

5

10

Conceptrichtlijn Primaire Tumor Onbekend SET 2 behandeling, follow-up en organisatie van zorg

15

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie

20

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

25

Nederlandse Vereniging voor KNO-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie

30

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Integraag Kankercentrum Nederland

Missie Tumor Onbekend

Palliactief

35

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

40

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN

© 2025

5 Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
085-303 34 20
secretariaat@pathologie.nl

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

50

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina – Richtlijn Primaire Tumor Onbekend.....	5
	Verantwoording.....	6
5	Module 4. Behandeling bij definitieve PTO	28
	Module 5. Follow up	72
	Module 6. Voorlichting en communicatie	74
	Module 7 Organisatie van diagnostiek en zorg bij PTO	80

10

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • dr. P. (Petur) Snaebjornsson (vz.), patholoog, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVVP
- dr. M.L. (Marc) Ooft, patholoog, Rijnstate, Arnhem, NVVP
- dr. L.I. (Leonie) Kroeze, klinisch moleculair bioloog, Radboud UMC, Nijmegen, NVVP
- dr. D.G.J. (Debbie) Robbrecht, internist, Erasmus MC, Rotterdam, NIV/NVMO
- dr. A.J. (Yes) van de Wouw, internist, VieCuri Medisch Centrum, Venlo, NIV/NVMO
- 10 • dr. M.A. (Marieke) Vollebergh, internist, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NIV/NVMO
- prof. dr. A.J. (Anthonie) van der Wekken, longarts, UMCG, Groningen, NVALT
- dr. H. (Houke) Klomp, chirurg oncoloog, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVvH
- dr. A.M.J. (Anke) Kuijpers, chirurg, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVvH
- 15 • dr. Q. (Quirijn) Tummers, chirurg, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVvH
- dr. M. (Martin) Lacko, KNO-arts/hoofd-hals chirurg, MUMC, Maastricht, NVKNO
- dr. J. (Jessie) Westerhof, MDL-arts, UMCG, Groningen, NVMDL
- dr. M.C. (Maartje) van Rijk, nucleair geneeskundige, Radboud UMC, Nijmegen, NVNG
- W.A. (Warnyta) Minnaard, patiëntenvertegenwoordiger, Missie Tumor Onbekend
- 20 • F.C.M. (Francine) van der Heijden, patiëntenvertegenwoordiger, Missie Tumor Onbekend
- prof. dr. C.H.J. (Chris) Terhaard, radiotherapeut-oncoloog, UMCU, Utrecht, NVRO
- dr. D.M.H.J. (Deirdre) Hekkelman-ten Berge, radioloog, ADRZ, Goes, NVvR
- dr. A. (Alexander) de Graeff, internist-oncoloog/hospice-arts, UMCU, Utrecht, Palliatief
- C. (Christien) de Jong, GZ-psycholoog/psychotherapeut, Amsterdams Instituut voor Gezins- en Relatietherapie, Amsterdam, NVPO
- 25 • D. (Daphne) Rethmeier, oncologieverpleegkundige, Radboud UMC, Nijmegen, V&VN
- D. (Diane) van Biessen, verpleegkundig specialist, Erasmus MC, Rotterdam, V&VN
- dr. C. (Caroline) Loef, adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht

30 Klankbordgroep

- dr. E. (Esther) van Meerten, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam, NIV

Met ondersteuning van

- 35 • dr. C.M.W. (Charlotte) Gaasterland, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- drs. I. (Isabelle) Laseur, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. M. (Merel) Wassenaar, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. L. (Linda) Oostendorp, Senior Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 40 • dr. J. (Jana) Tuijelaars, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. J. (Jing) de Haan-Du, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Startpagina – Richtlijn Primaire Tumor Onbekend

Waar gaat deze richtlijn over?

5 Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een Primaire Tumor Onbekend (PTO). De eerste set modules van de richtlijn PTO gaat over de diagnostiek en is reeds ter commentaar aangeboden (december 2024). De set modules die nu ter commentaar wordt aangeboden gaat over de behandeling van patiënten met een PTO, follow-up en organisatie van zorg.

10 Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is van toepassing op alle patiënten met een voorlopig of definitief PTO, en omvat een beschrijving van de diagnostiek en behandeling die gedaan wordt.

Doelgroep

15 De richtlijn is bestemd voor alle professionals die in de tweede of derde lijn betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een PTO.

Voor patiënten

20 Bij PTO zijn er uitzaaiingen van kanker, maar is het niet duidelijk waar de kanker is ontstaan. En dus ook niet waar de uitzaaiingen vandaan komen. In deze richtlijn wordt beschreven hoe deze vorm van kanker wordt vastgesteld, en hoe het behandel- en begeleidingstraject eruit kan zien.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

25 Het initiatief voor de richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor KNO-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en
30 Oncologie, Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie, Missie Tumor Onbekend en Palliatief.

35

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

- 5 Autorisatiedatum: (datum)
Eerstvolgende beoordeling actualiteit (datum) (en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden).
- 10 Geautoriseerd door: (Vereniging 1), initiatiefnemer (Vereniging 2), etc. (alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd)
- 15 Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: (Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft)
Herbevestiging: (datum)
(onderbouwing waarom module niet herzien is)
- 20 Regiehouder(s): NVVP

Algemene gegevens

- De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).
- 25 De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

- 30 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een primaire tumor onbekend.

Belangenverklaringen

- 35 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
- 40

- Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 45

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaam heden	Persoonlijke Financiële Belangen	Persoonlijke Relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intell. belangen en reputatie	Overige belangen	Datum
Alexander de Graeff	Arts Academisch Hospice Demeter, De Bilt	Adviseur richtlijnen IKNL	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	14-07-2022
Anke Kuijpers	Chirurg, Antoni van Leeuwenhoek	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	24-11-2023
Anthonie van der Wekken	Longarts	geen	geen	geen	Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Roche, Takeda	Specialisten panel Patiënten vereniging 'Longkanker Nederland'	Adviesraden of lezingen gegeven gesponsord door bedrijven voor het UMCG: Agena, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Takeda	23-05-2022

<p>Antonie van der Wekken (aanvulling in 2024)</p>	<p>Longarts</p>	<p>geen</p>	<p>geen</p>	<p>geen</p>	<p>Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Roche, Takeda</p>	<p>Specialisten panel Patiëntenvereniging 'Longkanker Nederland'. Daarnaast specialist panel 'ROS1ders' en adviseur NFU en FMS.</p>	<p>Deelgenomen aan adviesraden of lezingen gegeven gesponsord door bedrijven voor het UMCG: Agena, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Takeda en Lilly.</p>	<p>6-03-2024</p>
<p>Caroline Loef (heeft de werkgroep in juli 2023 verlaten ivm een wisseling van baan)</p>	<p>IKNL - Onderzoeker/Adviseur - betaald</p>	<p>Kanker.nl - moderator - onbetaald Missie Tumor Onbekend - Lid Raad van Advies - onbetaald CUPP-NL - Ambt. Secretaris - onbetaald Brinkman & Loef - CEO, VOF in oprichting - onbetaald ten</p>	<p>Geen</p>	<p>nee</p>	<p>nee</p>	<p>geen belang</p>	<p>geen belang</p>	<p>24-05-2022</p>

		tijde van oprichting Ethical Hacker/Informatie Security Officer - DIVD - onbetaald						
Caroline Loef (aanvulling belangen in augustus 2022)	IKNL - Onderzoeker/Adviseur - betaald	Lid raad van Advies - Missie Tumor onbekend Moderator/vraag het de expert - Kanker.nl Co-founder/Ambt. Secretaris - CUPP-NL Deelnemer Data werkgroep - DI-CUP	geen, alle nevenfuncties zijn ook op vrijwillige basis	geen	geen	Uiteraard geeft dit voor alle deelnemers aan de richtlijnrevisie een zekere erkenning dan wel reputatie/positie of versterking daarvan in het werkveld. Dus dat geldt ook voor mijn persoon, tenminste wanneer de namen vermeldt worden. Zo niet, dan zal er geen belang zijn.	geen	4-08-2022
Chris Terhaard	Radiotherapeut-oncoloog, emeritus gastaanstelling bij afdeling radiotherapie UMC Utrecht	Voor ELEKTA beoordeling AI van OAR hoofdhals	Geen financieel voordeel	Geen	Geen deelname onderzoek	Geen	Geen	9-11-2022

Debbie Robbrecht	Medisch specialist (internist-oncoloog)	geen	Nee	Nee	Nee	Nee	<p>Hoofdonderzoeker van een landelijk ontwikkeld protocol voor dataverzameling rond patiënten met PTO. Dit kent tot nog toe geen financiering. Het doel is om van patiënten met PTO de gegevens te verzamelen ten aanzien van kliniek en eventueel WGS (DNA test), als ook kwaliteit van leven vragenlijsten. Dit protocol is nog niet uitgerold, maar verwachting is dat dit per september zal gebeuren. Dit</p>	13-05-2022
------------------	---	------	-----	-----	-----	-----	---	------------

							<p>is een samenwerking van NVMO, NVVP, IKNL en HMF.</p> <p>Betrokken als mede-onderzoeker bij protocol waarvoor grant aanvraag geschreven is en ingediend bij KWF: "[18]F-FAPI PET/CT to identify Carcinoma of hitherto Unknown Primary origin'. Studie loopt nog niet.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Deirdre Hekkelman-ten Berge	Radioloog, ADRZ, betaald	Arts onderzoeker longgeneeskunde, onbetaald	geen belangenverstrengelingen	Geen	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	13-07-2022
Diane van der Biessen (heeft de werkgroep in januari 2024 verlaten)	Verpleegkundig specialist, Center for Drug Development, Erasmus MC Kanker Instituut. Werkzaamheden: Standaard medische zorg en verpleegkundige zorg bij patiënten met vergevorderde kanker die deelnemen aan vroeg klinisch onderzoek. Betaald	Betaald: Examinator MANP, Hogeschool Leider, Master verpleegkunde. Werkzaamheden: beoordelen Master thesis verpleegkundigen in opleiding tot specialist. Onbetaald: Voorzitter Werkgroep Wetenschap V&VN oncologie/VS: stimuleren wetenschappelijk denken en toepassen bij verpleegkundig specialisten binnen de oncologie. Lid Scientific Advisory Board meeting KWF 'Improving	Geen	Geen	Geen Ik ben betrokken bij de uitvoer van medisch wetenschappelijk onderzoek binnen de afdeling Interne Oncologie van het Erasmus MC.	Geen	Geen	9-08-2022

		personalised treatment in oncology'.						
Francine van der Heijden	Zangeres/zangdoent Bestuurder, oprichter en vrijwilliger bij Missie Tumor Onbekend	Vertegenwoordiger patiëntenorganisatie Missie Tumor Onbekend	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	opdrachtgever, zonder financieel belang, van de e- learning Palliatieve zorg voor kankerpatiënten met een korte levensverwachting	Niet van toepassing	30-05-2022
Houke Klomp (heeft de werkgroep eind 2023 verlaten)	chirurg Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL)	lid raad van commissarissen Prinses Maxima Centrum vicevoorzitter raad van toezicht IJsselland Ziekenhuis	patent WO2010116003 A2, PCT/EP2010/054772, dit is ongerelateerd aan de richtlijn PTO	-	ja	-	-	8-07-2022
Jessie Westerhof	MDL-arts	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing. Ben wel MDL arts met oncologische interesse. Dus doe bijvoorbeeld diagnostiek / endo-echo bij pt met primaire onbekende tumor	Niet van toepassing	23-05-2022
Leonie Kroeze	Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) -	Geen	Geen	Geen persoonlijke relaties	Betrokken bij een KWF project als Principal Investigator. (Dit project heeft geen	Geen	Geen	31-05-2022

	Radboudumc Nijmegen. Verantwoordelijk voor moleculaire diagnostiek op weefsels, met name van tumoren (betaald)				raakvlakken met deze richtlijncommissie)			
Leonie Kroeze (aanvulling in juli 2022)	Klinisch moleculair bioloog in de pathologie - Radboudumc Nijmegen Werkzaamheden: DNA en RNA analyses op (met name) tumorweefsel	Geen	Geen	Geen	Ik heb zelf geen financiering binnengehaald afgelopen 3 jaar. Uiteraard ben ik zo af en toe wel betrokken bij projecten waarvoor externe financiering beschikbaar is (als onze afdeling gevraagd wordt de NGS analyses uit te voeren), echter sta ik niet als persoon genoemd op deze beursaanvragen.	Geen	Ik ben betrokken bij het opzetten van de zorgpad voor PTO patiënten binnen het Radboudumc.	22-07-2022

Maartje van Rijk	Nucleair Geneeskundige/Nucleair Radioloog te RadboudUMC	lid CKB NVNG (Commissie Kwaliteits Bewaking NVNG), onbetaald Docent Boerhaave Nascholing te Leiden, betaald (1 dag/jaar) Lid werkgroep diagnostiek BOOG (BORstkanker Onderzoek Groep), onbetaald	Pfizer aandelen (update 29-06-2022: heeft geen aandelen Pfizer meer)	Nee	Nee	Nee	Nee	28-04-2022
Marc Ooft	Patholoog	patholoog werkzaam in pathologie DNA locatie Rijnstate	Niet van belang	Ik werk in hetzelfde ziekenhuis met een oncoloog welke de DI CUP richtlijn geschreven heeft	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	15-06-2022
Marieke Vollebergh	internist-oncoloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Hoofdonderzoeker van een landelijk ontwikkeld protocol voor dataverzameling rond	16-05-2022

								<p>patiënten met PTO. Dit kent tot nog toe geen financiering. Het doel is om van patiënten met PTO de gegevens te verzamelen ten aanzien van kliniek en eventueel WGS (DNA test), als ook kwaliteit van leven vragenlijsten. Dit protocol is nog niet uitgerold, maar verwachting is dat dit per september zal gebeuren. Dit is een samenwerking van NVMO, NVVP, IKNL en HMF.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Martin Lacko	KNO-arts/hoofd-hals chirurg MUMC+ afd. KNO en hoofd-hals chirurgie Maastricht	geen	Geen	Nee	Nee	Geen	Geen	24-08-2022
--------------	--	------	------	-----	-----	------	------	------------

<p>Petur Snaebjornsson (voorzitter)</p>	<p>Patholoog in Antoni van Leeuwenhoek. Professor aan Universiteit van IJsland.</p>	<p>1) Bestuur Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) sinds 2018 (onbetaald). 2) Bestuur Cancer of unknown primary platform the Netherlands (CUPP-NL) sinds 2021 (onbetaald). 3) Bestuur Expertisegroep GE pathologie van NVVP sinds 2021 (onbetaald). 4) Ik geef les aan Hogeschool Leiden over uitsnijden sinds 2019 (betaald).</p>	<p>1) Op 1 oktober 2020: online Expert Input Forum, georganiseerd door MSD. Onderwerp: MSI-H colorectaalcarcinoom. Hiervoor betaling aan AVL. 2) Op 8 oktober 2020: deelname als expert aan nascholing Colorectaal Carcinoom (talkshow). Onderwerp: gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Georganiseerd door MEDtalks. Hiervoor betaling aan AVL. 3) Op 14 december 2020: Bayer, Vitrakvi EU consultancy. Hiervoor betaling aan AVL.</p>	<p>Geen.</p>	<p>Ik ben betrokken bij onderzoek i.h.k.v. colorectaalcarcinoom gefinancierd door KWF (CAIRO6, COLOPEC 1 en 2). Ik ben betrokken bij de DI-CUP protocol als patholoog in de datawerkgroep. De DI- CUP protocol is op dit moment niet extern gefinancierd. In AVL liep er zgn. WIDE studie sinds van ca. 2018 tot einde 2020. Het betrof een studie naar de haalbaarheid van whole genome sequencing (WGS) in de standaard zorg en klinische validatie van WGS (zie PMID: 33167975 voor gepubliceerde studieprotocol en studiedoeleinden). De studie was gefinancierd door ZonMw (Project Nr. 446002004) en Hartwig Medical</p>	<p>Geen.</p>	<p>Geen.</p>	<p>5- 05- 2022</p>
---	---	--	---	--------------	--	--------------	--------------	----------------------------

					<p>Foundation (HMF). Als een substudie werd ook onderzoek naar CUP/PTO verricht, d.w.z. naar de haalbaarheid van WGS om de primaire tumor/tumortype te detecteren. De substudie is afgelopen en de paper is in submission fase. In deze substudie was ik betrokken, zowel als patholoog in mijn dagelijkse werk (bij diagnostiek van CUP/PTO) als bij het onderzoek (data analyse, input naar HMF omtrent tumorclassificatie ter verbetering van WGS-algoritmen voor detectie van primaire tumor).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Petur Snaebjornsson (voorzitter) (aanvulling in 2024)</p>	<p>Patholoog in Antoni van Leeuwenhoek. Professor aan Universiteit van IJsland.</p>	<p>1) Bestuur Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) van 2018 tot oktober 2022 (onbetaald). 2) Bestuur Cancer of unknown primary platform the Netherlands (CUPP-NL) sinds 2021 (onbetaald). 3) Bestuur Expertisegroep GE pathologie van NVVP sinds 2021 (onbetaald). 4) Ik geef les aan Hogeschool Leiden over uitsnijden sinds 2019 (betaald). 5) World CUP Alliance advisory committee vanaf februari 2024 (onbetaald).</p>	<p>1) Op 1 oktober 2020: online Expert Input Forum, georganiseerd door MSD. Onderwerp: MSI-H colorectaalcarcinoom. Hiervoor betaling aan AVL. 2) Op 8 oktober 2020: deelname als expert aan nascholing Colorectaal Carcinoom (talkshow). Onderwerp: gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Georganiseerd door MEDtalks. Hiervoor betaling aan AVL. 3) Op 14 december 2020: Bayer, Vitrakvi EU consultancy. Hiervoor betaling aan AVL.</p>	<p>Geen.</p>	<p>Ik ben betrokken bij onderzoek i.h.k.v. colorectaalcarcinoom gefinancierd door KWF (CAIRO6, COLOPEC 1 en 2). Ik ben betrokken bij de DI-CUP protocol als patholoog in de datawerkgroep. De DI-CUP protocol is op dit moment niet extern gefinancierd. In AVL liep er zgn. WIDE studie sinds van ca. 2018 tot einde 2020. Het betrof een studie naar de haalbaarheid van whole genome sequencing (WGS) in de standaard zorg en klinische validatie van WGS (zie PMID: 33167975 voor gepubliceerde studieprotocol en studiedoelinden). De studie was gefinancierd door ZonMw (Project Nr. 446002004) en Hartwig Medical</p>	<p>Geen.</p>	<p>Aanvulling 2024: Ik ben een hoofdonderzoeker van een project waarbij de doel is om de WGS predictie tool van HMF (CUPPA) te verbeteren. De hypothese is dat met verfijning van de tumorclassificatie in het referentiedataset van de CUPPA tool het mogelijk wordt om tumoren van onbekende origine beter te classificeren. Het is dus de bedoeling om alle casustiek in AVL en zo mogelijk in</p>	<p>5-03-2024</p>
--	---	---	---	--------------	--	--------------	---	------------------

				<p>Foundation (HMF). Als een substudie werd ook onderzoek naar CUP/PTO verricht, d.w.z. naar de haalbaarheid van WGS om de primaire tumor/tumortype te detecteren. De substudie is afgelopen en de paper is in submission fase. In deze substudie was ik betrokken, zowel als patholoog in mijn dagelijkse werk (bij diagnostiek van CUP/PTO) als bij het onderzoek (data analyse, input naar HMF omtrent tumorclassificatie ter verbetering van WGS-algoritmen voor detectie van primaire tumor).</p>	<p>externe zkh, waar WGS bij HMF is verricht, te doornemen en de registratie van tumortype/origine op orde te brengen. Dit project kent tot nu toe geen financiering. Ik ben ook betrokken als mede-onderzoeker van het genomische landscape van PTO (dit onderzoek wordt in EMC verricht).</p>
--	--	--	--	--	---

Quirijn Tummers (vervanger van Anke Kuijpers tijdens haar zwangerschaps verlof)	Chirurg Antoni van Leeuwenhoek - Nederlands Kanker Instituut	Geen	Geen	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	13-06-2024
Warnyta Minnaard	Investment manager bij Noaber Ventures (betaalde baan in venture capital met focus op digital health/preventie)	Bestuurder, oprichter en vrijwilliger bij Missie Tumor Onbekend (patiëntenorganisatie)	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	8-05-2022
Warnyta Minnaard (aanvulling in maart 2024)	Project manager bij het Nederlands Kanker Collectief op de uitgelichte doelen zeldzame kanker en rookpreventie van de Nederlandse Kanker Agenda (parttime betaalde baan)	- Bestuurder, oprichter en vrijwilliger bij Missie Tumor Onbekend - Oprichter en vrijwilliger bij World CUP Alliance (internationale alliantie van PTO-patiëntenorganisaties) - Onbezoldigd lid bestuurd CUPP-NL	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	- Lid van de Data Access Board van Hartwig Medical Foundation (op persoonlijke titel) - Lid van de PAR (Patiënten Advies Raad) van Pfizer Nederland (namens Missie Tumor Onbekend)	5-03-2024

							-- Lid van de Toetsingscommissie bij FarmInform (op persoonlijke titel)	
Yes van de Wouw	Internist-oncoloog in Viecuri Medisch Centrum Noord-Limburg. Werkzaam binnen stafmaatschap	Onbezoldigd lid bestuur CUPPNL	Geen	Geen	Geen	Nvt	Nvt	14-10-2023
Yes van de Wouw (aanvulling in maart 2024)	Gepensioneerd Internist-oncoloog in Viecuri Medisch Centrum Noord-Limburg. Wel nog werkzaam binnen stafmaatschap als arts-onderzoeker	Onbezoldigd lid bestuur CUPPNL	Geen	Geen	Geen	Nvt	Nvt	5-03-2024

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van de afgevaardigde patiëntenorganisatie Missie Tumor Onbekend in de werkgroep. De afgevaardigde heeft meebeslist bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Missie Tumor Onbekend en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

10 Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnen-database).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er geen substantiële financiële gevolgen zijn voor deze richtlijn, gezien het aantal patiënten kleiner is dan 5000 per jaar.

20 Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met PTO. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijn PTO op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de deelnemende WV-en, de V&VN en de patiëntorganisatie Missie Tumor Onbekend.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werden de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE

Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

5 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-
10 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling
15 zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of
20 conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.
25

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het
30 verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.
35

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de
40 conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en

(patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geacordeerd.

