

24 mei 2005

Jaarbeurs Utrecht



**When you know that you don't know**

**Kanker met onbekende oorsprong**

Mariëtte Weterman

Verpleegkundig Specialist oncologie/  
hematologie

Academisch Medisch Centrum  
Polikliniek Inwendig Specialisme





# Kanker met onbekende oorsprong

- Inhoud
  - Achtergrondinformatie
  - Casus
  - Consequenties patiënt
  - Verpleegkundige interventies



# Definitie

- Kanker met onbekende oorsprong is een diagnose, waarbij ergens in het lichaam kankercellen gevonden zijn, maar de plaats waar ze gestart zijn met groeien niet gevonden kan worden



# Statistieken

- 4% van alle gediagnosticeerde kankers in Nederland (5%-10% in Amerika)



# Statistieken

- 4% van alle gediagnosticeerde kankers in Nederland (5%-10% in Amerika)
- Komt evenveel bij mannen als vrouwen voor





# Statistieken

- 4% van alle gediagnosticeerde kankers in Nederland (5%-10% in Amerika)
- Komt evenveel bij mannen als vrouwen voor
- Volgens de American Cancer Society zullen ongeveer 28.000 mensen deze diagnose krijgen in 2005 (NL:  $\pm$  3000)



# Statistieken

- 4% van alle gediagnosticeerde kankers in Nederland (5%-10% in Amerika)
- Komt evenveel bij mannen als vrouwen voor
- Volgens de American Cancer Society zullen ongeveer 28.000 mensen deze diagnose krijgen in 2005 (NL:  $\pm$  3000)
- Gemiddelde leeftijd is 71,8 jaar in Nederland (ongeveer 60 jaar in Amerika)





# Statistieken

- 4% van alle gediagnosticeerde kankers in Nederland (5%-10% in Amerika)
- Komt evenveel bij mannen als vrouwen voor
- Volgens de American Cancer Society zullen ongeveer 28.000 mensen deze diagnose krijgen in 2005 (NL:  $\pm$  3000)
- Gemiddelde leeftijd is 71,8 jaar in Nederland (ongeveer 60 jaar in Amerika)
- Op moment van presentatie zijn er meerdere plaatsen betrokken



# Statistieken (vervolg)

- 70% - 80% zullen binnen een jaar na diagnose overlijden

# Statistieken (vervolg)

- 70% - 80% zullen binnen een jaar na diagnose overlijden
- Indien uitbreiding beperkt is in 1 tot 2 plaatsen en geen andenocarcinoom; de helft van deze mensen zullen > 3 jaar leven

# Karakteristieken

- Klinische afwezigheid van primaire tumor
- Vroege verspreiding
- Agressief
- Onvoorspelbaarheid betreffende uizaaiingspatroon
- Mediane overleving van 6-9 maanden
- Chromosomale afwijking in korte arm van chromosoom 1
- Afwijkingen in p53 gen in >70% van de patiënten



# Waarom kan de primaire tumor niet gevonden worden

- Het immuunsysteem kan de primaire tumor vernietigd hebben, maar niet de bijkomende (secundaire) tumoren



# Waarom kan de primaire tumor niet gevonden worden

- Het immuunsysteem kan de primaire tumor vernietigd hebben, maar niet de bijkomende (secundaire) tumoren
- Secundaire tumoren kunnen snel gegroeid en verspreid zijn, terwijl de primaire tumor te klein is om gezien te worden op foto of scan

# Waarom kan de primaire tumor niet gevonden worden

- Het immuunsysteem kan de primaire tumor vernietigd hebben, maar niet de bijkomende (secundaire) tumoren
- Secundaire tumoren kunnen snel gegroeid en verspreid zijn, terwijl de primaire tumor te klein is om gezien te worden op foto of scan
- Primaire tumor kan onmogelijk gezien worden op foto of scan omdat het verborgen ligt achter de veel grotere, dichtbij groeiende secundaire tumor





# Waarom kan de primaire tumor niet gevonden worden

- Het immuunsysteem kan de primaire tumor vernietigd hebben, maar niet de bijkomende (secundaire) tumoren
- Secundaire tumoren kunnen snel gegroeid en verspreid zijn, terwijl de primaire tumor te klein is om gezien te worden op foto of scan
- Primaire tumor kan onmogelijk gezien worden op foto of scan omdat het verborgen ligt achter de veel grotere, dichtbij groeiende secundaire tumor
- Tumoren in het verteringskanaal kunnen het lichaam verlaten hebben via de darmen



