

# Samenvatting evidence-based richtlijn Primaire tumor onbekend (24-06-2012)

Deze samenvatting is een afgeleide van de richtlijn primaire tumor onbekend. Voor meer informatie en achtergronden over de ontwikkeling van de richtlijn gelieve de volledige richtlijn te raadplegen.

- [Nadere diagnostiek naar behandelbare entiteiten](#)
- [Behandlungsstrategie](#)
- [Behandeling van patiënten behorend tot behandelbare subgroepen](#)
- [Behandeling patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep](#)
- [Nazorg](#)
- [Organisatie van zorg/hoofdbehandelaarschap](#)
- [Follow-up](#)
- [Addendum pathologie: Bepalingen op bipten](#)

## 1. Inleiding

Patiënten die zich presenteren met een gemetastaseerde tumor van onbekende primaire origine behoren tot een zeer heterogene groep. In deze richtlijn wordt uitgegaan van patiënten met een cytologisch en/of histologisch bewezen metastase van een carcinoom. (inclusief neuro-endocrine carcinomen, gemetastaseerde kiemceltumoren die zich presenteren als carcinoommetastase en patiënten met paraneoplastische verschijnselen). Sarcomen, melanomen en lymfomen worden niet in deze richtlijn behandeld.

Bij de doelgroep patiënten is al initieel diagnostisch onderzoek uitgevoerd (anamnese, lichamelijk onderzoek, algemeen beeldvormend onderzoek en tractusgericht onderzoek op basis van klachten en symp-

tomen). Hiermee worden over het algemeen detecteerbare tumoren die primair afkomstig zijn uit colon, blaas, nieren, uterus (inclusief cervix), lever, oesofagus en maag uitgesloten. Dergelijke tumoren kunnen echter ook occult blijven.

Meestal zijn metastasen van onbekende herkomst echter afkomstig van een primaire tumor uit de (oro)farynx/larynx, long, mamma, ovarium, prostaat en pancreas en galwegen.

### Prognose

In 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.

### Epidemiologie

In 2008 is bij 2172 mensen de diagnose maligniteit met onbekende primaire tumor gesteld. Daarmee bezet deze entiteit de negende plaats in de lijst van meest voorkomende tumoren in Nederland. De man-vrouw verdeling in incidentie is ongeveer gelijk. Op jonge leeftijd komen maligniteiten met onbekende primaire tumor nauwelijks voor. Er is een duidelijke stijging waarneembaar vanaf de leeftijd van 60 jaar met een piek in de incidentie rond het 75<sup>e</sup> jaar.

## 2. Nadere diagnostiek naar behandelbare entiteiten

De patiënt met een onbekende primaire tumor kan zich op verschillende manieren klinisch presenteren. Het is onjuist om voor iedere patiënt dezelfde diagnostische strategie te volgen. In deze richtlijn wordt ervan uitgegaan dat in het initiële diagnostische traject geen primaire tumor is aangetoond. De aanbevelingen zijn afgeleid van de normale diagnostische procedures zoals deze worden uitgevoerd op zoek naar een primaire tumor in een specifiek orgaan en gaan uit van het principe dat de patiënt geen mogelijke behandelopties onthouden moet worden.

Qua behandelingstraject valt de richtlijn uiteen in 2 delen. Het eerste deel betreft het onderkennen van behandelbare entiteiten (bijvoorbeeld een vrouw met een geïsoleerde metastase in oksel waarbij geen primaire tumor wordt gevonden, te behandelen als mammacarcinoom). Dit betreft circa 20% van alle patiënten waarbij geen primaire tumor wordt aangetroffen, maar waarbij o.b.v. de lokalisatie of disseminatiepatroon een uitspraak gedaan kan worden over de mogelijke primaire lokalisatie. Deze patiënten kunnen behandeld worden als ware de primaire tumor bekend en hebben dan vaak een veel betere prognose dan de groep overige patiënten met een onbekende primaire tumor. De volgorde van de diagnostiek is erop gericht patiënten te identificeren die behoren tot [behandelbare subgroepen](#) en de patiënt in eerste instantie zo min mogelijk te belasten.