Literatuur

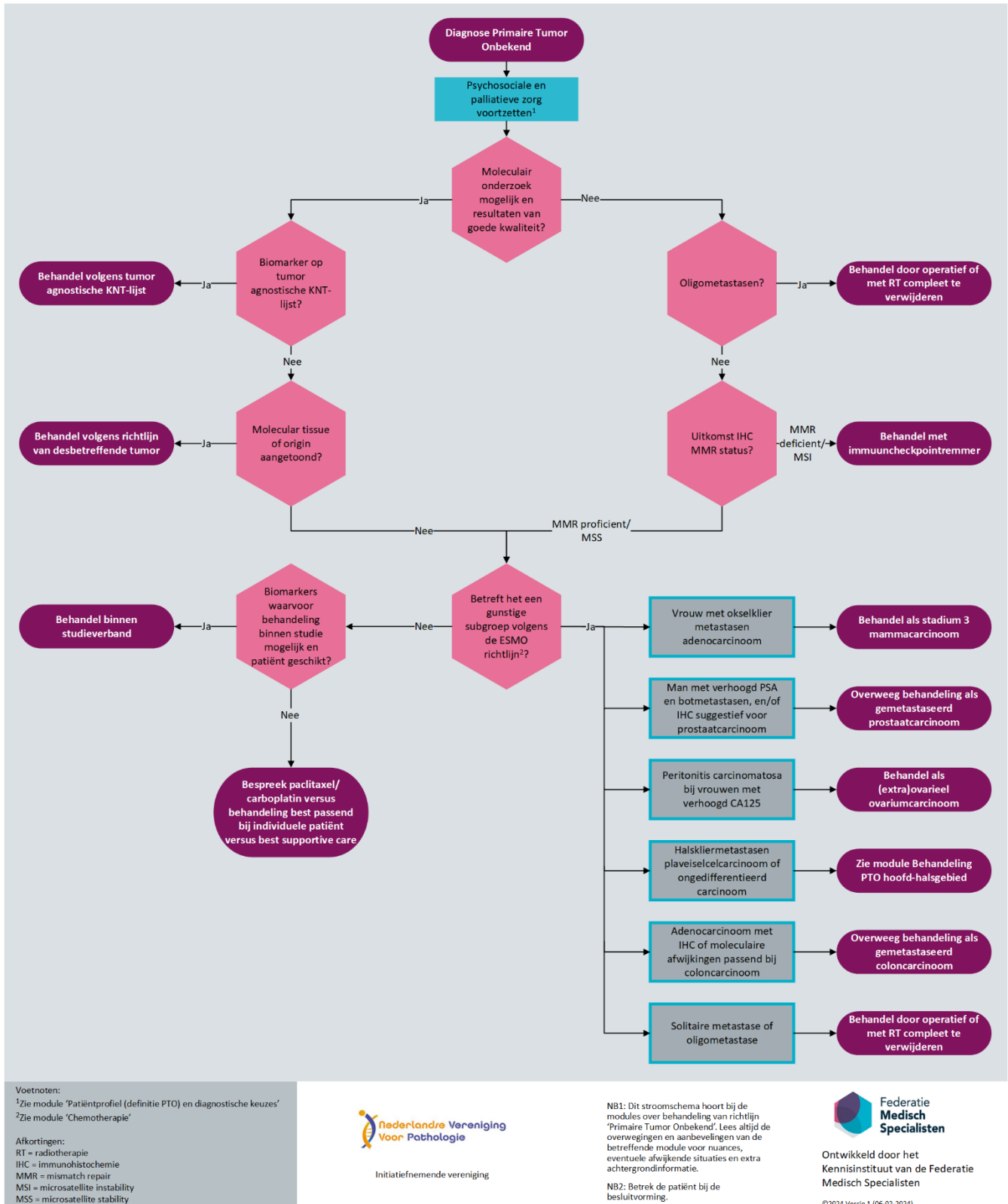
- 5 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- 10 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 15 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 20 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 25 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 30 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- 35 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 40 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

45

Module 4. Behandeling bij definitieve PTO

Een samenvatting van module 4 en bijbehorende submodules is te zien in onderstaand stroomschema.

5



Figuur 1. Stroomschema behandeling Primaire Tumor Onbekend

Module 4.1 Psychosociale begeleiding en palliatieve zorg

Uitgangsvraag

5 Hoe worden psychosociale begeleiding en palliatieve zorg vorm gegeven bij patiënten met primaire tumor onbekend (PTO), vanaf het eerste consult tot het moment van overlijden?

Introduction

10 The prognosis of patients with carcinoma of unknown primary site (CUP) is uncertain. For some patients (in particular those of the favorable subgroups including breast-like, ovarian-like and head and neck-like subgroups) cure may be possible, but the great majority of patients with CUP will die of their disease. Half of the patients with CUP dies within 2 months and one-year survival is 16%. Long-term survival is less than 5%.

15 Thus, for almost all patients palliative care is indicated. Palliative care is defined as ‘an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness and frailty, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual’ (IKNL/Palliactief, 2017).

Palliative care:

- 20 • provides relief from pain and other distressing symptoms;
- affirms life and regards dying as a normal process;
- integrates the psychological and spiritual aspects of patient care;
- offers a support system to help patients live as actively as possible until death;
- offers a support system to help the family cope during the patient’s illness and in their own bereavement;
- 25 • uses a team approach to address the needs of patients and their families, including bereavement counselling, if indicated;
- will enhance quality of life, and may also positively influence the course of illness;
- is applicable early in the course of illness, in conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy or radiation therapy, and includes those
- 30 investigations needed to better understand and manage distressing clinical complications.

Randomized studies (Haun, 2017; Huo, 2022; Temel, 2010; Temel, 2017) show that early palliative care may lead to:

- 35 • better symptom control;
- less anxiety and depression;
- better quality of life;
- greater satisfaction with treatment;
- less visits to emergency care departments, less invasive procedures, less deaths in
- 40 hospital, less health care use and costs;
- earlier discontinuation of treatment;
- longer survival.

45 For more information about palliative care, see the ‘Kwaliteitskader Palliatieve Zorg Nederland’ (IKNL/Palliactief, 2017), the guideline ‘Algemene principes van palliatieve zorg’ on Palliaweb and the paper in the Dutch Journal of Medicine [NTVG] about palliative care (De Graeff, 2023).

Summary of literature

50 No systematic search was performed.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Palliatieve zorg is gericht op klachten en problemen op alle gebieden: lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel/existentieel (De Graeff, 2023; IKNL/Palliactief, 2017). Psychosociale begeleiding wordt gezien als een onderdeel van palliatieve zorg en niet apart besproken.

5 Vanzelfsprekend is psychosociale begeleiding ook aangewezen als er een in opzet curatief traject wordt ingezet. Dat geldt hoofdzakelijk voor een aantal gunstige subgroepen van definitief PTO (o.a. breast-like, ovary-like en head and neck-like).

10 Zoals aangegeven in module [2. Patiëntprofiel \(definitie PTO\) en diagnostische keuzes \(LINK\)](#) wordt palliatieve zorg bij patiënten met PTO ingezet vanaf het eerste consult, al dan niet naast het inzetten van verdere diagnostiek. Er kan dan sprake zijn van een tweesporenbeleid: enerzijds wordt ingezet op diagnostiek en behandeling, anderzijds wordt aandacht besteed aan klachten en problemen en reeds rekening gehouden met een beperkt levensperspectief. Zoals aangegeven in de definitie van palliatieve zorg, strekt palliatieve zorg zich ook uit tot de naasten.

15 Er is weinig literatuur over palliatieve zorg bij PTO. In de ESMO-richtlijn wordt hier geen aandacht aan besteed. Het onderstaande is grotendeels gebaseerd op de ervaring en de mening van de werkgroep.

20 Palliatieve systemische therapie of radiotherapie kunnen worden ingezet om klachten te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren (ziektegerichte palliatie) ([LINK module 4.2.2](#)). Ziektegerichte palliatie wordt altijd gecombineerd met symptoomgerichte palliatie. Anderzijds kan in samenspraak met de patiënt ook gekozen worden voor uitsluitend symptoomgerichte palliatie. Hiervoor wordt ook wel de term ‘best supportive care’ gebruikt.

25 Het is belangrijk om in overleg met de patiënt en de huisarts af te spreken wie de palliatieve zorg levert. Dit kan wijzigen in het verloop van de ziekte, zeker als een eventuele palliatieve systemische therapie gestaakt wordt en de toestand van de patiënt achteruitgaat. 30 Terugverwijzing van de patiënt naar de huisarts kan dan aangewezen zijn.

Het is van belang om in deze situatie de relatie van de patiënt en diens naasten met de huisarts te bespreken. Patiënten kunnen tot dan toe een beperkt contact hebben gehad met de huisarts of er kan sprake zijn van een verstoring van de relatie door (vermeende) delay 35 problematiek. Als de relatie nog niet op gang is gekomen of is verstoord, is het zaak om de patiënt en diens naasten aan te moedigen om deze relatie op te bouwen, dan wel te herstellen. Daartoe kan worden geëxploreerd wat de patiënt nodig heeft en zelf kan bijdragen om deze relatie op te bouwen.

40 Patiënten met PTO hebben meer behoefte aan psychosociale ondersteuning dan patiënten waarbij de primaire tumor bekend is (Wagland, 2017). Bij het in kaart brengen van klachten en problemen op lichamelijk, psychosociaal en spiritueel/existentieel gebied kan gebruikgemaakt worden van de Lastmeter. Zie hiervoor de [richtlijn Detecteren behoefte palliatieve zorg](#).

45 Bij de diagnose PTO ervaren veel patiënten en hun naasten een hoge mate van onzekerheid (Boyland, 2008; Guccione, 2022; Richardson, 2015). Dat heeft enerzijds te maken met de afwezigheid van een primaire tumor (hetgeen voor veel patiënten moeilijk te begrijpen en te accepteren is) en anderzijds met de zeer onzekere (en vaak korte) levensverwachting. Onderzoek laat zien dat psychisch lijden, angst en depressieve klachten relatief vaak 50 voorkomen bij patiënten met PTO (Hyphantis, 2013; Richardson, 2015; Wolyniec, 2022).

Gezien de hoge mate van angst en onzekerheid is angstmanagement bij deze patiëntengroep een aandachtspunt. De professional kan angst en onzekerheid benoemen en erkennen dat dit een begrijpelijke, bij de situatie passende reactie is. Tevens kan worden besproken wat in het omgaan met deze onzekerheid helpend kan zijn in het contact met de medisch behandelaar.

5

Voor de verdere behandeling van klachten en problemen op lichamelijk, psychosociaal en spiritueel/existentieel gebied wordt verwezen naar de richtlijnen palliatieve zorg en naar het boek 'Psychologische patiëntenzorg in de oncologie – handboek voor professionals' (Duijts, 2022). Voor begeleiding op spiritueel/existentieel gebied wordt verwezen naar de richtlijn 'Zingeving en spiritualiteit in de palliatieve fase'. Verdere informatie en hulpbronnen zijn te vinden op Palliaweb . Ook kan gebruik worden gemaakt van de e-learning 'palliatieve zorg voor kankerpatiënten met een korte levensverwachting'.

10

15 Als de behandeling palliatief is, worden pro-actieve zorgplanningsgesprekken gevoerd. Zie hierover meer in **module 6 Voorlichting en communicatie (link naar module)**.

20 Zo nodig kan advies worden gevraagd van een deskundige, bijv. een verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige, psycholoog, psychiater, geestelijk verzorger, interculturele zorgconsulent of consulent palliatieve zorg van een intra- of transmuraal of regionaal palliatief team.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Het kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland (IKNL/Palliactief 2017) geeft het volgende aan:

- 25
- Ieder mens is uniek. Zorg wordt geboden met respect voor de autonomie van de patiënt en wordt afgestemd op de eigenheid en de kwaliteit van leven, zoals elk mens deze voor zichzelf definieert of ervaart. Zorg kan alleen geboden worden wanneer de patiënt en naasten bereid zijn deze te accepteren.
 - De zorgverlener gaat met de patiënt en diens naasten een relatie aan gebaseerd op wederzijds respect, integriteit en waardigheid. De omgeving waarin zorg wordt geboden is dusdanig ingericht dat de patiënt zich veilig, gezien en gehoord voelt.
 - De zorg wordt afgestemd op de (inter)persoonlijke, culturele en levensbeschouwelijke waarden, normen, wensen en behoeften rondom leven, ziek zijn en sterven van de patiënt en diens naasten.
 - De patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger heeft regie over zijn zorg en bepaalt hoe en welke naasten en zorgverleners daarbij betrokken zijn. De zorg en aandacht is liefdevol en steeds gericht op zowel de patiënt als diens naasten.
- 30
- 35

Kosten (middelenbeslag)

40 Er zijn geen data over de kosteneffectiviteit van palliatieve zorg bij patiënten met PTO. Er zijn studies bij patiënten met kanker die suggereren dat het vroeg inzetten van palliatieve zorg kostenbesparend is (Cartoni, 2021; Lowery, 2013). Dit heeft mogelijk te maken met tijdig staken van systemische behandeling en minder bezoeken aan de SEH.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

45 Palliatieve zorg wordt geleverd door zorgverleners (van diverse disciplines) waar de patiënt onder behandeling is. Iedere betrokken zorgverlener wordt geacht basale kennis en vaardigheden te hebben op het gebied van palliatieve zorg. Wanneer de deskundigheid te kort schiet en/of sprake is van complexe problematiek kan advies worden gevraagd of worden doorverwezen. Palliatieve zorg in Nederland is dusdanig ontwikkeld dat iedere patiënt de juiste zorg op de juiste plaats moet kunnen krijgen.

50

Aanbevelingen

- Zet psychosociale/palliatieve zorg in vanaf het eerste consult (al dan niet naast het inzetten van diagnostiek). Besteed daarbij ook aandacht aan de naasten.
Psychosociale/palliatieve zorg omvat het volgende:
 - Besteed aandacht aan klachten en problemen op alle gebieden: lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel/existentieel.
 - Wees bewust van gevoelens van onzekerheid, angst en depressieve klachten. Bespreek met patiënt en diens naasten hun hoop en vrees. Erken gevoelens van onzekerheid en angst en wanhoop. Vraag daarnaast naar hoop: wat is voor hen belangrijk in de komende tijd?
 - Overweeg het gebruik van de Lastmeter om lichamelijke en psychosociale klachten en problemen te inventariseren.
 - Stem de zorg af op de (inter)persoonlijke, culturele en levensbeschouwelijke waarden, normen, wensen en behoeften rondom leven, ziek zijn en sterven van de patiënt en diens naasten.
 - Indien van toepassing: ga tijdig het gesprek aan over proactieve zorgplanning. Zie daarvoor de desbetreffende richtlijn.
- Raadpleeg zo nodig de richtlijnen palliatieve zorg en het boek 'Psychologische patiëntenzorg in de oncologie – handboek voor professionals'. Raadpleeg zo nodig Palliaweb voor informatie en hulpbronnen.
- Stem af met de patiënt en de huisarts wie de palliatieve zorg levert. Stel dit bij in de loop van de tijd als daar aanleiding voor is, bijv. bij staken van palliatieve systemische therapie en/of bij achteruit gaan van de toestand van de patiënt. Bespreek met de patiënt hoe de relatie met de huisarts is en moedig aan om deze zo nodig te versterken.
- Overweeg een deskundige te raadplegen, bijv. een verpleegkundig specialist/gespecialiseerde verpleegkundige, psycholoog, psychiater, geestelijk verzorger, interculturele zorgconsulent of een consulent van een palliatief team.

Literatuur

- 5 Boyland L, Davis C. Patients' experiences of carcinoma of unknown primary site: dealing with uncertainty. *Palliat Med.* 2008 Mar;22(2):177-83. doi: 10.1177/0269216307085341. PMID: 18372382.
- 10 Cartoni C, Breccia M, Giesinger JM, Baldacci E, Carmosino I, Annechini G, Palumbo G, Armiento D, Niscola P, Tendias A, Brunetti GA, Minotti C, Marini MG, Reale L, Martone N, Martelli M, Efficace F. Early Palliative Home Care versus Hospital Care for Patients with Hematologic Malignancies: A Cost-Effectiveness Study. *J Palliat Med.* 2021 Jun;24(6):887-893. doi: 10.1089/jpm.2020.0396. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33270529.
- de Graeff A, Ausems MJE. Meer aandacht voor palliatieve zorg [More focus on palliative care]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023 Nov 22;167:D7809. Dutch. PMID: 37994722.
- 15 Duijts S, Sanderman R, Schroevers M, Vos T (red). *Psychologische patiëntenzorg in de oncologie – handboek voor professionals*. Assen: Koninklijke Van Gorcum, 2022.
- Guccione L, Fisher K, Mileskin L, Tothill R, Bowtell D, Quinn S, DeFazio A, Karapetis CS, Wilcken N, Singh M, Steer C, Gao B, Warren M, Collins IM, Karanth N, Bryant C, Schofield P. Uncertainty and the unmet informational needs of patients with cancer of unknown primary (CUP): a cross-sectional multi-site study. *Support Care Cancer.* 2022 Oct;30(10):8217-8229. doi: 10.1007/s00520-022-07228-7. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35804177; PMCID: PMC9512714.
- 20 Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, Hartmann M. Early

- palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 12;6(6):CD011129. doi: 10.1002/14651858.CD011129.pub2. PMID: 28603881; PMCID: PMC6481832.
- 5 Huo B, Song Y, Chang L, Tan B. Effects of early palliative care on patients with incurable cancer: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Nov;31(6):e13620. doi: 10.1111/ecc.13620. Epub 2022 May 25. PMID: 35612356.
- Hyphantis T, Papadimitriou I, Petrakis D, Fountzilas G, Repana D, Assimakopoulos K, Carvalho AF, Pavlidis N. Psychiatric manifestations, personality traits and health-related quality of life in cancer of unknown primary site. *Psychooncology*. 2013 Sep;22(9):2009-15. doi: 10.1002/pon.3244. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359412.
- 10 IKNL/Palliactief. *Kwaliteitskader palliatieve zorg in Nederland, 2017*.
<https://palliaweb.nl/zorgpraktijk/kwaliteitskader-palliatieve-zorg-nederland>
- Lowery WJ, Lowery AW, Barnett JC, Lopez-Acevedo M, Lee PS, Secord AA, Havrilesky L. Cost-effectiveness of early palliative care intervention in recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):426-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.011. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23769759.
- 15 Platform Palliatieve Zorg Richtlijnen (PAZORI). *Richtlijn Algemene principes van palliatieve zorg, 2017*.
<https://palliaweb.nl/getmedia/1eb2e72a-6a42-4a87-b132-d5d46462be43/9111-Algemene-principes-palliatieve-zorg-20231124100312.pdf>
- 20 Richardson A, Wagland R, Foster R, Symons J, Davis C, Boyland L, Foster C, Addington-Hall J. Uncertainty and anxiety in the cancer of unknown primary patient journey: a multiperspective qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2015 Dec;5(4):366-72. doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000482. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24644189.
- 25 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733-42. doi: 10.1056/NEJMoa1000678. PMID: 20818875.
- 30 Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, Kamdar M, Jacobsen J, Chittenden EH, Rinaldi SP, Gallagher ER, Eusebio JR, Li Z, Muzikansky A, Ryan DP. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):834-841. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5046. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28029308; PMCID: PMC5455686.
- 35 Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e017881. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017881. PMID: 28963312; PMCID: PMC5623509.
- 40 Wolyniec K, Sharp J, Fisher K, Tohill RW, Bowtell D, Mileskin L, Schofield P. Psychological distress, understanding of cancer and illness uncertainty in patients with Cancer of Unknown Primary. *Psychooncology*. 2022 Nov;31(11):1869-1876. doi: 10.1002/pon.5990. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35765251; PMCID: PMC9796856.
- 45

Module 4.2 Behandeling (uitgezonderd geïsoleerde halskliermetastasen)

Introductie

5 Als patiënten met bevestigde primaire tumor onbekend (PTO) behandeld willen worden, en als hun conditie dit toelaat, dan kunnen zij locoregionaal worden behandeld (i.e. chirurgie en/of radiotherapie) en/of met systemische therapie (i.e. chemotherapie, doelgerichte therapie en/of behandeling met immuuncheckpointremmers). De behandeling kan afhangen van de lokalisatie en indeling (gunstig of ongunstig subtype) en het moleculaire profiel/targets.

10

In deze reeks modules zullen de rol van chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, gerichte therapie en immunotherapie worden besproken.

15 *Module 4.2.1 Locoregionale behandeling: radiotherapie en chirurgie*

Uitgangsvraag Wat is de plaats van chirurgie en radiotherapie in de behandeling van patiënten met definitieve primaire tumor onbekend (PTO)?

20 Introduction (English)

There are several recommendations in the literature on locoregional therapy for patients with cancer of unknown primary (CUP) with certain clinical presentations, i.e. limited lymph node metastases and solitary metastases. In recent years, little has changed in the treatment of isolated lymph node metastases and symptom treatment for CUP patients. However, in 25 patients with oligometastases of unknown primary, which are not limited to the lymph nodes, there are new developments since the Dutch CUP guideline published in 2012. The value of locoregional treatment compared to systemic treatment or no treatment will be addressed, and what type of locoregional treatment is preferable and can be recommended.

30

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What are the advantages or disadvantages of locoregional treatment compared to systematic treatment or no treatment in patients with a confirmed CUP that includes oligometastases 35 not limited to the lymph nodes?

Table 1. PICO

Patients	Patients with CUP outside the head and neck area (with oligometastases not limited to the lymph nodes).
Intervention	Locoregional treatment: surgery and/or (stereotactic) radiotherapy.
Control	Different types of locoregional treatment or systematic treatment (including immunotherapy, TKIs) or no treatment.
Outcomes	Event-free survival, disease free survival, overall survival, adverse effects, quality of life, local control.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies. Studies from June 2010 onwards.

Relevant outcome measures

The guideline panel considered event-free survival, disease free survival, overall survival, or adverse effects as a *critical* outcome measure for decision making; and quality of life or local control as an *important* outcome measure for decision making.

5

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 28th, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 203 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 15
- Randomized controlled trials, systematic review and/or meta-analysis or observational studies.
 - Included patients with CUP outside the head and neck area (oligometastases not limited to lymph nodes).
 - Described locoregional treatment; surgery and/or (stereotactic) radiotherapy.
- 20
- Described Systematic treatment, no treatment, (placebo) or different types of locoregional treatment.
 - Described at least one of the outcome measures as described in the PICO.

24 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 24 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen').