# Slechte prognose

- De meeste zijn snel verspreide kankers
- Moeilijk te bepalen welk beleid het beste is
- Omdat de kanker meestal verspreid is, is het zelden te genezen

# Klinische presentatie

- Korte anamnese van lokale symptomen
  - pijn, zwelling, hoesten
- Korte anamnese van symptomen van het gestel
  - gewichtsverlies, malaise, koorts, vermoeidheid
- Duidelijke afwijkingen bij lichamelijk onderzoek
  - palpabele tumor op één plaats
  - gebruikelijk op meerdere plaatsen

# Diagnostiek

- Bioptie
  - Bioptie van uitzaaïing vroeg in de diagnostische fase voor verdere screening

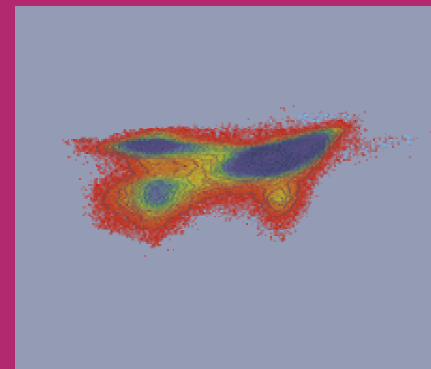
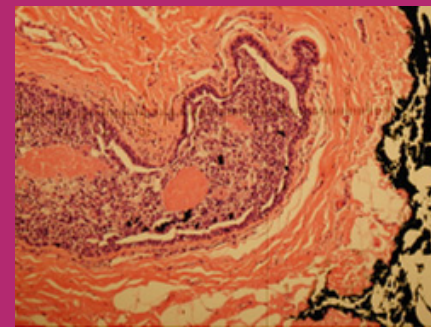
# Diagnostiek

- Bioptie
  - Bioptie van uitzaaiing vroeg in de diagnostische fase voor verdere screening
  - Mogelijkheden
    - Aspiraat
    - Core needle
    - **Excisional**
    - Incisional



# Diagnostiek

- Bioptie
  - Bioptie van uitzaaïing vroeg in de diagnostische fase voor verdere screening
  - Analyse van bioptiemateriaal
    - Electron microscoop
    - Immunohistochemistry →
    - Flow cytometry →
    - Cytogenetica
    - Moleculair genetische testing
    - Gen expressie

