



# primaire tumor onbekend

wanneer de bron van uitzaaiingen niet gevonden kan worden

”

Ik had een verdikking in mijn hals. Ik dacht dat het een verrekking was, maar het werd maar dikker en dikker. Ze namen een biopt uit de zwelling in mijn hals en zo zijn ze erachter gekomen dat ik een tumor van onbekende origine had.

*patiënt met diagnose PTO*

”

”

Je moet je afvragen wat de meerwaarde is van aanvullende diagnostiek, wat je nog kunt vinden. Vooral bij patiënten met een slechte conditie moet je jezelf afvragen hoe ver je nog wilt gaan met het doen van onderzoeken.

*zorgprofessional*

”

”

Ik heb nu dus uitzaaiingen in mijn longen en in mijn botten. Later is er ook nog geconstateerd dat er iets groeit in mijn hoofd, in mijn hersenen. Maar we weten niet wat het is.

*patiënt met diagnose PTO*

”

”

Ik zie niet zo heel vaak patiënten die uiteindelijk de diagnose PTO krijgen. Afgelopen jaar heb ik er denk ik maar 3 of 4 gezien.

*zorgprofessional*

”

Er is ook nog tumorweefsel gestuurd naar het Antoni van Leeuwenhoek om te kijken of zij nog iets konden qua behandeling, maar ook daar kwam niks uit.

*patiënt met diagnose PTO*

”

”

Het duurde denk ik anderhalve maand voordat al die onderzoeken gedaan waren. Ik heb begrepen dat ze er soms nog wel achter kunnen komen waar de kanker vandaan komt. Ze zijn verder gaan zoeken, maar bij mij lukte het dus niet om de bron te vinden.

*patiënt met diagnose PTO*

”

De tijd dringt,  
**laten we hard  
gaan lopen.**

## colofon

© IKNL, april 2020

### auteurs

Laura Meijer, MSc, jr. onderzoeker IKNL

ir. Ria de Peuter, adviseur IKNL

dr. Jan Maarten van der Zwan,

teammanager onderzoek IKNL

dr. ing. Caroline Loef, onderzoeker post doc IKNL

### eindredactie

dr. Akke Albada, sr. communicatieadviseur IKNL

Mardie Vermunt, MSc, communicatieadviseur IKNL

### vormgeving

Marja van Vliet-van Beek, communicatieadviseur IKNL

## dankwoord

Dit rapport is mogelijk gemaakt door de prof. dr. P. Muntendamprins die KWF Kankerbestrijding in 2015 toe-kende aan prof. dr. Peter Huijgens. Daarnaast heeft het Vaillant Fonds bijgedragen. Ook danken wij dr. Ronald Spanjers, van 2014 tot 2017 bestuurder bij IKNL, voor zijn aanjagende rol bij de start van het project. De samenwerkende stichtingen 'Missie Tumor Onbekend' en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisa-ties hebben bijgedragen aan de totstandkoming van de inhoud en de aanbevelingen van dit rapport. Veel dank gaat uit naar de patiënten, naasten en zorgprofessionals die tijd hebben gemaakt voor een interview.

- **stuurgroep**

prof. dr. Ignace de Hingh, oncologisch chirurg Catharina Ziekenhuis, hoogleraar gastro-intestinale oncologie Universiteit Maastricht, medisch adviseur IKNL

prof. dr. Valery Lemmens, bestuurder IKNL, hoogleraar cancer surveillance Erasmus Universiteit

dr. Otto Visser, hoofd registratie IKNL

- **adviseurs**

prof. dr. ir. Edwin Cuppen, wetenschappelijk directeur Hartwig Medical Foundation, hoogleraar humane genetica UMC Utrecht

prof. dr. Peter Huijgens, voormalig bestuurder IKNL, emeritus hoogleraar hematologie VU

dr. Peter Kunst, longarts OLVG, medisch adviseur IKNL

prof. dr. Iris Nagtegaal, patholoog en hoogleraar gastro-intestinale pathologie Radboudumc

dr. Leo Schouten, universitair hoofddocent kankerepidemiologie Universiteit Maastricht

drs. Hans van Snellenberg MCM, algemeen directeur Hartwig Medical Foundation

dr. Yes van de Wouw, internist-oncoloog Viecuri

- **met dank aan de geïnterviewden**

**Patiënten met een PTO en nabestaanden**

Anonieme patiënt

Simon Algera

Aad Bentvelzen

Anne-Marie van Uden-van der Heijden

Marianne Helder-Hendriks

Bert Oostrik

**Zorgprofessionals**

dr. Michiel van den Brand, patholoog Rijnstate

dr. Ramon van Eekeren, oncologisch chirurg Rijnstate

prof. dr. Ignace de Hingh, oncologisch chirurg Catharina Ziekenhuis

dr. Rob Jansen, internist-oncoloog MUMC+

dr. Henk Bos, internist-oncoloog Tjongerschans

dr. Steve Boudewijns, internist-oncoloog Bravis Ziekenhuis

dr. Carla Meeuwis, radioloog Rijnstate

dr. Joost Oudejans, patholoog Tergooi

drs. Debbie Robbrecht, internist-oncoloog Erasmus MC

dr. Hans Smit, longarts Rijnstate

dr. Maja Stulemeijer, klinisch psycholoog en psychotherapeut FortaGroep de Vruchtenburg

dr. John Symons, directeur CUP Foundation – Jo's friends

dr. Adriaan Visser, psycholoog PRO-Health.org

dr. Wouter Vogel, nucleair geneeskundige en radiotherapeut Antoni van Leeuwenhoek

drs. Theo van Voorthuizen, internist-oncoloog Rijnstate

dr. Yes van de Wouw, internist-oncoloog VieCuri

# inhoud

Voorwoord	8
Aanbevelingen	10
Inleiding	14
<b>Primaire Tumor Onbekend in Nederland</b>	17 →
<b>Diagnostiek, richtlijnen en onderzoek bij PTO</b>	29 →
<b>Behandeling en overleving bij PTO</b>	43 →
Conclusie	59
Nawoord	60
Lijst met afkortingen	61
Bronnen	62

## Primaire Tumor Onbekend in Nederland

Leeftijd	21
Geografische verdeling	22
Uitzaaiingen bij diagnose	24
Uitzaaiingspatroon	25
Uitzaaiingen in de lymfeklieren	27
Celtypen	27

## Diagnostiek, richtlijnen en onderzoek bij PTO

Symptomen bij PTO	31
Het diagnostisch traject	31
Inzet diagnostische middelen	32
<i>Verdieping: inzet PET/CT-scan</i>	34
<i>Verdieping: tumormarkers</i>	35
<i>Verdieping: uitzaaiingen in de hals van onbekende primaire tumor</i>	35
Definitie PTO in Nederland	36
Best practice: PTO in het Verenigd Koninkrijk	37
<i>Verdieping: internationale vergelijking richtlijnen PTO</i>	38
Centralisatie	38
<i>Verdieping: landelijke consultatie</i>	39
DNA-analyse	40
<i>Verdieping: de DRUP-studie</i>	40
<i>Verdieping: aanvullende waarde Whole Genome Sequencing</i>	41

## Behandeling en overleving bij PTO

Behandeling	45
Behandel mogelijkheden	46
<i>Verdieping: occulte tumoren</i>	48
Leeftijd	49
Uitzaaiingen bij diagnose	50
Locaties uitzaaiingen en behandeling	51
Celtypen	52
Verdeling ziekenhuizen	53
Verwijzing naar ander ziekenhuis	54
Palliatieve zorg bij PTO	55
<i>Verdieping: Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties</i>	56
Informatievoorziening bij PTO	56
Overleving	57

# voorwoord

Als een beetje ziekerig mens met vage klachten ga je naar de dokter. Wat oriënterend onderzoek en een week later weet je dat je uitgezaaide kanker hebt. Maar wel een kanker met een onduidelijk etiket: wat voor soort, waar ontstaan, waarom is die kanker er, wat moet ik er mee? De dokter legt uit dat er nog geen plan is en dat meer testen en scans nodig zijn. Zij of hij is duidelijk op jacht naar meer informatie om een behandelplan te kunnen aanbieden. En de mens, inmiddels een patiënt, weet niet waar zij of hij naar informatie kan zoeken omdat er nog geen 'zoekvraag' is. De patiënt is beland in de groep 'primaire tumor onbekend' en behoort tot een subgroep van de Nederlandse bevolking van 1.300 mensen (per jaar). Er is één ding wel duidelijk: bij onzekerheid over de precieze diagnose is de prognose van de patiënten slecht. De helft van de mensen is binnen twee maanden overleden.

De jacht van de dokter heeft niet altijd een duidelijk omschreven doel. Gaat het om de oorspronkelijke plaats van de kanker te vinden, gaat het om het type kankercel beter te definiëren, of gaat het erom aanknopingspunten in de kankercel te vinden waarvoor gerichte behandeling bestaat? Er is wel iets heel helder: de tijd dringt zeer, want bij de helft van de patiënten gaat de zoektocht gemakkelijk even lang duren als de tijd die ze nog hebben.

Daarom dit rapport vol met gegevens en punten voor discussie. Zouden we niet zodra duidelijk wordt dat de diagnose niet eenduidig aan de patiënt verteld kan worden, bijvoorbeeld één week na het biopt, overleg moeten kunnen voeren met een expertisecentrum over verdere diagnostiek gericht op zo snel mogelijke doelgerichte behandeling? En hoe zouden we dat in dit toch kleine landje vlug moeten organiseren?

De eerste stap zal moeten zijn dat enkele centra het voortouw nemen. Er is immers geen gevestigde landelijke multidisciplinaire werkgroep met voldoende invloed om stappen te zetten. Is dit iets voor enkele UMC's en het AvL? In goed overleg met diagnostische gremia als de Nederlandse Vereniging voor Pathologie en anderen?

Laten we hard gaan lopen!

**Peter Huijgens**, uittredend bestuurder IKNL



”  
Er is wel iets heel helder: de tijd  
dringt, want bij de helft van de  
patiënten gaat de zoektocht  
gemakkelijk even lang duren als  
de tijd die ze nog hebben.

*Peter Huijgens*

”



# aanbevelingen

## Gelijke kansen voor patiënten met een PTO

Waar de laatste jaren voor patiënten met verschillende uitgezaaide kankersoorten verbetering werd geboekt, is de prognose voor patiënten met een Primaire Tumor Onbekend (PTO) onveranderd slecht. Ondanks dat gemiddeld iedere week 25 patiënten de diagnose PTO krijgen, is deze diagnose relatief onbekend, is er weinig literatuur beschikbaar en is de zorg voor deze patiënten de laatste jaren nauwelijks verbeterd. Om in de toekomst patiënten met een PTO vergelijkbare kansen en kwaliteit van zorg te bieden als patiënten met een andere uitgezaaide kankersoort zijn de volgende tien aanbevelingen op het gebied van samenwerking, diagnostiek, behandeling en onderzoek geformuleerd.



---

## 01

### Eenduidige, onderscheidende definitie PTO

Bij het stellen van de diagnose PTO dient het begrip PTO gedefinieerd te worden. Er bestaat op dit moment geen concrete definitie voor PTO. Om de zorgprofessional handvatten te bieden is een eenduidige, door het veld gedragen definitie noodzakelijk. Deze definitie zou ten minste onderscheid moeten maken tussen patiënten waarbij nauwelijks diagnostiek is verricht en patiënten die uitgebreid onderzocht zijn.

---

## 02

### Kennis verenigend, landelijk beleid met aandacht voor diagnose

Om de zorg voor patiënten met een PTO te verbeteren moet er een landelijke aanpak komen, waarbij aandacht voor het stellen van een juiste en tijdige diagnose essentieel is. Het genereren, verenigen en overdragen van kennis is hierbij van cruciaal belang, waarin het opzetten van kennisnetwerken en het opstellen van een up-to-date richtlijn PTO belangrijk zijn. De ontwikkeling van het landelijk beleid dient integraal en multidisciplinair tot stand te komen. Academische centra zouden hierin de leiding kunnen nemen.

---

## 03

### Bundeling van kennis in expertpanel en regionale MDO's

De zorg en kennis rondom PTO is versnipperd, zowel binnen een ziekenhuis als door heel Nederland. Het bundelen van expertise in een multidisciplinair nationaal expertpanel met een structuur van regionale MDO's voor patiënten met een PTO is noodzakelijk. Zorgprofessionals kunnen door het expertpanel en tijdens MDO's voorzien worden van advies over diagnostiek en behandeling. Duurzame inzet van consultatiemogelijkheden voor zorgprofessionals verzekert de patiënt van de meest optimale zorg.

---

## 04

### Verbetering van het diagnostisch traject

Nieuwe diagnostische technieken, uitbreiding van bestaande mogelijkheden en de ontwikkeling van moleculaire diagnostiek zullen bijdragen aan een duidelijk diagnostisch zorgtraject voor patiënten met een PTO. Om de beste inzet van verschillende diagnostische onderzoeken te bepalen is het uitvoeren van onderzoeksprojecten in een multidisciplinair consortium essentieel.

---

## 05

### Beschikbaar stellen moleculaire diagnostiek

Om meer patiënten met een PTO een betere kans op een effectieve behandeling te bieden moet bestaande moleculaire diagnostiek inzetbaar zijn bij deze patiënten. Een match op moleculair niveau kan de patiënt de mogelijkheid bieden op een doelgerichte behandeling. Doelgerichte behandelingen op basis van tumorkenmerken zijn op dit moment alleen in uitzonderlijke gevallen in studieverband beschikbaar voor deze patiëntengroep. Bredere moleculaire diagnostiek en toepassing van doelgerichte therapie op basis van de tumorkenmerken kan nieuwe perspectieven bieden voor patiënten met een PTO. Hier dienen financiële middelen beschikbaar voor te komen.

---

## 06

### Optimaliseren afstemming tussen clinicus en patholoog

Voor een efficiënt histologisch onderzoek is de klinische differentiaal-diagnose van groot belang. Voor een verzoek aan de patholoog is minimaal de gedachtegang nodig van de behandelend arts over de vermoedelijke primaire tumor of het ontbreken van enige aanwijzing over de primaire tumor. De Nederlandse Vereniging voor Pathologie en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie zouden hierin gezamenlijk een leidende rol kunnen spelen.

---

## 07

### Verbeteren kwaliteit van leven

Er is weinig bekend over de kwaliteit van leven van patiënten met een PTO. Meer inzicht in de psychosociale en maatschappelijke impact van het diagnostisch, therapeutisch en het palliatieve traject op de patiënt en zijn/haar omgeving maakt de behoefte van patiënten en naasten aan begeleiding en ondersteuning inzichtelijk. Gezien de beperkte overlevingstijd van deze patiënten vraagt dergelijk onderzoek een nauwe samenwerking tussen generalisten en specialisten in de palliatieve zorg, zoals huisartsen, (wijk)verpleegkundigen, mantelzorgers en organisaties in de gespecialiseerde palliatieve zorg.

---

## 08

### Vastleggen additionele gegevens

Voor het onderzoek dat in voorgaande punten is aanbevolen, is het vastleggen van PTO-specifieke informatie en het bij elkaar brengen van bestaande data essentieel. Zulke informatie bestaat bijvoorbeeld uit de verrichte diagnostiek, de conditie van de patiënt en de wensen van de patiënt t.a.v. diagnostiek en/of behandeling. Hierin is een rol voor IKNL met behulp van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), de landelijke pathologie database PALGA en de kwaliteit van leven-database PROFIEL weggelegd, in nauwe samenwerking met zorgprofessionals en patiëntenorganisaties.

---

## 09

### Beschikbaar maken van patiënt-informatie

Patiënten met een PTO hebben het gevoel dat ze er alleen voor staan. Een belangrijke factor daarin is het gebrek aan informatie voor patiënten. Goede, toegankelijke informatie kan patiënten het gevoel geven dat ze 'ergens bij horen' en kan hen en hun naasten meer duidelijkheid geven over hun diagnose. Het ontwikkelen van begrijpelijke en eenduidige informatie over de diagnose PTO door Kanker.nl, KWF, NFK en IKNL in samenwerking met de samenwerkende stichtingen 'Missie Tumor Onbekend' is hiervoor van groot belang.