25

Summary of literature

Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

30 Results

No results are presented as there were no studies included in the analysis of the literature.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates*		Certainty of evidence (GRADE)	Conclusions
		Locoregional treatment	Systemic or No treatment		
Event free / disease free survival (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of locoregional therapy on event free survival when compared to systematic treatment or no treatment in patients with CUP outside the head and neck (oligometastases not limited to lymph nodes)
Overall survival (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of locoregional therapy on overall survival when compared to systematic treatment or no treatment in patients with CUP outside the head and neck (oligometastases not limited to lymph nodes)
Adverse effects (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of locoregional therapy adverse effects when compared to systematic treatment or no treatment in patients with CUP outside the head and neck (oligometastases not limited to lymph nodes)
Quality of life	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of locoregional therapy on quality of life when compared to systematic

(important)					treatment or no treatment in patients with CUP outside the head and neck (oligometastases not limited to lymph nodes)
Local control (important)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of locoregional therapy on local control when compared to systematic treatment or no treatment in patients with CUP outside the head and neck (oligometastases not limited to lymph nodes)

Summary of Findings

Table 1: summary of findings including GRADE

5 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

10 Het doel van deze uitgangsvraag was te achterhalen wat de waarde is van locoregionale behandeling (chirurgie en/of (stereotactische) radiotherapie) in de behandeling van patiënten met een definitieve PTO. Over geen van de uitkomstmaten (event-free/disease-free survival, overall survival, bijwerkingen, kwaliteit van leven, lokale controle) kon op basis van de literatuur uitspraken worden gedaan, wegens gebrek aan evidentie. Hier liggen duidelijke kennislacunes. De overall bewijskracht voor deze uitkomstvraag komt daarmee uit op zeer laag.

15 De keuze voor een vorm van lokale en/of regionale behandeling is afhankelijk van de intentie van die behandeling, curatief versus palliatief. Wanneer een PTO als gelokaliseerd wordt beschouwd, dan kan lokale behandeling resulteren in langdurige ziektevrije intervallen, en een verbetering van de prognose geven (Losa, 2022).

20 Daarnaast worden er in de literatuur enkele PTO-manifestaties geschaard onder 'favourable', oftewel de gunstige subgroep van PTO (Krämer, 2023). De behandeling kan hierbij van opzet curatief zijn. Daarbij kan (naast systemische therapie) locoregionale behandeling een (belangrijke) rol spelen.

Onder gunstige subgroepen van PTO vallen:

- 25 - Vrouwen met axillaire metastasen van PTO ('breast-like' subgroep);
- Vrouwen met peritoneale metastasen van sereus papillair adenocarcinoom van onbekende origine ('ovary-like' subgroep);
- Patiënten met een solitaire of oligometastatische ziekte die geschikt is voor lokale ablatieve behandeling.

30 Lymfkliermetastase(n) van een breast-like carcinoom van onbekende origine beperkt tot de axilla ('breast-like' gunstige subgroep)

35 De werkgroep adviseert conform de ESMO-richtlijn (Krämer, 2023), NICE-richtlijn (NICE, 2010) en NCCN-richtlijn (NCCN, 2025) de oksel (chirurgisch en/of radiotherapeutisch) te behandelen als bij een mammacarcinoom. Zie hiervoor de landelijke richtlijn mammacarcinoom. Voor (neo)adjuvante systemische therapie wordt verwezen naar de modules over chemotherapie en doelgerichte therapie (module 4.2.2 en module 4.2.3).

40 Metastasen beperkt tot het peritoneum van sereus papillair adenocarcinoom van onbekende origine ('ovary-like' gunstige subgroep)

De werkgroep adviseert conform de ESMO-richtlijn (Krämer, 2023) en NCCN-richtlijn (NCCN, 2025) te behandelen als bij het ovariumcarcinoom. Hierbij kan een debulking worden verricht. Zie hiervoor de landelijke richtlijn ovariumcarcinoom.

45

Oligometastatische ziekte

Onder solitaire metastasen kunnen zowel solitaire lymfekliermetastasen of lymfkliermetastasen van een enkel lymfklierstation vallen, als ook solitaire metastasen op andere anatomische locaties. Of een PTO onder oligometastatische ziekte valt, kan lastig zijn om vast te stellen. Over het algemeen is de regel dat:

- 5
- Het haalbaar moet zijn om alle aanwezige laesies lokaal radicaal te behandelen;
 - Met behulp van beeldvorming een maximaal aantal van 5 metastasen gezien wordt.

10 Enkele studies hebben laten zien dat lokale behandelingen een positief effect hebben met kans op lange termijn overleving in PTO-patiënten met oligometastatische ziekte (Pavlidis, 2012). Er zijn ook enkele specifieke scenario's waarvoor dit is beschreven, d.w.z. solitaire hersenmetastase, inguinale en iliacale lymfekliermetastasen (Ruda, 2001; Bartelt 2003; Matsuyama, 2015). Echter, ook bij andere lokalisaties van PTO kan een lokale behandeling goede lange termijn uitkomsten geven, als dit technisch haalbaar is (Pouyiourou, 2021). Er zijn vaak meerdere opties voor de modaliteit van de lokale behandeling.

15 De meeste gepubliceerde resultaten van lokale behandeling van oligometastasen betreffen oligometastasen van een bekende primaire tumor, overwegend long, borst en urogenitaal. In een review van Kim (2022) werden 290 patiënten geselecteerd met 1-5 (voornamelijk 1-3) oligometastasen. Het merendeel werd behandeld met stereotactische radiotherapie 1-3 fracties. Bij oligometastasen van longcarcinoom was in het algemeen sprake van een hogere lokale controle en een hogere progressievrije overleving, maar dit was niet het geval bij oligometastasen van borstkanker. Deze review bevatte echter geen RCTs, maar enkel vergelijkingen met historische controles. Er zijn 2 open label fase II studies gepubliceerd naar de waarde van stereotactische ablatieve radiotherapie versus standaard care palliatieve (chemo)therapie bij patiënten met oligometastasen: de SABR-COMET studie en STOP-trial. (Herrow, 2022; Schellenberg, 2025)

20 In De SABR-COMET trial werden 99 patiënten 1 (standaard care) op 2 (standaard care met Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR)) met 1-5 (in meerderheid 1-3) met name long- en botmetastasen gerandomiseerd. Na 5 jaar was de 5 jaaroverleving 17% vs. 42%, de graad ≥ 2 toxiciteit was 9% vs. 29% respectievelijk in het voordeel van de groep die systemische therapie met SABR ontving. Zowel de progressievrije overleving als algehele overleving was significant hoger bij gelijke kwaliteit van leven. In de STOP-trial was (bij 90 patiënten met dezelfde doelgroep en studie opzet) de lokale controle significant hoger in de stereotactische ablatieve groep, maar de ziektevrije overleving en algehele overleving niet significant hoger. Dit geeft dus aan dat lokale therapie van behandelbare oligometastasen kan resulteren in een betere lokale controle, maar een verlenging van ziektevrije overleving of algehele overleving is niet bewezen.

30 Vanuit de literatuur zijn geen duidelijke adviezen te geven welke ablatieve techniek (chirurgie dan wel stereotactische ablatieve radiotherapie) de voorkeur heeft. De verschillende opties dienen daarom binnen het MDO besproken te worden en in het kader van samen beslissen (shared decision making) met de patiënt.

35 Bij symptomatische metastasen kan in een palliatief kader ook een lokale behandeling worden overwogen. Het doel van deze behandeling is om de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren.

45

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Op basis van de beschikbare literatuur is er geen duidelijke voorkeursbehandeling aan te wijzen. De mogelijkheid tot lokale behandeling, en de verschillende hiertoe passende modaliteiten dienen in een multidisciplinair overleg besproken te worden. Vervolgens dienen deze met patiënt besproken te worden, waarbij de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties, evenals risico op complicaties meegenomen worden. In het kader van samen beslissen (shared decision making) kan zo tot een behandelplan gekomen worden. Er zijn hierbij geen subgroepen te noemen waarvoor een andere behandelstrategie geldt.

10

Kosten (middelenbeslag)

De genoemde behandeling: chirurgie, met op indicatie postoperatieve radiotherapie, en locoregionale (stereotactische) radiotherapie zijn momenteel al standaard. De lagere kans op complicaties met stereotactische radiotherapie weegt op tegen de hogere kosten. Een stijging van de zorgkosten is dan ook niet te verwachten.

15

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De in deze module besproken chirurgische resecties en/of stereotactische radiotherapie worden al uitgevoerd in de praktijk, waardoor er op dit vlak geen implementatieproblemen van de aanbevelingen worden verwacht. De aanbevelingen zijn daarmee in overeenstemming met de huidige zorg

20

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij de aanbevelingen wordt rekening gehouden met het gebrek aan onderbouwing vanuit de literatuur voor behandeling van oligometastasen van de onbekende primaire tumor. Op basis van de beperkte studies voor oligometastasen van bekende primaire origine, met meestal long, borst of urogenitaal als origine, worden de aanbevelingen opgesteld, waarbij uiteindelijk expert opinion in het MDO en samen beslissen (shared decision) met de patiënt een grote rol speelt.

25

30

(Zie voor aanbevelingen over metastasen in hoofd-hals gebied **module 4.3**)

Lymfkliermetastase(n) van een breast-like carcinoom beperkt tot de axilla bij vrouwen

- Behandel de oksel als bij een mammacarcinoom.

Metastasen beperkt tot het peritoneum van sereus papillair adenocarcinoom bij vrouwen

- Behandel als bij een ovariumcarcinoom.

Lymfkliermetastase(n) in één lymfklierstation (anders dan breast-like axillair)

- Behandel geïsoleerde lymfekliermetastasen primair chirurgisch met een curatieve intentie.
- Overweeg radiotherapie als alternatief of aanvulling.

Overige metastasen

- Voer indien mogelijk een lokale radicale behandeling uit bij een solitaire metastase.
- Overweeg lokale behandeling bij oligometastasen (tot maximaal 5 metastasen).
- Behandel, indien de voorkeur uitgaat naar radiotherapie, met stereotactische ablatieve radiotherapie wanneer mogelijk.
- Bespreek de voorkeursmodaliteit in een MDO.

Bespreek de verschillende behandelingsopties met de patiënt in het kader van *samen beslissen*.

Symptoombehandeling

Overweeg lokale behandeling als onderdeel van de palliatieve behandeling bij patiënten met symptomatische metastasen

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Oligometastasen van een onbekende primaire tumor zijn zeldzaam. Vandaar dat gerandomiseerde studies moeilijk uit te voeren zijn.

Literatuur

- Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol.* 2003 Sep;64(3):249-53.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Nov 15;114(4):611-616.
- Kim H, Venkatesulu BP, McMillan MT, Verma V, Lin SH, Chang JY, Welsh JW. Local Therapy for Oligoprogressive Disease: A Systematic Review of Prospective Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Nov 15;114(4):676-683. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.027. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35973624.
- Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileskin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):228-246.
- Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P, Iglesias L, Longo F, Nogales E, Sánchez A, Soler G. SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022 Apr;24(4):681-692.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]) Version 2.2025 – September 11, 2024. NCCN.org
- NICE guideline. Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 26 July 2010. www.nice.org.uk/guidance/cg104
- Matsuyama S, Nakafusa Y, Tanaka M, Yoda Y, Mori D, Miyazaki K. Iliac lymph node metastasis of an unknown primary tumor: report of a case. *Surg Today.* 2006;36(7):655-8. doi: 10.1007/s00595-006-3211-z. PMID: 16794805.
- Pavlidis N, Petrakis D, Golfopoulos V, Pentheroudakis G. Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Oct;84(1):85-92.
- Pouyiourou M, Wohlfromm T, Kraft B, Hielscher T, Stichel D, von Deimling A, Delorme S, Endris V, Neumann O, Stenzinger A, Krämer A, Bochtler T. Local ablative

treatment with surgery and/or radiotherapy in single-site and oligometastatic carcinoma of unknown primary. Eur J Cancer. 2021 Nov;157:179-189.

- Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffiotti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. J Neurol. 2001 May;248(5):394-8.
- 5 - Schellenberg D, Gabos Z, Duimering A, Debenham B, Fairchild A, Huang F, Rowe LS, Severin D, Giuliani ME, Bezjak A, Lok BH, Raman S, Chung P, Zhao Y, Ho CK, Lock M, Louie AV, Lefresne S, Carolan H, Liu M, Yau V, Ye A, Olson RA, Mou B, Mohamed IG, Petrik DW, Dosani M, Pai H, Valev B, Gaede S, Warner A, Palma DA. Stereotactic Ablative Radiation for Oligoprogressive Cancers: Results of the Randomized Phase 2 STOP Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2025 Jan 1;121(1):28-38.
- 10

Module 4.2.2 Chemotherapie

Uitgangsvraag

- 15 Welke chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met definitieve primaire tumor onbekend (PTO)?

Introductie

- 20 In the case of extensively metastasized disease where no primary tumor is found and there is a diagnosis of definitive cancer of unknown primary (CUP), international guidelines (ESMO and NCCN) allow for the selection of a number of generic chemotherapy regimens. The choice of the specific regimen depends on the direction of the differential diagnosis, whether or not there is a favorable subgroup, comorbidities, and the condition and preferences of the patient.

25

Search and select

- No systematic search was performed, because a relevant guideline from the European Society for Medical Oncology (ESMO) was available (ESMO, 2023). A summary of information provided about chemotherapy in this guideline is provided below.
- 30 A short search of PubMed did not show any relevant clinical studies on chemotherapy in CUP in 2023 and 2024 (up until May).

European Society for Medical Oncology (ESMO) guideline (2023)

- 35 The ESMO guideline for CUP provides recommendations for the diagnosis, staging, and treatment of patients with CUP. This includes indications for systemic chemotherapy and recommendations for the choice of regimen in patients with CUP. Recommendations are almost always based on randomized phase II studies and (mostly) prospective cohort studies. There are no randomized studies comparing treatment with placebo or no treatment.

40

Confirmed CUP can be classified into favorable (20%) and unfavorable (80%) subgroups. 20% of all patients with CUP are classified as favorable (Krämer, 2023). The ESMO guideline recommends specific chemotherapy in the following favorable subgroups (level III evidence, grade B recommendation):

- 45 • women with isolated axillary lymph node metastases (breast-like): neo- adjuvant or adjuvant chemotherapy as in breast cancer;
- women with peritoneal carcinomatosis of a serous papillary adenocarcinoma (ovary-like): chemotherapy as in metastatic ovarian cancer;
- squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes (head and neck-like CUP):
- 50 chemotherapy as in head and neck cancer;

- men with blastic bone metastases and/or IHC or serum PSA expression: chemotherapy as in metastatic prostatic cancer (prostate-like);
- adenocarcinoma with colon-like IHC profile (CK7-negative, CK720-positive, CDX2-positive) or colon-like molecular profile: chemotherapy as in metastatic colorectal cancer.

5

Despite the judgement of level III evidence, the guideline provides clinical evidence for chemotherapy only in the colon-like subgroup.

10 Patients with unfavorable CUP are defined as those who do not belong to any of the more favorable subgroups (that can be treated as the equivalent tumors). For these patients, the ESMO guideline recommends platinum-based doublet chemotherapy as the standard of care, although there is no randomized evidence of superiority of this treatment over best supportive care. Cure is usually not possible; treatment is aimed at modest survival benefit at best and symptom palliation with preservation of quality of life.

15

The efficacy of a variety of chemotherapy combinations have been assessed in clinical trials, including platinum salts, taxanes, gemcitabine, vinca alkaloids, and irinotecan. However, these provide no evidence for superior efficacy for any specific regimen. Yet, doublet chemotherapy regimens, particularly those pairing platinum-based agents with either taxanes (such as paclitaxel) or gemcitabine, are widely accepted as the gold standard due to their more favorable efficacy-toxicity ratio, while triplet chemotherapy adds excessive toxicity (Hainsworth, 2010) which is not recommended. Regarding specific drug combinations, one randomized phase II trial has shown cisplatin-gemcitabine to have a superior efficacy-toxicity ratio when compared to cisplatin-irinotecan (Culine, 2003).

20

25

Another phase II trial has shown that paclitaxel-carboplatin may be more feasible than gemcitabine-vinorelbine in terms of administering at least two cycles of treatment and reaching an overall survival of at least eight months (52.4% versus 42.2%; not statistically significant, Huebner, 2008).

30

A systematic review included 10 randomised studies in a total of 683 patients, comparing different chemotherapeutic regimens (Golfinoopoulos, 2009). Eight RCTs were used for a meta-analysis. Here, median survival varied from 3-5 months. For the 6 trials published after 2000 median survival varied from 8-12 months. There were no significant differences in survival for any comparison. A comparison of taxane versus no taxane was not provided.

35

A meta-analysis of 32 studies of chemotherapy (platinums and taxanes) in unfavorable CUP showed a median survival of 9.4 months with platinum-based chemotherapy, compared to 7.2 months in the non-platinum group ($p=0.43$) (Lee, 2013). One-year survival was 37% in the platinum group and 30% in the non-platinum group ($p=0.52$); two-year survival was 19% in the platinum group and 12% in the non-platinum group ($p=0.60$).

40

Median survival with taxane-based chemotherapy was 9.6 months versus 8.3 months in the non-taxane group ($p=0.03$). One-year survival was 41% in the taxane group versus 31% in the non-taxane group ($p=0.05$), The difference at 2 years (21% versus 16%) was no longer significant ($p=0.77$).

45

A recent trial (which was not included in the meta-analysis and in the ESMO guideline) compared site-specific therapy guided by a 90-gene expression assay with empirical chemotherapy with carbo- or cisplatin plus paclitaxel and gemcitabine in patients with cancer of unknown primary (Luo, 2023). As the gene expression assay is not available in The Netherlands, the results of the experimental arm are not relevant for this module. Median progression-free survival in the control arm was 6.6 months (95%CI 5.5-7.9). Median

50

survival was 19.0 months (95%CI 17.1-26.4), which is much better than the survival in the review of Golfinopoulos (8-12 months) (2009) and the meta-analysis of Lee (9.4 months) (2013).

- 5 Regarding histological subtypes, there is no available data differentiating treatment efficacy between squamous cell carcinoma of unknown primary and adenocarcinoma of unknown primary. However, platinum-based doublet chemotherapy is generally recommended for unfavorable CUP regardless of histology based on extrapolation from other common squamous cell carcinoma entities. Finally, there is no clinical trial data available for second-
10 line chemotherapy, but in progressing patients, switching between established CUP chemotherapy protocols appears reasonable.

The ESMO guideline committee considered the level of evidence for recommending platinum-based doublet chemotherapy to be 3B (prospective cohort studies, showing strong
15 or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended). Several potential conflicts of interest were disclosed by the guideline panel, including funding from the pharmaceutical industry. Therefore, there is a potential risk of bias.

20 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Chemotherapie gaat gepaard met bijwerkingen en is belastend voor patiënten.

- Er is geen wetenschappelijk bewijs dat chemotherapie + best supportive care beter is dan
25 alleen best supportive care. Desondanks wordt chemotherapie op basis van expert opinion door de ESMO-richtlijn aanbevolen als standaardzorg. Hierbij wordt bewijskracht van level 3 evidentie (gebaseerd op prospectieve cohortstudies) aangegeven en een graad B aanbeveling (globale aanbeveling op basis van sterke tot matige evidentie met beperkt klinisch effect), zowel bij de hierboven genoemde gunstige subgroepen als bij de ongunstige
30 subgroep.

Kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit zijn niet onderzocht.

Gunstige subgroepen

- Chemotherapie bij de breast-like en ovary-like subgroepen wordt in de neo-adjuvante of
35 adjuvante setting gegeven in combinatie met locoregionale therapie (chirurgie en/of radiotherapie) en is curatief van opzet. Zie voor de rol van locoregionale therapie module 4.2.1 [link]. In de ESMO-richtlijn worden geen klinische studies met betrekking tot chemotherapie bij deze subgroepen besproken.

- De rol van chemotherapie bij de head-and-neck like subgroep wordt besproken in module
40 4.3 Behandeling van patiënten met geïsoleerde halskliermetastasen [link].

Chemotherapie bij de prostate-like en colon-like subgroepen is palliatief van opzet. De ESMO-richtlijnen vermeldt geen studies over chemotherapie bij de prostate-like subgroep. Bij het colon-like subgroep worden alleen retrospectieve data gegeven.

- Het is onduidelijk waar de level III evidentie van de ESMO-richtlijn bij de gunstige
45 subgroepen op gebaseerd is.

Ongunstige subgroep

- Chemotherapie bij de ongunstige groep is palliatief van opzet. De ESMO-richtlijn vermeldt twee systematische reviews over chemotherapie bij de ongunstige subgroep (Golfinopoulos,
50 2009; Lee, 2013) waarin met name gerandomiseerde fase II studies zijn opgenomen. De mediane overleving bedraagt 8-12 maanden. Een significant verschil in overleving (mediaan

en na 1 jaar) wordt alleen gevonden bij taxaan-bevattende chemotherapie; het verschil in overleving na 2 jaar is niet meer significant. Een recente studie liet een aanzienlijk langere overleving (mediaan 19 maanden) zien, echter dit betrof grotendeels patiënten met enkel kliermetastasen en dus tot een gunstige subgroep behorend (Liu, 2024).

- 5 De ESMO-richtlijn raadt een combinatie van cis- of carboplatin met een taxaan of gemcitabine aan.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

- 10 Er is geen op evidence gebaseerd behandeladvies te geven. Het is dus van groot belang patiënten hierover goed voor te lichten alvorens samen te beslissen voor chemotherapeutische behandeling of juist te kiezen voor 'best supportive care'. Het doel van de behandeling bestaat uit vermindering van klachten en verlenging van het leven. De verlenging bedraagt in de meeste gevallen hooguit mediaan enkele maanden. De lage bewijslast, de beperkte winst en een aanzienlijke kans op bijwerkingen zijn zaken die
- 15 goed moeten worden uitgelegd en die moeten worden meegenomen in de uiteindelijke beslissing over wel of niet behandelen. Daarbij staat uiteraard de patiëntenwens voorop. Het is dus heel erg belangrijk is om de waarden en voorkeuren van een patiënt te achterhalen. Het is nuttig om hierbij ook tijdig door te verwijzen naar psychosociale begeleiding, omdat de onzekerheid aanwezig blijft.

20

Kosten (middelenbeslag)

- Er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies verricht binnen deze patiëntengroep. De middelen van het voorkeursschema behoren niet tot de dure geneesmiddelen, maar het toedienen en begeleiden van de behandeling, evenals het opvangen van bijwerkingen brengen natuurlijk
- 25 kosten met zich mee. De geformuleerde aanbevelingen leiden niet tot verandering in kosten ten opzichte van huidige beleid.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 30 De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de toepassing van de geadviseerde chemotherapie aangezien internist-oncologen ervaring hebben met alle genoemde behandelingen en de kosten vergelijkbaar zijn met andere combinaties van cytostatica. De geformuleerde aanbevelingen leiden niet tot veranderingen in aanvaardbaarheid en/of haalbaarheid ten opzichte van de huidige praktijk.