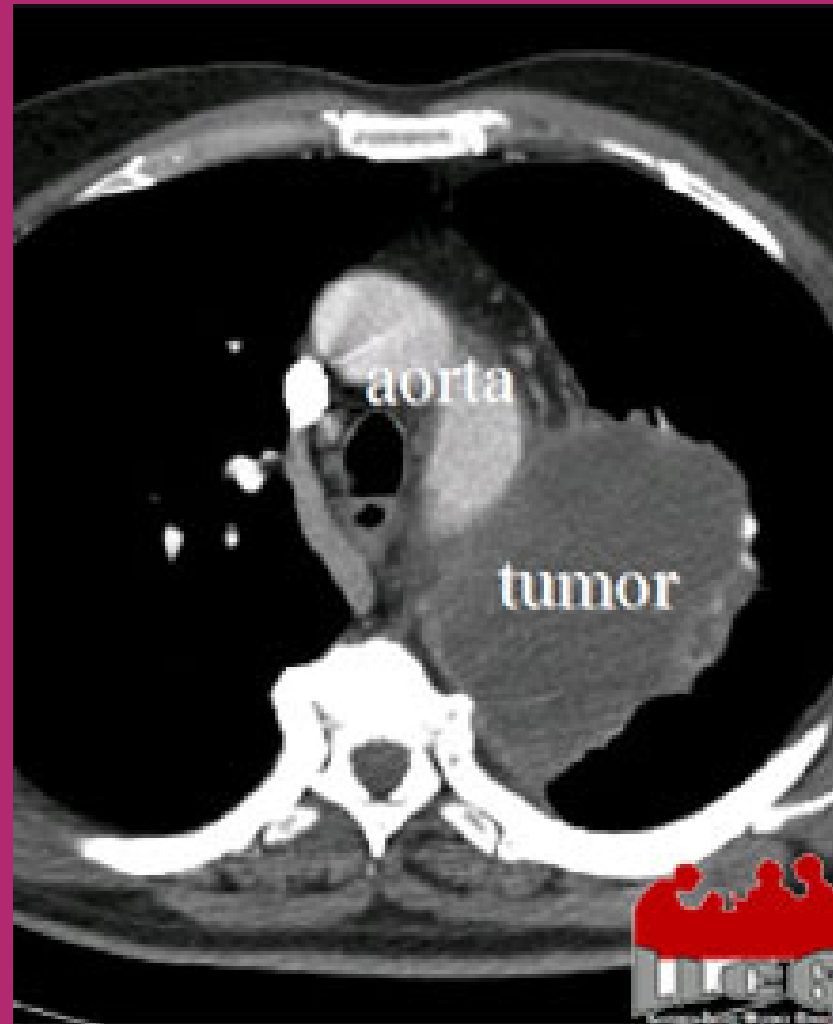




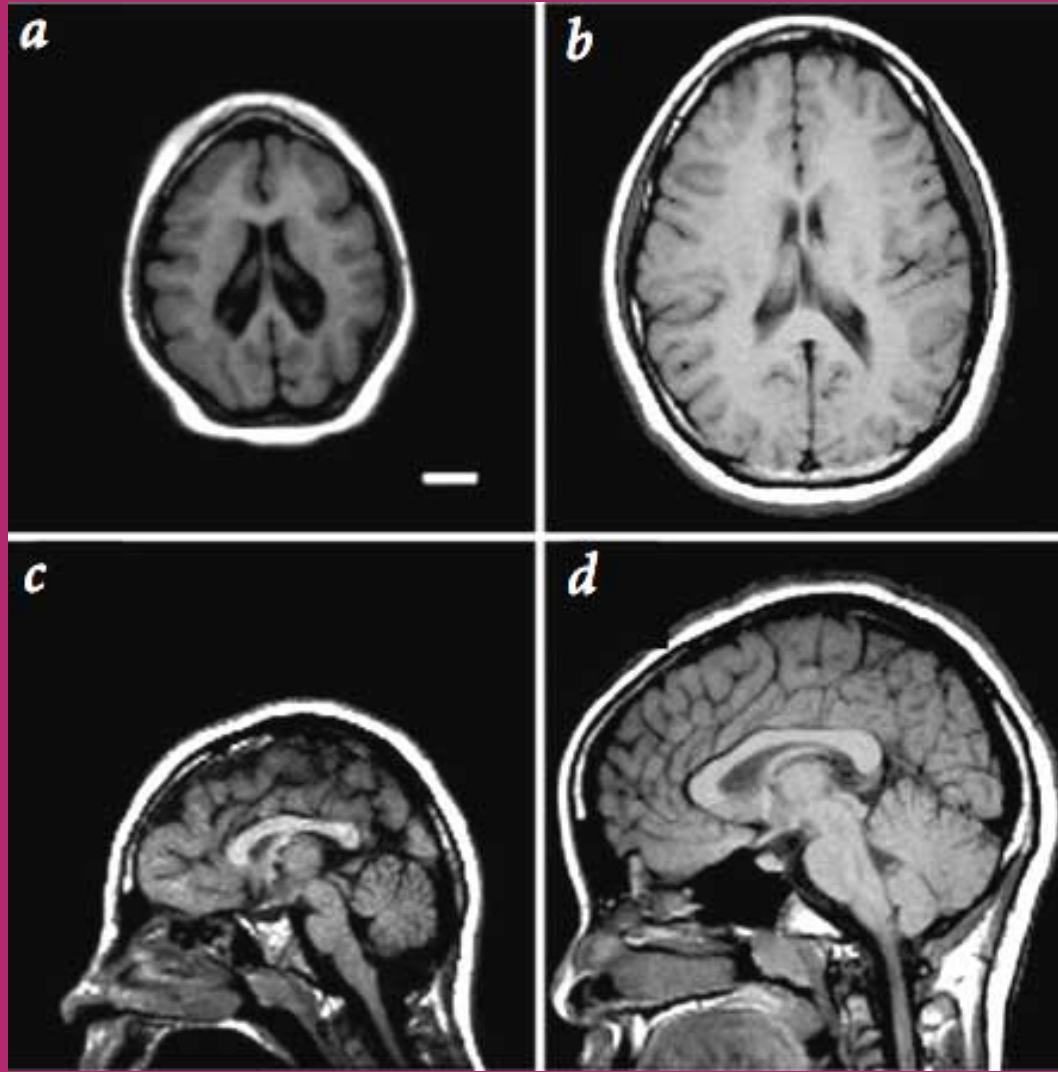
# Beeldvormende diagnostiek

- X-thorax
- Computer Tomografie (CT-scan)
- Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- Positron Emission Tomografie (PET)
- Symptoom gerelateerde endoscopie
  - colonoscopie
  - bronchoscopie