---

## 10

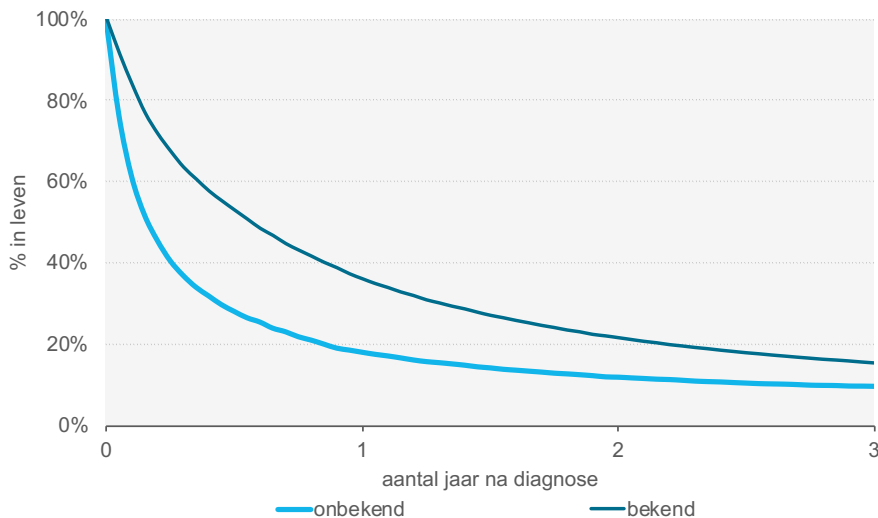
### Vergroten maatschappelijk bewustzijn over PTO

Het vergroten van het maatschappelijk bewustzijn rondom en de erkenning van de diagnose PTO is van wezenlijk belang voor meer begrip bij de patiënt, zijn of haar naasten en ook de zorgprofessional. Erkenning van de problematiek rondom PTO maakt bovendien de noodzaak voor (klinisch)wetenschappelijk onderzoek duidelijk, net als de noodzaak voor financiering door subsidieverstrekkende instanties, zowel publiek als privaat.

# inleiding

In Nederland kregen in 2018 ruim 1.300 patiënten de diagnose 'Primaire Tumor Onbekend' (PTO). Deze diagnose houdt in dat er uitzaaiingen van een kwaadaardige tumor worden gevonden terwijl niet duidelijk is waar die uitzaaiingen vandaan komen. Dit kan verschillende redenen hebben. Ten eerste kan de primaire tumor erg klein zijn, waardoor deze niet zichtbaar is middels beeldvorming. Ten tweede kan het zijn dat de primaire tumor niet meer aanwezig is omdat het immuunsysteem deze heeft opgeruimd, maar de kanker daarvoor al is uitgezaaid. Ten derde kan de primaire tumor omringd zijn door de uitzaaiing, waardoor het lastig is om de uitzaaiingen

en de primaire tumor van elkaar te onderscheiden. Als laatste kan het zijn dat de conditie van de patiënt verder diagnostisch onderzoek niet toelaat. Waar de kanker is ontstaan blijft in deze gevallen dus ook onbekend. De overleving van patiënten met een PTO is de laatste jaren onverminderd slecht gebleven. Zij blijven minder lang in leven dan patiënten met andere uitgezaaide kankersoorten (zie figuur 1.0). De helft van de patiënten overlijdt al binnen twee maanden en na één jaar is slechts 17 procent nog in leven.



1.0 Overlevingscijfers van patiënten met een diagnose PTO versus een primair bekende tumor met uitzaaiing(en)

De huidige behandeling van kanker is voornamelijk gebaseerd op de aard van de primaire tumor. De praktijk is er dan ook op gericht om de primaire tumor te vinden, zodat er volgens een orgaan- of tumorspecifiek protocol behandeld kan worden. Bij de diagnose PTO kan de locatie van de primaire tumor per definitie niet gevonden worden, maar dit weet men bij aanvang van het diagnostisch traject natuurlijk nog niet. Daarom hebben veel patiënten tevergeefs een uitgebreid diagnostisch traject ondergaan met een onzekere uitkomst. Anders dan bij patiënten waarbij de oorsprong van de tumor wel gevonden kan worden, kan het diagnostisch traject voor patiënten met een PTO mentaal extra zwaar zijn door keer op keer geen bevestiging van hun ziekte te krijgen.

Ook voor zorgprofessionals is de diagnose PTO ingewikkeld. Het multidisciplinair team wordt geconfronteerd met de balans tussen enerzijds de patiënt belasten met een uitgebreid diagnostisch traject en anderzijds het inzetten van een behandeling op basis van een onzekere diagnose. Het vinden van de juiste balans tussen die zaken is voor de kwaliteit van zorg voor patiënten met een PTO cruciaal.

— ” —————

Ik kan nu niet verder. Vreemd genoeg moet ik eerst wachten tot ik een grote tumor ergens in mijn lichaam heb, voordat er weer onderzoeken mogelijk zijn.

*patiënt met diagnose PTO*

————— ” —

”

Het voelt een beetje als falen, ook als dokter. Je kunt het gewoon niet vinden.

*zorgprofessional*

”

# over dit rapport

Dit rapport geeft een overzicht van wat de diagnose PTO in Nederland betekent, met daarbij het diagnose- en behandeltraject en de nazorg. Hierin vormen verhalen, opvattingen en gedachten van zowel zorgprofessionals in het werkveld als patiënten met een PTO de basis. Deze basis wordt ondersteund door gegevens over incidentie, behandeling en overleving vanuit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

Met de diagnose PTO wordt in dit rapport de patiënt bedoeld bij wie ten tijde van leven niet bekend is geworden om welke primaire tumor het gaat en er ook geen redelijk vermoeden bestond welke primaire tumor het zou kunnen zijn (International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) code C80). Om de diagnose PTO in perspectief te kunnen stellen, worden door het rapport heen vergelijkingen gemaakt met patiënten met een primair bekende tumor met uitzaaiingen op afstand.

## **AFBAKENING**

De gegevens in dit rapport gaan over volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met een vorm van kanker. Omdat hematologische kankers niet bij PTO voorkomen en kanker bij kinderen slechts in enkele gevallen een PTO betreft, zijn deze buiten beschouwing gelaten. Patiënten waarbij er een sterk vermoeden is van de primaire tumorlocatie (occulte tumoren) worden in dit rapport beschouwd als primair bekend met uitzaaiingen, omdat deze patiënten ook als dusdanig behandeld worden.

## **JAREN**

Het rapport laat de cijfers zien van PTO in de periode van 2013 tot en met 2018. Indien er een vergelijking wordt gemaakt met primair bekende tumoren worden de cijfers over 2013 tot en met 2016 gepresenteerd. Dit zijn de meest recente jaren waarover de NKR definitieve data bezit.

## **CITATEN**

Voor dit rapport zijn zowel zorgprofessionals als patiënten en nabestaanden geïnterviewd. De citaten van patiënten, nabestaanden en zorgprofessionals staan door het gehele rapport verspreid. Uit het oogpunt van de privacy van de geïnterviewden is ervoor gekozen om citaten niet herleidbaar tot de persoon te duiden.

## **DOEL**

Dit rapport is geschreven voor zorgprofessionals, patiëntenorganisaties en beleidsmakers in de zorg. Het biedt handvatten om met elkaar in discussie te gaan over hoe de diagnostiek, behandeling en de zorg van patiënten met een PTO verbeterd kan worden. Ook patiënten en patiëntvertegenwoordigers kunnen zich middels dit rapport verdiepen in de diagnose PTO.






---

# Primaire Tumor Onbekend in Nederland

In dit hoofdstuk worden de volgende vragen beantwoord:

- Hoe vaak komt de diagnose PTO voor?
- Wat is de gemiddelde leeftijd van een patiënt?
- Komt het overal in Nederland voor?
- Hoe ziet het uitzaaiingspatroon eruit?
- Welke celtypen komen vaak voor?



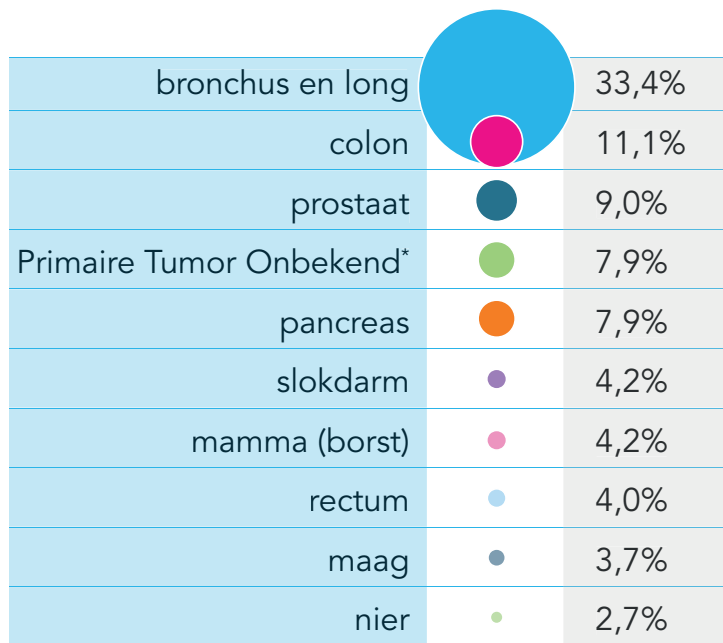
”  
Primaire Tumor Onbekend,  
er gaat niet meteen een  
belletje rinkelen.

*nabestaande van patiënt  
met diagnose PTO*

”

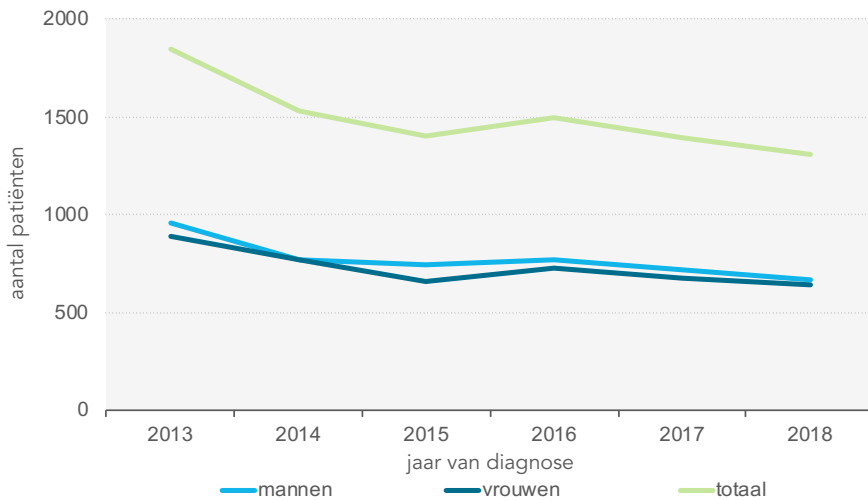
Jaarlijks worden er meer dan 116.000 nieuwe patiënten met kanker gediagnosticeerd. In 2018 kregen daarvan ruim 1.300 patiënten de diagnose PTO, een diagnose waarbij alleen uitzaaiingen worden gevonden. Van de meest voorkomende uitgezaaide kankersoorten staat PTO op een gedeelde 4<sup>de</sup> plek (zie figuur 2.0). PTO komt net zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen; door de tijd heen is de man-vrouwverhouding ook nagenoeg altijd gelijk gebleven (zie figuur 2.1).

De afgelopen vijf jaar is het aantal nieuwe patiënten met een PTO duidelijk afgenomen (zie figuur 2.1). Vermoedelijk hangt deze daling samen met de ontwikkeling van diagnostische mogelijkheden, waardoor primaire tumoren vaker geïdentificeerd kunnen worden. Ondanks deze diagnostische ontwikkelingen zijn er echter nog steeds iedere week gemiddeld 25 patiënten in Nederland die de diagnose PTO krijgen.



\* gedeelde 4<sup>e</sup> plek met pancreas

2.0 Meest voorkomende uitgezaaide kankersoorten bij diagnose in 2016 (Bron: NKR)



2.1 Aantal nieuwe patiënten met een PTO per jaar

Uit recent onderzoek met gegevens uit de NKR is gebleken dat in een jaar tijd (april 2014 tot april 2015) bij ongeveer 40 procent van de patiënten die in eerste instantie de voorlopige diagnose PTO kregen uiteindelijk toch nog een primaire tumor gevonden werd (C. Loef et al. artikel in voorbereiding). Dat zijn bijna 700 patiënten waarbij de geregistreerde diagnose PTO veranderde naar een diagnose van een specifieke kankersoort. De meeste PTO-registraties werden gereviseerd naar longkanker (28 procent), alvleesklierkanker (18 procent) en darmkanker (14 procent). Deze revisies zijn vermoedelijk deels veroorzaakt door de inzet van aanvullende diagnostiek en het multidisciplinair bespreken van patiëntdossiers. Er zijn ook ieder jaar ongeveer 90 patiënten waarvan in eerste instantie de locatie van de primaire tumor wel duidelijk leek te zijn, die uiteindelijk toch de diagnose PTO kregen.

Ik heb het idee dat het er minder worden, patiënten waarbij we het echt niet kunnen vinden. Ook omdat de diagnostiek beter wordt.

*zorgprofessional*

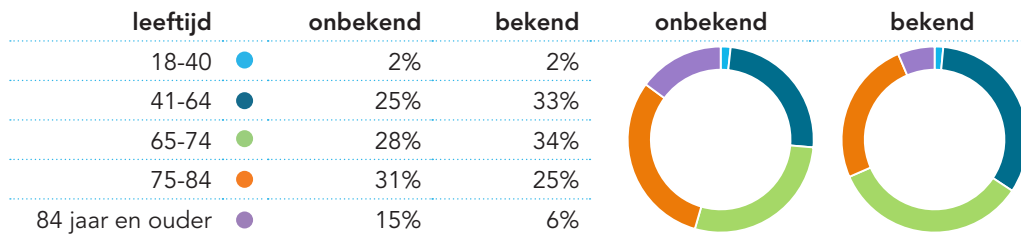
Als je al aan de conditie van een patiënt ziet dat behandelen geen optie is, dan heeft het ook geen zin om diepgravend te gaan zoeken naar de oorzaak van de ziekte.

*zorgprofessional*

## LEEFTIJD

Patiënten met een PTO hebben in vergelijking met patiënten met andere kankersoorten gemiddeld een hogere leeftijd bij diagnose. In 2018 was 84 procent van de patiënten met een PTO 60 jaar of ouder en was de gemiddelde leeftijd 74 jaar. Ook in vergelijking met patiënten met uitzaaiingen van een primair bekende tumor zijn patiënten met een PTO gemiddeld genomen ouder bij diagnose. Van de patiënten met een PTO in de periode 2013 tot en met 2016 valt 31 procent in de leeftijdscategorie 75-84 jaar (zie figuur 2.2).

Bij patiënten met uitzaaiingen waarvan de primaire tumor wel bekend is, ligt dit percentage lager (25 procent). In de leeftijdscategorie van 85 jaar en ouder is er een verschil van 9 procent tussen patiënten met een PTO en patiënten met een primair bekende tumor. Dit verschil zou verklaard kunnen worden doordat op verzoek van de patiënt of op aanraden van de specialist geen verdere belastende diagnostiek meer wordt ingezet. Een primaire tumor die in principe wel ontdekt had kunnen worden, blijft in een dergelijk geval dus onbekend.