35 **Aanbevelingen**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- Chemotherapie is alleen aan de orde als de patiënt dat wil en als zijn of haar toestand dat toelaat. Daarbij wordt een ECOG performance status van 0 of 1 aangehouden. Er is geen
- 40 bewijs dat behandelen met chemotherapie beter is dan 'best supportive care'. Hoewel niet onderbouwd door onderzoek, is de werkgroep van mening dat de kans op een positief effect van chemotherapie groter is bij de gunstige subgroepen dan bij de ongunstige subgroep.
- 45 Chemotherapie in de (neo-)adjuvante setting bij de breast-like en ovary-like gunstige subgroepen (evt. in combinatie met antihormonale therapie en/of targeted therapy) is curatief van opzet. Bij de prostate-like en colon-like gunstige subgroepen is de behandeling palliatief van opzet. Voor de keuze van de chemotherapie bij de gunstige subgroepen wordt verwezen naar de overeenkomstige richtlijnen.
- 50 Uit gerandomiseerde fase 2 studies bij de ongunstige subgroep komt naar voren dat een combinatie met drie middelen te veel bijwerkingen geeft ten opzichte van twee middelen. Verder bevatten de meeste onderzochte schema's een combinatie van platinum en een

taxaan of gemcitabine. Deze richtlijn raadt een combinatie van carboplatin met paclitaxel aan omdat de meta-analyse van Lee (2013) meerwaarde van een taxaan suggereert en dit schema in Nederland veel wordt toegepast (met name bij het ovariumcarcinoom).

- 5 Best supportive care blijft echter gezien de geringe bewijslast een goede optie. Om meer bewijs voor behandelen te krijgen blijft het behandelen binnen studieverband de voorkeur hebben.

10 Het is van groot belang om de patiënt goed voor te lichten ([link naar module voorlichting en communicatie](#)) en samen te besluiten tot ofwel chemotherapie ofwel tot alleen best supportive care. Daarbij wordt besproken dat:

- er beperkte evidentie is;
- de behandeling palliatief van opzet is (met uitzondering van de breast-like en ovarian-like gunstige subgroep);
- de behandeling gepaard gaat met bijwerkingen die soms ernstig kunnen zijn.

15

Bij gunstige subgroepen van PTO:

- Adviseer bij de breast-like en ovary-like subgroepen chemotherapie in combinatie met locoregionale therapie volgens de overeenkomstige richtlijnen.
- Overweeg bij prostate-like subgroep antihormonale therapie of chemotherapie volgens de overeenkomstige richtlijn.
- Overweeg bij de colon-like subgroep chemotherapie volgens de overeenkomstige richtlijn.

Bij ongunstige subgroep van PTO:

- Overweeg alleen chemotherapie als de patiënt dat wil en bij een ECOG performance status 0-1;
- Indien voor chemotherapie wordt gekozen, overweeg dan een combinatie van carboplatin met paclitaxel.
- Benoem uitsluitend best supportive care als een reëel alternatief.

Behandel indien mogelijk binnen studieverband.

Kennislacunes

- 20 Er blijft behoefte aan meer informatie over chemotherapeutische behandeling van patiënten met definitieve PTO.

Naast effectiviteit zal er ook gekeken moeten worden naar kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit.

Literatuur

- 25 Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Théodore C, Priou F, Kaminsky MC, Lesimple T, Pivot X, Coudert B, Douillard JY, Merrouche Y, Allouache J, Goupil A, Négrier S, Viala J, Petrow P, Bouzy J, Laplanche A, Fizazi K; Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3479-82. doi: 10.1200/JCO.2003.12.104. PMID: 12972523.

30

Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown

primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov;35(7):570-3. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.05.005. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19539430.

5 Hainsworth JD, Daugaard G, Lesimple T, Hübner G, Greco FA, Stahl MJ, Büschenfelde CM, Allouache D, Penel N, Knoblauch P, Fizazi KS. Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinoma of unknown primary site: A randomized, phase 2 trial. *Cancer.* 2015 May 15;121(10):1654-61. doi: 10.1002/cncr.29229. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25611313.

10 Huebner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretzschmar A, Steinbach S, Folprecht G, Bernhard H, Al-Batran SE, Schoffski P, Burkart C, Kullmann F, Otremba B, Menges M, Hoffmann M, Kaiser U, Aldaoud A, Jahn A; German CUP Study Group. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer.* 2009 Jan 13;100(1):44-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604818. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066607; PMCID: PMC2634671.

15 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileschkin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):228-246. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563965.

20 Lee J, Hahn S, Kim DW, Kim J, Kang SN, Rha SY, Lee KB, Kang JH, Park BJ. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013 Jan 15;108(1):39-48. doi: 10.1038/bjc.2012.516. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23175147; PMCID: PMC3553519.

25 Liu X, Zhang X, Jiang S, Mo M, Wang Q, Wang Y, Zhou L, Hu S, Yang H, Hou Y, Chen Y, Lu X, Wang Y, Zhou X, Li W, Chang C, Yang X, Chen K, Cao J, Xu Q, Sun Y, Luo J, Luo Z, Hu X. Site-specific therapy guided by a 90-gene expression assay versus empirical chemotherapy in patients with cancer of unknown primary (Fudan CUP-001): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):1092-1102.

35 *Module 4.2.3 Doelgerichte therapie*

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van doelgerichte systemische behandeling bij patiënten met definitieve primaire tumor onbekend (PTO)?

40 Introduction

The current situation in the treatment of a patient with definitive cancer of unknown primary (CUP) is that there is no well-established, evidence-based standard treatment option. In practice, chemotherapy has been administered to patients with CUP over the past decades. In recent years, significant progress has been made in the systemic treatment of cancer. On the one hand, molecular diagnostics can identify so-called "druggable targets," and on the other hand, therapies have been developed that specifically target these druggable targets in a tumor (targeted therapy). This raises the question of the added value of targeted therapy directed at identified druggable targets in a patient with definitive CUP.

50

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- 5 What are the benefits and risks of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy compared with chemotherapy or no treatment for patients with CUP (excluding head and neck-like CUP)?

Table 1. PICO

Patients	Patients with CUP (excl. the head and neck-like subtype)
Intervention	Molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy
Control	Other systemic therapy or no treatment
Outcomes	Overall survival, progression-free survival, response rates, disease control rate, duration of response, quality of life, adverse events
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

10 Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and progression-free survival as crucial outcome measures for decision making; and response rates, disease control rates, duration of response, quality of life and adverse events as an important outcome measure for decision making.

15

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

20

To define minimal clinically (patient) important differences, the working group followed the borders as proposed in the PASKWIL-criteria for palliative treatment (NVMO, 2023). For overall survival, they defined a difference in median overall survival of >12 weeks and a Hazard Ratio (HR) of <0.70 as clinically relevant, and for progression-free survival a difference of >16 weeks and HR <0.70 as clinically relevant. For response rate, a difference of 10% was defined as clinically relevant. For adverse events, a difference of 5% for lethal adverse events and 25% of acute severe events was defined as clinically relevant.

25

The working group defined a 0.5 SD change as a minimal clinically (patient) important difference for all other continuous outcomes, and 25% for dichotomous outcomes.

30 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23rd of April 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 237 hits. Studies were selected based on the following criteria:

35

- Systematic Reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available) or randomized controlled trials
- Full-text English language publication
- Studies including ≥ 20 (ten in each study arm) patients; and

40

- Studies according to the PICO.

16 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 16 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Yet, one study was published later in 2024 that met the criteria described above. Therefore, one study was included.

5

Results

One study (Krämer, 2024) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

10

Summary of literature

Description of study

15 The CUPISCO trial by Krämer et al. (2024) is a phase 2, open-label, multicenter RCT that assessed the effectiveness of targeted therapy, based on genetic profiling of tumor tissue or blood samples, versus continuation of systemic chemotherapy in patients with CUP. The criteria for CUP were according to the ESMO-guideline (Krämer, 2023). Patients were enrolled across 34 countries. Inclusion criteria were adult patients with non-squamous unfavorable CUP, an ECOG performance status of 0 or 1, a life expectancy of 12 weeks or more and no prior systematic therapy. Patients with central nervous system metastases were excluded.

20

Patients were first treated with three cycles of platinum-based chemotherapy per investigator's choice (carboplatin-paclitaxel, carboplatin-gemcitabine or cisplatin-gemcitabine). Patients could be switched from cisplatin to carboplatin.

25

Thereafter, patients with at least stable disease were randomized 3:1 to either molecularly guided targeted therapy (MGT group) or to continuation of the same chemotherapy for at least three further cycles (control group). The 3:1 ratio was chosen as it was expected that 1 out of 3 patients randomized to the MGT group would receive MGT based on genomic profiling of their cancer tissue or blood samples. In case no druggable alteration or a genomic signature (tumour mutational burden-high or microsatellite instability-high) was detected, patients randomly assigned to MGT group, were assigned to continuation of chemotherapy plus the PDL1 checkpoint inhibitor atezolizumab. These patients were still part of the intention to treat population of the intervention group (MGT group). The other patients in the MGT group received targeted therapy alone or immunotherapy, both with or without chemotherapy.

30

35

The study's primary outcome was investigator-assessed progression-free survival, defined as the time from randomization to disease progression or death. Secondary outcomes included overall survival, best overall response, objective response rate, duration of response, disease control rate and safety (adverse events). Patients were treated until progressive disease when they chose to discontinue, death or unacceptable toxicity (based on what occurred first). Patients with radiological progressive disease but without clinical deterioration were permitted to continue treatment with molecularly guided targeted therapy until loss of clinical benefit.

40

45

The study was funded and supported by F Hoffmann-La Roche, who played a role in multiple aspects of the trial's execution and reporting, including data collection, analysis and writing of the report.

Results

Median follow-up was 24.1 months (IQR 11.6 to 35.6).

50

326 patients were assigned to the MGT group. 88 patients (27%) received molecularly targeted therapy, and 238 patients (73%) received atezolizumab + chemotherapy. 110

patients were allocated to the control arm and received chemotherapy for at least 3 additional cycles.

Molecularly targeted therapies in the MGT group

- 5 Of the 88 patients for whom a druggable alteration or a genomic signature was found, only 35 received molecularly guided targeted therapy as monotherapy, including alectinib, erlotinib plus bevacizumab, vemurafenib plus cobimetinib, ipatasertib, olaparib, ivosidenib and pemigatinib. The other patients received targeted therapy in combination with chemotherapy (n=27), atezolizumab (n=19) or alternative therapy (n=7). Thus, about 60% of the patients in
10 the MGT-group received targeted therapy with or without chemotherapy.

There are no analyses of the subgroup of patients that received molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy compared to the control group. Thus, no conclusions can be drawn about the effect of targeted therapy in patients with CUP on the basis of the
15 study of Krämer (2024).

Conclusions

Progression-free survival

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on progression-free survival when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	--

- 20 Overall survival

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on overall survival when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

Response rate

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on response rate when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Disease control rate

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on overall survival when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

- 25

Duration of response

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on duration of response when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

Quality of life

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on quality of life when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Adverse events

No GRADE	No evidence was found regarding the effects of molecularly guided targeted therapy with or without chemotherapy on adverse events when compared with chemotherapy or no treatment in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

10 Er is geen bewijs op basis van gerandomiseerd onderzoek voor de effectiviteit en veiligheid van doelgerichte therapie met of zonder chemotherapie in vergelijking met chemotherapie of geen therapie bij patiënten met definitief PTO (exclusief PTO in het hoofd-halsgebied; zie **daarvoor module 4.3**).

15 De werkgroep vond vrijwel geen niet-gerandomiseerd onderzoek over het effect van doelgerichte therapie bij definitief PTO. In een prospectieve Japanse fase 2-studie (Hayashi, 2020) werden 97 patiënten met definitief PTO beschreven die behandeld werden op basis van moleculair onderzoek. Het grootste deel werd behandeld met chemotherapie. 34 patiënten kregen doelgerichte monotherapie en 12 patiënten kregen bevacizumab in combinatie met chemotherapie. De resultaten van doelgerichte therapie werden niet apart beschreven.

20 In een retrospectieve Australische studie (Van Mourik, 2023) werden 14 patiënten met definitief PTO beschreven, die behandeld werden met diverse vormen van doelgerichte therapie. De mediane overleving bedroeg 22.7 maanden. Verdere gegevens werden niet vermeld.

De bijwerkingen en kosten van doelgerichte therapie kunnen aanzienlijk zijn.

25 De keuze om al dan niet te behandelen met doelgerichte therapie wordt mede bepaald door de intentie van de behandeling (curatief of palliatief) en de levensverwachting, algehele toestand en behandelwens van de patiënt.

30 Hoewel niet onderbouwd door onderzoek, is het aannemelijk dat de resultaten van doelgerichte therapie beter zijn bij de gunstige PTO-subgroepen, met name bij de breast-like en ovary-like subgroepen. De afwegingen liggen daar dus anders dan bij de ongunstige PTO-groep.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

35 Er is geen op evidentie gebaseerd behandeladvies te geven. Het is dus van groot belang patiënten hierover goed voor te lichten alvorens samen te beslissen voor doelgerichte therapie, andere vormen van systemische behandeling of allen 'best supportive care'.

40 Het doel van de behandeling bestaat in het grootste deel van de gevallen uit vermindering van klachten en verlenging van het leven. Het ontbreken van bewijs, de beperkte winst en een aanzienlijke kans op bijwerkingen zijn zaken die goed moeten worden uitgelegd en die moeten worden meegenomen in de uiteindelijke beslissing over de keuze van de behandeling. De

wens van de patiënt is een belangrijk element in het beslissingsproces. Het is hierom heel erg belangrijk om de waardes en voorkeuren van een patiënt te achterhalen.

Kosten (middelenbeslag)

- 5 Er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies verricht binnen deze patiëntengroep. Momenteel worden patiënten met PTO vermoedelijk zelden behandeld met doelgerichte therapie. De huidige aanbevelingen impliceren dus een toename van het gebruik van doelgerichte therapie. De kosten van doelgerichte therapie kunnen aanzienlijk zijn. Vooralsnog zal het echter vermoedelijk om weinig patiënten gaan, echter wel afhankelijk van het aantal druggable targets op de KNT (Klinisch Noodzakelijke Targets)-lijsten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 15 De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de toepassing van de geadviseerde doelgerichte therapie aangezien internist-oncologen ervaring hebben met deze behandeling.

Aanbevelingen

- 20 Er zijn vrijwel geen studies over het effect van doelgerichte therapie bij patiënten met PTO. Bij patiënten met breast-like of ovary-like PTO kan de behandeling curatief van opzet zijn. In dat geval is de werkgroep van mening dat doelgerichte therapie ondanks het ontbreken van bewijs moet worden toegepast conform de overeenkomstige richtlijnen en KNT-lijsten van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ([www.https://www.nvmo.org/?s=KNT-lijst](http://www.nvmo.org/?s=KNT-lijst)).

- 25 Bij andere PTO-subgroepen (colon-like, prostate-like en renal-like) is de behandeling palliatief van opzet. De werkgroep is van mening dat, gelet op het effect van doelgerichte therapie bij deze tumortypes, doelgerichte therapie bij deze subgroepen ondanks het ontbreken van bewijs overwogen kan worden conform de overeenkomstige richtlijnen en KNT-lijsten.

Voor de rol van doelgerichte therapie bij PTO in het hoofd-halsgebied wordt verwezen naar **module 4.3 (LINK)**.

- 30 De ESMO-richtlijn (Krämer 2023) beveelt het gebruik van doelgerichte therapie bij ongunstig definitief PTO aan als een druggable target wordt gevonden dat een geregistreerde indicatie is voor behandeling met doelgerichte therapie bij specifieke vormen van kanker. Als voorbeeld noemt de richtlijn de NTRK-genfusie, BRAF V600E-mutatie, RET-proto-oncogen, ALK-mutatie en ROS1-translocatie.

- 35 De werkgroep is van mening dat bij ongunstig definitief PTO doelgerichte therapie ondanks het ontbreken van bewijs kan worden overwogen als het aangetoonde target op de tumor-agnostische KNT-lijst van de NVMO staat. Beste supportieve care is in deze situatie een reëel alternatief. Als het aangetoonde target niet op de KNT-lijst staat, is de werkgroep van mening dat doelgerichte therapie niet moet worden toegepast, tenzij in studieverband.

Behandel patiënten met breast-like of ovary-like PTO en gevonden druggable target met doelgerichte therapie conform de richtlijn van de desbetreffende tumor en de KNT-lijst van de NVMO.

Overweeg bij patiënten met colon-like, prostate-like of renal-like PTO en gevonden druggable target behandeling met doelgerichte therapie conform de richtlijn van de desbetreffende tumor en de KNT-lijst van de NVMO.

Overweeg bij patiënten met een definitief ongunstig PTO en gevonden druggable target behandeling met doelgerichte therapie volgens de tumor-agnostische KNT-lijst van de NVMO.

Behandel patiënten met een definitief ongunstig PTO niet met doelgerichte therapie indien de gevonden druggable target niet op de tumoragnostische KNT-lijst staat. Overweeg doelgerichte therapie dan alleen in studieverband.

Kennislacunes

- 5 Er zijn geen studies verricht over het effect van doelgerichte therapie met of zonder chemotherapie bij patiënten met definitief PTO. Onderzoek (bij voorkeur gerandomiseerd) hiernaar is vereist.

Literatuur

- 10 Hayashi H, Takiguchi Y, Minami H, Akiyoshi K, Segawa Y, Ueda H, Iwamoto Y, Kondoh C, Matsumoto K, Takahashi S, Yasui H, Sawa T, Onozawa Y, Chiba Y, Togashi Y, Fujita Y, Sakai K, Tomida S, Nishio K, Nakagawa K. Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site: A Nonrandomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Dec 1;6(12):1931-1938.
- 15 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileschkin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):228-246. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563965.
- 20 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, de Menezes JJ, Pazo-Cid RA, Losa F, Robbrecht DG, Tomášek J, Arslan C, Özgüroğlu M, Stahl M, Bigot F, Kim SY, Naito Y, Italiano A, Chalabi N, Durán-Pacheco G, Michaud C, Scarato J, Thomas M, Ross JS, Moch H, Mileschkin L. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet.* 2024 Aug 10;404(10452):527-539. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00814-6. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096924.
- 25 Van Mourik A, Tonkin-Hill G, O'Farrell J, Waller S, Tan L, Tothill RW, Bowtell D, Fox S, Fellowes A, Fedele C, Schofield P, Sivakumaran T, Wong HL, Mileschkin L. Six-year experience of Australia's first dedicated cancer of unknown primary clinic. *Br J Cancer.* 2023 Aug;129(2):301-308.
- 30

Module 4.2.4 Immuuncheckpointremmers

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van behandeling met immuuncheckpointremmers in de behandeling van patiënten met definitieve primaire tumor onbekend (PTO)?

Introduction

10 In cases of extensively metastatic disease where no primary tumor is found and a diagnosis of definitive cancer of unknown primary (CUP) is established, international guidelines (ESMO and NCCN) allow for the selection of several generic chemotherapy regimens and/or targeted therapy. The choice of a specific regimen depends on the differential diagnosis, co-morbidities, as well as the condition and preferences of the patient.

The introduction of immune checkpoint inhibitors, often collectively referred to as immunotherapy, has been a breakthrough in the treatment of various types of cancer.

15 Treatment with immune checkpoint inhibitors has led to improved survival in these tumor types, either as monotherapy or in combination with chemotherapy.

20 For different tumor types, the use of immune checkpoint inhibitors may depend on the presence of specific predictive factors; examples include PD-L1 expression (combined positive score (CPS) or tumor proportion score (TPS)) and microsatellite instability (MSI) or mismatch repair deficiency (dMMR). To what extent immune checkpoint inhibitors have a role in the treatment of patients with definitive CUP, or what influence predictive factors may have in this context, remains unclear.

Search and select

25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and risks of treatment with immune checkpoint inhibitors compared with other systemic therapy/ no therapy for patients with CUP (excluding the head and neck subtype)?

30 Table 1. PICO

Patients	Patients with CUP (excl. the head and neck subtype)
Intervention	Treatment with immune checkpoint inhibitors (alone, in combination with another immune checkpoint inhibitor and in combination with chemotherapy)
Control	Other systemic therapy or no treatment
Outcomes	Overall survival, progression free survival, response rates, duration of response, quality of life, adverse events
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered overall survival and progression free survival as a crucial outcome measure for decision making; and response rates, duration of response, quality of life and adverse events as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

40

To define minimal clinically (patient) important differences, the working group followed the borders as proposed in the PASKWIL-criteria for palliative treatment (NVMO, 2023). For overall and progression-free survival, they defined a difference in median overall survival of >16 weeks, or a Hazard Ratio (HR) of <0.70 as clinically relevant. For response rates, a difference of 10% was defined as clinically relevant. For adverse events, a difference of 5% for lethal adverse events and 25% of acute severe events was defined as clinically relevant.

The working group defined a 0.5 SD change as a minimal clinically (patient) important difference for all other continuous outcomes, and 25% for dichotomous outcomes.

10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23rd of April 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 889 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic Reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available), randomized controlled trials or other comparative observational designs;
- Full-text English language publication;
- Studies including ≥ 20 (ten in each study arm) patients; and
- Studies according to the PICO.

Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included. Furthermore, an additional study meeting published after the search date also met the above-mentioned criteria and was therefore also included.

30 Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

35 **Summary of literature**

Description of studies

The CUPISCO trial by Krämer (2024) is a phase 2, open-label, multicenter RCT that assessed the effectiveness of targeted therapy versus continuation of systemic chemotherapy in patients with cancer of unknown primary, meeting the criteria as described in the ESMO guideline (Krämer, 2023). Patients were enrolled across 34 countries. Inclusion criteria were adult patients with non-squamous unfavorable CUP, an ECOG performance status of 0 or 1, a life expectancy of 12 weeks or more and no prior systematic therapy. Patients with central nervous system metastases were excluded.

45 In the CUPISCO trial (Krämer, 2024), patients were first treated with three cycles of platinum-based chemotherapy per investigators choice (carboplatin–paclitaxel, cisplatin–gemcitabine, or carboplatin–gemcitabine). Thereafter, patients with at least stable disease were randomized 3:1 to either a molecularly guided targeted therapy (MGT) group (n = 326) or to continuation of chemotherapy for at least three further cycles (n = 110). The 3:1 ratio was chosen as it was expected that 1 out of 3 patients randomized to the MGT group, could receive MGT based on genomic profiling of their cancer tissue or blood samples. In case no

druggable alteration or a genomic signature (tumor mutational burden-high or microsatellite instability-high) was detected, patients randomly assigned to MGT group, were assigned to continuation of chemotherapy plus the PDL1 checkpoint inhibitor atezolizumab. The latter was the case for 238 patients (73%) in the MGT group in whom no druggable alteration or genomic signature was identified. These patients were still part of the intention to treat population.