## Aanbeveling diagnostische strategie

De diagnostiek bij patiënten met een metastase van onbekende primaire herkomst is erop gericht behandelbare tumoren uit te sluiten en om te bepalen of patiënten ingedeeld kunnen worden in een van de behandelbare subgroepen zonder aantoonbare primaire tumor. **Behandelbare subgroepen** en het daarbij aanbevolen diagnostische traject staan vermeld in onderstaand schema, waarbij ervan uitgegaan wordt dat pathologie onderzoek van de metastase, inclusief immuunfenotypering, is verricht (zie [bijlage](#)):

### Uitsluiten van een primaire hoofd/hals tumor bij patiënten met een halslymfkliermetastase 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: neusholte 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 halslymfklier (i.c. een open biopt of een dikke-naaldbiopt) afgeraden. Een biopt dient pas te worden uitgevoerd na twee niet-conclusieve cytologische puncties. Indien noodzakelijk heeft een lymfklierexcisiebiopt de voorkeur boven een incisiebiopt.

### Uitsluiten van een primair longcarcinoom bij patiënten met een metastase van een hooggradig grootcellig neuroendocrien carcinoom

- CT thorax en abdomen en klachtengericht onderzoek

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

- Mammografie.
- Dynamische contrast-MRI van de mamma: overwegen indien bij standaard onderzoek 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 middels lichamelijk en beeldvormend onderzoek.

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

- Evt. prostaatbipten.

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

- Echo testes.
- Serologie: AFP en ( $\beta$ -)HCG.

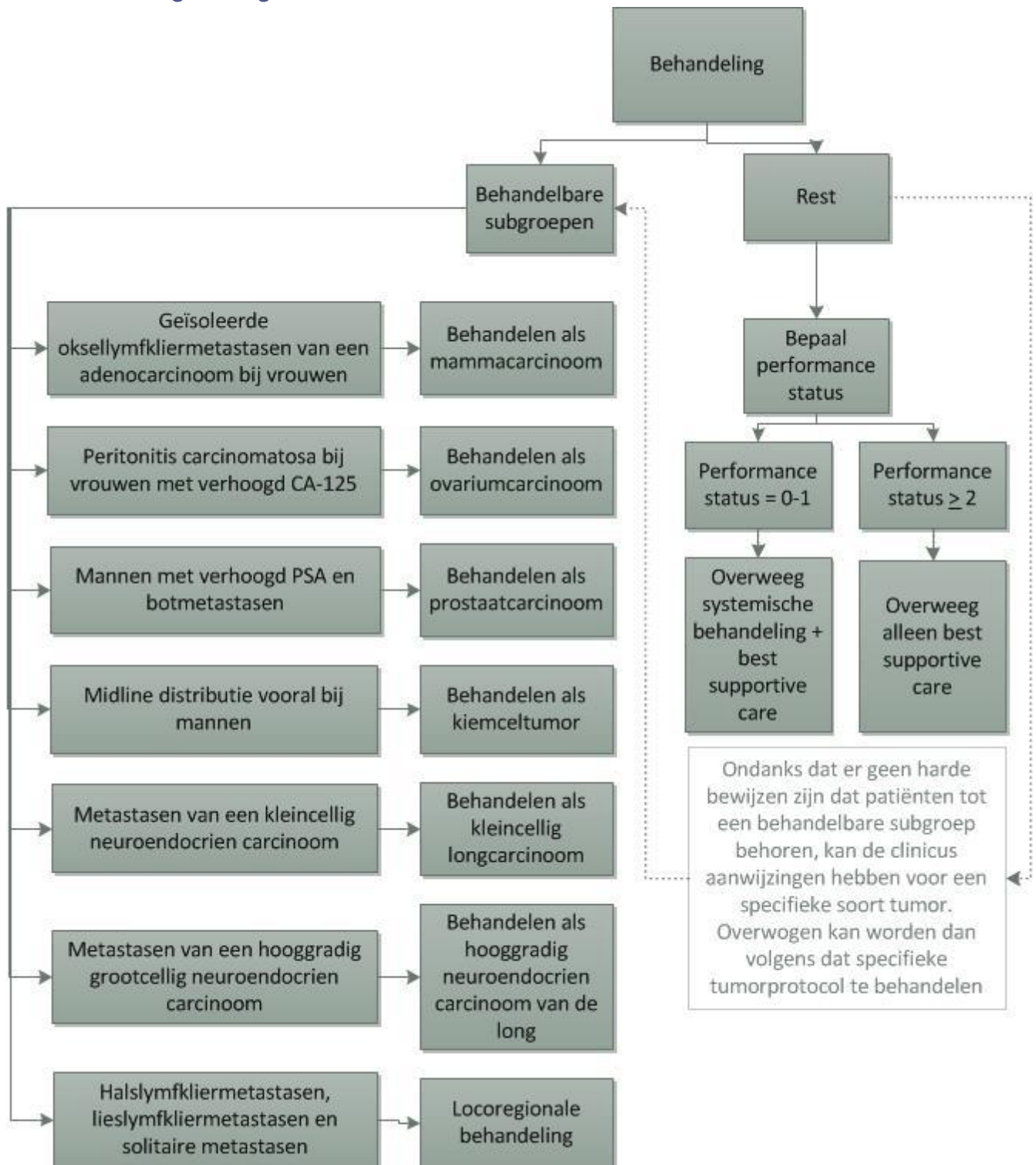
### Bij geïsoleerde metastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom

