
Samenvatting

Er is sprake van een onbekende primaire tumor (OPT) wanneer bij een patiënt pathologisch bewezen uitzaaiingen zijn vastgesteld zonder dat er een primaire tumor wordt gevonden. De diagnose OPT kan pas worden gesteld na volledig anamnestic en lichamelijk onderzoek, basaal laboratorium onderzoek, een thorax foto, aanvullend onderzoek gericht op afwijkingen, die bij deze onderzoeken aan het licht zijn gekomen of aanvullend onderzoek gericht op een behandelbare maligniteit.

OPT is een regelmatig voorkomende maligniteit met een uiterst sombere prognose. Om de prognose te verbeteren is het van belang deze maligniteit beter te begrijpen dan wij nu doen. Meerdere onderzoeken, waarin het klinische en biologische gedrag van OPT is bestudeerd, worden daarom in dit proefschrift beschreven.

In Hoofdstuk 1 wordt een overzicht van de literatuur over OPT gegeven. Verder wordt in dit hoofdstuk een inleiding gepresenteerd op de verschillende studies in dit proefschrift.

Gegevens over het voorkomen, de prognostische factoren en de overleving van patiënten met OPT zijn voornamelijk afkomstig uit geselecteerde patiëntengroepen in gespecialiseerde, veelal tertiaire klinieken. Hoofdstuk 2 beschrijft een studie gebaseerd op een ongeselecteerde patiëntengroep in het zuidoosten van Nederland. Er werden 1285 patiënten beschreven; dit was 4% van alle nieuw gediagnosticeerde kankergevallen in de populatie uit die regio. Bij 1024 patiënten werd de diagnose gesteld door middel van een cytologische punctie of een histologisch bipt. Bij 47% betrof het een goed of matig gedifferentieerd adenocarcinoom, bij 44% een ongedifferentieerd carcinoom of een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom, bij 7,4% een plaveiselcel carcinoom en bij 1,6% betrof het een ongedifferentieerde maligniteit. Bij 261 (20%) van de patiënten was de diagnose alleen op klinische gronden gesteld, zonder microscopische bevestiging.

De tumor bleek bij de diagnose al in 26% van de gevallen uitgebreid te zijn uitgezaaid. De meerderheid van de patiënten (67%) werd alleen palliatief behandeld. De mediane overleving was kort (11 weken), de één-jaars overleving was slechts 15 %. Prognostisch gunstige groepen die langer dan één jaar overleefden waren gemiddeld jongere patiënten en patiënten met uitzaaiingen in de lymfeklieren als enige lokalisatie. De 261 patiënten, bij wie geen pathologische maar alleen een klinische diagnose werd gesteld, werden apart geanalyseerd. Het bleek dat zij ouder waren dan de andere patiënten, nog minder antitumor therapie hadden ontvangen en gemiddeld nog korter overleefden (7 weken).

De gegevens van de Nederlandse populatie werden vergeleken met een Amerikaanse groep OPT patiënten. Hieruit bleek dat de Nederlandse patiënten ouder waren, minder vaak werden behandeld met anti-tumor therapie en een slechtere prognose hadden. De prognostisch gunstige Nederlandse groep kwam goed overeen met de Amerikaanse groep. Waarschijnlijk kunnen de verschillen in overleving dan ook verklaard worden door een selectie van patiënten in de Amerikaanse publicaties. Er kan geconcludeerd worden dat in een ongeselecteerde populatie de diagnose OPT relatief vaak wordt gesteld en dat de overleving nog slechter is dan in menig ander studie wordt vermeld.