The other patients (n = 88) in the MGT group received targeted therapy alone or with either immunotherapy or chemotherapy. The study's primary outcome was investigator-assessed progression-free survival, defined as the time from randomization to disease progression or death. Secondary outcomes included overall survival, best overall response, objective response rate, duration of response, disease control rate and safety (adverse events).

Patients were treated until progressive disease when they chose to discontinue, death or unacceptable toxicity (based on what occurred first). Patients with radiological progressive disease but without clinical deterioration were permitted to continue treatment with MGT until loss of clinical benefit. Median follow-up in the treatment period was 24.1 months (IQR 11.6 to 35.6). The study was funded and supported by F Hoffmann-La Roche, who played a role in multiple aspects of the trial's execution and reporting, including data collection, analysis and writing of the report.

In the retrospective cohort of van Mourik (2023), the medical records of all patients booked to a CUP clinic at Peter MacCallum Cancer Centre (Australia) from 1 July 2014 to 3 August 2020 (follow-up of 6 years) were reviewed, with the objective to examine the referral patterns, management and outcomes of these CUP-patients. Demographic data, referral data and data on diagnostics were extracted from the medical records. A diagnosis of provisional CUP was defined as cancer identified on biopsy without an evident primary, after completing recommended investigations as per international guidelines. Patients were stratified into either a favourable or unfavourable CUP-subtype. Treatment and outcome data were extracted when available. Out of the 361 patients seen in the clinic, 191 were diagnosed with provisional CUP, and 137 with definitive CUP after further diagnostics. Treatment information was available for 120/137 (88%) patients with CUP. Of the 100 CUP patients who received systemic therapy, 54 received empirical chemotherapy only and 12 patients received immunotherapy during their treatment course. Of all patients receiving either targeted therapy or immunotherapy, 61% had a favorable subtype, while this was only the case for 9% of patients receiving empirical chemotherapy. Overall survival of patients with CUP stratified by type of systemic therapy received was reported and could be compared. It was not reported what kind of immunotherapy or chemotherapy patients had received. The study was funded by grants from Cancer Australia and Victorian Cancer Agency. The authors declared no competing interests.

Results

While the objective of Krämer (2024) focusses on targeted therapy, it also includes a post-hoc subgroup analysis for the comparison of chemotherapy plus atezolizumab vs. chemotherapy alone. Yet, as the RCT is not specifically designed to assess the efficacy of immunotherapy, the quality of this study is assessed as it being an observational comparative study.

Progression free survival

In post-hoc subgroup analyses, Krämer assessed the difference in progression-free survival between patients receiving chemotherapy plus atezolizumab vs. chemotherapy alone. The median progression-free survival (PFS) for atezolizumab + chemotherapy was 5.5 months (95% CI 4.5 to 6.4), while the PFS for the patients receiving chemotherapy alone was 4.4

months (95% CI 4.1 to 5.6). This resulted in a Hazard ratio of 0.72 (0.56 to 0.92) in favor of immunotherapy. This was not a clinically relevant difference, as the difference in progression-free survival was less than 16 weeks.

5 *Overall survival*

In the subgroup analysis by Van Mourik (2023), the median overall survival of patients receiving immunotherapy was compared to empirical chemotherapy. The overall survival of was 19.8 months (95% CI 7.1 to not evaluable) and 10.9 months (95% CI 8.2 to 13.1) respectively. This was a clinically relevant difference, as the difference in overall survival was more than 16 weeks.

Response rate

Both studies did not report on response rates of immunotherapy.

15 *Duration of response*

Both studies did not report on duration of response of immunotherapy.

Quality of life

Both studies did not report on quality of life related to immunotherapy.

20

Adverse events

Both studies did not report on adverse events due to immunotherapy.

Level of evidence of the literature

25 The certainty of the evidence regarding all outcomes started low, as the evidence originated from (post-hoc) subgroup analyses or observational cohort

Crucial outcome measures

Progression free survival

30 The level of evidence for progression-free survival was downgraded by one level for imprecision (the pooled estimate crossed the line of clinically relevant difference) and one level because of indirectness. Level of evidence was graded as very low.

Overall survival

35 The level of evidence was downgraded by one level for imprecision (small sample size), and one level for risk of bias (e.g. selection bias, confounding). The level of evidence was graded as very low.

Conclusions

40 **Crucial outcome measures**

Progression-free survival

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of immune checkpoint inhibition on progression-free survival when compared to platinum-based chemotherapy in patients with CUP. <i>Krämer (2024)</i>
-----------------------	---

Overall survival

Very low grade	The evidence is very uncertain about the effect of immune checkpoint inhibition on overall survival when compared to platinum-based chemotherapy in patients with CUP.
-----------------------	--

	<i>Van Mourik (2023)</i>
--	--------------------------

Important outcome measures

Response rate

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of immune checkpoint inhibition on response rate when compared to chemotherapy in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

5 *Duration of response*

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of immune checkpoint inhibition on duration of response when compared to chemotherapy in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Adverse events

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of immune checkpoint inhibition on adverse events when compared to chemotherapy in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	--

Quality of life

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of immune checkpoint inhibition on quality of life when compared to chemotherapy in patients with CUP. <i>Source: -</i>
-----------------	---

10

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

15 Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden welke de effectiviteit van behandeling met immuuncheckpointremmers ten opzichte van chemotherapie vergeleken. In één retrospectieve observationele cohortstudie (Van Mourik, 2023) werd in subgroepen de mediaan van de overall survival tussen behandeling met immuuncheckpointremmers en chemotherapie vergeleken, maar door studiebeperkingen en kleine steekproef was de uiteindelijke bewijskracht voor deze uitkomstmaat zeer laag. Via subgroepen in een RCT (Krämer, 2024) kon progressievrije overleving worden vergeleken tussen behandeling met immuuncheckpointremmers als add-on op chemotherapie en chemotherapie monotherapie, maar ook hier was sprake van een zeer lage bewijskracht, o.a. door de ongeplande subgroep analyse en kleine patiënten aantallen. Er werden geen studies geïdentificeerd welke de overige uitkomstmaten rapporteren. De overall bewijskracht voor de effectiviteit van

20 behandeling met immuuncheckpointremmers bij patiënten met PTO is zeer laag. Hierdoor is er op basis van de beschikbare literatuur geen uitspraak te doen over de effectiviteit van

25 behandeling met immuuncheckpointremmers ten opzichte van chemotherapie bij patiënten met diagnose definitief PTO. Er is hier sprake van een kennislacune.

30 Uitzondering op bovenstaande overweging vormen patiënten met definitief PTO met een dMMR of MSI-tumor. In meerdere studies werd een hoge responskans, als ook langdurige overleving gezien bij patiënten met een dMMR/MSI gemetastaseerde tumor, ondanks dat zij

refractair waren op eerdere uitgebreide systemische behandeling (Marabelle, 2020; Dung, 2015). Deze resultaten werden bevestigd in de “Drug Rediscovery Protocol (DRUP)” studie, waarin patiënten met een gemetastaseerd dMMR/MSI tumor, tumor agnostisch werden behandeld met immuuncheckpointremmers in de vorm van nivolumab (Van der Velden, 2019; Zeverijn, 2024). Dit heeft geleid tot het standpunt van het zorginstituut (juni 2022) dat bij “volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren welke deficiënt zijn in mismatch repair (dMMR) of microsatelliet instabiliteit (MSI) vertonen en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is”, nivolumab kan worden toegepast op basis van de beschikbare literatuur en onderzoek uit de “Drug Rediscovery Protocol (DRUP)” studie.

Recent zijn er lijsten met Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT-lijsten) opgesteld waarin per tumortype is vastgelegd welke moleculaire afwijkingen er getest kunnen worden op basis waarvan keuzes voor oncologische behandeling gemaakt kunnen worden (link naar KNT-lijst invoegen). In deze lijsten is opgenomen voor welke middelen vergoedingen bestaan. Op dit moment geldt voor dMMR/MSI tumoren dat er vergoeding is voor nivolumab. Echter, gezien dat deze lijst en bijbehorende vergoedingen aan verandering onderhevig zijn, zouden in de toekomst ook andere immuuncheckpointremmers vergoed kunnen worden. Deze lijst dient daarom geraadpleegd te worden.

Voor patiënten met definitief PTO bestaat geen standaardbehandeling (Zie module 4.2.2 Chemotherapie LINK), gezien afwezigheid van studies met high level of evidence. Derhalve geldt voor patiënten met definitief PTO met een dMMR/MSI tumor dat therapie van eerste keus bestaat uit behandeling met immuuncheckpointremmers. Ten tijde van het opstellen van deze richtlijn, geldt volgens de KNT-lijsten en het standpunt van het zorginstituut dat deze therapie uit nivolumab bestaat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Behoudens patiënten met definitief PTO met een dMMR/MSI tumor, is er geen op evidentie gebaseerd advies ten aanzien van behandeling met immuuncheckpointremmers. Daarnaast is er heden geen mogelijkheid tot behandeling met immuuncheckpointremmers bij tumoren zonder dMMR/MSI buiten studieverband. In studieverband dient de onzekerheid en belasting van betreffende studie uitvoerig besproken te worden zoals geldt voor elke studiebehandeling. Het blijft bij deze patiëntengroep van groot belang goede voorlichting te geven van überhaupt behandelen of juist te kiezen voor ‘best supportive care’.

Voor patiënten met een definitief PTO met een dMMR/MSI tumor geldt dat de keuze om te starten met behandeling met immuuncheckpointremmers moet worden besproken. Hierbij dienen mogelijke bijwerkingen te worden afgewogen tegen het doel van de behandeling: vermindering van klachten en verlenging van het leven. Hoewel dit voor deze specifieke groep patiënten niet is onderzocht, geldt voor behandeling met immuuncheckpointremmers bij patiënten met een dMMR/MSI tumor dat indien er sprake is van respons dit in sommige gevallen langdurig kan zijn. Al deze overwegingen dienen besproken te worden met de patiënt waarbij uiteraard de wens van de patiënt voorop staat. Het is dus heel erg belangrijk om de waarden en voorkeuren van een patiënt te achterhalen.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies verricht binnen deze patiëntengroep. Momenteel worden patiënten met PTO vermoedelijk uiterst zelden behandeld met immuuncheckpointremmers (slechts klein aandeel betreft MSI/dMMR tumoren). De huidige aanbevelingen ten aanzien van MSI/dMMR en behandeling met immuuncheckpointremmers leiden niet tot verandering in kosten ten opzichte van huidige beleid. De kosten van

immuuncheckpointremmers zijn aanzienlijk. Voor deze patiëntengroep betreft dit echter een zeer klein percentage.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 5 De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de toepassing van de geadviseerde behandeling met immuuncheckpointremmers aangezien internist-oncologen ervaring hebben met deze behandeling. De geformuleerde aanbevelingen leiden niet tot veranderingen in aanvaardbaarheid en/of haalbaarheid ten opzichte van de huidige praktijk.

10 **Aanbevelingen**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 15 Er zijn vrijwel geen studies over het effect van behandeling met immuuncheckpointremmers bij patiënten met PTO. Patiënten met definitieve PTO met een dMMR/MSI tumor vormen hierop een uitzondering. De werkgroep is van mening dat behandeling met immuuncheckpointremmers moet worden toegepast als eerste keuze voor deze subgroep patiënten gezien het ontbreken van een standaardbehandeling voor deze patiëntengroep. Voor de specifieke immuuncheckpointremmers hanteert de werkgroep de overeenkomstige richtlijnen en mogelijkheden volgens de KNT-lijsten van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Indien de indicatie voor behandeling met immuuncheckpointremmers wordt uitgebreid met nieuwe predictieve biomarkers dient dit ook te worden gevolgd voor
- 20 patiënten met definitief PTO. Buiten de KNT-lijsten, is de werkgroep van mening dat er niet moet worden behandeld met immuuncheckpointremmers, tenzij in studieverband.

Behandel enkel PTO-patiënten met een dMMR/MSI tumor of met een ander target van de KNT-lijst die voorspellend is voor een effect van immuuncheckpointremmers, met immuuncheckpointremmers.

Behandel niet met immuuncheckpointremmers indien het target niet op de KNT-lijst staat.

Overweeg behandeling met immuuncheckpointremmers bij tumoren zonder dMMR/MSI alleen in studieverband.

25

Kennislacunes

Er ontbreekt literatuur over effectiviteit van immuuncheckpointremmers bij patiënten met dMMR/MSI definitief PTO.

30

Literatuur

- 35 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

- 40 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileskin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Mar;34(3):228-246.

- 5 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, de Menezes JJ, Pazo-Cid RA, Losa F, Robbrecht DG, Tomášek J, Arslan C, Özgüroğlu M, Stahl M, Bigot F, Kim SY, Naito Y, Italiano A, Chalabi N, Durán-Pacheco G, Michaud C, Scarato J, Thomas M, Ross JS, Moch H, Mileskin L. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):527-539.
- 10 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10.
- 15 van Mourik A, Tonkin-Hill G, O'Farrell J, Waller S, Tan L, Tothill RW, Bowtell D, Fox S, Fellowes A, Fedele C, Schofield P, Sivakumaran T, Wong HL, Mileskin L. Six-year experience of Australia's first dedicated cancer of unknown primary clinic. *Br J Cancer*. 2023 Aug;129(2):301-308.
- 20 Van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H, van Berge Henegouwen JM, van Werkhoven E, Roepman P, Schilsky RL, de Leng WWJ, Huitema ADR, Nuijen B, Nederlof PM, van Herpen CML, de Groot DJA, Devriese LA, Hoeben A, de Jonge MJA, Chalabi M, Smit EF, de Langen AJ, Mehra N, Labots M, Kapiteijn E, Sleijfer S, Cuppen E, Verheul HMW, Gelderblom H, Voest EE. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature*. 2019 Oct;574(7776):127-131.
- 25 Zeverijn LJ, Geurts BS, Battaglia TW, van Berge Henegouwen JM, de Wit GF, Hoes LR, van der Wijngaart H, van der Noort V, Roepman P, de Leng WWJ, Jansen AML, Chalabi M, van Herpen CML, Devriese LA, Erdkamp FLG, Labots M, de Jonge MJA, Kerver ED, Bins AD, Leek LVM, Notohardjo JCL, van den Eertwegh AJM, Wessels LFA, Verheul HMW, Gelderblom H, van de Haar J, Voest EE. The Innate Immune Landscape of dMMR/MSI Cancers Predicts the Outcome of Nivolumab Treatment: Results from the Drug Rediscovery Protocol. *Clin Cancer Res*. 2024 Oct 1;30(19):4339-4351. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0480. PMID: 39024037.

Module 4.3 Behandeling van patiënten met geïsoleerde halskliermetastasen

Uitgangsvraag

5 Wat is de aanbevolen behandeling voor patiënten met definitieve primaire tumor onbekend (PTO) in het hoofd-halsgebied?

Introduction (English)

10 Patients with lymph node metastases in the head and neck region without a primary tumor (TON+) belong to one of the favorable subgroups of cancer of unknown primary (CUP) (the so-called head and neck-like subgroup), for which treatment with curative intent is possible. Practice variation exists in the treatment of patients with CUP in the head and neck region. There is no clear optimal treatment strategy per nodal stage (N stage). Tumors staged N2 or N3 are usually treated with dual modality (surgery + radiotherapy, or, increasingly, chemoradiotherapy). In the elderly, single modality treatment may take place. With regard to radiotherapy, it is unclear if elective irradiation of the pharyngeal axis has additional value, compared to non-elective irradiation.

15 In this chapter we will focus on treatment options for the possible primary tumor and for the neck. The decision to treat the possible primary tumor area may depend on the p16/Human Papilloma Virus (HPV) status, Epstein Barr Virus (EBV) status and N-status. There is a lot of discussion whether elective irradiation of the pharyngeal axis in case of CUP of the neck is recommended. Therefore, we decided to perform a systematic review on this subject.

Search and select

25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What are the advantages and disadvantages of elective irradiation of the pharyngeal axis compared to non-elective irradiation in patients with CUP in the head and neck area?

Table 1. PICO

Patients	Patients with a confirmed CUP in the head and neck area.
Intervention	Elective irradiation pharyngeal axis (oropharynx/ nasopharynx).
Control	Non elective irradiation of pharyngeal axis.
Outcomes	Disease free survival, overall survival, complications.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies. Studies from June 2010 onwards.

30 Relevant outcome measures

The guideline panel considered, disease free survival, overall survival, or adverse effects as a **critical** outcome measure for decision making; and quality of life or local control as an **important** outcome measure for decision making.

35 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined 5% as a minimal clinically (patient) important difference.

40 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 28th 2024. The detailed search strategy is listed under the

tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 786 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trials, systematic review and/or meta-analysis or observational studies.
- 5 • Included patients with a CUP in the head and neck area.
- Described elective irradiation of the pharyngeal axis.
- Described non elective irradiation as comparison.
- Described at least one of the outcome measures as described in the PICO.

29 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 29 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen').

Summary of literature

Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

15

Results

No results are presented as there were no studies included in the analysis of the literature.

Summary of Findings

20 Table 2: summary of findings including GRADE

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates*		Certainty of evidence (GRADE)	Conclusions
		Locoregional treatment	Systemic or No treatment		
Disease free survival (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of elective irradiation on disease free survival when compared to non-elective treatment in patients with CUP in the head and neck area.
Overall survival (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of elective irradiation on overall survival when compared to non-elective treatment in patients with CUP in the head and neck area.
complications (crucial)	No studies	-		No GRADE	No evidence was found regarding the effect of elective irradiation on complications when compared to non-elective treatment in patients with CUP in the head and neck area.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Adenocarcinoom:

5 Bij een adenocarcinoom PTO in de hals met (pre-)parotideale en/of klieren level I-III kan een speekselklier de primaire origine zijn. De behandeling bestaat hier uit primaire chirurgie van de hals met op indicatie postoperatieve radiotherapie: zie **richtlijn hoofd-halstumoren**. Voor een adenocarcinoom met level IV-V klieren is de primaire origine buiten het hoofd-halsgebied meest waarschijnlijk en worden daarom andere modules van de PTO-richtlijn gevolgd van een PTO niet in het hoofd-halsgebied.

10 Plaveiselcarcinoom/ ongedifferentieerd carcinoom:

Het doel van de uitgangsvraag was te achterhalen wat de aanbevolen behandeling was voor patiënten met definitieve PTO in het hoofd-halsgebied. Het literatuuronderzoek had betrekking op de waarde van electief bestralen ten opzichte van niet electief bestralen in dit gebied. Over geen van de uitkomstmaten (disease-free survival, overall survival of complicaties) konden op basis van de literatuur uitspraken worden gedaan, wegens gebrek aan evidence. Hier liggen duidelijke kennislacunes. Er is dus geen bewijs op basis van gerandomiseerd onderzoek voor de waarde van electieve lokale bestraling bij de behandeling van patiënten met een definitieve PTO in het hoofd-halsgebied. Er zijn wel een groot aantal retrospectieve studies, hieronder besproken, met wisselend toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën. Vandaar dat voor dit onderwerp meerdere opties open blijven staan. Bij de aanbevelingen voor de behandeling van de PTO wordt aangesloten op het diagnostisch traject (**zie hoofdstuk ... figuur ..**). Bij het schrijven van de richtlijn wordt de Amerikaanse richtlijn (Maghami, 2020) als uitgangspunt gebruikt. Deze Amerikaanse richtlijn vat de literatuur samen tot 2019. In deze richtlijn wordt eveneens meer recente literatuur meegenomen.

Bij de therapie keuze spelen 2 factoren een belangrijke rol:

- de p16/HPV -status en de EBV -status;
- de N-status.

30 De p16/HPV-status en EBV-status hebben invloed op het bestralingsveld en de indicatie om een electieve mucosectomie van de tongbasis te verrichten. Een p16+ uitslag wordt niet altijd gevolgd door een HPV-test. Een tumor kan echter p16+ zijn en HPV- (**zie diagnostiek hoofdstuk ...**). In de studie van Mehanna (2023) was 11% van de p16+ orofarynx tumoren HPV-. De prognose voor deze groep (68% 5-jaars ziektevrije overleving) ligt tussen de p16+/HPV+ (85%) en de p16-/HPV- groep (61%) in. De primaire tumorlocatie was tonsil/ tongbasis in 91% vs. 70% voor respectievelijk de p16+/HPV+ en p16+/HPV- groep. Er wordt voorgesteld om voor een p16+/HPV- kliermetastase de behandelingsrichtlijn van p16-/HPV- tumoren te volgen. In de studie van Mehanna (2023) was bij de p16+/HPV- orofarynx tumoren de primaire tumor lokalisatie in 70% in de tonsil of tongbasis, maar het betrof hier geen PTO.

45 Bij een **p16+/HPV+ halsklier** wordt de meerderheid van de primaire tumoren gevonden in de orofarynx, m.n. in de tonsil en de tongbasis. Bij blinde bipten uit de tongbasis wordt tot in 50% de primaire tumor gevonden. In een recente review Al-Lami (2022) wordt aangegeven dat, met behulp van (robotgestuurde) verwijdering van de mucosa van de tongbasis (mucosectomie), na een tumor negatieve tonsillectomie, bij een p16+/HPV+

halsklier tot in 60-80% een primaire tumor wordt gediagnosticeerd. De gepubliceerde studies zijn echter van lage kwaliteit en zeer heterogeen. Deze procedure wordt ook nog niet overal in Nederland toegepast.

- 5 Er is geen bewijs dat mucosectomie met behulp van de robot superieur is aan trans-orale laser micro-chirurgie. In 40% van de publicaties worden de bijwerkingen van de robot mucosectomie niet vermeld. In de overige studies wordt met name een bloeding (in 5%) en pijn vermeld. De duur van de ziekenhuisopname varieerde van 1 tot 7 dagen (Al-Lami, 2022). Wanneer de primaire tumor gevonden wordt, is de resectie frequent irradicaal en moet nog
10 reresectie plaats vinden, dan wel volgt radiotherapie op de tongbasis.

