

Disclosure

Disclosure AI van de Wouw

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	NVT
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">•••• NVT

Primaire Tumor Onbekend PTO

Metastasen zonder primaire bron

AJ van de Wouw
internist-oncoloog
Viecuri Medisch Centrum Noord-Limburg

Wat is Primaire Tumor Onbekend

met biopt bewezen maligniteit

metastasen

maar bij diagnostiek (Anamnese/Lichamelijk onderzoek/ en
minimaal CT of PET/CT) geen aanwijzingen voor primaire tumor

4 categorieën PTO patiënten

1. patiënten waarbij geen verdere diagnostiek is gedaan
2. patiënten met metastasen en primaire tumor in hetzelfde orgaan waardoor het niet duidelijk wat en zo of er een primaire tumor is
3. patiënten met 'behandelbare subgroepen'
4. patiënten waarbij alle diagnostiek is verricht, geen primaire tumor is aangetoond en niet behoort tot 1-3

PTO categorie 1.

Vitaal



Frail



PTO categorie 2.



[Indicatiestelling & aanvragen radiologisch onderzoek - Startpuntradiologie.nl](http://startpuntradiologie.nl)

startpuntradiologie.nl

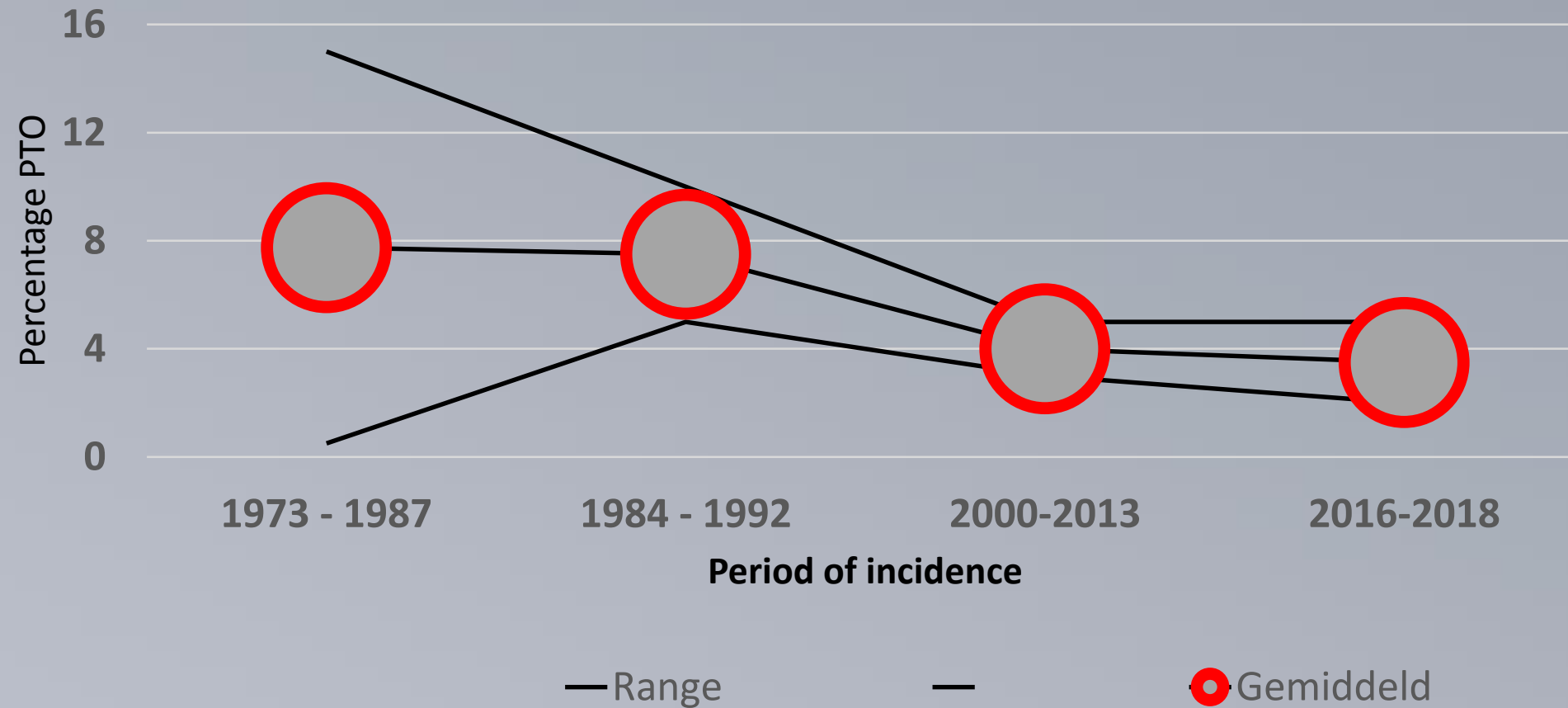
PTO categorie 3.