2.2 Leeftijdsverdeling van patiënten met een PTO versus een primair bekende tumor met uitzaaiing(en)

## GEOGRAFISCHE VERDELING

Hoe vaak een kankersoort voorkomt kan per land, maar ook per regio of provincie verschillen. In sommige gevallen zijn er duidelijke verklaringen te vinden voor deze verschillen, bijvoorbeeld de aanwezigheid van een asbest-fabriek en het voorkomen van asbestgerelateerde kanker in een bepaald gebied. Maar vaak is er geen duidelijke verklaring. Het aantal PTO-diagnoses lijkt te verschillen per provincie in Nederland. De diagnose komt het vaakst voor in de provincie Zuid-Holland, wat gezien het hoge inwoneraantal in deze provincie logisch te verklaren is (zie figuur 2.3a). Wanneer er gecorrigeerd wordt voor het aantal inwoners per provincie, is de diagnose PTO relatief het vaakst gesteld in de provincie Friesland met daaropvolgend Drenthe, Overijssel en Limburg daaropvolgend (zie figuur 2.3b). Omdat ook de leeftijdsopbouw tussen provincies verschilt en PTO met name onder zestig jaar en oudere inwoners voorkomt, is er ook gecorrigeerd voor de leeftijdsverschillen (zie figuur 2.3c). De verschillen tussen provincies zijn dan klein en kunnen niet duidelijk verklaard worden. Wel lijkt de diagnose PTO nog steeds het vaakst gegeven in Friesland en Overijssel na correctie voor zowel inwoneraantal en leeftijdsopbouw per provincie.

2.3 Aantal nieuwe patiënten met een PTO in 2018:



	aantal
Drenthe	43
Friesland	65
Gelderland	146
Groningen	47
Limburg	102
Noord-Brabant	196
Noord-Holland	213
Overijssel	104
Utrecht*	83
Zeeland	32
Zuid-Holland	281

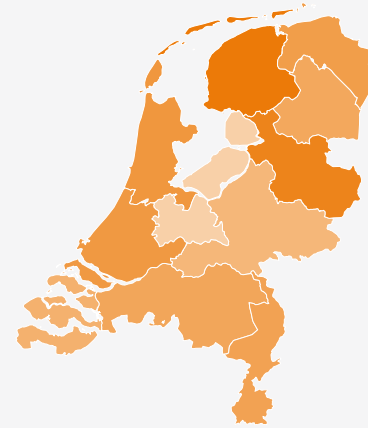
a. per provincie



aantal per 100.000  
personen / jaar

Drenthe	9
Friesland	10
Gelderland	7
Groningen	8
Limburg	9
Noord-Brabant	8
Noord-Holland	7
Overijssel	9
Utrecht*	5
Zeeland	8
Zuid-Holland	8

b. gecorrigeerd voor aantal inwoners  
per provincie



aantal per 100.000  
personen / jaar\*\*

Drenthe	8
Friesland	10
Gelderland	7
Groningen	8
Limburg	8
Noord-Brabant	8
Noord-Holland	8
Overijssel	9
Utrecht*	6
Zeeland	7
Zuid-Holland	8

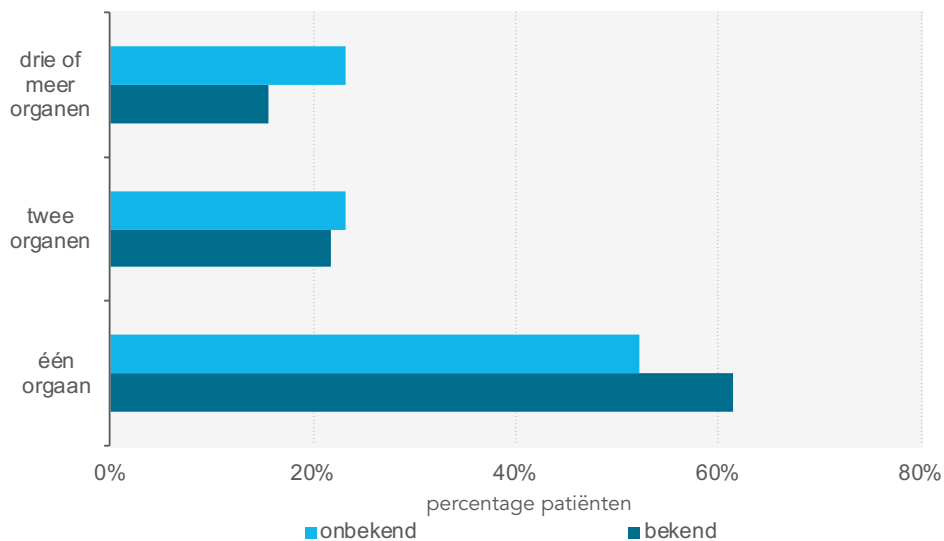
c. gecorrigeerd voor aantal inwoners en  
leeftijdsopbouw per provincie

\*inclusief Flevoland, \*\* gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw (Revised European Standardized Rate (ESR, 2013))

### UITZAAIINGEN BIJ DIAGNOSE

Omdat bij de diagnose PTO geen primaire tumor gevonden kan worden, zijn het aantal uitzaaiingen en de locatie van deze uitzaaiingen richtinggevend in het verdere verloop van het zorgtraject. Bij iets meer dan de helft van de patiënten met een PTO worden uitzaaiingen gevonden in één orgaan. Bij de overige 48 procent van de patiënten worden er in twee of meer organen uitzaaiingen geconstateerd. Bij patiënten met uitzaaiingen van een primair bekende tumor worden minder vaak uitzaaiingen gevonden in meerdere organen (zie figuur 2.4).

Wellicht is de primaire tumor bij PTO nog erg klein, maar zaait deze snel uit. Het kan zijn dat de patiënt van een kleine uitzaaiende tumor nog geen noemenswaardige gezondheidsklachten ervaart. Hierdoor is het niet ondenkbaar dat deze patiënten zich later melden bij een huisarts, dan wel later verwezen worden dan patiënten met een duidelijk ziektebeeld van een uitgezaaide primair bekende tumor. Ook zou het kunnen dat uitzaaiingen in meerdere organen (tegelijk) past bij het klinisch beeld van PTO. Dit alles is tot op heden echter nog niet onderzocht.



2.4 Aantal organen met uitzaaiing(en) bij patiënten met een PTO versus een primair bekende tumor met uitzaaiing(en)



## UITZAAIINGSPATROON

Het uitzaaingspatroon van bekende primaire tumoren is vaak herkenbaar, hoewel het niet altijd te voorspellen is waar deze uitzaaiende kankercellen terechtkomen. Uitzaaïngen in de lever komen bijvoorbeeld vaak voor bij patiënten met darmkanker, maagkanker, borstkanker, alveesklierkanker of longkanker. Uitzaaïngen in de longen worden weer vaker gezien bij borstkanker, dikkedarmkanker en longkanker. Hoewel de locatie van de uitgezaaide kankercellen dus niet specifiek is voor een kankersoort, kan het uitzaaingspatroon wel een indicatie geven voor de onderliggende primaire tumor. Ook bij een PTO kan het uitzaaingspatroon de zorgprofessional richting geven in de keuze van vervolgonderzoeken en/of mogelijke behandelopties.

Bij een PTO bevinden de uitzaaiingen zich het vaakst in de lever, lymfeklieren, longen, botten en het buikvlies. Wanneer uitzaaiingen zich beperken tot één orgaan komen deze in het geval van een PTO het vaakst voor in de lever, de lymfeklieren en het buikvlies (zie figuur 2.5). De meest voorkomende locaties van een enkele uitzaaiing bij een primair bekende tumor zijn daarentegen de lever, de botten en de longen. Vergeleken met primair bekende tumoren komt een uitzaaiing juist minder vaak voor in de botten.

”

Dus toen had ik een gezwel; eerst zeiden ze eierstokkanker, toen had ik baarmoederhalskanker, later zeiden ze buikvlieskanker en uiteindelijk bleef het bij uitzaaiingen.

*patiënt met diagnose PTO*

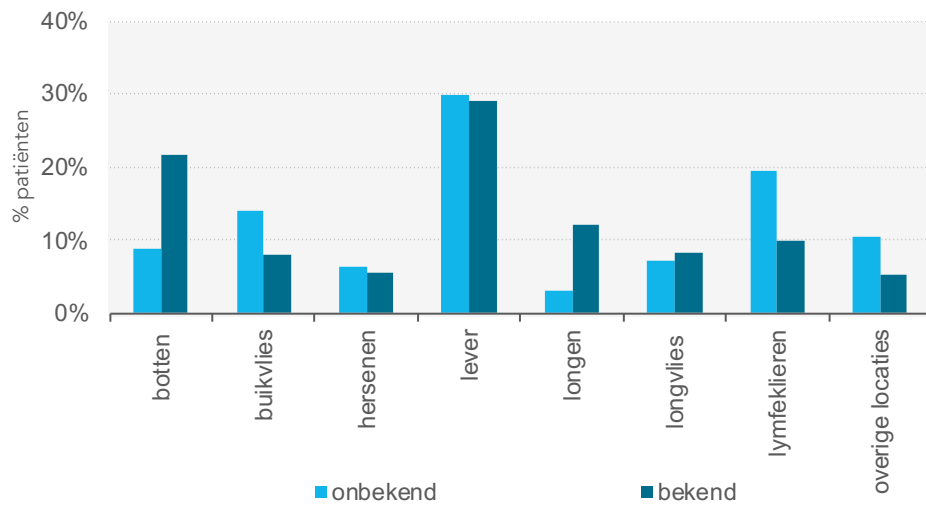
”

”

Er zijn allemaal verschillende onderzoeken bij mij gedaan, maar de primaire tumor hebben ze niet kunnen vinden. Ze weten wel wat voor [cel]type kanker het is. Op basis daarvan, van wat ik heb begrepen, moet het maag-, borst of darmkanker zijn.

*patiënt met diagnose PTO*

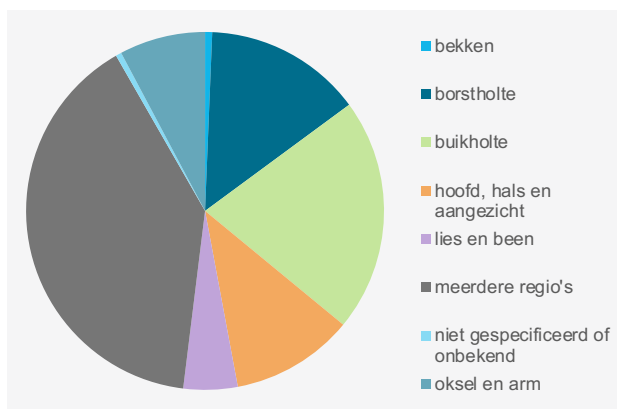
”



2.5 Meest voorkomende locaties van uitzaaiingen bij patiënten met een PTO versus een primair bekende tumor met uitzaaiing(en) in één orgaan

## UITZAAIINGEN IN DE LYMFEKLIEREN

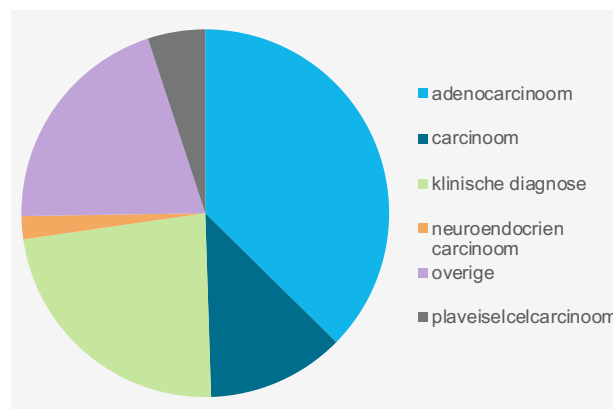
Bij een PTO blijft het onduidelijk of uitzaaïngen in de lymfeklieren regionaal zijn of op afstand zitten, maar voor de zorgprofessional kan het aangedane lymfeklierstation wel richting geven in de zoektocht naar de primaire tumor. Bij 36 procent van de patiënten met een PTO worden er uitzaaïngen in de lymfeklieren gevonden. Bij 40 procent van deze patiënten werden uitzaaïngen op meerdere locaties in het lymfeklierstelsel gevonden (zie figuur 2.6). Een enkele uitzaaïng in het lymfeklierstelsel kwam voornamelijk voor in de klieren van de buikholte (21 procent) en de borstholte (14 procent). Bij patiënten met enkel uitzaaïngen in de lymfeklieren en niet in andere organen werden deze voornamelijk in de klieren van het hoofd-halsgebied gevonden (26 procent) of in meerdere regio's (23 procent).



2.6 Locaties van lymfeklieruitzaaiing(en) bij patiënten met een PTO

## CELTYPEN

Kanker kan ontstaan uit bijna elk type cel in het lichaam. Door kanker te ordenen op basis van het soort cel waaruit de ziekte is ontstaan, wordt meer duidelijk over de achtergrond en karakteristieken van de kanker. Onder de patiënten met een PTO komt het adenocarcinoom het meeste voor (37 procent) (zie figuur 2.7). Dit is een vorm van kanker die zijn oorsprong heeft in klierweefsel. In organen waarin veel klieren liggen, zoals de darmen of de longen, komt dit type kanker dan ook vaak voor. Soms is het echter niet mogelijk om een kanker op celtype te karakteriseren. Bijna een kwart (23 procent) van de PTO-diagnoses betreft een klinische diagnose. Een klinische diagnose wordt gesteld als het niet mogelijk is om weefsel af te nemen voor pathologisch onderzoek. Dit kan onder andere komen door een moeilijk of niet te bereiken locatie van de uitzaaïng(en) of doordat de conditie van de patiënt afname van het weefsel niet toelaat.



2.7 Meest voorkomende celtypen van de uitzaaïng(en) bij patiënten met een PTO

# samenvattend

- Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose PTO is in de afgelopen 5 jaar afgenomen, maar nog steeds zijn er ieder jaar ruim 1.300 patiënten die de diagnose krijgen. Daarmee staat PTO op een gedeelde 4<sup>de</sup> plek van meest voorkomende uitgezaaide kankersoorten.
- Met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar zijn patiënten met een PTO over het algemeen ouder dan patiënten met een uitgezaaide kanker met een primair bekende tumor.
- De diagnose PTO komt in heel Nederland voor en het aantal patiënten verschilt nauwelijks per provincie als wordt gecorrigeerd voor inwoneraantal en leeftijd.
- Bijna de helft van de patiënten met een PTO heeft uitzaaiingen in één orgaan ten tijde van diagnose, waarbij de uitzaaiing het vaakst voorkomt in de lever, de lymfeklieren of het buikvlies. Bij patiënten met uitzaaiingen in meerdere organen komen deze het vaakst voor in de lever, de lymfeklieren, de longen of de botten.
- Één derde van de patiënten met een PTO heeft uitzaaiingen van het celtype adenocarcinoom. Bij een kwart van de patiënten betreft het een klinische diagnose, waarbij dus geen celtype bekend is.





# diagnostiek, richtlijnen en onderzoek bij PTO

In dit hoofdstuk worden de volgende vragen beantwoord:

- Wat zijn de symptomen?
- Hoe ziet het diagnostisch traject eruit?
- Wat houdt het begrip PTO in?
- Hoe gaan andere landen om met de diagnose?
- Hoe kan het diagnostisch traject verbeterd worden?
- Wat zou DNA-analyse kunnen betekenen?



”

Elke keer weer een onderzoek en steeds weer van 'we weten het niet'.

De onzekerheid is zo groot.

*patiënt met diagnose PTO*

”

Patiënten met een PTO hebben meestal al een uitgebreid medisch traject doorlopen voordat er een diagnose kan worden gesteld. Dit traject bestaat uit veel afspraken en onderzoeken in het ziekenhuis wat iedere keer weer spanning met zich mee brengt. Gedurende die tijd weet de patiënt vaak al dat er sprake is van kanker, maar de aard en ernst is nog onduidelijk. De patiënt en zijn omgeving willen natuurlijk graag zo snel mogelijk duidelijkheid.