- Uitsluiten van een vulva- en een 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 immunfenotypering niet past bij een primair coloncarcinoom.

### 3. Behandelingsstrategie



#### 4. Behandeling van patiënten behorend tot behandelbare subgroepen

Subgroep	Behandeling
Geïsoleerde oksellymfkliermetastasen van een adenocarcinoom bij vrouwen	Als mammacarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Peritonitis carcinomatosa bij vrouwen met verhoogd CA-125	Als ovariumcarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Mannen met verhoogd PSA en botmetastasen	Als prostaatacarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Midline distributie van metastasen, vooral bij mannen	Als kiemceltumor ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Metastasen van een kleincellig (neuroendocrien) carcinoom	Behandelen als kleincellig longcarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Metastasen van een hooggradig grootcellig neuroendocrien carcinoom	Behandelen als hooggradig grootcellig neuroendocrien carcinoom van de long ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Halslymfkliermetastasen van vooral plaveiselcelcarcinoom	Hiervoor zijn geen richtlijnen voorhanden. Zie onderstaande aanbevelingen voor de behandeling van deze entiteiten
Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom	
Overige solitaire metastasen	

#### Aanbevelingen overige behandelbare entiteiten

##### Lymfkliermetastase in het hoofd/hals gebied

Voor een pN1 of cN1 zonder (radiologische aanwijzing voor) extranodale groei kan men monotherapie d.w.z. een vorm van halsklierdissectie ofwel primaire radiotherapie overwegen. Bij extranodale groei en stadia N2-N3 is combinatietherapie gerechtvaardigd. Chirurgische behandeling met een curatieve intentie, een (gemodificeerd) radicale halsklierdissectie met meenemen van level I t/m V, is de behandeling van eerste keuze bij stadia N2-N3. Primaire radiotherapie kan een alternatief zijn voor chirurgie, volgens de aanbevelingen voor de behandeling van lymfkliermetastasen in de richtlijn mondholte- en orofarynxcarcinoom.

