair team is gewenst.

Bij patiënten met een slechte 'performance status' (≥ 2) wordt overwogen van therapie af te zien. Deze patiënten wordt alleen 'best supportive care' volgens de geldende richtlijnen gegeven.

Voor enkele specifieke primaire tumoren zijn moleculaire merkers bekend, die een voorspellende waarde hebben ten aanzien van therapiekeuze/respons. Therapeutisch kan vooral worden gedacht aan een steeds groter wordende groep van recent ontwikkelde 'small molecules', veelal intracellulair werkend (onder andere tyrosine- en serine/threoninekinaserepressoren) evenals monoklonale antilichamen aangrijpend op extracellulaire receptormoleculen (zoals



Figuur 1. Stroomdiagram behandeling.

Aanvullingen bij het stroomdiagram

- Bij lymfekliermetastasen in het hoofd-halsgebied kan monotherapie (halsklierdissectie of primaire radiotherapie) worden overwogen bij pN1- of cN1-tumoren zonder aanwijzingen voor extranodale groei. Chirurgische behandeling met een curatieve intentie ((gemodificeerd) radicale halsklierdissectie met meenemen van niveau I t/m V) is de behandeling van eerste keuze bij stadia N2-N3. Primaire radiotherapie kan een alternatief zijn. Adjuvante radiotherapie wordt gegeven volgens de geldende richtlijnen voor het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.
- Bij geïsoleerde lymfekliermetastasen in de lies wordt primair chirurgische behandeling met een curatieve intentie aanbevolen. Radiotherapie kan worden overwogen.
- Bij overige solitaire metastasen kan lokale behandeling worden overwogen. Hiermee kan vaak langdurige respons worden verkregen.
- Voor symptomatische behandeling kan lokale behandeling (chirurgie, radiotherapie, radiofrequente ablatie, embolisatie, stents) worden overwogen als onderdeel van de palliatieve behandeling.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De diagnostiek van patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor moet gericht zijn op het vinden van een 'behandelbare entiteit', zodat zij volgens de voor die tumor geldende richtlijnen kunnen worden behandeld.
2. Patiënten bij wie geen 'behandelbare entiteit' wordt gevonden, hebben een zeer slechte prognose.
3. Bij deze laatste groep patiënten kan systemische behandeling worden overwogen bij een goede 'performance status' (0-1). Bij patiënten met een slechte 'performance status' (≥ 2) kan worden overwogen te volstaan met 'best supportive care'.
4. Omdat de diagnose 'primaire tumor onbekend' veel extra onzekerheid bij de patiënt veroorzaakt, dient hieraan bij de begeleiding extra aandacht te worden gegeven. Ook moet voor de patiënt in ieder stadium van de ziekte duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is.

Her2-Neu en EGFR). Het lijkt aannemelijk dat dit ook toepasbaar is op de onbekende primaire tumor-groep. Hierover is echter nog geen literatuur voorhanden en geadviseerd wordt mogelijk therapierespons voorspellende moleculaire bepalingen niet routinematig uit te voeren.

Bij patiënten met metastasen van een onbekende primaire tumor dient men in de psychosociale begeleiding extra oog te hebben voor onzekerheid en onvoorspelbaarheid van de ziekte. Met name ook uitleg over het gebrek aan toegevoegde waarde van verder onderzoek is belangrijk. Het moet voor patiënten duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is in elk stadium van de ziekte. Dit kunnen gedurende het ziekteverloop meerdere personen zijn.

Conclusie

De richtlijn 'Primaire tumor onbekend' geeft aan dat de diagnostiek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor primair gericht moet zijn op het vinden van een 'behandelbare entiteit'. Patiënten die buiten deze groep vallen hebben over het algemeen een zeer slechte prognose, waarbij afhankelijke van de 'performance status' kan worden overwogen te volstaan met 'best supportive care'.

Analoog aan therapieën gericht op specifieke tumor-kenmerken bij bijvoorbeeld mamma- en longcarcinen zou er ook bij deze groep patiënten onderzoek moeten worden gedaan naar de aanwezigheid van behandelbare specifieke tumorkenmerken. Hoewel hierover nog vrijwel geen literatuur aanwezig is, lijkt dit de meest reële kans om de prognose bij deze groep patiënten te verbeteren.

Referenties

1. Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker. Te raadplegen via <http://cijfersoverkanker.nl>.
2. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002;38(3):409-13.
3. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. Primaire tumor onbekend. Evidence-based richtlijn. Te raadplegen via www.kwaliteitskoepel.nl.
4. National Institute of for Health and Care Excellence. Metastatic malignant disease of unknown primary origin: diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. Te raadplegen via <http://publications.nice.org.uk/metastatic-malignant-disease-of-unknown-primary-origin-cg104>.

Ontvangen 11 december 2012, geaccepteerd 28 februari 2013.