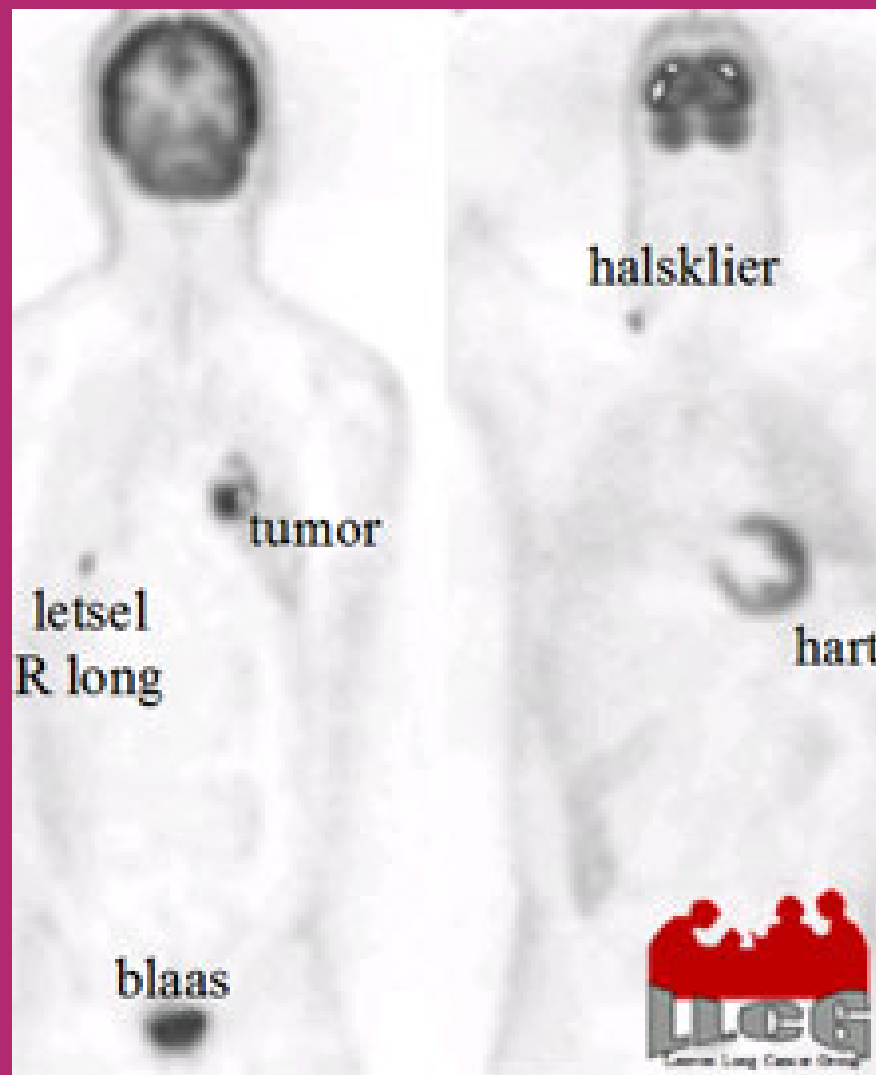
# CT-scan



# MRI



# PET scan



# Beeldvormende diagnostiek (vervolg)

- Radionucleaire onderzoeken
  - botscan
    - aanbevolen voor evaluatie als symptomen mogelijk gerelateerd zijn voor botmetastasen (niet voor screening)
  - $^{111}$ iridium octreotide scan
    - beschreven bij gediagnostiseerde primaire tumor van neuroendocrine en borstcarcynoma\* (rol bij screening onduidelijk)

• \*Lenzi et al, *Annals of Oncology*, 1998

# Specifieke onderzoeken

- Serum tumormarkers

## Overzicht "eerste keuze" tumormarkers i.f.v. orgaan of weefsel

Hierbij wordt rekening gehouden met gevoeligheid, specificiteit en terugbetaling!