Er bestaan binnen OPT prognostisch gunstige groepen, die met de juiste benadering gemiddeld langer overleven (tabel 1.3). Dit zijn onder andere vrouwen met een okselkliermetastase van een adenocarcinoom, vrouwen met een peritonitis carcinomatosa van een adenocarcinoom, mannen met een osteoblastische botmetastase en/of een verhoogde PSA. Daarnaast blijkt er binnen de overgebleven patiënten ook een groep te bestaan die zich klinisch gunstiger gedraagt. Het is van belang deze patiënten te identificeren omdat bij deze subgroepen gunstige resultaten van de behandeling bereikt worden. Op zoek naar nieuwe prognostische factoren werden in één centrum de bipten van 70 opeenvolgende patiënten met adenocarcinoma van OPT retrospectief klinisch en immunohistochemisch onderzocht. (Hoofdstuk 3) Statistische analyse van klinische kenmerken liet zien dat een jonge leeftijd (<60 jaar), een goede 'performance status' (0-1), de afwezigheid van levermetastasen en een normaal lactaat dehydrogenase (LDH) gehalte prognostisch gunstige factoren waren. Het prognostische model van Culine waarin gebruik werd gemaakt van de 'performance status' en het LDH gehalte, bleek toepasbaar op onze OPT populatie. Statistische analyse van de immunohistochemische kenmerken (MIB-1, p53, VEGF, CD34, CD44v6 en HER-2/neu) liet geen relatie zien met de prognose. Tot nu toe blijken dus ook in onze studie alleen de bekende klinische kenmerken gebruikt te kunnen worden als prognostische factoren voor de overleving bij patiënten met OPT.

De behandeling van OPT staat nog steeds in de kinderschoenen. Slechts een klein deel van de patiënten presenteert zich met een zogenaamde behandelbare OPT (kliermetastasen oksel, peritonitis carcinomatosa, etc.). Het merendeel van de patiënten behoort niet tot deze gunstige groep, dit zijn voornamelijk de patiënten met een adenocarcinoom van OPT. Deze patiënten zijn in fase II onderzoek behandeld met diverse chemotherapie schema's waarbij vooral de nieuwere middelen (taxanen en gemcitabine) van toegevoegde waarde lijken te zijn. In een fase II onderzoek met carboplatin, etoposide en paclitaxel (CEP) werd een mediane overleving van 11 maanden bereikt. Dit leek een goede reden om deze combinatie in een fase III studie te

onderzoeken. In Hoofdstuk 4 is deze studie beschreven waarbij als controle arm de combinatie van continue 5-fluorouracil infusie en leucovorin (FUFA) wordt gebruikt. Het doel van deze studie was om te bepalen of behandeling met CEP tot langere overleving en een betere respons zou leiden bij patiënten met adenocarcinoma van OPT dan behandeling met FUFA.

Zesenvertig patiënten werden geïnccludeerd; in beide armen 23. De kenmerkende gegevens van de patiënten in beide armen van de studie waren vergelijkbaar. Er werden geen significante verschillen gevonden qua overleving in beide groepen. De mediane overleving in de CEP groep bedroeg 7,0 maanden versus 6,4 maanden in de FUFA groep ($p=0,76$) en de mediane tijd tot progressie bedroeg 3,5 versus 3,3 maanden ($p=0,79$). Van de 46 patiënten waren er 38 (83%) evalueerbaar volgens de van tevoren vastgestelde criteria voor het beoordelen van de therapieresultaat. Complete en partiële remissie werd bij 30% van de patiënten, die met CEP waren behandeld, gevonden en bij 9% van de patiënten, die met FUFA waren behandeld. Dit leverde een significant verschil op ($p=0,036$). Wanneer de patiënten met stabiele ziekte meegenomen werden in de respons berekening dan verviel de significantie (60 versus 48%, $p=0,14$). Toxiciteit was veel ernstiger in de CEP groep; twee patiënten overleden ten gevolge van de chemotherapie, terwijl in de FUFA groep geen patiënten overleden ten gevolge van de behandeling. CEP veroorzaakte daarnaast vaker neutropenie, neutropene koorts en trombopenie dan FUFA. (Respectievelijk 9 versus 1; 4 versus 0; 5 versus 0 patiënten) Anemie en niet-hematologische bijwerkingen kwamen in beide groepen even vaak voor. Opvallend was dat in beide behandelarmen een prognostisch gunstige groep van ruim 25% van de patiënten te onderscheiden was. Een groot bezwaar van deze studie was het kleine aantal patiënten. Tevoren was berekend dat er om een verschil van vier maanden overleving aan te tonen 120 patiënten nodig waren. Met 46 patiënten konden verschillen van kleiner dan 6,5 maanden statistisch niet aangetoond worden.

Concluderend laat deze studie zien dat CEP de respons verbetert, maar geen verlenging van de overleving geeft. Daarnaast geeft CEP veel meer toxiciteit. Er is binnen beide behandelarmen een prognostisch gunstige groep te vinden die het dus onafhankelijk van de soort therapie beter doet. Op basis van de gegevens uit deze studie kan geen specifiek therapie schema geadviseerd worden. Er lijkt wel een prognostisch gunstige groep te bestaan die beter respondeert op chemotherapie en langer overleeft. Het is onduidelijk of dit ten gevolge van de therapie is of door het gunstige prognostische profiel dat deze patiënten al hebben. Een nieuwe studie waarin alleen patiënten met prognostisch gunstige factoren worden behandeld zal deze vraag kunnen beantwoorden.