Op basis van het aantal lymfkliermetastasen, de grootte van de klier, de aanwezigheid van kapsel doorbraak en de mate van radicaliteit, is adjuvante radiotherapie van de ipsilaterale en eventueel de contralaterale hals geïndiceerd, conform de richtlijnen voor het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Controverse bestaat er over de waarde van chemoirradiatie en electieve irradiatie van de faryngelae mucosa. Weliswaar is bij behandeling van het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, de waarde van adjuvante chemoirradiatie bij extranodale groei bewezen, maar in de beschikbare studies over onbekende primairen geeft toevoeging van platinumverbindingen wel toename van toxiciteit doch geen verbetering van regionale controle en/of survival.<sup>122, 124, 126</sup> Daarmee ontbreekt consensus over een aanbeveling de bestaande richtlijnen te volgen voor het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Op basis van HPV- of EBV-positiviteit van de tumor kan worden overwogen de orofarynx respectievelijk de nasofarynx electief mee te bestralen. Gezien de sensitiviteit van HPV-positieve tumoren kan in dat geval ook overwogen worden de hals middels primaire radiotherapie te behandelen. Bij EBV- en HPV-negatieve tumoren kan op indicatie electieve irradiatie van de uni- of bilaterale faryngeale mucosa worden overwogen.

##### Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies

Primair chirurgische behandeling met een curatieve intentie wordt aanbevolen. Radiotherapie kan worden overwogen.

##### Overige solitaire metastasen

Bij solitaire orgaanmetastasen kan lokale behandeling worden overwogen. Met chirurgie en/of radiotherapie kan vaak langdurige respons verkregen worden. Bij solitaire botmetastasen wordt in het algemeen primaire radiotherapie aanbevolen. Chirurgie kan in zeldzame gevallen een alternatief zijn. Bij bedreiging van vitale structuren (zoals myelum) dient chirurgie eerst overwogen te worden.

##### Symptoombehandeling

Voor symptomatische metastasen kan lokale behandeling (o.a. chirurgie, radiotherapie, radiofrequente ablatie, embolisatie, stents) worden overwogen als onderdeel van de palliatieve behandeling.

## 5. Behandeling patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep

Het 2<sup>e</sup> 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.

Binnen de groep met bewezen onbekende primaire tumor, niet behorend tot een behandelbare subgroep, zijn er twee prognostische groepen, gebaseerd op de performance status. Voor de behandeling is het belangrijk onderscheid te maken tussen patiënten met een goede performance status ( $< 1$ ) en met een slechte performance status ( $> 2$ ).

### Aanbevelingen

Overweeg systemische behandeling bij patiënten met een goede performance status ( $=0-1$ ).  
Overweeg in overleg met de patiënt om van therapie af te zien bij een slechte performance status ( $\geq 2$ ).  
Geadviseerd wordt chemotherapie bij voorkeur binnen studieverband te geven.  
Indien inclusie in een studie niet mogelijk is, bestaat de behandeling bij voorkeur uit een schema dat gericht is op het orgaan waarin de primaire tumor het meest waarschijnlijk is gelokaliseerd. Als er geen richting te geven is, is behandeling met een uniform schema te overwegen (gezien de internationale aanbevelingen geniet gemcitabine/cisplatinum hierin de voorkeur). Behandeling binnen een multidisciplinair team is wenselijk.  
Voor 'best supportive care' wordt verwezen naar de al [beschikbare richtlijnen](#) op Oncoline/Pallialine. Een punt van aandacht is hierbij het benoemen en onderkennen dat de primaire onbekende tumoren een aparte groep tumoren zijn; net als andere groepen tumoren. Goede palliatieve zorg is eveneens gebaseerd op een multidisciplinaire benadering.

## 6. Nazorg

Adequate voorlichting verdient bij deze groep patiënten extra aandacht. Met name is uitleg belangrijk waarom verder onderzoek geen toegevoegde waarde heeft.  
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.  
De voorlichting en begeleiding dient daarnaast ook gericht te zijn op de aan de specifieke tumorlocatie gerelateerde klachten en de uit te voeren behandeling.  
Voor het signaleren van distress bij kankerpatiënten wordt aanbevolen gebruik te maken van de [Lastmeter](#).

## 7. Organisatie van zorg/hoofdbehandelaarschap

Bij de behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor is goede samenwerking tussen de verschillende zorgverleners extra belangrijk. Over het algemeen is het de internist/oncoloog of longarts die het diagnostisch traject bepaalt. Patiënten die zich presenteren met een halslymfkliermetastase worden doorgaans primair gezien door een KNO-arts of kaakchirurg. De hoofdbehandelaar onderhoudt de contacten met consulenten en verwijzers, zoals de huisarts.