Orgaan of weefsel	tumormarker	Orgaan of weefsel	tumormarker
Bijniermerg	catecholaminen	Maag-epitheel	CEA
Blaas	TPA	Mesotheel (peritoneaal)	CA 125
Borst	CA 15-3	Nier	CEA
Bot	BotAF	Ovarium	CA 125
Colorectumepitheel	CEA	Pancreas-exocrien	CA 19-9
Colorectum endocrien	calcitonine, serotonine, 5-HIAA	Pancreas-endocrien	calcitonine
Galwegen	CA 19-9	Placenta	AFP, vrij beta-HCG
Hoofd/hals	TPA	Prostaat	PSA
Huid (Merkel cel tumor)	NSE	Schildklier-niet-medullair	thyroglobuline
Hypofyse	hormonen, IGF-I	Schildklier-medullair	NSE, calcitonine
Leukocyten-leukemie	cytologie	Slokdarm	CEA
Leukocyten-myeloom	lichte ketens, M-piek	Speekselklier	CEA
Leukocyten-lymfoom	cytologie	Testis-kiemcellen	vrij beta-HCG
Lever primair	AFP	Testis-niet-kiemcellen	AFP, vrij beta-HCG
Long-grootcellig	CEA	Uterus	CEA
Long-kleincellig	NSE		

( AFP = alfa-foetoproteïne, BotAF = bot alkalische fosfatase, CA = cancer antigen, CEA= carcinoembryonic antigen, vrij beta-HCG = vrij humaan beta-choriongonadotrofine, 5-HIAA = 5-hydroxy indolazijnzuur, IGF-I = insuline-achtige groeifactor I, NSE = neuron-specifiek enolase, PSA = prostaat-specifiek antigen, TPA = tissue polypeptide antigen )

# Specifieke onderzoeken

- Serum tumormarkers
  - PSA (Prostaat Specifiek Antigen)
  - CEA (carcinoembryonetic antigen)
    - colorectaal, long grootcellig, slokdarm, speekselklieren, uterus, maagepitheel, nier, alvleesklier
  - CA125 (koolhydraat antigeen)
    - ovarium,
  - CA 19-9 (koolhydraat antigeen)
    - colorectaal, galwegen, pancreas
  - HCG (human choriongonadetrofine)
    - testis, chorio
  - AFP (alfa foetoproteïne)
    - testikel, levermetastasen



# Specifieke onderzoeken

- Serum tumormarkers
- Beenmergaspiraats of -bioptie





# Diagnostiek (vervolg)

- Anamnese
  - bijvoorbeeld gewichtsverlies, vermoeidheid
- Lichamelijk onderzoek
  - inclusief hoofd en nek, rectaal, borst en bekken
- Bloedonderzoek
  - hematologie en chemie
- Urineonderzoek
- Faecesonderzoek
  - occult bloed
- Al eerder afgenomen materiaal bekijken

# Meest waarschijnlijke primaire plaatsen



- Long en alveesklier meest voorkomende plaatsen
- Colorectaal, borst en prostaat zeldzame plaatsen

# Patronen van verspreiden

- Longmetastasen worden twee keer zoveel gevonden bij primaire plaatsen van boven het diafragma
- Levermetastasen zijn gebruikelijk bij primaire tumoren onder het diafragma

# Prognostische kenmerken

- Gunstige
  - betrokkenheid lymfeklier
  - neuroendocriene histologie
- Ongunstige
  - man
  - aantal betrokken organen
  - adenocarcinoom
  - betrokkenheid van lever en bijnieren

# Prognostische kenmerken (vervolg)

- **Gunstige**
  - nauwelijks gedifferentieerd carcinoom met mediane verspreiding
  - vrouwen met papillaire adenocarcinoom van de peritoneale holte
  - vrouwen met adenocarcinoom waarbij alleen de okselklier betrokken is
  - geschubd celcarcinoom betrokken bij cervicale lymfeklieren
  - geïsoleerde lies adenopathy (geschubd carcinoom)
- **Ongunstige**
  - adenocarcinoom gemetastaseerd naar de lever of andere organen
  - non-papillaire kwaadaardige ascites (adenocarcinoom)
  - meerdere hersenmetastasen (adeno- of geschubd carcinoom)
  - meerdere long/ borstvlies metastasen (adenocarcinoom)
  - meerdere botmetastasen (adenocarcinoom)