### **SYMPTOMEN BIJ EEN PTO**

Doordat een gemeenschappelijke primaire tumorlocatie ontbreekt, hebben patiënten met een PTO geen herkenbare symptomen die de locatie van de primaire tumor kunnen doen vermoeden. Dit zorgt voor een zeer heterogene patiëntenpopulatie met een uiteenlopend klachtenbeeld. Zoals bij veel andere vormen van kanker heeft een patiënt met een PTO vaak vage klachten. Veelal zijn het algemene klachten, zoals extreme vermoeidheid, aanhoudende pijn, onverklaarbaar gewichtsverlies of opgezette lymfeklieren. Ook kunnen patiënten, afhankelijk van de locatie van de uitzaaiingen, last hebben van meer specifieke klachten, zoals rugpijn of botbreuken bij uitzaaiingen in de botten of benauwdheid bij uitzaaiingen in de longen. Klachten die optreden bij een PTO zijn vaak moeilijk thuis te brengen, wat het stellen van de diagnose lastig maakt.

### **HET DIAGNOSTISCH TRAJECT**

Patiënten met een PTO zullen met hun klachten in eerste instantie naar hun huisarts gaan, waarna de huisarts verwijst naar het ziekenhuis. Regelmatig volgt dan een bezoek aan de radioloog voor een echografie of scan. Aan de hand van de uitslag maakt de huisarts in samenspraak met de radioloog de keuze om wel of niet door te verwijzen naar de specialist voor verder onderzoek. De specialist verricht op basis van klachten en symptomen initieel onderzoek. Dit bestaat uit een gericht vraaggesprek, een lichamelijk onderzoek en een algemeen beeldvormend onderzoek. Met deze inzichten wordt een beslissing gemaakt over eventuele vervolgstappen voor het diagnostisch traject.

Als het initiële diagnostische onderzoek niet tot de identificatie van een primaire tumor leidt, kan de zorgprofessional gebruik maken van aanbevelingen uit de richtlijn PTO, die sinds 2012 beschikbaar is<sup>1</sup>. Deze richtlijn ondersteunt de zorgprofessional in de overwegingen rondom vervolgonderzoeken. Uitgangspunt van de richtlijn is om andere behandelbare diagnoses uit te sluiten, zodat deze niet gemist worden. Vervolgens wordt beoordeeld of patiënten ingedeeld kunnen worden in een van de behandelbare subgroepen zonder aantoonbare primaire tumor. Ook pathologen spelen een cruciale rol bij het uitsluiten van andere diagnoses en het indelen in een subgroep. Voor hen is het belangrijk om bij een aanvraag tot weefselonderzoek van de behandelend specialist te horen wat zijn of haar gedachten zijn over de mogelijke aard van de kanker. Op basis van die informatie kunnen zij op efficiënte wijze het onderzoek uitvoeren, eventueel uitbreiden en terugrapporteren.

— ” —

Ik was al een tijd lang heel erg moe. Ik had het idee dat het lag aan de verbouwing van ons huis in combinatie met een jong gezinsleven en drukte op werk, maar op een gegeven moment trok ik het niet meer. Ik dacht dat ik psychologische ondersteuning nodig had, dus ben naar de huisarts gegaan.

*patiënt met diagnose PTO*

— ” —

”

Goede klinische informatie zou ons enorm helpen; dat klinici in ieder geval aangeven bij een vermoeden van uitgezaaide ziekte of er wel of geen aanwijzing is voor een primaire tumor. Dat sluit voor de patholoog vaak al veel andere kankersoorten uit.

*zorgprofessional*

— ” —

## **INZET DIAGNOSTISCHE MIDDELEN**

Anders dan bij andere kankersoorten, waarbij de diagnose vaak een bevestiging is van een eerder vermoeden, wordt de diagnose PTO pas gesteld wanneer andere kankersoorten zijn uitgesloten. Het uitsluiten van andere kankersoorten gebeurt met behulp van verschillende diagnostische technieken, waaronder beeldvorming en bloedonderzoek. Vermoedelijk worden er bij een uitblijvende diagnose vaak extra diagnostische technieken ingezet om tot de diagnose PTO te komen. Ook een herhaling van beeldvorming is denkbaar, omdat in de tijd een primaire kanker zich alsnog kan tonen.

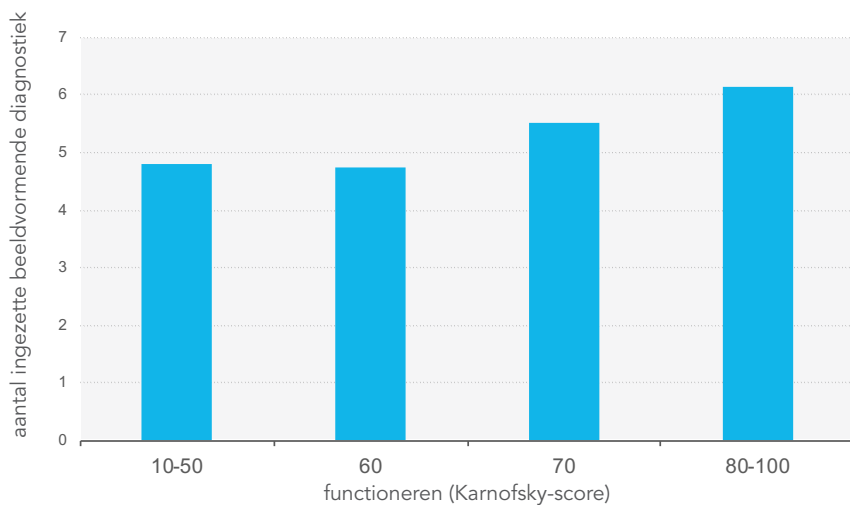
In 2018 is gekeken naar het aantal diagnostische onderzoeken dat een patiënt met een PTO gemiddeld ondergaat (C. Loef et al. artikel in voorbereiding). Uit dit onderzoek, verricht in drie Nederlandse ziekenhuizen, blijkt dat patiënten gemiddeld vijf keer beeldvormende diagnostiek ondergaan. Dit is vermoedelijk meer dan voor patiënten met een bekende primaire tumor wordt ingezet. De gebruikte beeldvormende technieken waren CT-scan, SPECT-scan, PET-scan, FDG-PET/CT-scan, MRI, echografie en scopie. Daarnaast is er gekeken naar de invloed van de conditie van de patiënt ten tijde van het eerste ziekenhuisbezoek op het aantal verrichte onderzoeken. Het bleek dat patiënten die met een slechte conditie het ziekenhuis binnenkwamen ook veel diagnostische onderzoeken ondergingen (zie figuur 3.0). Ook patiënten met een korte overlevingstijd ondergingen nog een uitgebreid diagnostisch traject. Met name in de laatste levensfase kunnen deze onderzoeken zowel fysiek als mentaal extra belastend zijn.



Zorgprofessionals benadrukken dat artsen niet ten koste van alles op zoek moeten gaan naar de primaire tumor. Zij laten weten dat er op individuele basis gekeken moet worden naar de zin van aanvullend onderzoek, de kans dat het iets oplevert en of het je beleid dan wel de uitkomst voor de patiënt beïnvloedt. Daarnaast geven zorgprofessionals aan dat het belangrijk is om al in een vroeg stadium van het diagnostisch traject de diagnose PTO als optie te benoemen. Zo kan de patiënt hier rekening mee houden en voelt het minder als 'falen' als er uiteindelijk geen primaire tumor gevonden wordt.

”  
Je moet vooral niet zomaar een scopie doen, want dat levert niks op. De kans dat je een maagcarcinoom vindt als je daar geen aanwijzingen voor hebt, is verwaarloosbaar.

*zorgprofessional*



### 3.0 Gemiddeld aantal aan ingezette beeldvormende technieken uitgesplitst naar functioneren gemeten met de Karnofsky-score\* bij patiënten met een PTO.

\*Karnofsky-score: de Karnofsky-score wordt gebruikt om aan te geven hoe een patiënt met kanker functioneert. Een patiënt wordt gescoord op een schaal van 0 tot 100, waarbij staat 100 voor geen klachten of ziekteverschijnselen en 10 voor volledige afhankelijkheid (de score 0 staat voor overleden en is derhalve niet weergegeven in deze grafiek).

”

Ze wisten niet waar de uitzaaiingen vandaan kwamen, daarom hebben ze meer gedaan dan de standaard onderzoeken. Er was geen consensus tussen de artsen, ze kwamen er gewoon niet uit.

*patiënt met diagnose PTO*

”

## INZET PET/CT-SCAN

Vanuit de Nederlandse richtlijn PTO worden afhankelijk van de klinische presentatie naast anamnese, lichamelijk onderzoek, en weefsel- en bloedonderzoek ook verschillende beeldvormende testen aanbevolen: X- of CT-borstholte, CT-buikholte, CT-bekken en/of PET/CT. Verschillende studies tonen aan dat de sensitiviteit van een PET/CT-scan hoger is dan van andere beeldvormende technieken in de zoektocht naar een primaire tumor<sup>ii</sup>. Een PET-scan geeft een beeld van de stofwisseling van lichaamscellen. Kankercellen hebben vaak een andere, meer actieve, stofwisseling dan gewone lichaamscellen. Door de combinatie van een PET- en CT-scan kan zowel de aard, als de plaats van de afwijking nauwkeurig vastgesteld worden. Vanuit onderzoek op basis van NKR-data bleek dat sinds het gebruik van de PET/CT-scan een daling is in het aantal nieuwe patiënten met een PTO. De benodigde capaciteit lijkt ook beschikbaar, zo blijkt uit een rapportage van de Inspectie voor de Gezondheidszorg<sup>iii</sup>. Er lijkt zelfs een overcapaciteit van PET/CT-scanners te zijn. Echter is uit het eerdergenoemde onderzoek van Loef et al. gebleken dat een PET/CT-scan niet altijd wordt ingezet: slechts één op de vier patiënten met een PTO onderging deze beeldvormende techniek. Ondanks de aanbevelingen en de ruime beschikbaarheid wordt een PET/CT-scan regelmatig overgeslagen. De kosten van deze technologie zouden een mogelijke verklaring zijn; een PET/CT-scan is per scan ongeveer vier keer zo duur als een MRI-scan en tien keer zo duur als een CT-scan. Ook de stralingsbelasting voor zowel patiënt als zorgprofessional speelt mogelijk mee in het afzien van een PET/CT-scan<sup>iv</sup>. De PET/CT-scan wordt ondanks beschikbaarheid dus nog niet optimaal ingezet in het diagnoserij traject van patiënten met een PTO.

## TUMORMARKERS

Tumormarkers kunnen richtinggevend zijn voor de locatie van de primaire tumor. Het zijn stoffen die in het lichaam voor kunnen komen bij kanker, maar die ook bij andere ziektes en zelfs gezonde mensen worden gevonden. De patholoog onderzoekt de weefsels en cellen van patiënten om de behandelend specialist te helpen met het stellen van een diagnose en/of het bepalen van een geschikte behandeling. Tumormarkers kunnen gemeten worden in bloed, urine, hersenvocht of weefsel maar aanwezigheid van een tumormarker alleen bewijst niet dat er een tumor zit. Prostaat Specifiek Antigen (PSA) is bijvoorbeeld een tumormarker die vaak verhoogd is bij prostaatkanker, maar die ook verhoogd kan zijn bij goedaardige prostaataandoeningen. Daarom is bij verhoogde waardes van tumormarkers altijd aanvullend onderzoek nodig om tot een diagnose te komen. Ook kunnen dezelfde tumormarkers voorkomen bij meerdere soorten kanker. Ze geven dus vaak alleen een vermoeden voor de primaire tumorlocatie, want een andere locatie kan meestal niet met zekerheid worden uitgesloten. De waardes van tumormarkers zeggen uiteindelijk vooral veel over het effect van een behandeling of het verloop van de ziekte. Na een succesvolle behandeling zullen specifieke tumormarkers namelijk een lagere waarde hebben. Die waardes kunnen op de lange termijn ook een aanwijzing zijn voor het wegblijven of het mogelijk terugkeren van de kanker.

## UITZAAIINGEN IN DE HALS VAN ONBEKENDE PRIMAIRE TUMOR

Ieder jaar komen bijna 80 patiënten het ziekenhuis binnen waarbij plaveiselcelkanker wordt geconstateerd in de lymfeklieren van de hals. Plaveiselcellen komen niet voor in lymfeklieren. Dit betekent dat deze cellen uitzaaïngen van een ander type kanker zijn. Als de primaire tumor van de plaveiselcelkanker niet gevonden wordt, verschillen deze patiënten in principe niet van patiënten met de diagnose PTO.

Wat verschilt voor deze specifieke patiëntengroep is dat hoofd-halscentra voor hen wel een passend zorgpad hebben kunnen ontwikkelen. Het betreft een specifieke groep patiënten die, indien op de juiste manier behandeld, een hele goede prognose hebben. Het zorgpad bestaat uit een sneldiagnose, behandel- en nazorgfase. Sneldiagnose houdt in dat patiënten meestal binnen een week alle onderzoeken, uitslagen en een multidisciplinair besproken behandelvoorstel krijgen. Voor de patiënt is het zorgtraject intensief, maar duidelijk. Het Radboud-umc voorziet zelfs in patiëntinformatie bij deze diagnose. Daarnaast worden deze patiënten sinds 2015 in de NKR als aparte groep onder 'PTO met plaveiselcelcarcinoom in halsklieren' geregistreerd.



verdieping

”

Wat het lastig maakt is dat bij de ene patiënt er heel veel onderzoek gedaan is en bij de andere patiënt niet of nauwelijks. Die patiënten vallen nu allemaal onder dezelfde noemer.

*zorgprofessional*

”

Je moet echt weten over wie je het hebt. De categorie patiënten waarbij niet verder is gezocht, omdat het toch geen klinische relevantie heeft, zou ik hier uit willen halen. Het gaat om die categorie waarbij je niet weet wat de oorsprong van de ziekte is ondanks alle onderzoeken. Daar valt veel in te winnen.

*zorgprofessional*

”

## DEFINITIE PRIMAIRE TUMOR ONBEKEND IN NEDERLAND

Er bestaat geen definitie van PTO, terwijl zorgprofessionals het wel eens zijn over de meerwaarde van een duidelijke definitie. Een definitie helpt om patiëntencategorieën nader te karakteriseren. Onder de noemer PTO vallen momenteel grofweg twee soorten patiënten met een enorme onderlinge diversiteit:

- Patiënten waarbij, ondanks uitgebreid diagnostisch onderzoek, geen primaire tumor is geïdentificeerd. Deze patiënten zijn fit genoeg om deze onderzoeken te ondergaan en hebben vanuit zichzelf een uitgesproken behandelwens. Bij deze patiënten valt de meeste winst te behalen in behandelingsmogelijkheden en overlevings-tijden.
- Patiënten waarbij al vroeg wordt afgezien van verdere diagnostiek omdat deze patiënten niet behandeld kunnen worden. Dit kan komen door een te lage levensverwachting van de patiënt, een conditie die geen behandeling toelaat of het ontbreken van een behandelwens. Als behandeling geen optie is, wordt er in de meeste gevallen ook niet verder gezocht naar de primaire tumor. En dus vallen deze patiënten, ondanks dat andere kankersoorten niet volledig zijn uitgesloten, ook onder de noemer PTO.

Het is dus wenselijk om een scherpe definitie voor PTO te formuleren, waarin de twee patiëntcategorieën nader benoemd worden. Ondanks deze behoefte vanuit zorgprofessionals en ook de noodzaak voor met name wetenschappelijk onderzoek om PTO duidelijk te definiëren, heeft dit nog niet geleid tot een afbakening van het begrip. Hierdoor blijft PTO een diagnose die weinig duidelijkheid en houvast biedt.