De aanbevelingen van de ASCO richtlijn ten aanzien van bestraling zijn (Maghami, 2020):

- Ipsilaterale halskliermetastasen, zowel bij HPV+ als HPV-: electief veld ipsilaterale tonsilbed, ipsilaterale palatum molle en gehele tongbasis (matig sterke aanbeveling).
- 15 • Bilaterale halskliermetastasen, zowel bij HPV+ als HPV-: bilaterale bestraling orofarynx (matig sterke aanbeveling).
- Bij voornamelijk level III/IV halskliermetastasen overweeg hypofarynx en (supraglottische) larynx mee te bestralen.
- Bij EBV positieve klier en/of positieve retrofaryngeale klieren, bilateraal level II-V klieren, patiënt uit Azië/ Noord-Afrika: advies electief de nasofarynx en electief halsklierlevels II-V bilateraal te bestralen (matig sterke aanbeveling). Bij N2-3 klieren wordt chemoradiatie
20 aanbevolen (sterke aanbeveling).
- Bij (pre)parotideale klieren, HPV-, huidtumoren in verleden, oudere patiënt, immunosuppressiva na transplantatie: waarschijnlijk primaire huidtumor: geen electieve mucosale therapie.
- 25

In de richtlijn wordt geadviseerd een biologische equivalente **dosis** van 50 Gy (2 Gy per fractie) op de mucosa van de mogelijke primaire tumor te geven.

Is het zinvol om bij p16+/HPV+ tumoren electief de orofarynx te bestralen?

- 30 Wanneer bij een p16+/HPV+ halskliermetastase na tonsillectomie en mucosectomie van de tongbasis geen primaire tumor wordt gevonden (pT0) lijkt electieve bestraling van de orofarynx niet van meerwaarde (Grewal, 2020), al zijn de tot nu toe gepubliceerde studies nog beperkt (Al-Lami, 2022). Wanneer geen mucosectomie is verricht van de tongbasis valt te overwegen de orofarynx electief te bestralen. Routinematige blinde biopten uit de orofarynx
35 hebben een lage opbrengst. De resultaten van een mucosectomie laten een veel hogere detectiekans zien op de primaire tumor. Dit suggereert dat electieve bestraling, bij patiënten die geen mucosectomie hebben ondergaan, van meerwaarde kan zijn. P16+/HPV+ carcinomen kunnen ook op een locatie buiten de orofarynx voorkomen, maar deze kans is klein). De resultaten uit de literatuur zijn niet eenduidig. In een review van Liu (2016) resulteert bestraling van de hals en electief de mucosa versus alleen de hals in een significante
40 winst in 5-jaars ziektevrije overleving en lokale controle, met een RR van 0.12-0.45 voor lokaal recidief. De publicatie is echter gebaseerd op oude literatuur. In de review van Chen (2003) met een literatuuroverzicht van 2002 tot 2023 worden studies aangehaald waarbij het weglaten van de bestraling van de faryngeale mucosa en de contralaterale hals geen
45 verslechtering van de klinische uitkomst geeft. Voor de p16+/HPV+ subgroep kan volgens de publicaties uit deze review worden volstaan met unilaterale hals bestraling in combinatie met oropharyngeale mucosa.
- Bij tumornegatieve diagnostische tonsillectomie en tongbasis mucosectomie kunnen wellicht deze mucosale subsites uit het bestralingsveld worden weggelaten.

50

Behandeling bij een p16-/HPV- halsklier

Bij een p16-/HPV- halsklier is de opbrengst van een mucosectomie klein (maximaal rond 10%) (Al-Lami, 2022) en lijkt mucosectomie dus niet van meerwaarde. Retrospectieve studies naar de meerwaarde van electieve bestraling van de orofaryngeale as in geval van p16-/HPV- halskliermetastasen tonen zeer wisselende uitkomsten. In sommige studies wordt in de follow-up na niet-electieve bestraling geen primaire tumor gevonden. Bij halsbestraling, en zeker bij bilaterale bestraling, kan echter ook een substantiële dosis in de faryngeale as terecht komen, waardoor mogelijk de tumor in de orofarynx wordt geëlimineerd. Op basis van analyse van de literatuur wordt in de Amerikaanse richtlijn (Maghami, 2020) geadviseerd om bij meerendeels level II klieren de orofarynx wel, maar de hypofarynx en supraglottische larynx niet in het electieve veld op te nemen.

Bestralingsveld: moeten de larynx en hypofarynx ook bestraald worden?

In een artikel van de Leo (2021) bij patiënten met overwegend level IIa klieren, werd geen lokaal recidief gezien wanneer de larynx en hypofarynx niet in het electieve bestralingsveld werden opgenomen. In de studie van Mourad (2014) liet sparen van de larynx, naso- en hypofarynx, en alleen electief bestralen van de oropharynx een kans van 3% zien op een lokaal recidief buiten de orofarynx. De conclusie is dat, met name bij overwegend level IIa klieren, electieve bestraling van alleen de orofarynx volstaat. Bij klieren overwegend op level III/IV valt electieve bestraling van de larynx en hypofarynx overwogen (Maghami, 2020). Bij unilaterale klieren valt te overwegen alleen unilateraal de orofarynx te bestralen. De kans op bijwerkingen ligt hierbij lager. De kans op positieve klieren is bij de supraglottische tumoren veel hoger dan bij tumoren met een oorsprong van de glottis, vandaar de overweging om alleen de supraglottis electief te bestralen bij overwegend level III/IV klieren.

Behandeling bij EBV+ tumor

Bij een tumor die EBV+ is, en met name bij klieren in level V, is de kans op een primaire tumor in de nasofarynx waarschijnlijk. Het advies is dan ook om de nasofarynx electief en halsklierlevels II-V bilateraal te bestralen. Bij N2-N3-klieren wordt chemoradiatie aanbevolen (Maghami, 2020).

Rol van de N-status en kliergrootte

Ten tweede speelt bij de therapie keuze de N-status een belangrijke rol. Deze is van invloed op de chirurgische behandeling van de hals en op de keuze t.a.v. radiotherapie versus chemoradiatie. De kans op curatie van een halsklier wordt bepaald door de kliergrootte, het aantal klieren, uni- dan wel bilaterale / contralaterale klierlocatie en extranodale groei. In de richtlijn hoofd-hals tumoren wordt dit uitgebreid beschreven. De therapeutische aanbevelingen gelden ook bij een definitieve PTO.

De keuze bestaat uit halsklierdissectie met op indicatie postoperatieve (chemo)radiatie, primaire radiotherapie of primaire chemoradiatie.

De ASCO-richtlijn geeft de volgende aanbevelingen t.a.v. een halsklierdissectie (Maghami 2020):

- Halsklierdissectie en radiotherapie zijn gelijkwaardige opties bij laagvolume (niet gespecificeerd) unilaterale of bilaterale halsklieren (matig sterke aanbeveling).
- Bij hoogvolume halsklieren en/of extranodale groei heeft primaire chemoradiatie de voorkeur (matig sterke aanbeveling).
- Indien voor halsklierdissectie wordt gekozen, dan betreft dit halsklierdissectie van minimaal levels II- IV (bij voorkeur levels II-V) (sterke aanbeveling).

In geval van solitaire unilaterale klier ≤ 3 cm zonder extranodale groei zijn primaire radiotherapie en chirurgie gelijkwaardig. Bij de keuze speelt de eventuele electieve behandeling van de mucosa een rol. In geval van een solitaire **p16+/ HPV+ klier ≤ 3 cm** met een negatieve tonsillectomie en mucosectomie van de tongbasis kan electieve lokale bestraling van de orofarynx achterwege blijven. Er kan dan volstaan worden met één behandelmodaliteit (radiotherapie of chirurgie van tenminste halsklierlevels II-IV). Afhankelijk van de pathologie bevindingen van het halsklierdissectie preparaat zal in een minderheid postoperatieve (chemo)radiatie volgen (zie [richtlijn hoofd-halstumoren](#)). Wanneer geen mucosectomie is verricht van de tongbasis valt te overwegen de orofarynx, tenminste unilateraal, electief te bestralen. Overwogen moet worden om hier de voorkeur te geven aan primaire radiotherapie boven chirurgie, aangezien dan, tenminste unilateraal, de orofarynx kan worden mee behandeld (zie vorige alinea). In geval van een **p16-/ HPV- N1 klier** speelt eveneens de eventuele behandeling van anatomische mucosale regio's een rol. Hier gelden dezelfde overwegingen als hier boven aangegeven. Voorkeur voor één behandelmodaliteit, halsklierdissectie dan wel radiotherapie met meenemen van de mogelijke primaire locatie.

Conform de [richtlijn hoofd-halstumoren](#) en de ASCO-richtlijn (Maghami, 2020) wordt o.b.v. TNM7-classificatie bij N2b klierstatus (unilateraal, >1 klier, allen <6 cm, geen extranodale groei) primaire radiotherapie voor klieren ≤ 3 cm, en primaire chemoradiatie voor klieren $>3-6$ cm aanbevolen. Conform dezelfde richtlijn wordt voor N2a (unilateraal $>3-6$ cm, geen extranodale groei), N2c (bilateraal ≤ 6 cm), N3 (>6 cm en/of extranodale groei) primaire chemoradiatie aanbevolen. Indien geen mucosectomie is verricht, kan de orofarynx, tenminste unilateraal electief worden bestraald. Voor operabele N3 klier(en) is, conform de richtlijn hoofd-halstumoren, primaire halsklierdissectie gevolgd door chemoradiatie een optie. Bij een bekende primaire tumor (meestal farynx of larynx) wordt vaak voorkeur gegeven aan primaire chemoradiatie omdat dan tegelijkertijd de primaire tumor kan worden mee bestraald. Bij keuze voor primaire halsklierdissectie wordt de behandeling van de primaire tumor uitgesteld met het risico op groei van de primaire tumor. Dit argument geldt niet voor een PTO. Primaire chemoradiotherapie voor een operabele N3 halsklier is echter een goed alternatief. Wanneer chemotherapie is gecontra-indiceerd, bij een leeftijd boven de 70 en/of slechte performace status, is bij operabele N3 klierstatus halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie de behandeling van voorkeur. Dit gezien een hogere kans op tumorcontrole ten opzichte van radiotherapie alleen. Voor de radiotherapietechniek, velden en fractionering wordt verwezen naar de [richtlijn hoofd-halstumoren](#). Voor inoperabele N3 klier(en) is chemoradiatie de behandeling van voorkeur. Indien chemotherapie niet mogelijk is, wordt volstaan met radiotherapie. Aanbevolen wordt om zowel bij chirurgie als radiotherapie minimaal halslevels II-IV (bij voorkeur II-V) te behandelen.

40

- 5 De behandeling van patiënten met halskliermetastasen dient in alle gevallen na overleg in het MDO en samen met de patiënt te worden bepaald. De behandeling bij een onbekende primaire tumor in het hoofd-halsgebied (TON+) kan worden onderverdeeld in de volgende subgroepen:

Tabel 3 behandelingschema patiënten met halskliermetastasen bij een onbekende primaire tumor (TON+)¹

TON+ p16+ en/of HPV+				TON+ p16- of TON+ p16+ & HPV-, EBV-		TON+ EBV+	
Tonsillectomie met mucosectomie van de tongbasis		Tonsillectomie zonder mucosectomie tongbasis					
Klier ≤ 3cm	Klier >3cm	Klier ≤3cm	Klier >3cm	N1	N2 of N3	N1	N2 of N3
Groep I	Groep II	Groep III	Groep IV	Groep V	Groep VI	Groep VII	Groep VIII
<p>Bij een <u>solitaire klier</u> metastase overweeg als gelijkwaardige opties:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaire halsklierdissectie* • Primaire radiotherapie* <p>Overweeg orofaryngeale as niet te bestralen</p> <p>Bij (verdenking) op <u>meerdere klieren</u> met een metastase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaire radiotherapie* <p>Overweeg orofaryngeale as niet te bestralen</p>	<p>Behandel primair met chemoradiatie **</p> <p>Overweeg orofaryngeale as niet te bestralen.</p> <p>Indien chemotherapie niet mogelijk is, overweeg:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiotherapie** met zo nodig salvage halsklierdissectie (vooral bij de klieren ≤6cm) 2. Halsklierdissectie* met postoperatieve radiotherapie** (vooral bij de operabele unilaterale klieren >6cm) 	<p>Behandel primair met radiotherapie*</p> <p>Overweeg de orofaryngeale as electief mee te bestralen#.</p> <p>Indien besloten wordt om de orofaryngeale as niet te bestralen, kan behandeling bestaan uit halsklierdissectie*.</p>	<p>Behandel primair met chemoradiatie**.</p> <p>Overweeg orofaryngeale as electief mee te bestralen#.</p> <p>Indien chemotherapie niet mogelijk is overweeg:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiotherapie** met zo nodig salvage halsklierdissectie (vooral bij de klieren ≤6cm) 2. Halsklierdissectie* met postoperatieve radiotherapie** (vooral bij de operabele unilaterale klieren >6cm) 	<p>Behandel primair met radiotherapie*</p> <p>Overweeg orofaryngeale as electief mee te bestralen#.</p> <p>Overweeg de hypofarynx / supraglottische larynx alleen aanvullend electief te bestralen bij overwegend level III/IV klieren.</p> <p>Indien besloten wordt om de orofaryngeale as niet te bestralen, kan de behandeling bestaan uit halsklierdissectie*.</p>	<p>klieren ≤3 cm: Behandel primair met radiotherapie*.</p> <p>Overweeg de orofaryngeale as electief te bestralen#.</p> <p>klieren >3cm : Behandel primair met chemoradiatie**</p> <p>Indien chemotherapie niet mogelijk is overweeg:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiotherapie** met zo nodig salvage halsklierdissectie (vooral bij de klieren ≤6cm) 2. Halsklierdissectie* met postoperatieve radiotherapie** (vooral bij de operabele unilaterale klieren >6cm) <p>Overweeg de orofaryngeale as electief te bestralen#.</p>	<p>Behandel primair met radiotherapie</p> <p>Bestraal de nasofarynx electief en de hals bilateraal**.</p> <p>Verricht geen chirurgie.</p>	<p>Behandel primair met chemoradiatie</p> <p>Bestraal de nasofarynx electief en de hals bilateraal**.</p> <p>Verricht geen chirurgie.</p>

					Overweeg bij bilaterale klieren electief de nasofarynx te bestralen. Overweeg de hypofarynx / supraglottische larynx alleen aanvullend electief te bestralen bij overwegend level III/IV klieren.		
--	--	--	--	--	--	--	--

5 ¹ Bij HPV+ tumoren wordt uitgegaan van klier grootte, terwijl bij HPV- tumoren wordt uitgegaan van TNM8-classificatie.

* Minimaal level II-IV, bij voorkeur level II-V

** Bij voorkeur level II-V

Wanneer de orofaryngeale as wordt bestraald, bestraal deze dan minimaal unilateraal en de tongbasis bilateraal.

5 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In het overleg met de patiënt moeten de mogelijke voor- en nadelen van de diverse therapeutische opties worden besproken. Een mucosectomie van de tongbasis geeft mogelijk in een hogere percentage de primaire tumor, waarbij de aanvullende behandeling (chirurgie of radiotherapie) minder intensief van opzet kan zijn. De superioriteit van een mucosectomie met de robot boven trans-orale laser microchirurgie is (nog) niet aangetoond. Mogelijk geeft robot chirurgie minder kans op bijwerkingen, resulterend in een mogelijk betere kwaliteit van leven. De acute bijwerkingen van een mucosectomie en het feit dat een robotgeleide mucosectomie niet in alle centra mogelijk is, dient te worden besproken. In het laatste geval kan verwezen worden naar een centrum waar wel een robot geassisteerde mucosectomie kan worden verricht.

10 Bij de keuze voor primaire radiotherapie van de faryngale as moet worden aangegeven dat dit mogelijk minder kans op het later vinden van de primaire tumor (recidief) geeft, maar dat dit ook gepaard gaat met bijwerkingen, zoals slikklachten en een droge mond. Door gebruik te maken van moderne bestralingstechnieken (IMRT, mogelijk protonen) kan deze kans worden verlaagd. De bijwerkingen van een halsklierdissectie moet worden besproken. Bij de keuze voor primaire chirurgie moet worden besproken dat op indicatie er zelfs bij een N1-status nog radiotherapie, eventueel in combinatie met chemotherapie kan volgen. Dit is standaard bij een N2 of N3-status. Om de kans op bijwerkingen, verlaging van de kwaliteit van leven, zoveel mogelijk te voorkomen wordt in het algemeen nagestreefd van zo weinig mogelijk behandelmodaliteiten gebruik te maken. Het uiteindelijke beleid is afhankelijk van het MDO en shared decision making samen met de patiënt.

15 Kosten (middelenbeslag)

Bij de berekening van de kosten moet rekening gehouden worden dat na halsklierdissectie voor een N1 in +/- 20% er nog een indicatie is voor (chemo)radiatie. Het gebruik van meer dan één behandelmodaliteit verhoogt de kosten. De kans op acute en chronische bijwerkingen moeten in het kostenplaatje worden meegenomen. Voor radiotherapie betreft dit met name acute mucositis, acute slikklachten en op lange termijn een droge mond en (lichte) slikklachten. Bij de combinatie met chemotherapie worden de acute klachten heftiger. Met name is er frequent een indicatie voor sondevoeding. Door electieve bestraling op de faryngale as weg te laten neemt de kans op acute en chronische bijwerkingen af, wat resulteert in een kosten reductie.

30 Gezien het beperkte aantal patiënten in Nederland met een PTO van het hoofd-halsgebied zijn de kosten van deze patiëntenpopulatie voor de gezondheidszorg relatief laag.

40 De genoemde behandelingen: chirurgie, met op indicatie postoperatieve (chemo)radiotherapie, en primaire (chemo)radiatie zijn momenteel al standaard. Een stijging van de zorgkosten is dan ook niet te verwachten.

45 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een mucosectomie van de tongbasis kan plaats vinden met de laser of met de robot. Het aantal publicaties is nog beperkt om de superioriteit van de robotgestuurde mucosectomie aan te tonen. Robotgestuurde mucosectomie is niet in alle centra beschikbaar. Er kan ook worden gekozen om electief de orofarynx (bij p16+/HPV+ tumor) te bestralen zonder mucosectomie. Als nadeel van de electieve mucosabestraling wordt soms aangegeven dat de optie bestraling van een tijdens de follow-up eventueel gevonden primaire tumor in het electieve mucosagebied niet meer mogelijk is. Anderzijds wordt de kans hierop door de electieve bestraling verkleind.

50 De richtlijn is aanvaardbaar, haalbaar, en is goed te implementeren. Het sluit grotendeels aan bij de huidige praktijk.

55

5 **Aanbevelingen:**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de boven genoemde overwegingen. Bij de aanbevelingen wordt onderscheid gemaakt in p16/HPV-status, EBV-status en N-status. Voor HPV-positieve tumoren wordt onderscheid gemaakt tussen een al dan niet verrichte mucosectomie van de tongbasis. Bij de aanbevelingen heeft de ASCO richtlijn een belangrijke rol gespeeld, aangevuld met meer recente literatuur.

Eindoordeel:

15 Er zijn geen gerandomiseerde studies. In reviews wordt aangegeven dat de meeste retrospectieve studies van matige kwaliteit zijn. De aanbevelingen in deze module zijn daarom grotendeels gebaseerd op expert-opinion.

Behandel patiënten met halskliermetastasen bij onbekende primaire tumor (TON+) na overleg in een MDO en met patiënt (shared-decision making).

Behandel patiënten conform het histologische tumortype, HPV/p16 status en EBV status en klierstatus:

1. Plaveiselcelcarcinoom/ ongedifferentieerd carcinoom:

1a. TON+ p16+/HPV+, waarbij tonsillectomie en mucosectomie van de tongbasis is verricht:

- Overweeg bij **klieren ≤ 3cm met solitaire metastasen** primaire halsklierdissectie* of radiotherapie zonder bestraling van de orofaryngeale as als gelijkwaardige opties.
- Overweeg bij **klieren ≤ 3cm en (verdenking op) meerdere klieren met metastasen** primaire radiotherapie zonder de orofaryngeale as te bestralen.
- Behandel **klieren >3cm** bij voorkeur met chemoradiatie.
 - Indien chemotherapie niet mogelijk is, behandel dan als volgt:
 - **Klieren ≤6 cm:** radiotherapie met zo nodig salvage halsklierdissectie. Overweeg de orofaryngeale as niet te bestralen
 - **Operabele klieren >6 cm:** Halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie

1b. TON+ p16+/HPV+, waarbij tonsillectomie zonder mucosectomie is verricht:

- Behandel **klieren ≤ 3cm** met primaire radiotherapie. Overweeg om de orofaryngeale as mee te bestralen. Wanneer de orofaryngeale as niet wordt bestraald, dan kan de behandeling bestaan uit halsklierdissectie*.
- Behandel **klieren >3cm** met chemoradiatie. Overweeg om de orofaryngeale as mee te bestralen.
 - Indien chemotherapie niet mogelijk is, behandel dan als volgt:
 - **Klieren ≤6 cm:** radiotherapie met zo nodig salvage halsklierdissectie. Overweeg om de orofaryngeale as mee te bestralen.
 - **Operabele klieren >6 cm:** Halsklierdissectie met postoperatieve radiotherapie

1c. TON+ p16- of p16+ en HPV-, EBV-:

- Behandel **N1 klieren** primair met radiotherapie*. Overweeg orofaryngeale as electief mee te bestralen.
 - Overweeg de hypofarynx / supraglottische larynx alleen aanvullend electief te bestralen bij overwegend level III/IV klieren.
 - Wanneer overwogen wordt niet electief te bestralen, verricht dan halsklierdissectie*.
- Behandel **N2 en N3-klieren ≤3 cm** primair met Radiotherapie*. Overweeg de orofaryngeale as electief te bestralen.
- Behandel **N2 en N3-klieren >3cm** primair met chemoradiatie**.
 - Indien chemotherapie niet mogelijk is overweeg:
 - Radiotherapie** met zo nodig salvage halsklier-dissectie (vooral bij de **klieren ≤6cm**)
 - Halklierdissectie* met postoperatieve radiotherapie** (vooral bij de **operabele unilaterale klieren >6cm**). Overweeg de orofaryngeale as electief te bestralen. Overweeg bij bilaterale klieren electief de nasofarynx te bestralen.

1d. TON+ EBV+:

- Behandel **N1 klieren** met primaire radiotherapie. Bestraal de nasofarynx electief en de hals bilateraal. Verricht geen chirurgie.
- Behandel **N2 of N3 klieren** met primaire chemoradiatie. Bestraal de nasofarynx electief en de hals bilateraal. Verricht geen chirurgie.

Bestraal met een equivalente dosis van 50 Gy in 25 fracties, in 5 weken wordt geadviseerd voor de electieve bestraling van de faryngeale as.

Wanneer de orofaryngeale as wordt bestraald, bestraal deze dan minimaal unilateraal en de tongbasis bilateraal.