# Klinische prognostische factoren

• Pathalogische ondergroep	%	mediane overleving (in maanden)
– Adenocarcinoom	60	9
– Carcinoom	40	12
– Geschubd	8	24
– Neuroendocriene	5	33



# Gebruikelijke presentaties

- Cervicale lymfeklieren
- Nauwelijks gedifferentieerd carcinoom
- Gemetastaseerd melanoom naar een enkel klierstation
- Geïsoleerde okselmetastasen
- Liesklier metastasen

# Richtlijnen behandeling

- In America volgen ze de Richtlijnen van 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN)
- In Nederland worden de Richtlijnen voor de oncologische praktijk gevolgd
  - Landelijke richtlijnen
    - [www.ikcnet.nl/](http://www.ikcnet.nl/)
    - [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)





# Behandeling

- Alleen of in combinatie
- Chirurgie
- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Hormoontherapie
- Klinische trials

# Twee waarheden

- Voor de meeste solide tumoren die zijn gemetastaseerd, is chemotherapie palliatief en verbetert niet significant de lange-termijn overleving
- Verborgene primaire tumoren kunnen naar alle plaatsen metastaseren en één is niet afhankelijk van patronen van metastasen om de primaire plaats te bepalen





# Casus

- AK
  - 36 jaar
  - getrouwd
  - moeder van 3 kinderen (15 maanden, 5 en 7 jaar)

# Casus

- Symptomen: vermoeid, gewichtsverlies en pijn laag in de rug
- Onderzoek (09/02)
  - lab ( $\uparrow$ Ca)
  - echo van de lever (metastasen)
  - CT- scan borst, bekken
  - bioptie van de lever
  - endoscopie colon (-)
  - mamma (-)
  - papsmeer (-)
  - botscan
  - tumormarkers

# Casus

- Verdenking
  - carcinoïd
  - adenocarcinoom peritoneaal
  - colorectaalcarcinoom
  - pancreascarcinoom
  - cholangiocarcinoom
- Prognose 6 tot 9 maanden
- Geen operatie of radiotherapie mogelijk
- Chemotherapie

# Casus

- Behandeling I
  - gemcitabine (4 cycli)
  - zoledronic
  - supportive care



# Casus

- Behandeling I
  - gemcitabine (4 cycli)
  - zoledronic
  - supportive care
  
- patiënt gaf beter respons dan stabiele ziekte én was zeer gemotiveerd

# Casus

- Behandeling I
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
  - supportive care



# Flavopiridol

- Nieuw middel
- CDK inhibitor (invloed op de celcyclus M, G1, S, G2)
- Cytokine
- Apoptose
  
- Bijwerkingen
  - misselijkheid en braken
  - diarree
  - beenmergdepressie
  - hypotensie
  - vermoeidheid



# Casus

- Maart 2003
  - vermoeidheid ↑
  - verminderde eetlust
  - ascites
  - leverfuncties ↑ en  $\text{Ca}^{++}$
  - verder onderzoek (CT-scan, octreotide scan, beenmergpunctie, PET-scan (lever- ↑ en longmetastasen), longbioptie, CK7<sup>+</sup>(ovariumca), CK20<sup>+</sup>(CRC))

# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
  - erythropoëtine

# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
  - erythropoëtine
  
  - veel last van neuropathie

# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
- Behandeling IV
  - gemcitabine (d1) icm oxaliplatin (d2) (6 cycli)

# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
- Behandeling IV
  - gemcitabine (d1) icm oxaliplatin (d2) (6 cycli)
  - versterkte reactie (hypersensitiviteit)



# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
- Behandeling IV
  - gemcitabine (d1) icm oxaliplatin (d2) (6 cycli)
- Behandeling V
  - gemcitabine (d1) icm capecitabine (d1-14 BID) (6 cycli)

# Casus

- Behandeling I (10/02)
  - gemcitabine (4 cycli)
- Behandeling II
  - irinotecan/ 5FU/ L/ Flavopiridol (1 cyclus)
- Behandeling III
  - gemcitabine (d1 en d8) icm docetaxel (d8) (13 cycli)
- Behandeling IV
  - gemcitabine (d1) icm oxaliplatin (d2) (6 cycli)
- Behandeling V
  - gemcitabine (d1) icm capecitabine (d1-14 BID) (6 cycli)
  - veel op vakantie, QoL↑, HFS en mucositis
  - progressie ziekte (lever en long)

# Casus

- Behandeling VI (09/04)
  - liposomaal doxorubicine (Caelyx)