### **BEST PRACTICE: PTO IN HET VERENIGD KONINKRIJK**

Wat betreft de organisatie van zorg rondom en erkenning van patiënten met een PTO lijkt het Verenigd Koninkrijk momenteel voorloper te zijn. In deze landen spreekt men niet van PTO, maar van CUP: Carcinoma of Unknown Primary. Anders dan in andere landen splitst de Engelse richtlijn het begrip PTO op. Als er na de eerste fase met initiële diagnostiek geen duidelijke primaire bron is gevonden, krijgen patiënten de diagnose MUO: Malignancy of Undefined primary Origin. Als er vervolgens op basis van weefselonderzoek nog geen primaire tumor geïdentificeerd kan worden, krijgen patiënten de diagnose 'provisional CUP'. Pas als er na uitgebreid gespecialiseerd onderzoek geen primaire bron geïdentificeerd kan worden, spreekt men van 'confirmed CUP'. Daarnaast wordt in de Britse richtlijn, in tegenstelling tot andere PTO-richtlijnen, de inhoud van het initieel diagnostisch onderzoek expliciet beschreven. Dit neemt onduidelijkheid weg over het toeschrijven van de diagnose MUO.

Organisatorisch gezien beschikt ieder ziekenhuis in Engeland met een oncologieafdeling over een zogenaamd 'CUP-team'. Het team moet minimaal bestaan uit een oncoloog, een arts in de palliatieve zorg en een gespecialiseerd verpleegkundige. Patiënten zonder aanwijsbare primaire tumorlocatie hebben binnen twee weken een afspraak bij dit team (één werkdag voor patiënten opgenomen in datzelfde ziekenhuis). Er is een duidelijk zorgtraject voor deze patiënten waardoor zij niet verloren raken in het systeem, en terecht komen bij zorgprofessionals die de juiste expertise, ervaring en aandacht hebben voor de complexiteit van hun diagnose. Daarnaast zijn alle ziekenhuizen voorzien van patiëntinformatiefolders omtrent deze diagnose. Sinds de introductie

van de CUP-richtlijn<sup>9</sup> in 2010, die ook door kankercentra in Schotland is overgenomen, is er veel winst geboekt op het gebied van ziekte-erkenning en de vormgeving van zorgpaden in het Verenigd Koninkrijk. Incidentie- en sterftcijfers laten een dalende trend zien. Onderzoek is met name toegenomen op het gebied van therapie gericht op DNA-profielen.

”

Tien jaar geleden was het in Engeland de trend om zo min mogelijk patiënten onder de diagnose PTO te registreren, omdat dit voelde als falen voor de zorgprofessional. De invloed van sociaalpsychologische factoren voor de patiënt en problemen met verzekeringsmaatschappijen stimuleerden ook de registratie van een primaire locatie. Met de komst van de richtlijn wordt PTO inmiddels erkend als een op zichzelf staande diagnose, in plaats van een gefaalde diagnose.

*zorgprofessional*

”

## INTERNATIONALE VERGELIJKING RICHTLIJNEN PTO

Niet alleen in Nederland en Engeland is er een richtlijn PTO beschikbaar, maar ook in Amerika, Spanje en Frankrijk. Net als in de Nederlandse richtlijn ligt in die landen de focus op het diagnostische traject. Uit een onderzoek naar de variatie tussen verschillende PTO-richtlijnen is gebleken dat adviezen omtrent de aanbevolen diagnostiek aanzienlijk uiteenlopen<sup>vi</sup>. Met name de fase na het initiële diagnostische onderzoek verschilt tussen landen. Richtlijnen variëren wat betreft hun adviezen over in te zetten beeldvormende technieken en tumormarkers. Ook aanbevelingen over welke minimale diagnostiek moet worden ingezet voor het bepalen van een PTO verschillen en zijn in veel gevallen, net als in Nederland, niet concreet. Dit maakt internationaal vergelijken met betrekking tot de diagnose PTO erg lastig, omdat de diagnose PTO in het ene land gebaseerd is op andere diagnostiek dan in het andere land.

## LANDELIJKE CONSULTATIE

Een mogelijke vorm van centralisatie is het oprichten van een landelijk expertteam, zoals ook is gedaan voor kwaadaardige bontumoren. Tumoren van het bot zijn relatief zeldzaam en hebben een zeer heterogeen karakter, net als bij de diagnose PTO. Sinds 1953 is in Nederland de Commissie voor Beentumoren actief. De commissie geeft advies over diagnostiek en de beste behandeling voor tumoren van het bot. Zij verzorgen een landelijke consultatie die vaak onnodige diagnostiek voorkomen heeft en helpt om tijdig de juiste behandeling in te zetten. Zorgprofessionals kunnen klinische gegevens, radiologisch en pathologisch materiaal aanbieden aan de commissie voor beoordeling. Ook is in de richtlijn Beentumoren vastgelegd dat bij enige twijfel consultatie van de Commissie voor Beentumoren wordt aangeraden. Radiologisch materiaal wordt wekelijks beoordeeld door de commissie. Een complete casus waarbij ook histologisch materiaal voorhanden is, wordt maandelijks plenair besproken. Gezien de korte overlevingstijd bij de diagnose PTO is adequaat en tijdig handelen door een dergelijke commissie hierbij een vereiste.



verdieping

## CENTRALISATIE

Gezien de complexiteit van de diagnose PTO en de daarbij komende vereiste snelheid van handelen, wordt vanuit de zorgprofessional ervaring verwacht. Echter, doordat artsen ieder jaar vaak maar een paar patiënten met een PTO zien, is het lastig aan die verwachting te voldoen. Het kan daarom zinvol zijn om voor patiënten met een PTO één of meerdere expertisecentra ofwel een expertpanel, als soort van nationaal MDO, op te richten in Nederland. Patiënten kunnen dan multidisciplinair besproken worden met een team van zorgprofessionals met extra kennis op het gebied van PTO. Zij kunnen adviseren of bepaalde onderzoeken nog van toegevoegde waarde zijn, maar ook de arts ondersteunen in het voortzetten van het gestelde beleid. Op die manier wordt de kans waarschijnlijk kleiner dat behandelbare patiënten gemist worden, voelen artsen zich gesteund in het geven van de diagnose en hebben patiënten wellicht eerder het vertrouwen dat er alles aan gedaan is om de primaire tumor te vinden. Het blijft echter een uitdaging om te bepalen op welk moment een patiënt met een PTO besproken zou moeten worden binnen een multidisciplinair team.



— ” —

Patiënten verwijzen naar specifieke centra in het land. Daar waar de meeste kennis zit en ook de toegang tot bepaalde onderzoeken die gedaan kunnen worden. Ja, daar zit hem de winst wel in.

*zorgprofessional*

— ” —

”

Ik zou me kunnen voorstellen dat je in Nederland twee of drie centra aanwijst waar je in principe alle onbekende primaire tumoren even multidisciplinair bespreekt.

*zorgprofessional*

”

## DNA-ANALYSE

Momenteel vindt er veel onderzoek plaats naar de inzet van DNA-analyse bij uitgezaaide tumoren. DNA-analyses maken het namelijk mogelijk doelgerichte therapieën in te zetten op basis van de gevonden mutaties. DNA-analyse is een aanvulling op het huidige diagnostische onderzoek bij patiënten met een PTO. Hierdoor zou het aantal patiënten dat een gerichte behandeling krijgt langzaam toe kunnen nemen. Veel nieuwe kankermedicijnen zijn gericht op een specifieke DNA-mutatie in de tumor (i.e. doelgerichte therapieën), maar zijn alleen getest en geregistreerd bij die bepaalde vorm van kanker waarbij die mutatie het meeste voorkomt. Nu wordt gekeken of diezelfde middelen ook effectief zijn bij patiënten met andere vormen van kanker, waaronder PTO, waarbij dezelfde DNA-mutatie gezien wordt. Dat zou de mogelijkheid geven om deze middelen ook bij patiënten met een PTO en de desbetreffende tumorkenmerken aan te bieden. Daarnaast wordt momenteel onderzocht of met behulp van DNA-analyse de primaire tumorlocatie alsnog achterhaald kan worden.

”

In de oncologie verandert de gedachte over wanneer uitgebreide moleculaire diagnostiek moet worden ingezet. Dat gaat steeds vaker en eerder gebeuren. Dat zou ook voor deze patiënten moeten gelden.

*zorgprofessional*

”

## DE DRUP-STUDIE

De Drug Rediscovery Protocol (DRUP)-studie maakt gebruik van DNA-analyse. In deze studie, waar meer dan dertig ziekenhuizen in Nederland aan deelnemen, wordt gekeken naar de effectiviteit van het koppelen van tumorkenmerken aan gerichte anti-kankermedicijnen. Patiënten met gevorderde of uitgezaaide kanker voor wie geen standaardbehandelingen beschikbaar zijn, komen voor de DRUP-studie in aanmerking. Ook patiënten met de diagnose PTO kunnen geïnccludeerd worden voor deze studie als zij een tumor met een DNA-mutatie hebben waarvoor een vanuit de literatuur onderbouwde behandeling beschikbaar is. Meer wetenschappelijk onderzoek naar DNA-mutaties zou kunnen bijdragen aan meer doelgerichte behandelingen voor kankerpatiënten in het algemeen, maar ook voor patiënten met een PTO in het bijzonder. Deelname aan een studie als de DRUP-studie is voor patiënten met een PTO een unicum. Klinische studies ter ontwikkeling van nieuwe behandelingen zijn vaak gebaseerd op een bepaalde kankersoort. Doordat bij patiënten met een PTO de kankersoort onduidelijk is, komen zij vaak niet in aanmerking voor deelname aan wetenschappelijke studies. Binnen de DRUP-studie worden echter wel experimentele behandelingen mogelijk gemaakt onafhankelijk van tumortype, waardoor patiënten met een PTO evengoed in aanmerking komen. Het uitvoeren van uitgebreide DNA-analyses, zoals door middel van Whole Genome Sequencing, zijn een belangrijk middel om aanknopingspunten te vinden voor deelname aan de DRUP-studie.



## AANVULLENDE WAARDE WHOLE GENOME SEQUENCING

Whole Genome Sequencing is de meest uitgebreide vorm van DNA-analyse. Deze analyse identificeert in één test alle mogelijke tumorkenmerken in het DNA waardoor diagnostische trajecten sneller kunnen gaan en completer zijn. Het aantal geregistreerde kankermedicijnen die vallen onder doelgerichte therapieën is de afgelopen jaren sterk toegenomen. Ook veel nieuwe medicijnen die nu getest worden in klinische studies vallen in deze categorie. Omdat doelgerichte therapieën zich richten op specifieke DNA-veranderingen, wordt DNA-gebaseerde diagnostiek steeds belangrijker om de best passende behandeling voor iedere patiënt te vinden en 'gepersonaliseerde kankerbehandeling' mogelijk te maken. Dit maakt DNA-gebaseerde diagnostiek ook complexer. Whole Genome Sequencing adresseert deze complexiteit omdat het alle mogelijke DNA-testen direct uitvoert en alle mogelijke standaard- en experimentele behandelingen in kaart brengt, ongeacht de kankerindicatie. Het maakt de vraag over welke testen uitgevoerd zouden moeten of kunnen worden onnodig.

De Whole Genome Sequencingtechnologie is inmiddels ver genoeg doorontwikkeld om in routinediagnostiek te worden toegepast. De Hartwig Medical Foundation in Nederland heeft deze technologie inmiddels bij meer dan 4.000 patiënten toegepast, waarbij bij meer dan 60 procent van de patiënten een aanknopingspunt gevonden werd voor een gepersonaliseerde behandeling. Een toepassing van Whole Genome Sequencing die in het bijzonder voor de diagnose PTO perspectieven biedt, is de mogelijkheid om op basis van mutatiepatronen

in het DNA het weefsel te herleiden waarin de tumor is ontstaan. Met deze informatie kan samen met histopathologische informatie bij een deel van de patiënten die eerder de diagnose PTO gekregen zouden hebben het tumortype alsnog worden bepaald. Zo kan de diagnose PTO worden voorkomen en kunnen tumortype-specifieke behandelingen worden gestart.

Er kleeft nog een nadeel aan Whole Genome Sequencing: De kosten voor deze uitgebreide test zijn nu nog wel hoger dan voor de minder complete losse testen die nu in routinediagnostiek worden uitgevoerd. De technologie biedt echter kansen voor patiënten met een PTO, dus over de toepassing van Whole Genome Sequencing zou bij deze patiënten goed nagedacht moeten worden.



verdieping

# samenvattend

- Patiënten hebben vaak vage en algemene klachten.
- Omdat de diagnose PTO er een is van uitsluiting van bekende kankersoorten, blijft het diagnostisch traject erg complex. Patiënten ondergaan veel diagnostische tests en doordat bevestiging uitblijft, ervaren zij veel onzekerheid gedurende dit traject.
- Er is momenteel geen definitie van PTO. Het formuleren van patiëntencategorieën binnen de groep PTO heeft de voorkeur. Dit schept duidelijkheid omtrent de diagnose voor zowel zorgprofessionals als patiënten. Daarnaast is het noodzakelijk om verder te komen met wetenschappelijk onderzoek.
- Het Verenigd Koninkrijk lijkt momenteel voorloper te zijn op het gebied van PTO. Zij hebben de diagnose PTO nader gespecificeerd en een duidelijk zorgtraject voor deze patiënten geïmplementeerd.
- Gezien de complexiteit van de diagnose en de daarbij komende vereiste snelheid van handelen zou een centraal kennispunt wenselijk zijn. Een plek waar zorgprofessionals terecht kunnen voor advies over diagnostiek en behandeling.
- Klinische trials die gebruikmaken van DNA-analyse kunnen behandelmogelijkheden bieden, ook als de kankersoort onbekend is.





# behandeling en overleving bij PTO

In dit hoofdstuk worden de volgende vragen beantwoord:

- Hoe ziet de behandeling bij PTO eruit?
- Welke patiënten krijgen voornamelijk een behandeling?
- In welke ziekenhuizen komen patiënten terecht?
- Welke informatie en ondersteuning is er voor patiënten beschikbaar?
- Wat is de overleving van patiënten?

”

Ik denk dat je vooral moet kijken naar je patiënt. Hoe is de conditie en wat wil hij of zij zelf. Daarnaast moet je ook eerlijk zijn naar je patiënt toe over dat de kans dat de behandeling gaat werken minder groot is dan bij primair bekende tumoren.

*zorgprofessional*

”

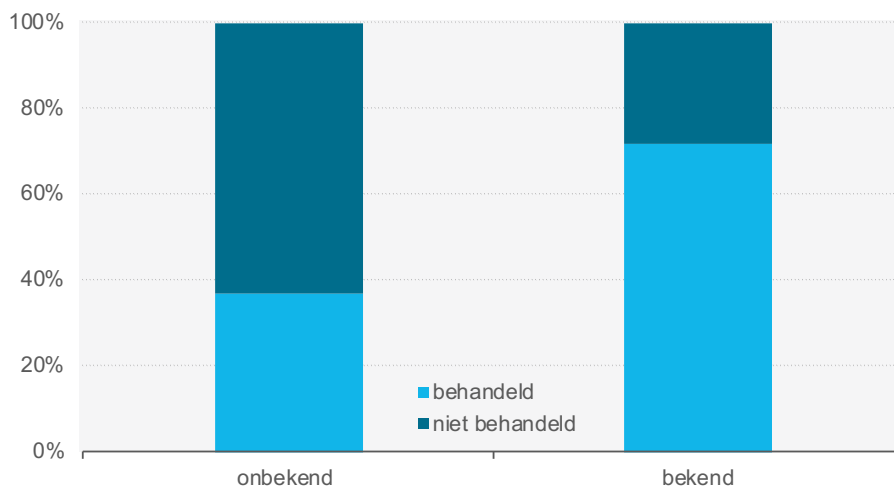


Omdat de primaire tumor bij de diagnose PTO per definitie onbekend is, is het lastig te voorspellen wat voor deze patiënten de meest effectieve behandeling is. Circa 7 van de 10 patiënten met een PTO worden momenteel dan ook niet behandeld. Naast het al dan niet bekend zijn van de primaire locatie spelen tal van andere factoren mee in de beslissing voor wel of niet behandelen en de uiteindelijke keuze voor het type behandeling. Zo kunnen leeftijd, lichamelijke conditie, ziektegeschiedenis, uitgebreidheid van de ziekte en de wens van de patiënt ook bepalende aspecten zijn. In overleg, vaak binnen een multidisciplinair team, worden de behandelingsmogelijkheden besproken en als geïndiceerd een behandelplan opgesteld.