Het blijft de vraag of OPT een aparte biologische entiteit is met specifieke genetische en fenotypische kenmerken, of dat OPT de klinische uiting is van een toevallig niet gevonden primaire tumor. Het verder uitdiepen van de biologie van deze tumor zal tot een beter begrip van de OPT leiden en hopelijk vandaar uit tot een betere behandeling. Een overzicht van de literatuur over het biologische gedrag van OPT wordt weergegeven in Hoofdstuk 5. Het bleek dat er slechts weinig kennis was over de genetische kenmerken van OPT. Het merendeel van de studies verdiepte zich in het zoeken naar prognostische factoren.

Er werden afwijkingen aangetroffen op de korte arm van chromosoom 1, in 70% van de OPT bleek er sprake te zijn van aneuploidie en slechts een laag percentage van de OPT bracht p53 mutatie en HER-2/neu tot expressie. Deze kenmerken waren echter zeker niet OPT-specifiek en werden ook in vele andere gemetastaseerde tumoren gevonden. In OPT waren deze factoren niet van prognostische waarde.

Het lijkt dat de OPT zich in een vroeg stadium snel verspreidt door het lichaam. Dit impliceert mogelijk dat de verschillende uitzaaiingen genetisch op elkaar zouden moeten lijken (clonaal zijn) omdat er zich nog weinig mutaties hebben voorgedaan. Om deze hypothese verder te onderzoeken is een moleculaire studie opgezet die wordt beschreven in Hoofdstuk 6. Van 14 patiënten met adenocarcinoom van OPT werden de verschillende uitzaaiingen en (als die gevonden was bij obductie) de primaire tumor geanalyseerd door middel van moleculaire allelotypering en immunohistchemie. Verder konden vier tumoren ook bestudeerd worden met behulp van 'comparative genomic hybridisation'(CGH). Uit deze studie bleek dat de verschillende uitzaaiingen en grotendeels ook de primaire tumor clonaal gerelateerd waren, ongeacht de primaire lokalisatie. Daarnaast werden in de uitzaaiingen ook nieuwe afwijkingen gevonden, die de primaire tumor niet bezat. In 8 van de 14 patiënten was er duidelijk sprake van chromosomale instabiliteit. Deze bevindingen bevestigen de hypothese dat OPT een snel gemetastaseerd proces is waarbij de kans op clonale divergentie beperkt is. Dit zou kunnen passen bij het feit dat OPT gemeenschappelijke genetische afwijkingen heeft die zorgen voor het afwijkende gedrag. Op niet al te lange termijn valt te verwachten dat met nieuwe technieken (zoals micro-array en proteomics) de biologie van OPT nog verder ontrafeld kan worden.

In Hoofdstuk 7 worden de bevindingen, die beschreven zijn in dit proefschrift, bediscussieerd. OPT is een relatief vaak voorkomend fenomeen met een uiterst sombere prognose, met uitzondering van enkele behandelbare subgroepen. Aanvullende diagnostiek naar de primaire tumor wordt alleen aanbevolen wanneer dit therapeutische consequenties heeft, zoals het vinden van een tumor in de borst of dikke darm. Klinische prognostische factoren zijn

jonge leeftijd, goede 'performance status', slechts één of twee organen aangetast, een normale lactaat dehydrogenase spiegel en geen levermetastasen. Enkele bekende kanker genen blijken zonder enige prognostische waarde te zijn bij OPT. Op dit moment kan voor OPT geen specifiek chemotherapeutisch schema worden geadviseerd, misschien met uitzondering van de prognostisch gunstige groep. Hoewel er momenteel enkele argumenten bestaan die pleiten voor een specifieke biologie van OPT, zullen deze eerst verder bewezen moeten worden. De OPT doet in dat opzicht zijn naam eer aan. Er wordt veel verwacht van de nieuwe genetische onderzoekstechnieken. Zodra de biologie van OPT beter begrepen wordt zal dit zeer waarschijnlijk ook leiden tot een betere behandeling en een betere prognose.

Dankwoord