2. Adenocarcinoom:

- Behandel (pre-)parotideale en/of klieren level I-III volgens de richtlijn hoofd-halstumoren voor speekselklier carcinoom
- Behandel level IV-V klieren volgens de richtlijn PTO niet in het hoofd-halsgebied (**module 4.2 Behandeling**).

* minimaal level II-IV, bij voorkeur level II-V

** bij voorkeur level II-V

5

Kennislacunes

De PICO was:

10 What are the advantages and disadvantages of elective irradiation of the pharyngeal axis compared to non-elective irradiation in patients with a definitive tumor of unknown primary (PTO) in the head and neck area?

- P:** Patients with a confirmed cancer of unknown primary (CUP) in the head and neck area;
- I:** Elective irradiation faryngeal axis (oropharynx/ nasopharynx)
- C:** Non elective irradiation of pharyngeal axis
- O:** Disease free survival, overall survival, complications

15

5

Voor de cruciale uitkomstmaten *ziekte-vrije survival* en *overall overall survival* was er geen literatuur beschikbaar. Daarom is er onderzoek nodig naar de effecten van electieve radiotherapie van de faryngeale as bij patiënten met een definitieve PTO (zie PICO).

10 **Literatuur**

Al-Lami A, Gao C, Saddiq M, Al Zuhir N, Simo R, Arora A, Jeannon JP. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol.* 2022 Mar;126:105748.

Chen AM. Management of unknown primary head and neck cancer with radiation therapy in the era of human papillomavirus (HPV): No longer cutting down the tree to get an apple. *Radiother Oncol.* 2023

20

De Leo AN, Mendenhall WM, Dagan R, Hitchcock KE, Dziegielewski PT, Morris CG, Amdur RJ. Sparing the Larynx and Hypopharynx With Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Site and Predominant Adenopathy in Level IIA. *Pract Radiat Oncol.* 2021 Sep-Oct;11(5):366-373.

25

Grewal AS, Rajasekaran K, Cannady SB, Chalian AA, Ghiam AF, Lin A, LiVolsi V, Lukens JN, Mitra N, Montone KT, Newman JG, O'Malley BW Jr., Rassekh CH, Weinstein GS, Swisher-McClure S. Pharyngeal-sparing radiation for head and neck carcinoma of unknown primary following TORS assisted work-up. *Laryngoscope.* 2020 Mar;130(3):691-697.

30

Liu X, Li D, Li N, Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Nov 29;7(48):78736-78746.

Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, Gross N, Haughey B, Paul D, Rodriguez C, Sher D, Stambuk HE, Waldron J, Witek M, Caudell J. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 1;38(22):2570-2596.

Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M, Morey F, Grønhøj C, Rasmussen JH, Garset-Zamani M, Bruni L, Batis N, Brakenhoff RH, Leemans CR, Baatenburg de Jong RJ, Klusmann JP, Wuerdemann N, Wagner S, Dalianis T, Marklund L, Mirghani H, Schache A, James JA, Huang SH, O'Sullivan B, Nankivell P, Broglie MA, Hoffmann M, Quabius ES, Alemany L; HNCIG-EPIC group. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):239-251.

45

Mourad WF, Hu KS, Shasha D, Concert C, Ishihara D, Lin W, Shourbaji RA, Ryniak M, Gamez ME, Lukens JN, Li Z, Culliney BE, Khorsandi AS, Tran T, Jacobson A, Manolidis S, Schantz S, Urken M, Persky MS, Harrison LB. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):243-8.

50

55

5 Module 5. Follow up

Uitgangsvraag

Wat dient de follow-up strategie te zijn bij patiënten met de diagnose primaire tumor onbekend (PTO)?

10

Introductie

The appropriate follow-up strategy for patients with cancer of unknown primary (CUP) is not based on literature or evidence, as the survival of these patients is often very short. After treatment, patients with CUP are usually only eligible for symptom-directed palliative care, which is typically provided by the general practitioner.

15

Summary of literature

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat de uitgangsvraag specifiek is voor de Nederlandse situatie en nauwelijks te onderzoeken is.

20

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Bij patiënten die behandeld zijn binnen een gunstige subgroep worden de follow-upschema's van de desbetreffende tumoren gevolgd (mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, hoofdhalstumoren, prostaatcarcinoom, colorectaal carcinoom, **zie ook stroomschema module 4. Behandeling (LINK)**).

25

Het is onduidelijk wat de waarde van uitgebreide follow-up is bij patiënten die palliatieve behandeling ontvangen en dus ook bij behandelde PTO patiënten. Bij PTO patiënten die niet in een gunstige subgroep zitten en na eerstelijnsbehandeling een goede respons hebben gehad, kan follow-up worden aangeboden bestaande uit regelmatige klinische evaluatie. Bij klachten kan laboratoriumonderzoek en/of beeldvorming worden ingezet. Bij het bepalen van eventuele follow-up c.q. iemand ontslaan uit follow-up, dient uiteraard de persoonlijke voorkeur van patiënt meegewogen te worden dan wel de drempel relatief laag gehouden te worden om voor verdere palliatieve zorg ziekenhuisbezoeken mogelijk te maken.

30

PTO-patiënten die niet behandeld worden, bij wie de behandeling niet aanslaat, of die te veel verslechteren tijdens het traject, worden terugverwezen voor palliatieve begeleiding door de huisarts. Laat zo nodig wel de mogelijkheid om contact op te nemen met de casemanager open.

35

Het is onduidelijk wat de waarde van follow-up is bij patiënten met PTO. Bij het bepalen van eventuele follow-up c.q. iemand ontslaan uit follow-up, dient eveneens de persoonlijke voorkeur van patiënt meegewogen te worden dan wel de drempel relatief laag gehouden te worden om voor verdere palliatieve zorg ziekenhuisbezoeken mogelijk te maken.

40

In de internationale PTO-richtlijn van ESMO (2022) wordt een driemaandelijke follow-up genoemd indien patiënten in aanmerking komen voor therapie. Er is echter geen wetenschappelijke onderbouwing voor controles bij deze patiëntenpopulatie. Derhalve zal eventuele follow-up op geleide gaan van klachten en alleen wanneer de uitkomst van het onderzoek mogelijke klinische consequenties heeft.

45

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De voorkeuren van de patiënt zijn in deze van groot belang aangezien de follow-up doorgaans een palliatief karakter kent. Indien het de patiënt helpt om te weten dat laagdrempelig (telefonisch) contact eenvoudig te regelen is bij de betreffende medicus, dan kan dit op

50

5 zichtzelf al in het palliatieve kader passen. Anderzijds kan het de patiënt helpen om het contact via de huisarts te laten lopen, die al dan niet contact zoekt met een palliatief team indien er vragen ontstaan.

Kosten (middelenbeslag)

10 Er zijn geen data over de kosteneffectiviteit van follow-up bij patiënten met PTO. Bij patiënten met ongunstige PTO staat behoud van kwaliteit van leven centraal. Omdat dit om een kleine patiëntengroep gaat, wegen de baten voor de patiënt en naasten op tegen de kosten voor follow-up en bijkomende beeldvorming. Daarnaast leiden huidige aanbevelingen niet tot een verschuiving van middelen en kosten ten opzichte van de huidige praktijk.

15

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanbevolen follow-up strategie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen en is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. De werkgroep voorziet daarmee geen belemmeringen rondom organisatorische aspecten, professionele interacties of personele capaciteit.

20

Aanbevelingen

Volg bij patiënten die behandeld zijn binnen een gunstige subgroep de follow-upschema's van desbetreffende tumoren.

Bij de overige groepen: overweeg onderzoek op geleide van klachten en alleen wanneer de uitkomst van het onderzoek klinische consequenties heeft.

Overweeg follow-up bij patiënten met PTO die een behandeling hebben gehad en daar goed op gereageerd hebben.

Verwijs patiënten die geen behandeling hebben gehad of geen response hebben gehad op behandeling terug naar de huisarts voor verdere begeleiding.

25

Literatuur

Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileshekin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Mar;34(3):228-246. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563965.

30

5 **Module 6. Voorlichting en communicatie**

Uitgangsvraag

Hoe worden voorlichting en communicatie met patiënten met primaire tumor onbekend (PTO) en hun naasten vormgegeven vanaf het eerste consult tot het moment van overlijden?

10

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen.

15

Overwegingen

Met betrekking tot de ervaringen en wensen van patiënten met PTO, hun naasten en professionele zorgverleners werden drie kwalitatieve interviewstudies verricht bij resp. 9 patiënten (Boyland, 2008), 19 patiënten (Wolyniec, 2022) en 17 patiënten, 14 naasten en 13 professionals (10 artsen, 2 verpleegkundig specialisten en een diëtist) (Richardson, 2013). Twee studies vergeleken de ervaringen van patiënten met PTO en die van patiënten met een bekende primaire tumor door middel van vragenlijsten (Guccione, 2022, n=139 (PTO)/45 (bekende primaire tumor), en Wagland, 2017, n=1496/1496).

20

In deze studies kwam het volgende naar voren:

25

- Patiënten met PTO ervaren een hoge mate van onzekerheid (Boyland, 2008, Guccione, 2022, Richardson, 2013); deze onzekerheid is groter dan bij patiënten met een bekende primaire tumor (Giuccione, 1922). De naasten ervaren ook veel onzekerheid (Richardson, 2013).

30

- Patiënten met PTO vinden het vaak moeilijk te begrijpen dat er ondanks alle diagnostiek geen primaire tumor gevonden kan worden en vinden het ook moeilijk om dit aan hun naasten uit te leggen (Boyland, 2008). Ze hebben er ook moeite mee dat hun arts niet goed weet hoe hij hun ziekte moet behandelen. Vanwege het ontbreken van een primaire tumor kunnen ze minder makkelijk steun zoeken bij gespecialiseerde verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten en lotgenoten.

35

- Patiënten met PTO voelen zich wisselend gesteund en begrepen door hun artsen (Wolyniec, 2023).

40

- De kennis en het begrip van patiënten ten aanzien van genetisch onderzoek schiet vaak tekort (Wolyniec, 2022).

- In vergelijking met patiënten met een bekende primaire tumor hebben patiënten met PTO minder begrip van hun situatie, ervaren ze minder vaak dat ze nuttige informatie krijgen over hun ziekte en ontvangen ze minder vaak schriftelijk voorlichtingsmateriaal (Giuccione, 2022, Wagland, 2017).

45

- Professionals vinden het moeilijk om de onzekerheid te communiceren, om het moment te bepalen waarop de diagnostiek gestaakt moet worden en om voorstellen te doen voor behandeling zonder goede onderbouwing (Richardson, 2013).

50

- De organisatie van de zorg wordt zowel door patiënten als door professionals als problematisch ervaren. Daarbij spelen een rol: onduidelijkheid over welke medisch specialist de (eventuele) ziektegerichte behandeling op zich neemt, het ontbreken van een geschikt multidisciplinair overleg en het ontbreken van een verpleegkundig aanspreekpunt (Richardson, 2013).

Voorlichting

Tijdens het gehele behandeltraject vanaf diagnostiek tot aan behandeling en het nazorgtraject is het van groot belang om de patiënt met PTO en diens naasten te voorzien van passende voorlichting en te zorgen voor zo goed mogelijke communicatie tussen zorgverleners, patiënt

5 en naasten. Daarmee zal het begrip van patiënten en naasten te verbeteren en zullen hun gevoelens van onzekerheid en onvoldoende informatie zo veel mogelijk verminderen. De werkgroep is van mening dat daarbij het volgende aan de orde komt:

- 10 • de mogelijke toekomstscenario's op basis van de lokalisatie van uitzaaiingen en co-morbiditeit, zowel bij inzet van een ziektegerichte behandeling als bij het inzetten van uitsluitend symptoomgerichte behandeling;
- het tweesporenbeleid (zie ook module 1), waarbij enerzijds wordt ingezet op diagnostiek en behandeling en anderzijds aandacht besteed wordt aan klachten en problemen en reeds rekening gehouden met een beperkt levensperspectief;
- 15 • indien van toepassing: informatie over genetisch onderzoek en de mogelijke consequenties daarvan;
- de keuze tussen gecombineerde ziekte- en symptoomgerichte behandeling versus uitsluitend symptoomgerichte behandeling;
- waar de patiënt en de naasten informatie kunnen vinden over PTO, die aansluit bij hun behoeftes:
 - 20 ○ Missie Tumor Onbekend is een patiëntenorganisatie voor patiënten met PTO. De organisatie is landelijk betrokken bij het PTO-zorgpad en de richtlijn PTO en werkt samen met zorgverleners in het hele land om de beste zorg voor deze patiënten te realiseren. Op de website kunnen patiënten een folder over de diagnose PTO vinden. Ook zijn ervaringen van patiënten te lezen om steun en herkenning te bieden en wordt verwezen naar informatie- en ervaringsfilmpjes op YouTube. Verder wordt een up-to-date literatuuroverzicht over PTO gegeven. De patiëntenorganisatie organiseert ook een landelijk PTO-symposium voor zorgverleners, patiënten en wetenschappers. Patiënten kunnen direct contact opnemen met de patiëntenorganisatie om vragen te stellen of advies te krijgen;
 - 25 ○ Op Kanker.nl (www.kanker.nl/kankersoorten/primaire-tumor-onbekend-pto);
 - 30 ○ Engelstalige informatie kan gevonden worden op www.cupfoundjo.org/research (Cancer of Unknown Primary Foundation) en www.worldcupawareness.org/ (World CUP Alliance). Missie Tumor Onbekend is mede-oprichter van de World CUP Alliance en onderhoudt deze website ook;
 - 35 ○ Ook is er een (Engelstalige) Facebookgroep (Unknown Primary Cancer (CUP) Support Group) waar patiënten en naasten uit de hele wereld vragen stellen en elkaar ondersteunen.
- de mogelijkheid van gespecialiseerde psychosociale zorg (www.ipso.nl) en/of lotgenotencontact (www.kanker.nl/ervaringen-van-anderen/vind-jouw-lotgenoot).

40 Bij de voorlichting wordt rekening gehouden met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere de mate waarin geschreven tekst begrepen wordt) en de sociaaleconomische en culturele achtergrond. Het is belangrijk om te checken of de informatie goed is overgekomen. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van de terugvraagmethode (zie onderstaande link van Pharos).

45 Zie voor handvatten onderstaande linken:

- www.pharos.nl/factsheets/laaggeletterdheid-en-beperkte-gezondheidsvaardigheden/ Informatie over beperkte gezondheidsvaardigheden, laag- en ongeletterdheid en over

- 5 signaleren, begrijpelijke communicatie bij beperkte gezondheidsvaardigheden en de terugvraagmethode (methode om na te gaan of de boodschap goed is overgekomen).
- www.pharos.nl/kennisbank/checklist-herkennen-laaggeletterdheid/
Checklist om laaggeletterdheid te herkennen.
 - www.communicatierijk.nl/vakkennis/rijkswebsites/aanbevolen-richtlijnen/taalniveau-b1
Website van de overheid met adviezen over taalniveau bij geschreven teksten.
- 10
- www.pharos.nl/begrijpjelichaam/
 - www.cbg-meb.nl/documenten/beleidsdocumenten/2023/01/01/patientvriendelijke-termen
Uitleg van medische termen in begrijpelijke taal.
- 15
- Gesprekskaart van de NFK, bedoeld als hulpmiddel om patiënten te stimuleren na te denken over hun wensen en behoeftes in hun laatste levensfase.
 - www.pharos.nl/thema/palliatieve-zorg/
Informatie interculturele palliatieve zorg ('In gesprek over leven en dood') en over begrijpelijke palliatieve zorg ('Goed Begrepen'), praktische tips en diverse hulpmiddelen.
- 20
- www.pharos.nl/kennisbank/lessen-uit-gesprekken-over-leven-en-dood/
Bevindingen uit voorlichtingsbijeenkomsten en uit onderzoek over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond.
 - www.huisarts-migrant.nl/palliatieve-zorg/
Informatie over migranten voor huisartsen.
- 25
- Handreiking 'Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond'
Handreiking voor artsen en verpleegkundigen die te maken hebben met palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond.
 - [Cultuursensitieve palliatieve zorg - Palliaweb_](#)
[Aandachtspunten voor palliatieve zorg voor mensen met een migratieachtergrond.](#)
- 30
- www.pharos.nl/kennisbank/infographic-wat-is-cultuursensitief-werken/
Infographic over cultuursensitief werken.

Communicatie

Bij de communicatie is het volgende van belang:

- 35
- Het moet op ieder moment duidelijk zijn wie de regiebehandelaar is en wie welke behandeling op zich neemt, zowel t.a.v. ziektegerichte behandeling als t.a.v. symptoomgerichte behandeling. Deze rollen kunnen veranderen in de loop van het ziekteproces.
- NB. De term hoofdbehandelaar is vervangen door regiebehandelaar. Deze persoon houdt
- 40
- de regie en stemt de verschillende behandelingen op elkaar af.
- Het is belangrijk dat de patiënt een vast aanspreekpunt heeft. Dit is vaak een verpleegkundige of verpleegkundig specialist, maar het kan ook een andere discipline zijn (bijv. in het ziekenhuis een physician assistant en in de eerste lijn een praktijkondersteuner). Waar mogelijk is deze aanwezig bij gesprekken met de behandelaar(s).
- 45
- De aanwezigheid van naasten bij de gesprekken wordt gestimuleerd.
 - De patiënt en de naasten worden actief betrokken bij de besluitvorming over de behandeling (shared decision making, samen beslissen). Zie www.nfk.nl/themas/samen-

5 beslissen/tools-bij-samen-beslissen. Essentieel hiervoor is goede informatie (zie eerder). Bij de besluitvorming spelen behandelwensen en behandelgrenzen van patiënten een grote rol.

- Voor het overgrote deel van de patiënten met PTO geldt dat de behandeling palliatief van opzet is en de levensverwachting beperkt is. Uitzonderingen zijn patiënten met gunstige subgroepen (o.a. breast-like, head and neck-like en ovary-like), waarbij de behandeling curatief van opzet kan zijn. In principe wordt de prognose met de patiënt besproken. Als de behandeling palliatief is worden proactieve zorgplanningsgesprekken gevoerd. Deze hebben tot doel om de patiënt, diens naasten en het behandelteam rondom de patiënt, vooruit te laten denken over de gewenste zorg in de toekomst. Inhoudelijk is er aandacht voor zowel de fysieke, de psychische, de sociale als de zingevingsdimensies. Deze gesprekken hebben een terugkerend karakter. Er moet goed worden afgestemd wie verantwoordelijk is voor deze gesprekken. De uitkomsten van deze gesprekken moeten inzichtelijk zijn voor alle betrokken zorgverleners.

Zie hiervoor de richtlijn Proactieve Zorgplanning.

20 Waarden en voorkeuren van patiënten

Het kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland (IKNL/Palliactief 2017) geeft het volgende aan:

- Ieder mens is uniek. Zorg wordt geboden met respect voor de autonomie van de patiënt en wordt afgestemd op de eigenheid en de kwaliteit van leven, zoals elk mens deze voor zichzelf definieert of ervaart. Zorg kan alleen geboden worden wanneer de patiënt en naasten bereid zijn deze te accepteren.
- De zorgverlener gaat met de patiënt en diens naasten een relatie aan gebaseerd op wederzijds respect, integriteit en waardigheid. De omgeving waarin zorg wordt geboden is dusdanig ingericht dat de patiënt zich veilig, gezien en gehoord voelt.
- De zorg wordt afgestemd op de (inter)persoonlijke, culturele en levensbeschouwelijke waarden, normen, wensen en behoeften rondom leven, ziek zijn en sterven van de patiënt en diens naasten.
- De patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger heeft regie over zijn zorg en bepaalt hoe en welke naasten en zorgverleners daarbij betrokken zijn. De zorg en aandacht is liefdevol en steeds gericht op zowel de patiënt als diens naasten.

35

Kosten (middelenbeslag)

De aanbevelingen t.a.v. voorlichting en communicatie zullen niet leiden tot toename van kosten.

40 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De adviezen over voorlichting en communicatie zijn niet wezenlijk anders dan bij patiënten met kanker met een bekende primaire tumor. De werkgroep gaat er van uit dat hier een breed draagvlak voor bestaat en dat de implementatie geen grote problemen op zal leveren.

45 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten en hun naasten hebben behoefte aan en recht op goede voorlichting en communicatie. De wijze waarop dit gebeurt moet wel goed afgestemd zijn op de wensen en

- 5 mogelijkheden van patiënten en naasten. Niet alles kan en hoeft besproken te worden en zeker niet in één keer. Het is de verantwoordelijkheid van de zorgverlener om te zorgen voor passende voorlichting en communicatie.

Aanbevelingen

10

Voorlichting

- Bespreek de mogelijke toekomstscenario's op basis van de lokalisatie van uitzaaiingen en co-morbiditeit, zowel bij inzet van een ziektegerichte behandeling als bij het inzetten van uitsluitend symptoomgerichte behandeling.
- Heb in het gesprek met de patiënt en diens naasten aandacht voor het tweesporenbeleid.
- Indien van toepassing: geef informatie over genetisch onderzoek en de mogelijke consequenties daarvan.
- Bespreek de keuze tussen gecombineerde ziekte- en symptoomgerichte behandeling versus uitsluitend symptoomgerichte behandeling.
- Wijs de patiënt en diens naasten op informatie over PTO om thuis door te nemen (met name www.missietumoronbekend.nl en www.kanker.nl/kankersoorten/primaire-tumor-onbekend-pto).
- Wijs patiënten op de mogelijkheid van gespecialiseerde psychosociale zorg (www.ipso.nl) en/of lotgenotencontact (www.kanker.nl/ervaringen-van-anderen/vind-jouw-lotgenoot).
- Houd bij de voorlichting rekening met de gezondheidsvaardigheden van de patiënten en hun sociaaleconomische en culturele achtergrond. Maak zo nodig gebruik van de terugvraagmethode (zie overwegingen).

Communicatie

- Laat de patiënt en diens naasten op ieder moment van het ziekte-traject weten wie de regiebehandelaar is en wie welke behandeling (ziektegericht en/of symptoomgericht) op zich neemt.
- Benoem wie het vaste aanspreekpunt voor de patiënt en diens naasten is (verpleegkundige, verpleegkundig specialist, physician assistant of praktijkondersteuner). Indien mogelijk, is deze aanwezig bij gesprekken met de behandelaar.
- Stimuleer de patiënt om altijd een partner, familielid of andere naasten mee te nemen naar gesprekken met de behandelaar.
- Betrek de patiënt en diens naasten actief bij de besluitvorming (shared decision making, samen beslissen).
- Bespreek in principe de opzet van de behandeling (curatief of palliatief) en de levensverwachting.
- Indien de behandeling palliatief van opzet is: voer regelmatig gesprekken in het kader van proactieve zorgplanning. Zie hiervoor de richtlijn Proactieve Zorgplanning (www.palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/proactieve-zorgplanning).