# Casus

- Behandeling VI (09/04)
  - liposomaal doxorubicine (Caelyx)
  - progressieve ziekte
  - multiple organ failure
  - laatste toediening 12/04

# Casus

- Behandeling VI (09/04)
  - liposomaal doxorubicine (Caelyx)
  - progressieve ziekte
  - multiple organ failure
  - laatste toediening 12/04
  - afscheid nemen
  - 01/05 overleden



# Casus

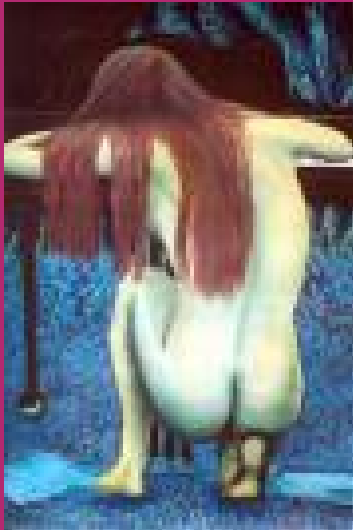
- Behandeling VI (09/04)
  - liposomaal doxorubicine (Caelyx)
  - progressieve ziekte
  - multiple organ failure
  - laatste toediening 12/04
- 01/05 overleden
- autopsie: cholangiocarcinoom



# Casus

- AK prognose
  - 6-9 maanden
  - heeft 27 maanden geleefd (QoL↑)

# Wat betekent dit voor de patiënt?





# Wat betekent dit voor de patiënt?

- Psychosociale gevolgen
  - Patiënt en naasten moeten omgaan met onzekerheden
  - Kan resulteren in significante ‘distress’
    - Definition ‘distress’: “multifactorial unpleasant emotional experience of a psychological (cognitive, behavioral, emotional), social and/ or spiritual nature that may interfere with the ability to cope (NCCN\*, 2005)
    - Definitie distress: psychische nood en uitputting door emotionele stress (Coelho Kloosterhuis; zakwoordenboek der geneeskunde 1986)
- \* National Comprehensive Cancer Network



# Momenten van grotere distress

- Het vinden van een nieuwe tumor
- Gedurende screening/ diagnostiek
- Wachten op diagnose en behandeling
- Veranderingen
- Ontslag uit het ziekenhuis
- Overleven
- Medische follow-up en begeleiding
- Als de behandeling niet aanslaat
- Optreden van progressie
- Discussie rondom einde van het leven

# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal





# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal
- Informeer patiënten en familie
  - over mogelijke nieuwe symptomen
  - behandeling en bijwerkingen
  - over het begrip distress



# Verpleegkundige interventies bij distress

- Richtlijn stressverwerking [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)
  - in America: NCCN distress screening tool
- Patiënt en familie moeten begeleid worden om erger te voorkomen
- Bouw vertrouwen op
- Geef continuïteit van zorg
- Geef (ontspannings-) oefeningen
- Overweeg medicatie
- Behandel pijn
- Verwijs



# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal
- Informeer patiënten en familie
  - over mogelijke nieuwe symptomen
  - behandeling en bijwerkingen
  - over het begrip distress
- Geef psychologische support



# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal
- Informeer patiënten en familie
  - over mogelijke nieuwe symptomen
  - behandeling en bijwerkingen
  - over het begrip distress
- Geef psychologische support
- Overtuig dat alle opties gepresenteerd zijn



# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal
- Informeer patiënten en familie
  - over mogelijke nieuwe symptomen
  - behandeling en bijwerkingen
  - over het begrip distress
- Geef psychologische support
- Overtuig dat alle opties gepresenteerd zijn
- Behandel symptomen





# Verpleegkundige interventies

- Zorg voor informatiemateriaal
- Informeer patiënten en familie
  - over mogelijke nieuwe symptomen
  - behandeling en bijwerkingen
  - over het begrip distress
- Geef psychologische support
- Overtuig dat alle opties gepresenteerd zijn
- Behandel symptomen
- Quality of life!!!!

# Toekomst



# Toekomst

- Ontwikkelen van nog betere detectie en/of classificering (MRI, PET)
- Identificatie van behandelbare mogelijkheden
- Specifieke behandeling van tumoren met onbekende oorsprong
- Onderzoek naar focus van gemetastaseerde genotype en phenotype
- Ontdekken van biochemische of moleculaire doelen voor behandeling
- Klinische studies met nieuwe therapieën