## BEHANDELING

Ongeveer twee derde van de patiënten met een PTO ondergaat geen behandeling (zie figuur 4.0). Ter vergelijking, patiënten met een uitgezaaide bekende tumor ondergaan in 28 procent van de gevallen geen behandeling. Het ontbreken van de primaire tumor lijkt een van de verklaringen te zijn voor het verschil in percentage behandelde patiënten. In tegenstelling tot de richtlijn PTO staan in richtlijnen voor primair bekende tumoren wel expliciete aanbevelingen voor behandelingen. Duidelijke aanbevelingen kunnen artsen ondersteunen in de keuze voor een behandeling, waardoor ze eerder een behandeling zullen voorstellen. Ook kan het zijn dat de slechte prognose en de relatief onbekende uitwerking van een eventuele behandeling de patiënt doen besluiten om af te zien van een intensief behandeltraject. Een behandeling vraagt vaak veel van een patiënt. Voor de zorgprofessional is het lastig een inschatting te maken van de effectiviteit van een behandeling, meer nog dan bij andere kankersoorten.

4.0 Percentage behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO versus een primair bekende tumor met uitzaaiing(en)

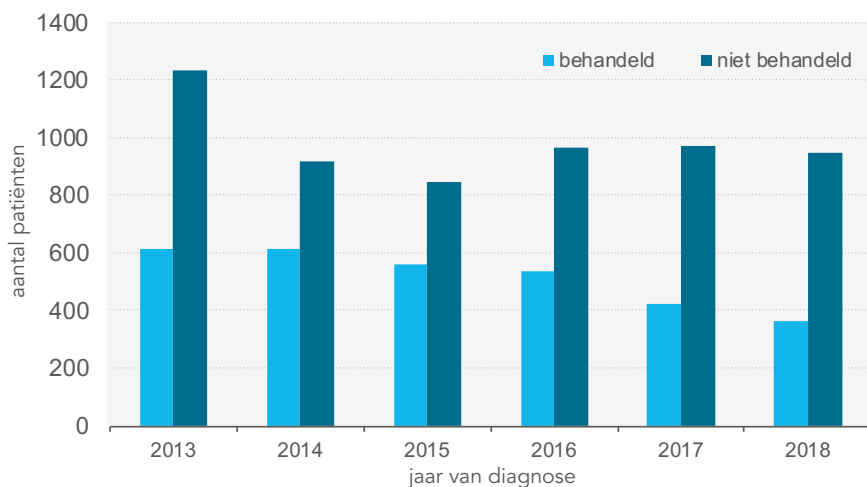


In de afgelopen jaren is het aantal patiënten met een PTO dat een behandeling ondergaat afgenomen, terwijl het aantal patiënten dat niet behandeld wordt de laatste jaren gelijk lijkt te blijven (zie figuur 4.1). De daling van het aantal behandelde patiënten hangt mogelijk samen met de ontwikkelingen op het gebied van diagnostische technieken. De verwachting is dat door nauwkeurigere en gevoeliger diagnostische technieken, zorgprofessionals een betere inschatting kunnen maken van de vermoedelijke primaire tumorlocatie. Bij een redelijke verdenking op een primaire tumorlocatie worden deze patiënten niet meer geregistreerd onder PTO in de NKR. Zij worden op dat moment geregistreerd en behandeld conform de tumorsoort die de zorgprofessional aan de hand van het diagnostisch onderzoek vermoedt. Vermoedelijk worden

zo juist de patiënten die wel een behandeling krijgen nu dus onder een andere kankersoort geregistreerd. Het zou kunnen zijn dat uiteindelijk het aantal patiënten dat naar verhouding behandeld wordt wel gestegen is, maar dit niet zichtbaar is te maken aan de hand van de gegevens.

### BEHANDELMOGELIJKHEDEN

In de richtlijn PTO wordt wat betreft de behandeling onderscheid gemaakt tussen twee patiëntcategorieën. Er is een categorie patiënten die vallen binnen een van de behandelbare subgroepen en een categorie patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep. Voor de meeste behandelbare subgroepen zijn bijbehorende richtlijnen beschikbaar. Vrouwen met geïsoleerde oksel-lymfklieruitzaaiingen van een adenocarcinoom kunnen



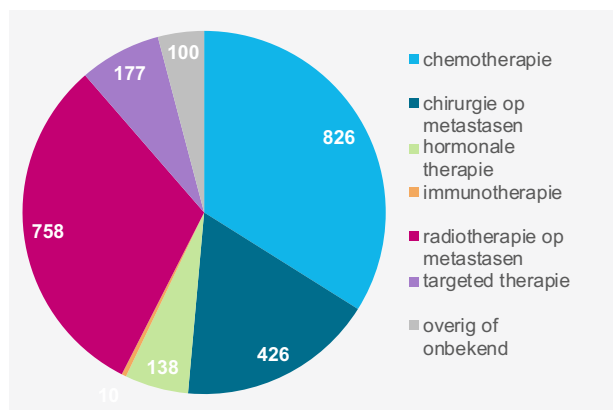
4.1 Aantal behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO over de jaren

bijvoorbeeld behandeld worden volgens de richtlijn voor borstkanker. De richtlijn PTO geeft het overzicht van de behandelbare subgroepen en de bijbehorende richtlijnen. Er zijn ook behandelbare subgroepen waar geen richtlijn voorhanden is; voor die patiënten zijn aanbevelingen gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

Als patiënten met een PTO niet binnen één van de behandelbare subgroepen vallen, wordt op basis van de conditie van de patiënt nog chemotherapie overwogen. Vanuit de richtlijn wordt geadviseerd om de therapie bij voorkeur binnen studieverband te doen. Als dat niet mogelijk is, wordt chemotherapie geadviseerd die gericht is op het orgaan van de meest aannemelijke primaire tumorlocatie. Als het diagnostisch onderzoek geen richting voor de primaire tumorlocatie geeft, kan algemene chemotherapie worden overwogen. Indien de patiënt in een slechte conditie verkeert, adviseert de richtlijn om af te zien van een behandeling, in overleg met de patiënt. Een goede conditie is een belangrijke factor voor de levensverwachting en in veel gevallen ook een vereiste om een zware behandeling lichamelijk aan te kunnen.

Ongeveer 20 procent van de patiënten met een PTO die werden behandeld, kreeg een combinatie van verschillende soorten therapie. De meeste patiënten met een PTO kregen maar één type behandeling, voornamelijk chemotherapie of radiotherapie (zie figuur 4.2). Slechts één procent van de behandelde patiënten kreeg immunotherapie, combinatiebehandelingen meegerekend. Dit waren uitsluitend patiënten met een uitgezaaid melanoom van een onbekende oorsprong. Het aantal patiënten dat doelgerichte therapie krijgt, neemt met name de laatste jaren toe en is in 2018 zelfs verdubbeld ten

opzichte van 2013. Mogelijk hangt deze stijging samen met opkomst van onderzoeken naar DNA-analyse bij uitgezaaide tumoren, want zo kunnen patiënten vaker in studieverband een doelgerichte behandeling krijgen. In tegenstelling tot doelgerichte behandelingen, neemt het aantal patiënten dat behandeld wordt met een chemotherapie ieder jaar af en is zelfs gehalveerd ten opzichte van 2013.



4.2 Soorten behandeling, inclusief absolute aantallen, van patiënten met een PTO die één type behandeling hebben ondergaan

## OCCULTE TUMOREN

Bij de diagnose PTO is er geen sprake van een redelijk vermoeden waar de primaire tumor zich in het lichaam bevindt. Dit is anders voor zogenoemde 'occulte' tumoren. Bij occulte tumoren is ook geen sprake van een identificeerbare primaire tumor, maar de zorgprofessionals kunnen wel een inschatting maken van de mogelijke plaats van oorsprong. Ieder jaar zijn er ongeveer honderd patiënten waarbij beeldvorming geen uitsluitsel kan geven, maar waarbij weefselonderzoek, uitzaaiingspatroon en andere diagnostische testen de zorgprofessional toch een redelijk vermoeden geven van de primaire tumorlocatie. Hoewel er bij deze patiënten dus geen primaire tumor is geïdentificeerd, krijgen zij wel de diagnose van de vermoedelijke kanker, bijvoorbeeld de diagnose longkanker.

Deze patiënten worden behandeld conform de richtlijn van de vermoedelijke kanker. Omdat de aanwijzingen voor de primaire tumorlocatie bij deze patiënten zo duidelijk zijn, hebben zij dezelfde behandel mogelijkheden als patiënten met uitzaaiingen van een primair bekende tumor. De meeste patiënten met een occulte tumor krijgen de diagnose longkanker, maar ook borstkanker en dikkedarmkanker komen regelmatig voor. De overleving van deze patiënten lijkt vergelijkbaar met die van patiënten met de desbetreffende primair bekende tumor met uitzaaiingen. Patiënten met een occulte tumor worden momenteel in de NKR geregistreerd onder de vermoedelijke kankersoort.



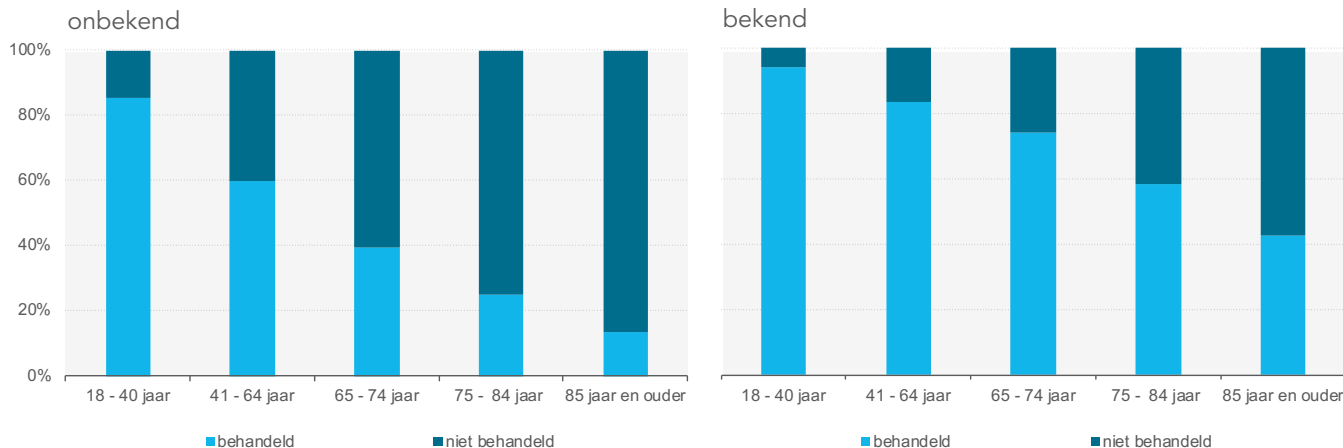
verdieping



## LEEFTIJD

Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat leeftijd een bepalende factor kan zijn in het wel of niet inzetten van een intensieve behandeling bij PTO<sup>vii</sup>. Ouderen zijn vaak kwetsbaarder, hebben vaker meerdere ziektes tegelijk en artsen zullen de verwachte levensverlening versus de last van de behandeling met de patiënt afwegen. Zoals in het eerste hoofdstuk is vermeld zijn patiënten met een PTO gemiddeld ouder dan patiënten met een uitzaaiing van een bekende primaire tumor. Patiënten met een PTO worden minder vaak behandeld naarmate de patiënt ouder is, net zoals bij andere uitgezaaide kankersoorten waarbij de primaire tumor wel bekend is (zie figuur 4.3).

Bij primair bekende tumoren neemt het aantal behandelde patiënten minder sterk af naarmate patiënten ouder worden dan bij de diagnose PTO. Omdat het behandel-effect bij de diagnose PTO onzeker is, zien deze patiënten op latere leeftijd wellicht eerder af van een behandeling. Operaties of chemotherapie kunnen (te) veel vragen van een patiënt. Mogelijk verkiezen patiënten met een PTO in hun laatste levensfase een goede kwaliteit van leven boven de bijwerkingen van een therapie waarvan het resultaat zeer onzeker is.

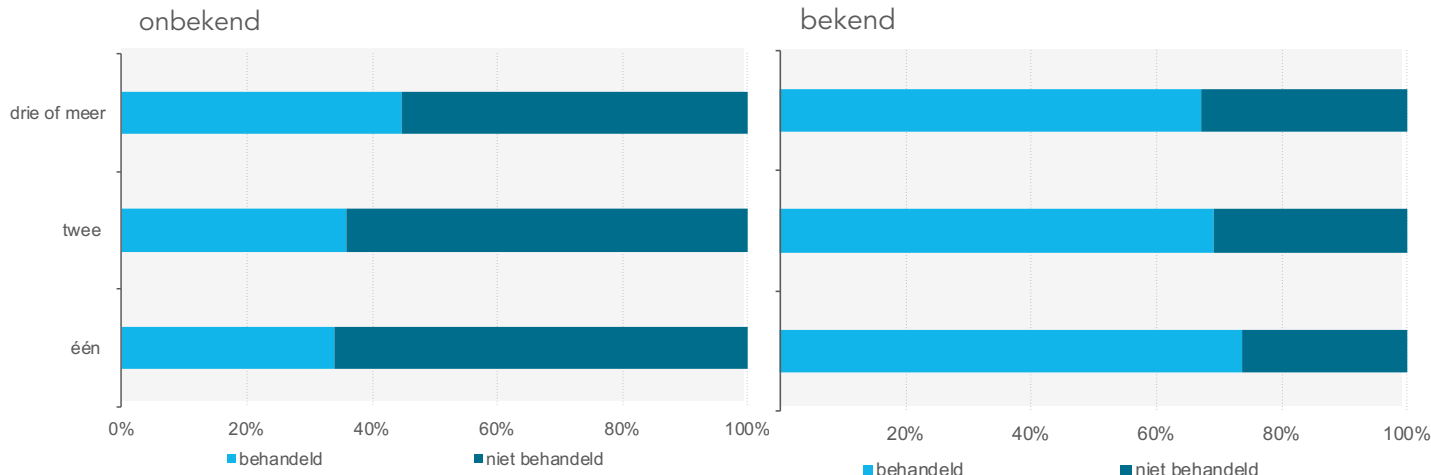


4.3 Percentage behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO (links) en een primair bekende tumor met uitzaaiing(en) (rechts) uitgesplitst naar leeftijd ten tijde van diagnose

## UITZAAIINGEN BIJ DIAGNOSE

Het aantal organen waarin uitzaaïngen geconstateerd zijn, zegt iets over de uitgebreidheid van de ziekte met de mogelijke resultaten die behaald kunnen worden met een eventuele behandeling. Patiënten met een PTO en uitzaaïngen in drie of meer organen worden het vaakst behandeld (45 procent) en de patiënten met uitzaaïngen in slechts één orgaan het minst vaak (34 procent), al is het verschil niet heel groot (zie figuur 4.4). Ook voor de patiënten met uitzaaïngen van een bekende primaire tumor zijn de verschillen tussen deze groepen klein. Wel worden bij deze patiëntpopulatie, zoals verwacht, de patiënten met uitzaaïngen in één orgaan het meeste behandeld (zie figuur 4.4).

Er is geen informatie beschikbaar vanuit de NKR over de intentie van behandelingen, er kan daarom niets gezegd worden over waarom een behandeling ingezet wordt. Een behandeling kan namelijk tot doel hebben om de kwaliteit van leven te verbeteren zonder dat er intentie is tot genezing. Mogelijk krijgen patiënten met uitzaaïngen in meerdere organen eerder een palliatieve behandeling gezien de uitgebreidheid van de ziekte en de klachten die het met zich meebrengt. Dit zou kunnen verklaren waarom de verschillen in de verhouding van behandelde en niet behandelde patiënten en het aantal aangedane organen gering zijn.