5 **Literatuur**

Boyland L, Davis C. Patients' experiences of carcinoma of unknown primary site: dealing with uncertainty. *Palliat Med.* 2008 Mar;22(2):177-83. doi: 10.1177/0269216307085341. PMID: 18372382.

10 Guccione L, Fisher K, Mileskin L, Tothill R, Bowtell D, Quinn S, DeFazio A, Karapetis CS, Wilcken N, Singh M, Steer C, Gao B, Warren M, Collins IM, Karanth N, Bryant C, Schofield P. Uncertainty and the unmet informational needs of patients with cancer of unknown primary (CUP): a cross-sectional multi-site study. *Support Care Cancer.* 2022 Oct;30(10):8217-8229. doi: 10.1007/s00520-022-07228-7. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35804177; PMCID: PMC9512714.

15 IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg in Nederland, 2017. <https://palliaweb.nl/zorgpraktijk/kwaliteitskader-palliatieve-zorg-nederland>
Richardson A, Wagland R, Foster R, Symons J, Davis C, Boyland L, Foster C, Addington-Hall J.

20 Uncertainty and anxiety in the cancer of unknown primary patient journey: a multiperspective qualitative study. *BMJ Support Palliat Care.* 2015 Dec;5(4):366-72. doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000482. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24644189.

25 Wagland R, Bracher M, Drosdowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open.* 2017 Sep 27;7(9):e017881. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017881. PMID: 28963312; PMCID: PMC5623509.

30 Wolyniec K, Sharp J, Fisher K, Tothill RW, Bowtell D, Mileskin L, Schofield P. Psychological distress, understanding of cancer and illness uncertainty in patients with Cancer of Unknown Primary. *Psychooncology.* 2022 Nov;31(11):1869-1876. doi: 10.1002/pon.5990. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35765251; PMCID: PMC9796856.

35

5 **Module 7 Organisatie van diagnostiek en zorg bij PTO**

Uitgangsvraag

Wat is de optimale organisatie van diagnostiek en zorg bij een patiënt met (een verdenking van) een primaire tumor onbekend (PTO)?

10

Hiertoe wordt niet verstaan PTO van het hoofd-halsgebied gezien het feit dat de organisatie van zorg hiervoor reeds is vastgelegd, zie o.a. module 'Diagnostiek bij (geïsoleerde) halskliermetastase ([link](#)) en richtlijn [hoofd-halstumoren \(link\)](#).

15

Deze vraag kan worden opgedeeld in de volgende onderdelen en deelvragen:

- PTO-teams en verantwoordelijkheden:
 - a) Wat is de samenstelling en functie van *PTO-teams* en *brede PTO-teams* in ziekenhuizen met oncologische zorg?
 - 20 b) Wie is de regiebehandelaar?
 - c) Wie is het vaste aanspreekpunt voor vragen?
 - d) Wie coördineert de diagnostiek en zorg?

- Plaats in diagnostisch traject en inrichting van multidisciplinair overleg (MDO):
 - 25 a) Wanneer in het diagnostisch proces vindt een MDO plaats en wie moeten hierbij minimaal aanwezig zijn?
 - b) Wat moet er worden vastgelegd tijdens het MDO?

25

Inleiding

30

De diagnose PTO is een complex diagnostisch vraagstuk, waarbij het hanteren van de juiste definities gedurende het diagnostisch traject belangrijk is ([link naar module 2](#)). Hierbij is het essentieel dit niet te zien als een statisch proces (i.e. de uitkomsten van het volgende onderzoek bepalen de vervolgstappen), maar als een dynamisch proces waarbij de uitkomsten van het volgende onderzoek de interpretatie van voorgaande onderzoeken kan doen veranderen en mede de vervolgstappen bepalen.

35

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door leden uit de expertisegroep is aangedragen, waaronder het rapport Primaire tumor onbekend van IKNL, uitgegeven in april 2020 (IKNL, 2020).

40

Overwegingen

Er is geen systematische search gedaan en derhalve is er geen literatuur uitgewerkt. De werkgroep is van mening dat de volgende zaken belangrijk zijn in het diagnostisch traject van een patiënt met (verdenking op) een PTO, en de zorg erna.

45

Patiënten met PTO hebben veel verschillende presentaties en aanlooproutes. In de beginfase komen deze patiënten terecht bij verschillende specialisten (bijvoorbeeld internist-oncoloog, MDL-arts, longarts, gynaecoloog, etc.). Verder komen zowel de beeldvormende diagnostiek als de pathologie in de beginfase van het diagnostische traject bij verschillende radiologen en pathologen terecht.

50

- **Expertise PTO en verantwoordelijkheden:**

55

5 **1a. Wat is de samenstelling en functie van *PTO-teams* en *brede PTO-teams* in ziekenhuizen met oncologische zorg?**

10 De opzet van zorg voor oncologische patiënten is gecentreerd rond een primaire tumor en kent daarbij behorende, strak georganiseerde zorgpaden. Tot voor kort ontbrak een zorgpad voor patiënten met PTO en daarmee structurering van diagnostiek en behandeling (IKNL-rapport PTO, 2020). Om dit zo goed mogelijk te borgen is de aanwezigheid van een *PTO-team* in elk oncologisch centrum sterk aan te bevelen. Omdat niet alle zorg en diagnostiek overal kan plaatsvinden, wordt er onderscheid gemaakt tussen een *PTO-team* en een *brede PTO-team*. Zie verder hieronder.

15

PTO-team:

Dit team dient te bestaan uit minimaal een toegewijde:

- 20
- a) Internist oncoloog;
 - b) (Oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie;
 - c) Deskundige met palliatieve expertise;
 - d) Patholoog.

25 Aanbevolen wordt een toegewijde (nucleair) radioloog en/of nucleair geneeskundige te betrekken bij het PTO-team met wie direct kan worden overlegd.

Het PTO-team heeft kennis en ervaring met patiënten met een PTO. De functie van het PTO-team is o.a. het volgende:

- 30
- Aanspreekpunt zijn voor andere specialisten/collegae over diagnostische strategie, behandeling, begeleiding, voorlichting en (na-)zorg bij patiënten met PTO;
 - Bij patiënten die naar het PTO-team worden verwezen: het uitvoeren van diagnostiek, begeleiding, voorlichting, (na-)zorg en behandeling van patiënten met PTO.

35

Breed PTO-team:

40 Bij patiënten met PTO is ervaring met her-evaluatie en holistische integratie van alle diagnostische data van wezenlijk belang. Bij WGS of uitgebreide DNA + RNA panels neemt de complexiteit van deze data-integratie toe. Oncologische centra *die zowel specifieke PTO-poli's/zorgstraat hebben als WGS aanbieden* beschikken daarom over een zogenaamd *brede PTO-team* met de volgende samenstelling:

- 45
- a) Internist-oncoloog;
 - b) (Oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie;
 - c) Deskundige met palliatieve expertise;
 - d) Patholoog;
 - e) Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP);
 - f) (Nucleair) radioloog en/of nucleaire geneeskundige;

50

Hierbij geldt ook dat op indicatie toegang tot een klinisch geneticus en/of laboratoriumspecialist klinische genetica (LSKG) beschikbaar is.

Het *brede PTO-team* heeft kennis van en ervaring met:

- 55
- Deze patiëntencategorie;

- 5
- Her-evaluatie en holistische integratie van alle diagnostische data, inclusief brede moleculaire diagnostiek/WGS;
 - Interpretatie en integratie van tissue of origin (TOO) predictiealgoritme (WGS-CUPPA) met andere databronnen;
 - Moleculaire data in de context van eventueel erfelijk aanleg (zie links in
- 10 aanbevelingen in [module 3.1.4](#), waaronder link naar het document Leidraad voor verwijzing na DNA onderzoek in (tumor)weefsel, waarin tabel 3).

De functie van het brede PTO-team is hetzelfde als die van het eerder besproken PTO-team:

- 15
- Aanspreekpunt zijn voor andere specialisten/collegae over diagnostiek en diagnostische strategie, behandeling, begeleiding, voorlichting en (na-)zorg bij patiënten met een PTO;
 - Bij patiënten die naar het PTO-team worden verwezen: het uitvoeren van diagnostiek, begeleiding, voorlichting, (na-)zorg en behandeling van patiënten met PTO.
- 20

1b. Wie is de regiebehandelaar?

1c. Wie is het vaste aanspreekpunt voor vragen?

1d. Wie coördineert de diagnostiek en zorg?

25 In principe is de internist-oncoloog de behandelaar, die (eventuele verdere) diagnostiek coördineert; echter gezien de verschillende aanlooproutes of presentaties kunnen dit ook andere specialisten zijn. De behandelaar raadpleegt laagdrempelig het PTO-team, bewaakt de duur van het diagnostisch traject en streeft naar afronden van het gehele diagnostische traject binnen 6 weken. Het *parallel* i.p.v. sequentieel inzetten van diagnostische testen

30 helpt hierbij. Indien de expertise of de toegang tot moleculaire analyse ontbreekt, verwijst hij/zij de patiënt (als deze nog in een voldoende conditie is en de wens heeft om behandeld te worden) naar een centrum in de regio waar deze expertise en diagnostiek aanwezig is. Zie verder module 2 ([hyperlink](#)) in deze richtlijn voor strategie inclusief volgorde en doorlooptijd.

35 De (oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt en diens naaste(n) voor vragen en zorgen en coördineert de zorg voor de patiënt, zoals het overleg met de huisarts of het inzetten van thuiszorg, geestelijke zorg, fysiotherapie etc.

- 40
- ***Plaats in diagnostisch traject en inrichting van MDO***

2a. Wanneer in het diagnostisch proces vindt een MDO plaats en wie moeten hierbij minimaal aanwezig zijn?

45 Alle patiënten met de verdenking op een PTO worden besproken in een MDO. De richtlijnwerkgroep is van mening dat er potentieel twee verschillende en relevante MDO-momenten bestaan:

- 50
- 1) MDO na *basisdiagnostiek*.
 - 2) MDO na *aanvullende diagnostiek*.

Zie [module 2 \(hyperlink\)](#) voor definitie basisdiagnostiek en aanvullende diagnostiek.

MDO na basisdiagnostiek:

5 Na het verrichten van tenminste de *basisdiagnostiek* (zie **module 2**) waarbij geen primaire tumor gevonden wordt, wordt de patiënt besproken in een MDO. Hier wordt reeds verrichte diagnostiek opnieuw geëvalueerd en geïntegreerd met de kennis van alle uitslagen tot dan toe. Bij vaststelling van diagnose “voorlopig PTO” (**link naar figuur module 2**) wordt verder
10 beleid rondom aanvullend onderzoek afgestemd en indien van toepassing wordt tijdig het inzetten van eventuele uitgebreide moleculaire analyse georganiseerd, al dan niet door verwijzing naar een centrum waar dit wordt uitgevoerd.

15 Gezien de complexiteit van het diagnostisch traject, de slechte prognose en daarmee inzet van tweesporenbeleid (zie **module palliatieve zorg**), is ervaring en kennis met deze patiëntencategorie als ook met het integreren van diagnostische data van wezenlijk belang. Het is dan ook sterk aan te bevelen het MDO in te richten met volledige afvaardiging van bovenstaand PTO-team (zie PTO-team boven); alternatieve structuren zoals digitaal of multidisciplinair overleg in een mailinggroep is te overwegen om hiermee de snelheid van het traject te waarborgen. Overleg (eventueel online) met een regionaal MDO valt ook op
20 dit moment te overwegen.

MDO/moleculair tumor board (MTB) na aanvullende diagnostiek:

25 Na aanvullende diagnostiek wordt de patiënt opnieuw besproken in een MDO of MTB. Hier is het type aanvullend onderzoek en de context relevant voor de samenstelling van de aanwezigen. Minimaal hoort de patholoog en internist oncoloog aanwezig te zijn; op indicatie kan de (nucleair) radioloog en/of nucleaire geneeskundige aanwezig zijn, of deze kunnen vooraf geconsulteerd zijn met de vraag of aanvullende gegevens nieuwe inzichten bieden ten aanzien van beeldvorming. Indien WGS of uitgebreide targeted DNA + RNA
30 panels verricht zijn (**zie module 3.1.4 en 3.1.5**), hoort daarnaast een klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) aanwezig te zijn. Op indicatie zijn klinisch geneticus en/of laboratoriumspecialist klinische genetica (LSKG) ook aanwezig (dit kan worden bepaald door voorscreening van de brede moleculaire uitslag door KMBP en/of LSKG). Verder worden een radiotherapeut en/of chirurg op indicatie aan deze bespreking toegevoegd dan wel
35 geconsulteerd.

Ook tijdens dit overleg wordt de reeds verrichte diagnostiek opnieuw geëvalueerd met de kennis van alle uitslagen tot dan toe, en geïntegreerd. Ervaring met interpretatie en integratie van uitslagen van alle verschillende diagnostische disciplines om zo mogelijk van
40 differentiaaldiagnose tot primaire tumor te komen, is hierbij van groot belang. Ervaring van de oncoloog, patholoog en KMBP met interpretatie en integratie van TOO predictiealgoritme (WGS-CUPPA) met andere databronnen is hierbij noodzakelijk.

45 De (oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie is niet verplicht aanwezig bij bovenstaand medisch inhoudelijk overleg.

2b. Wat moet er worden vastgelegd tijdens het MDO?

Wat wordt er vastgelegd tijdens het MDO?

50 In het verslag van bovenstaand overleg (MDO/MTB) bevat de uiteindelijke conclusie tenminste het volgende:

- Initiële vraagstelling: een voorlopig PTO. Hier wordt mee bedoeld dat het begrip *voorlopig PTO* heel duidelijk in het verslag wordt vastgelegd (i.p.v. alleen indirect herleidbaar uit veel tekst). Hanteer het begrip voorlopig PTO volgens definitie en

- 5 maak dus onderscheid met maligniteit waarbij de primaire origine niet is geïdentificeerd omdat basisdiagnostiek niet mogelijk of zinvol is (zie module 1).
- Conclusie: De uiteindelijk vastgestelde primaire tumor, moleculaire TOO-predictie, of definitieve PTO.

Bij voorkeur wordt het volgende ook gedocumenteerd:

- 10
- Een omschrijving hoe conclusie getrokken werd (combinatie van beeldvorming, pathologie, moleculaire analyse/TOO-predictie, endoscopie etc.).
 - Mate van zekerheid/onzekerheid, werkdiagnose, differentiaaldiagnosen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

- 15 Vanuit het patiëntenperspectief gezien is goed georganiseerde zorg met bundeling van kennis bij PTO-teams en brede PTO-teams van belang.
- Het NFK heeft in mei 2018 een vragenlijst uitgezet naar de vraag of de patiënten een vast aanspreekpunt hadden binnen hun hele ziekte en behandelingsproces, en of de patiënt ondersteuning en begeleiding kreeg. De uitkomsten van dit onderzoek onderstrepen het
- 20 belang van een vast aanspreekpunt (NFK rapport, juni 2018).
- De wens van de patiënt is een belangrijk element in het beslissingsproces, van diagnostiek tot behandeling. Het is hierom erg belangrijk om de waarde en voorkeuren van een patiënt te achterhalen.

Kosten (middelenbeslag)

- 25 Er zijn geen data over de kosten of kosteneffectiviteit van organisatie van zorg bij Nederlandse patiënten met PTO. Onderzoek heeft getoond dat Nederlandse patiënten met PTO gemiddeld 5 beeldvormingen ondergaan (range 1-17) (Meijer, 2021). Bundeling van kennis bij PTO-teams kan mogelijk leiden tot kostenbesparing door gericht en selectiever inzetten van
- 30 diagnostiek. Tegelijkertijd kan het vaker inzetten van o.a. breed moleculair onderzoek en frequentere behandeling mogelijk tot hogere kosten leiden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 35 In 2022 werd een zorgpad voor patiënten met PTO gestart en werd deze stapsgewijs in iedere regio ingevoerd. Dit was een initiatief van de Nederlandse Vereniging Medische Oncologie (NVMO) en de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP). Dit was een belangrijke stap in het verbeteren van de diagnostiek en behandeling van patiënten met PTO in Nederland. Daarvoor ontbrak geheel structurering van diagnostiek en behandeling (IKNL-rapport PTO, 2020).
- 40 De invoering van het PTO-zorgpad in 2022 was gerelateerd aan de criteria voor WGS en bekostiging daarvan via zogenaamde facultatieve prestatie, opgesteld door verzekeraars. Sinds begin 2025 is de bekostiging van WGS voor patiënten met PTO opgenomen in het standaard bekostigingssysteem voor moleculaire diagnostiek. De werkgroep is van de mening dat de zorgpaden, die in 2022 opgezet werden, veel positieve ontwikkelingen hebben
- 45 meegebracht, met name professionalisering en standaardisering in de zorg voor PTO-patiënten. De werkgroep is van de mening dat het voortzetten van de al opgezette zorgpaden van belang is. Om de kennis, diagnostiek, behandeling en structurering van zorg voor patiënten met PTO verder te borgen en verbeteren is de werkgroep van mening dat het opzetten van PTO-teams en brede PTO-teams binnen ziekenhuizen met oncologische
- 50 expertise een belangrijke stap is. De verwachting is dat verdere professionalisering en bundeling van kennis via (brede) PTO-teams het risico zal verminderen dat deze patiëntengroep tussen wal en schip in het zorgsysteem valt. De (brede) PTO-teams hebben een analogie met het Britse systeem waar kennisbundeling bij bepaalde teams en zorgprofessionals het doel had om meerdere problemen bij de PTO-patiëntengroep te
- 55 adresseren (NICE, 2010).

- 5 Wat betreft haalbaarheid en implementatie is het nodig dat binnen ziekenhuizen zorgprofessionals aangewezen worden om de taken rondom PTO op zich te nemen. Dit is al deels ingeburgerd in meerdere ziekenhuizen maar extra aandacht is hiervoor nodig. De werkgroep is van de mening dat opzet van PTO-teams en brede PTO-teams goed binnen de huidige zorg past. De werkgroep voorziet daarmee geen of weinig belemmeringen rondom
- 10 organisatorische aspecten, professionele interacties of personele capaciteit.

Onderstaande aanbevelingen zijn niet van toepassing op patiënten met PTO van het hoofd-hals gebied.

PTO-team en verantwoordelijkheden:

Overweeg sterk om in elk ziekenhuis met oncologische zorg een *PTO-team* op te richten, bestaande uit minimaal een toegewijde:

- a) Internist-oncoloog;
- b) (Oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie;
- c) Deskundige met palliatieve expertise;
- d) Patholoog.

Organiseer in ziekenhuizen die beschikken over WGS en een PTO-poli/zorgstraat een *breed PTO-team*, bestaande uit een toegewijde:

- a) Internist-oncoloog;
- b) (Oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie;
- c) Deskundige met palliatieve expertise;
- d) Patholoog;
- e) Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP).
- f) (Nucleair) radioloog en/of nucleaire geneeskundige.

Zorg voor beschikbaarheid van expertise van een laboratoriumspecialist klinische genetica en klinisch geneticus voor eventuele erfelijkheidsvraagstellingen.

De behandelaar coördineert de diagnostiek en borgt de duur van het diagnostisch traject.

Indien de internist-oncoloog niet de behandelaar is: raadpleeg het PTO-team bij het stellen van de diagnose voorlopig PTO over vervolgstappen.

Wijs een (oncologie)verpleegkundige/verpleegkundig specialist oncologie/physician assistant oncologie aan als vast aanspreekpunt voor vragen vanuit de patiënt en diens naaste(n) en voor de coördinatie van zorg.

Indien de expertise of de toegang tot uitgebreide moleculaire analyse ontbreekt, verwijst de patiënt (indien wens en conditie dit toestaat) naar een centrum waar deze expertise en diagnostiek aanwezig zijn.

Plaats in diagnostisch traject en inrichting van multidisciplinair overleg (MDO):

MDO na basisdiagnostiek:

- Bespreek een patiënt met verdenking op voorlopig PTO multidisciplinair na basisdiagnostiek, waarbij het sterk de voorkeur heeft om het PTO-team bij dit MDO afgevaardigd te hebben.

- Betrek op indicatie een radiotherapeut en/of chirurg.
- Stel de diagnose voorlopig PTO na integratie van alle verzamelde gegevens en bepaal eventuele aanvullende diagnostiek.

MDO/MTB na aanvullende diagnostiek:

- Bespreek een patiënt opnieuw in een MDO/MTB na verrichten van aanvullende diagnostiek, waarbij internist oncoloog en patholoog aanwezig zijn.
- Betrek een klinisch moleculair bioloog in de pathologie indien WGS (of uitgebreide DNA + RNA panels) is verricht.
- Betrek een (nucleair) radioloog en/of nucleair geneeskundige op indicatie, of consulteer deze voorafgaand aan het MDO/MTB.
- Betrek ook op indicatie een radiotherapeut, chirurg, klinisch geneticus en/of laboratoriumspecialist klinische genetica.
- Heb ervaring met en kennis van het interpreteren/integreren van TOO-predictie als internist-oncoloog, patholoog en klinisch moleculair bioloog in de pathologie, als lid van het brede PTO-team.
- Evalueer en integreer alle verzamelde gegevens om tot een conclusie te komen van ofwel vaststelling primaire tumor of diagnose definitieve PTO.

Leg in het verslag van het MDO/MTB vast dat het initieel een voorlopig PTO betrof en rapporteer de uiteindelijke diagnose na aanvullend onderzoek (i.e. rapporteer de specifieke primaire tumor of definitief PTO).

Kennislacunes

Er ontbreekt onderzoek naar inrichting van PTO-zorgpaden bij patiënten met PTO, met name in Nederland.

Literatuur

Meijer L., de Peuter R, van der Zwan JM, Loef C. IKNL, april 2020. Primaire tumor onbekend. Wanneer de bron van uitzaaiingen niet gevonden kan worden. Colofon. IKNL. April 2020.

Meijer L, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT, van de Wouw AJ, van Laarhoven HWM, Lemmens VEPP, Loef C. Extensive diagnostic work-up for patients with carcinoma of unknown primary. Clin Exp Metastasis. 2021 Apr;38(2):231-238. doi: 10.1007/s10585-021-10073-3. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515369.

Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management: Clinical guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Apr 26. PMID: 39808017.

Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK). Goede kankerzorg is meer dan een medische behandeling. 2018. Available from: https://nfk.nl/media/1/Uitkomsten_DJE_kankerzorg_meer_dan_medische_behandeling_def-versie.pdf.