Op ieder moment van het diagnostische en therapeutisch traject moet het voor de patiënt en diens naasten duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is, wie het vaste aanspreekpunt is en wie de zorg coördineert. Dit aanspreekpunt kan echter verschillende professionals betreffen afhankelijk van het stadium van de ziekte.

## 8. Follow-up

Standaard herhaling van primaire diagnostiek wordt niet aanbevolen. Wel wordt in geval van mogelijk behandelbare klachten aanvullende diagnostiek aanbevolen.  
Voor patiënten die behandeld zijn binnen een behandelbare subgroep adviseert de werkgroep follow-up schema's van die specifieke primaire tumor te volgen.

## 9. Addendum pathologie: Bepalingen op biopten

### Markers voor identificatie van de primaire tumor

Bij het pathologie onderzoek van metastasen van een nog onbekende primaire tumor wordt afhankelijk van de klinische presentatie en afhankelijk van de morfologie nadere immuunfenotypering verricht om richting te geven bij het zoeken naar een primaire tumor. Al deze markers hebben echter een wisselende sensitiviteit en specificiteit, zodat over het algemeen niet met zekerheid een primaire tumor kan worden aangewezen.

**Tabel tumormarkers met een goede sensitiviteit en specificiteit.**

Entiteit	Marker	Opmerking
Halslymfkliermetastasen van plaveiselcelcarcinoom	P16	Voor HPV positieve plaveiselcelcarcinomen in hoofd-halsgebied (eventueel bevestigen met HPV PCR analyse)
	EBER	Voor EBV positieve nasofarynxcarcinomen (in situ hybridisatie)
Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies	P16 en WT1 en CA125	Voor HPV positieve genitale carcinomen en anus carcinomen (eventueel bevestigen met HPV PCR analyse) Voor sereuze ovariumcarcinomen
Peritonitis carcinomatosa bij vrouwen met verhoogd CA-125	WT1 en CA125	Voor sereuze ovariumcarcinomen (NB: WT1 kleurt ook mesothel aan)
Geïsoleerde oksellymfkliermetastasen van een adenocarcinoom bij vrouwen	ER/PR	Voor mammacarcinomen (NB: ook positief in endometrioid type endometriumcarcinomen)
	Her2Neu	Voor mammacarcinoom (circa 10% positief)
Mannen met verhoogd PSA en botmetastasen	PSA	Voor prostaatkanker
Midline distributie van metastasen, vooral bij mannen	AFP, CD30, B-HCG, PLAP, C-Kit, OCT3/4	Voor kiemceltumoren
Metastasen van een neuroendocrien carcinoom	TTF-1	Voor adenocarcinoom van de long (NB: ook positief in schildklier carcinoom)
	CD56, synaptofysine	Voor neuroendocriene carcinomen

### Aanbevelingen

Immunohistochemisch onderzoek wordt aanbevolen voor het aantonen dan wel uitsluiten van de specifieke behandelbare subgroepen.

Het immunohistochemische profiel van metastasen is vaak richtinggevend voor de lokalisatie en aard van de primaire tumor, maar dit profiel sluit vrijwel nooit met zekerheid een specifieke primaire tumor afkomstig van een andere locatie uit. Het wordt daarom aanbevolen de conclusie in het pathologieverslag van de metastase zo te formuleren dat een specifieke primaire tumor afkomstig van een andere locatie niet met zekerheid kan worden uitgesloten. Dit geldt in het bijzonder voor tumoren in de behandelbare subgroepen.

Geadviseerd wordt mogelijk therapie respons voorspellende moleculaire bepalingen uit te voeren in overleg met de behandelend arts.

Bij metastasen in het hoofd-hals gebied wordt geadviseerd de aanwezigheid van EBV (via EBER in situ hybridisatie) en HPV (middels p16 immunohistochemische detectie eventueel met bevestiging via HPV PCR) te bepalen wegens de gunstige prognostische waarde en de invloed op de keuze van de behandeling.