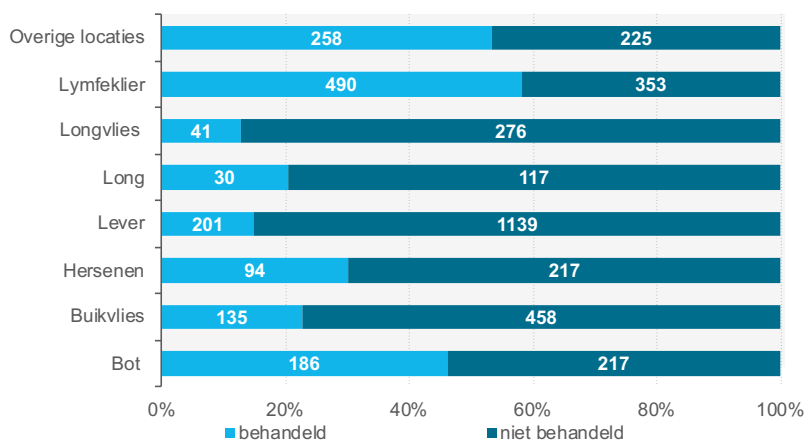


4.4 Percentage behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO (links) en een primair bekende tumor met uitzaaïng(en) (rechts) uitgesplitst naar aantal organen met uitzaaïng(en)

## LOCATIES UITZAAIINGEN EN BEHANDELING

De locatie van de uitzaaïing(en) kan soms iets zeggen over de behandelmogelijkheden die er zijn. Zo wordt bijvoorbeeld bij uitzaaïingen in de lever, als er behandeld wordt, vaak gekozen voor een chemotherapie. Patiënten met een PTO en enkel uitzaaïingen in de lymfeklieren of het bot worden het vaakst behandeld (zie figuur 4.5). De behandeling van patiënten met uitzaaïingen in het bot bestaat vooral uit radiotherapie (90 procent). Een deel van de patiënten met uitzaaïingen in de lymfeklieren ondergaat alleen chirurgie (29 procent), maar uit de beschikbare gegevens is niet af te leiden of dit ten behoeve van diagnostiek of daadwerkelijk een behandeling is. Patiënten met alleen uitzaaïingen in de longvliezen of

in de lever worden vaak niet behandeld. Uitzaaïingen in het longvlies worden, als ze behandeld worden, voornamelijk behandeld met chemotherapie (44 procent). Vanwege de beperkte behandelmogelijkheden en de vaak slechte prognose bij lever- en longvliesuitzaaïingen, kan er mogelijk eerder worden afgezien van behandeling.



4.5 Percentage en absoluut aantal behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO met enkel uitzaaïing(en) in één orgaan

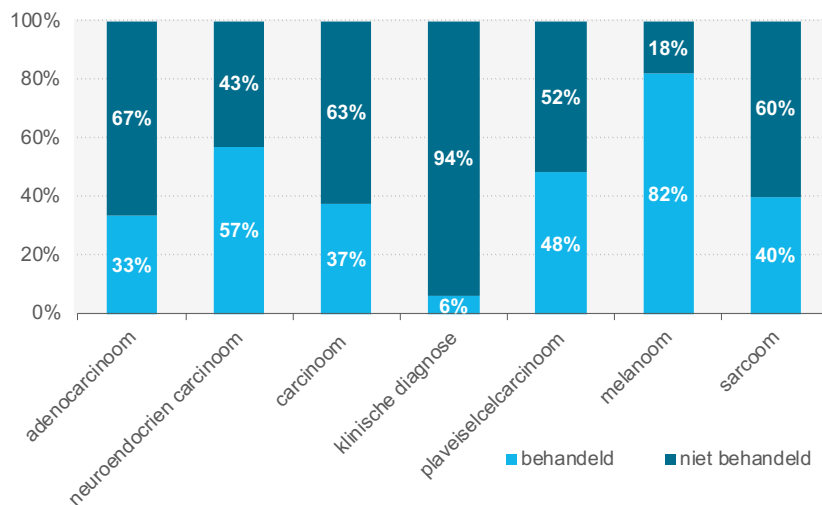
## CELTYPEN

Ondanks dat de primaire tumor niet gevonden kan worden, is het vaak wel mogelijk om het weefseltype van de uitzaaingen vast te stellen. Zoals eerder beschreven hebben de meeste patiënten met een PTO een adenocarcinoom. Een ander groot deel van de patiënten krijgt de diagnose PTO op basis van een klinische diagnose. Deze twee patiëntgroepen worden naar verhouding het minst vaak behandeld (zie figuur 4.6). In het geval van een klinische diagnose krijgt maar 6 procent van de patiënten een behandeling. Waarschijnlijk zijn de patiënten in deze categorie niet fit genoeg voor verder onderzoek. Als de conditie van deze patiënten verder onderzoek wel had toegelaten, was er mogelijk wel een primaire tumor geïdentificeerd. Ervan uitgaande dat de slechte conditie van de patiënt geleid heeft tot een klinische diagnose is

het niet verwonderlijk dat bij vrijwel geen van deze patiënten een behandeling is ingezet.

Patiënten met melanoomuitzaaiingen van een onbekende primaire locatie worden relatief vaak behandeld, onder andere vanwege de goede behandelmogelijkheden voor melanomen. De behandeling bestaat voornamelijk uit chirurgie, maar ook doelgerichte therapie wordt bij deze patiënten vaak ingezet.

Bij neuro-endocriene tumoren speelt de gradatie ook een belangrijke rol in het al dan niet kiezen voor behandeling. Er zijn namelijk neuro-endocriene tumoren die minder snel groeien (graad 1 en 2) en die sneller groeien (graad 3). Voor graad 1 en 2 zijn er een aantal behandelmogelijkheden, zowel curatief als levensverlengend.



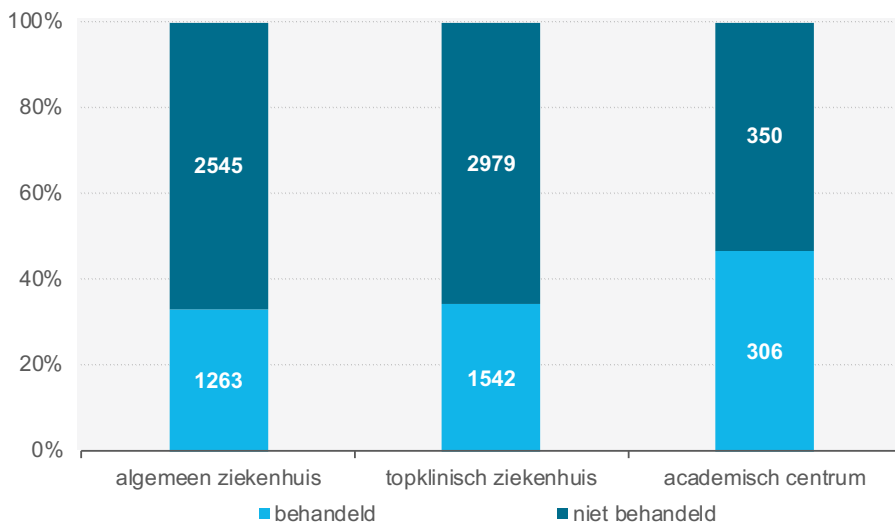
4.6 Percentage en absoluut aantal behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO uitgesplitst naar celtype

Over graad 3 is er momenteel minder bekend. Graad 3 neuro-endocriene tumoren en carcinomen kennen over het algemeen ook een slechtere prognose. Iets minder dan de helft van de patiënten met een tumor van graad 3 van onbekende oorsprong krijgt dan ook een behandeling (44 procent). Daarvan wordt 67 procent behandeld met chemotherapie. Patiënten met een lagere gradatie worden veel vaker behandeld (73 procent), waarvan de meeste met een hormonale therapie (70 procent).

### VERDELING ZIEKENHUIZEN

Zoals eerder weergegeven in dit rapport komt de diagnose PTO overall in Nederland voor. Zodoende komen deze patiënten dan ook in verschillende soorten ziekenhuizen terecht. De meeste patiënten met een PTO gaan naar een algemeen ziekenhuis of een topklinisch ziekenhuis,

net als andere patiënten die medische zorg nodig hebben. Minder dan 10 procent van de patiënten met een PTO komt in eerste instantie in een academisch centrum (UMC) terecht. In vergelijking met algemene en topklinische ziekenhuizen worden in een UMC naar verhouding patiënten met een PTO vaker behandeld (zie figuur 4.7). Omdat academische centra zich op specialistische zorg en wetenschappelijk onderzoek richten, vinden daar vaker trials plaats waar patiënten met een PTO aan kunnen meedoen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het hogere behandelingspercentage in de academische centra ten opzichte van algemene en topklinische ziekenhuizen.



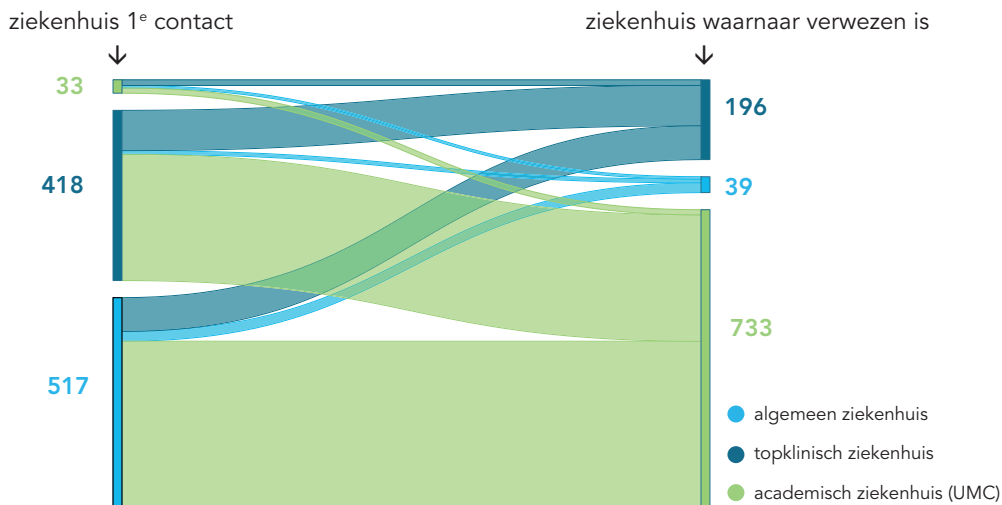
4.7 Percentage en absoluut aantal behandelde en niet behandelde patiënten met een PTO uitgesplitst naar type ziekenhuis

\*Het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis wordt in deze analyse beschouwd als een academisch centrum

### VERWIJZINGEN NAAR ANDER ZIEKENHUIS

PTO is een complexe diagnose die expertise en gespecialiseerde zorg behoeft. Omdat een zorgprofessional maar een beperkt aantal patiënten met een PTO ziet per jaar kan het lastig zijn hieraan te voldoen. Evengoed blijven de meeste patiënten in het ziekenhuis waar zij als eerste naar toe zijn gegaan. Slechts 11 procent van de patiënten met een PTO wordt momenteel doorverwezen naar een ander ziekenhuis. Dit kan onder andere komen omdat er in de richtlijn momenteel geen advies is opgenomen over het al dan niet verwijzen van patiënten naar andere centra. Driekwart van de doorverwezen patiënten komt in een UMC terecht (zie figuur 4.8). Patiënten die een behandeling hebben gehad worden naar verhouding vaker verwezen. Indien behandeld wordt één op de

vier patiënten verwezen, waarvan bijna 80 procent naar een UMC. Artsen verwijzen patiënten vaak voor gespecialiseerde zorg naar een UMC. Daarnaast gaven de patiënten die een grote behandelwens hebben aan voorkeur te hebben voor een UMC boven een regionaal ziekenhuis. Minder dan 2 procent van de patiënten met een PTO die geen behandeling hebben gehad komt in een ander ziekenhuis terecht. De reden van verwijzen naar of veranderen van ziekenhuis is onduidelijk. Mogelijk worden patiënten doorverwezen voor nadere diagnostiek, het krijgen van een behandeling, maar waarschijnlijk ook op eigen verzoek. Het aantal patiënten dat wordt doorverwezen naar een ander ziekenhuis is de laatste jaren licht toegenomen.



4.8 Aantal patiënten met een PTO die zijn verwezen naar een ander ziekenhuis

”

Ik heb het gevoel dat ze in academische centra echt verder kijken en sneller onderzoeken inzetten. Ik zat in een normaal ziekenhuis en moest zelf overal achteraan zitten.

*patiënt met diagnose PTO*

”

### PALLIATIEVE ZORG BIJ PTO

Patiënten met een PTO en hun naasten hebben wellicht andere behoeftes aan ondersteuning dan voor andere kankersoorten geldt. Dit komt omdat PTO, zoals eerder al genoemd, een lastige diagnose is waarover weinig bekend is, een uitgebreid diagnostisch traject met onzekere uitkomsten kent, er beperkte behandelmogelijkheden zijn en een slechte gemiddelde overleving heeft.

In Nederland is steeds meer aandacht voor de palliatieve zorg. Het is inmiddels onderdeel van het zorgtraject en ieder ziekenhuis heeft een team palliatieve zorg. Palliatieve zorg heeft een positief effect op de kwaliteit van leven en de tevredenheid over de zorg bij patiënten<sup>viii</sup>. De volgende definitie wordt gehanteerd in het werkveld: ‘Palliatieve zorg is een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere symptomen van licha-

melijke, psychosociale en spirituele aard.’ Ook biedt palliatieve zorg ondersteuning aan naasten, ook de nazorg na het overlijden van een dierbare is er onderdeel van.

Binnen de palliatieve zorg staat kwaliteit van leven centraal, maar naar de ervaring van de zorg en kwaliteit van leven van patiënten die ongeneeslijk ziek zijn en hun naasten is nog maar weinig onderzoek gedaan. Zeker over deze zorg bij patiënten met een PTO is in Nederland maar nauwelijks iets bekend. Het is essentieel inzicht te hebben in deze ervaringen om de palliatieve zorg bij PTO te kunnen verbeteren.

”

Vaak zie je dat patiënten niet goed meer durven te leven. Ze durven niet meer vooruit te plannen. Psychosociale ondersteuning kan helpen met het vinden van de balans tussen het bezig zijn met je ziekte en het ‘gewone’ leven.

*zorgprofessional*

”

## NEDERLANDSE FEDERATIE VAN KANKERPATIËNTEN-ORGANISATIES

In 2018 heeft de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) een vragenlijst uitgezet onder patiënten die te horen hebben gekregen dat zij niet meer beter worden. Het doel van deze vragenlijst was om erachter te komen hoe ziekenhuizen patiënten verder hielpen na deze berichtgeving én hoe patiënten denken over praten over het einde van hun leven. Als op beide zaken beter zicht is, kunnen de belangen van mensen met kanker in de laatste levensfase beter worden behartigd.

Uit het onderzoek kwam naar voren dat ruim een kwart (28 procent) van de kankerpatiënten niet verder werd geholpen door het ziekenhuis na het slechtnieuwsgesprek. 57 procent had wel behoefte aan verdere hulp, voornamelijk aan contact met een vast aanspreekpunt in het ziekenhuis, aandacht voor naasten en advies over psychische en lichamelijke klachten. Patiënten die niet meer beter worden moeten volgens de NFK dan ook niet uit het oog verloren worden. Zij adviseren samen met de patiënt op zoek te gaan naar wat hij of zij nodig heeft en waarin het ziekenhuis desgewenst ondersteuning kan bieden. Ook patiënten met een PTO krijgen vaak te horen dat zij niet meer beter worden, dus dit advies is ook voor hen van belang.



# verdieping

## INFORMATIEVOORZIENING BIJ PTO

Er is weinig informatie beschikbaar voor mensen met PTO en hun naasten. Goede, toegankelijke informatie is belangrijk om onzekerheid en ongerustheid bij de patiënt te verminderen of weg te nemen. Daarnaast kan het de beleving van de ziekte veranderen. De hoeveelheid specifieke informatie over PTO is in vergelijking met andere kankersoorten klein. Op Kanker.nl, de toegangspoort voor alle informatie voor patiënten over kanker, is beknopte informatie over PTO te vinden. Vaak worden patiënten hier echter niet naar doorverwezen. Ook ontbreekt het aan foldermateriaal over PTO in de ziekenhuizen.

Vanuit een onderzoek verricht in Engeland is gebleken dat patiënten met een PTO in vergelijking met patiënten met een primair bekende tumor minder informatie kregen over hun ziekte, de diagnostiek en operaties die ze ondergingen<sup>ix</sup>. Patiënten met een PTO begrepen minder vaak hun diagnose en de uitslagen van hun onderzoeken. Daarnaast hadden zij vaker het gevoel dat hun mening niet werd meegenomen in de keuze van behandeling. Toegankelijke en uitgebreide informatie, via een patiëntinformatiefolder of erkende website, zou voor patiënten met PTO kunnen helpen bij het begrijpen van de diagnose en een deel van de onzekerheid weg kunnen nemen. Daarnaast helpt goede, toegankelijke informatie bij de erkenning van deze diagnose voor zowel de zorgprofessional als de patiënt en zijn of haar omgeving.



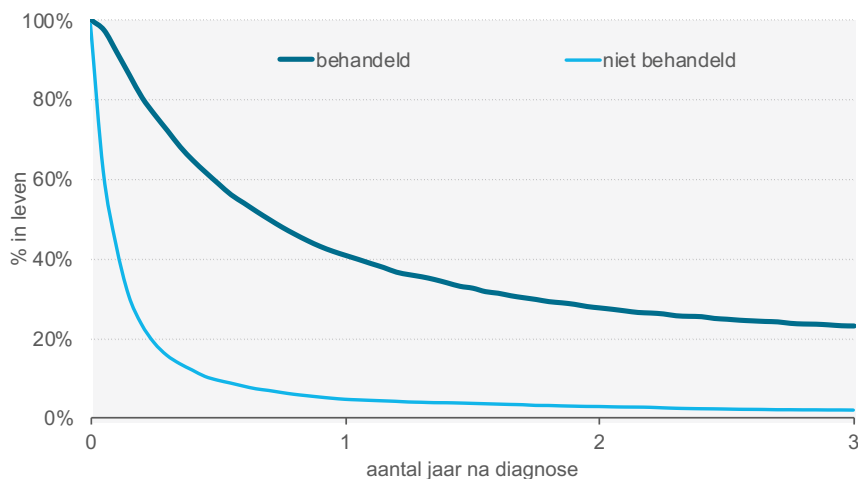
## OVERLEVING

De overleving van patiënten met een PTO is gemiddeld kort. De helft van de patiënten overlijdt binnen 2 maanden na het eerste bezoek aan het ziekenhuis. Ondanks de komst van de richtlijn PTO in 2012 is de overleving de laatste jaren niet verbeterd, maar de prognose voor een individuele patiënt is lastig te voorspellen gezien de diversiteit in deze patiëntgroep. Patiënten die behandeld worden, hebben een betere overleving dan patiënten die geen behandeling krijgen (zie figuur 4.9), maar een betere overleving is niet alleen toe te schrijven aan het behandel-effect. Zoals eerder in dit rapport genoemd, heeft een deel van de patiënten de diagnose PTO gekregen omdat nadere diagnostiek niet mogelijk is door de slechte conditie van de patiënt. Logischerwijs is ook een behandeltraject voor deze patiënten te intensief. Patiënten met een betere conditie overleven waarschijnlijk langer, ongeacht of ze een behandeling krijgen of niet.

”

De prognose is uitermate slecht, maar bij zo een heterogene populatie kan je niet iedereen over een kam scheren. Je moet echt op individuele basis kijken.

*zorgprofessional*



4.9 Overlevingscijfers van patiënten met een PTO die behandeld werden versus die niet behandeld werden

# samenvattend

- Slechts één derde van de patiënten krijgt een behandeling.
- Patiënten die behandeld worden, ondergaan voornamelijk chemotherapie of radiotherapie, maar dit is afhankelijk van de locatie van uitzaaiingen en het celtype.
- De meeste patiënten komen in een algemeen ziekenhuis of een topklinisch ziekenhuis terecht. Een klein deel wordt doorverwezen voor diagnostiek dan wel behandeling, voornamelijk naar een UMC.
- De kwaliteit van leven is nauwelijks onderzocht. Het lijkt er op dat patiënten met een PTO in een unieke situatie zitten, waarvan de gevolgen op het psychosociaal functioneren nog onduidelijk zijn.
- Er is weinig informatie beschikbaar voor patiënten en hun naasten.
- De algemene prognose bij PTO is slecht. De helft van de patiënten is overleden binnen twee maanden. Patiënten die behandeld worden hebben een betere overleving, maar dit effect hangt waarschijnlijk samen met andere factoren, zoals de conditie van de patiënt.



# conclusie

Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose PTO loopt de laatste jaren langzaam terug, al komt de diagnose nog vaak voor met ruim 1.300 patiënten ieder jaar. Omdat de diagnose PTO pas gesteld kan worden als andere kankersoorten zijn uitgesloten, kent de diagnose een lastig en uitgebreid diagnostisch traject. Zorgprofessionals zien zich geconfronteerd met de balans tussen enerzijds het uitvoeren van meer, niet altijd risicovrije, onderzoeken en anderzijds het behandelen op basis van een onzekere diagnose.

De behandeling van kanker is normaal gesproken gebaseerd op de primaire tumor, welke bij de diagnose PTO onvindbaar blijkt en behandeling een uitdaging maakt. Slechts 3 op de 10 patiënten met PTO worden momenteel behandeld. Gezien de korte gemiddelde overlevingstijd van patiënten met deze diagnose is snelheid van handelen vereist. Zorgprofessionals benadrukken daarom ook dat er niet ongeremd naar de primaire tumor gezocht moet worden, maar dat het gesprek hierin met de patiënt opgezocht moet worden. Ook de patiënt kan op die manier rekening houden met de mogelijkheid van de diagnose PTO.

Het perspectief voor patiënten met een PTO kan vooral verbeteren door het inzetten van moleculaire diagnostiek en doelgerichte behandelingen op basis daarvan. Omdat behandeling op basis van de locatie van de primaire tumor bij patiënten met een PTO niet mogelijk is, zou veel meer ingezet moeten worden op behandeling op basis

van tumorkenmerken. Nieuwe technieken zoals DNA-sequencing kunnen voor deze patienten het verschil gaan maken. Op basis van de tumorkenmerken wordt doelgerichte behandeling ook voor patienten met een PTO mogelijk. Helaas gebeurt dit momenteel uitzonderlijk weinig en alleen in studieverband.

Het gebrek aan informatie in combinatie met een onzekere diagnose geeft extra onrust bij de patiënt en zijn of haar naasten in een evengoed al stressvolle periode. Ook het ontbreken van een zorgpad en gestructureerde begeleiding dragen hier aan bij. Kortom, patiënten met een PTO bevinden zich in een unieke situatie, waarvan de invloed op het psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven nauwelijks onderzocht is.

Al met al valt nog veel winst te behalen voor deze patiënten. Hierbij moet met name ingezet worden op het bieden van een centraal kennispunt voor zorgprofessionals, het formuleren van een eenduidige definitie PTO en het genereren van kennis ten aanzien van diagnostiek, behandeling en kwaliteit van leven. Dit rapport biedt tien aanbevelingen om met elkaar in discussie te gaan om in de toekomst patiënten met een PTO vergelijkbare kansen en kwaliteit van zorg te bieden als patiënten met een andere uitgezaaide kankersoort.

# nawoord

## DE ONZICHTBARE VIJAND KRIJGT EEN GEZICHT

Hoewel de overlevingskansen voor veel soorten kanker over de jaren gestegen is, blijft de diagnose PTO vrijwel altijd een doodvonnis. Recent werd in landelijke kranten geschreven over gestegen overlevingskansen voor kankerpatiënten, diagnoses die sneller tot stand komen en vragen over kanker die steeds vaker beantwoord kunnen worden. Men heeft het er in sommige gevallen zelfs over dat kanker een chronische ziekte wordt.

Dit alles geldt helaas nog steeds niet voor kankerpatiënten bij wie de primaire tumor onvindbaar is. Na een zoveelste biopt en nog weer een MRI komt het paniekmoment voor zowel de patiënt als de arts: "We weten het niet en we weten niet hoe nu verder". Dit overkwam de 41-jarige Carin van der Heijden acht jaar geleden. Afwachten tussen hoop en vrees en de toenemende wanhoop bij weer een doodlopende weg. Ongeloof en onbegrip in haar directe omgeving. In 2019, ongeveer 7 jaar na het overlijden van Carin, overlijdt Hederik de Vries op 32-jarige leeftijd aan de gevolgen van PTO. Tot onze verbazing blijkt er in de afgelopen 7 jaar nauwelijks iets veranderd voor patiënten met deze diagnose. Hoe confronterend!

Primaire Tumor Onbekend, PTO... niemand had er van gehoord en niemand begreep het. Informatie is er nauwelijks. Wij als naasten en inmiddels nabestaanden zagen ook hoe zelfs zorgverleners in het ziekenhuis en de huisarts worstelden met deze diagnose, met als gevolg dat onze dierbaren van afdeling naar afdeling gingen en van zie-

kenhuis naar ziekenhuis. Ondersteuning door middel van case-management was er niet, in verband met uitblijven van het vinden van een primaire tumor. Een effectieve behandeling was er ook niet.

Ter nagedachtenis aan zowel Carin als Hederik hebben Stichting Sterren en de Stichting Vrienden van Hederik de handen ineengeslagen. De krachten zijn nu gebundeld in de Missie Tumor Onbekend. De focus van de samenwerking zal liggen op het gebied van meer onderzoek naar diagnostiek en behandeling, betere zorgverlening voor patiënten en nabestaanden, meer bekendheid en meer begrip en informatie voor de problematische diagnose PTO.

En nu... Na lang wachten is er een rapport over de diagnose 'Primaire Tumor Onbekend'. Acht jaar na het overlijden van Carin van der Heijden, één jaar na het overlijden van Hederik de Vries. Na jaren van onbekendheid en onbegrip over wat hen en ons als naasten overkwam. De aanbevelingen in het rapport onderschrijven wij volledig. Wij zullen ze mede uitdragen. We zijn dankbaar voor de betrokken samenwerking met zowel IKNL als NFK aan de Missie Tumor Onbekend.

EINDELIJK, de onzichtbare vijand krijgt een gezicht!

**Francine van der Heijden**, voorzitter Stichting Sterren – PTO – zus van Carin van der Heijden

**Warnyta Minnaard**, voorzitter Stichting Vrienden van Hederik – vriendin van Hederik de Vries

# lijst met afkortingen

---

<b>CT-scan</b>	Computertomografiescan
<b>CUP</b>	Carcinoma of Unknown Primary (ook wel afgekort als UPT: Unknown Primary Tumor)
<b>DRUP</b>	Drug Rediscovery Protocol
<b>FDG-PET/CT-scan</b>	PET/CT-scan met gebruik van radioactieve stof fluorodeoxyglucose (FDG)
<b>IKNL</b>	Integraal Kankercentrum Nederland
<b>MDL-arts</b>	Maag-Darm-Lever-arts
<b>MDO</b>	Multidisciplinair Overleg
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>MUO</b>	Malignancy of Undefined primary Origin
<b>NFK</b>	Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
<b>NKR</b>	Nederlandse Kankerregistratie
<b>PALGA</b>	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
<b>PCC</b>	Plaveiselcelcarcinoom
<b>PET-scan</b>	Positronemissietomografiescan
<b>PROFIEL</b>	Profiel is de vertaling van PROFILES, wat staat voor Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship
<b>PSA</b>	Prostaat Specifiek Antigen
<b>PTO</b>	Primaire Tumor Onbekend (ook wel afgekort als OPT: Onbekende Primaire Tumor)
<b>SPECT-scan</b>	Single Photon Emission Computed Tomography-scan
<b>UMC</b>	Universitair Medisch Centrum
<b>X-thorax</b>	Röntgenfoto van de borstkas

# bronnen

---

- i. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). (2012). Primaire tumor onbekend. Geraadpleegd van <https://www.oncoline.nl/primaire-tumor-onbekend>
- ii. Cengiz, A., Göksel, S., & Yürekli, Y. (2018). Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Patients with Carcinoma of Unknown Primary. *Molecular imaging and radionuclide therapy*, 27(3), 126–132. <https://doi.org/10.4274/mirt.64426>
- iii. Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). (2008). Staat van de gezondheidszorg 2008: Risico's van medische technologie onderschat. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg.
- iv. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). (2011). Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT. Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/300080008.pdf>
- v. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2010). Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management. Geraadpleegd van <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/resources/metastatic-malignant-disease-of-unknown-primary-origin-diagnosis-and-management-of-metastatic-malignant-disease-of-unknown-primary-origin-3510932-8970437>
- vi. Kok, S.J.M., van Laarhoven, H.W.M., Lemmens, V.E.P.P., & Schroten, C. (2015). International Variation in Diagnostic and Treatment Guidelines for Carcinoma Unknown Primary. *International Journal of Cancer Research*, 49(2):1711-1722.
- vii. Schroten-Loef, C., Verhoeven, R.H.A., de Hingh, I.H.J.T., van de Wouw, A.J., van Laarhoven, H.W.M., & Lemmens, V.E.P.P. (2018). Unknown primary carcinoma in the Netherlands. *European Journal of Cancer*, 101, 77–86. doi:10.1016/j.ejca.2018.06.032
- viii. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)/Palliactief. (2017). Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. Geraadpleegd van <https://iknlsawebprod.blob.core.windows.net/mediacontainer/iknl/media/pdfs/palliatieve%20zorg/kwaliteitskader-palliatieve-zorg-nederland.pdf>
- ix. Wagland, R., Bracher, M., Drosowsky, A., Richardson, A., Symons, J., Mileskin, L., & Schofield, P. (2017). 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*, 7(9), e017881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017881>

— ” —  
We gaan steeds meer naar een andere benadering. Een benadering waarbij we misschien wel niet meer geïnteresseerd zijn naar waar de tumor is ontdekt, maar vooral naar hoe die tumor er biologisch uitziet. Op die kenmerken ontwikkelingen we onze behandelingen.

*zorgprofessional*

— ” —

”  
Je hebt niet zoveel te wensen volgens mij. Ze bieden je een behandeling en daar zou je nee tegen kunnen zeggen, maar dat is voor mij geen optie. Mijn leven is mij gewoon veel waard.

*patiënt met diagnose PTO*

”

”  
Ik heb eindeloos geprobeerd een definitie te zoeken. Ik denk dat het niet gaat lukken, omdat het een diagnose blijft waarbij andere diagnoses eerst moeten worden uitgesloten.

*zorgprofessional*

”

”  
Zouden we niet zodra duidelijk wordt dat de diagnose niet eenduidig aan de patiënt verteld kan worden, overleg moeten kunnen voeren met een expertisecentrum over verdere diagnostiek gericht op zo snel mogelijke doelgerichte behandeling?

*zorgprofessional*

”

— ” —  
Veel informatie in de spreekkamer wordt niet onthouden, laat staan begrepen door de patiënt. Zeker bij een soort technische uitleg in het geval van PTO. Ik denk dat foldermateriaal voor patiënten daarin wel kan helpen.

*zorgprofessional*

— ” —

”  
Mijn zus heeft een behandeling geweigerd. Dat vond ik wel heel dapper hoor, ik kan me voorstellen dat je ook alles aan wilt grijpen. Ze koos er uiteindelijk voor om er in die laatste periode te zijn voor haar man en kinderen

*nabestaande van patiënt met diagnose PTO*

”

**Eindelijk,**  
de onzichtbare  
vijand krijgt een  
gezicht.