CUP characteristics	Analogous tumor type
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma
Well differentiated neuroendocrine tumor of unknown primary	Well differentiated neuroendocrine tumor
Peritoneal adenocarcinomatosis of serous papillary histology in women	Stage III-IV ovarian cancer, primary peritoneal cancer
Isolated axillary nodal metastases in women	Stage II-III breast cancer
Squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes	Head and neck squamous cell cancer
Squamous cell carcinoma involving inguinal lymph nodes with unknown primary	Urogenital squamous cell carcinoma
Poorly differentiated carcinoma involving mediastinum or retroperitoneum in young males, especially with elevated β -hCG or α -fetoprotein	Extragenital germ cell tumor
CUP with colorectal IHC (CK20+, CDX2+, CK7-)	Colorectal cancer
Single metastatic lesion of unknown primary	Oligometastatic disease (radical local treatment)
Bone metastases with IHC/serum PSA expression in males	Prostate cancer
Adjusted from Table 1, Lee et al. [33288500]; CUP: carcinoma of unknown primary; IHC: immunohistochemistry;	

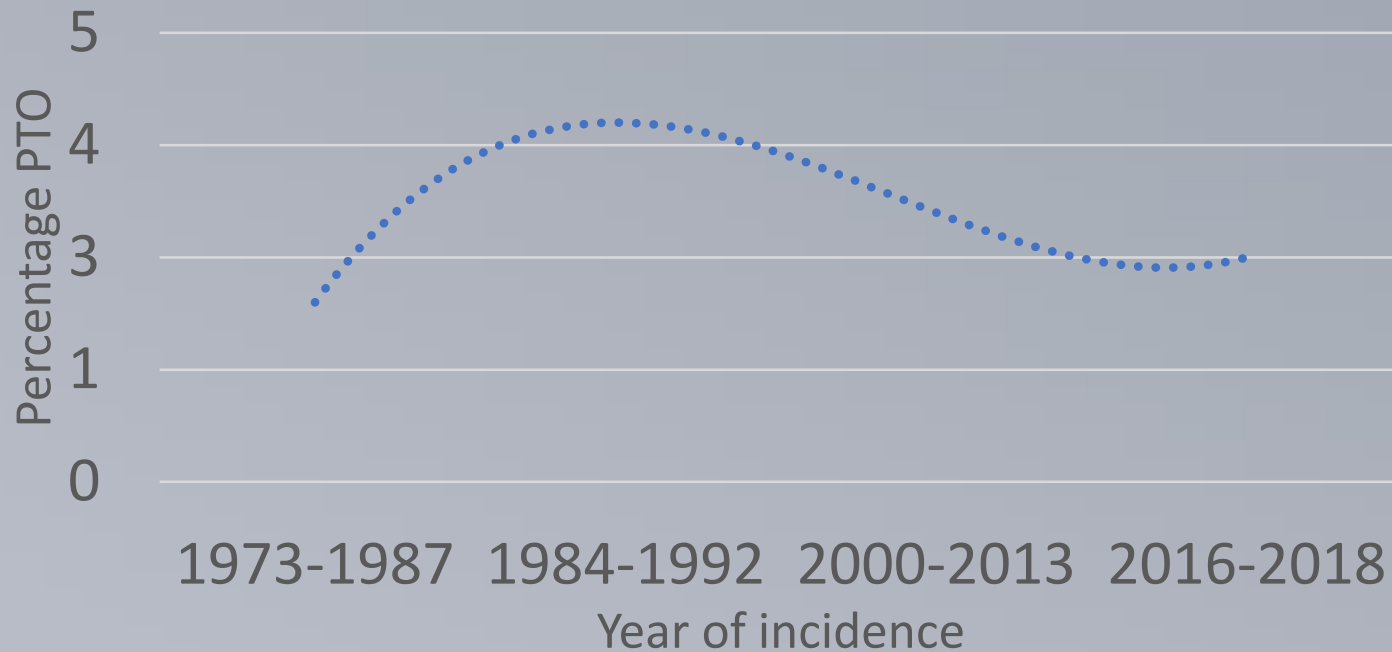
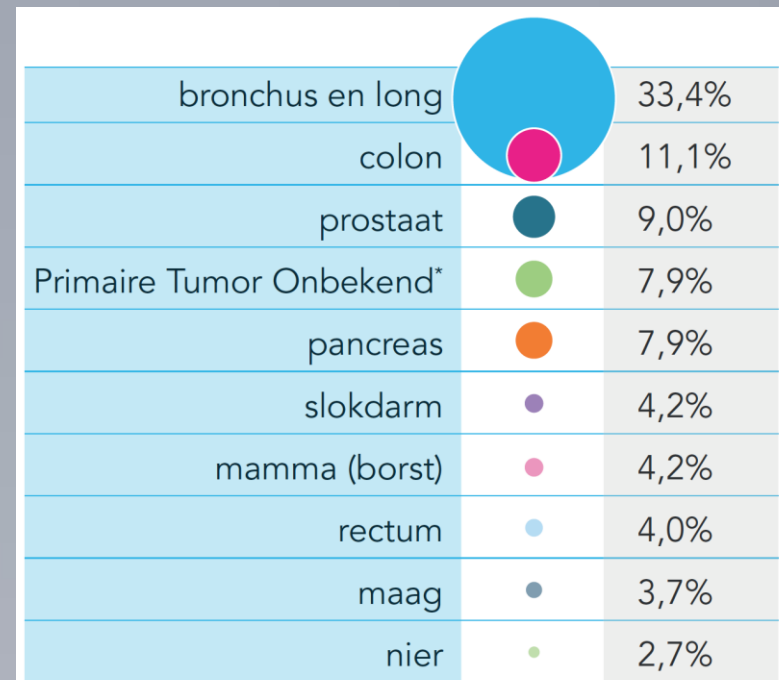
PTO categorie 4.

- dit is de groep waar ik het over wil hebben

Incidentie PTO wereldwijd



Percentage PTO

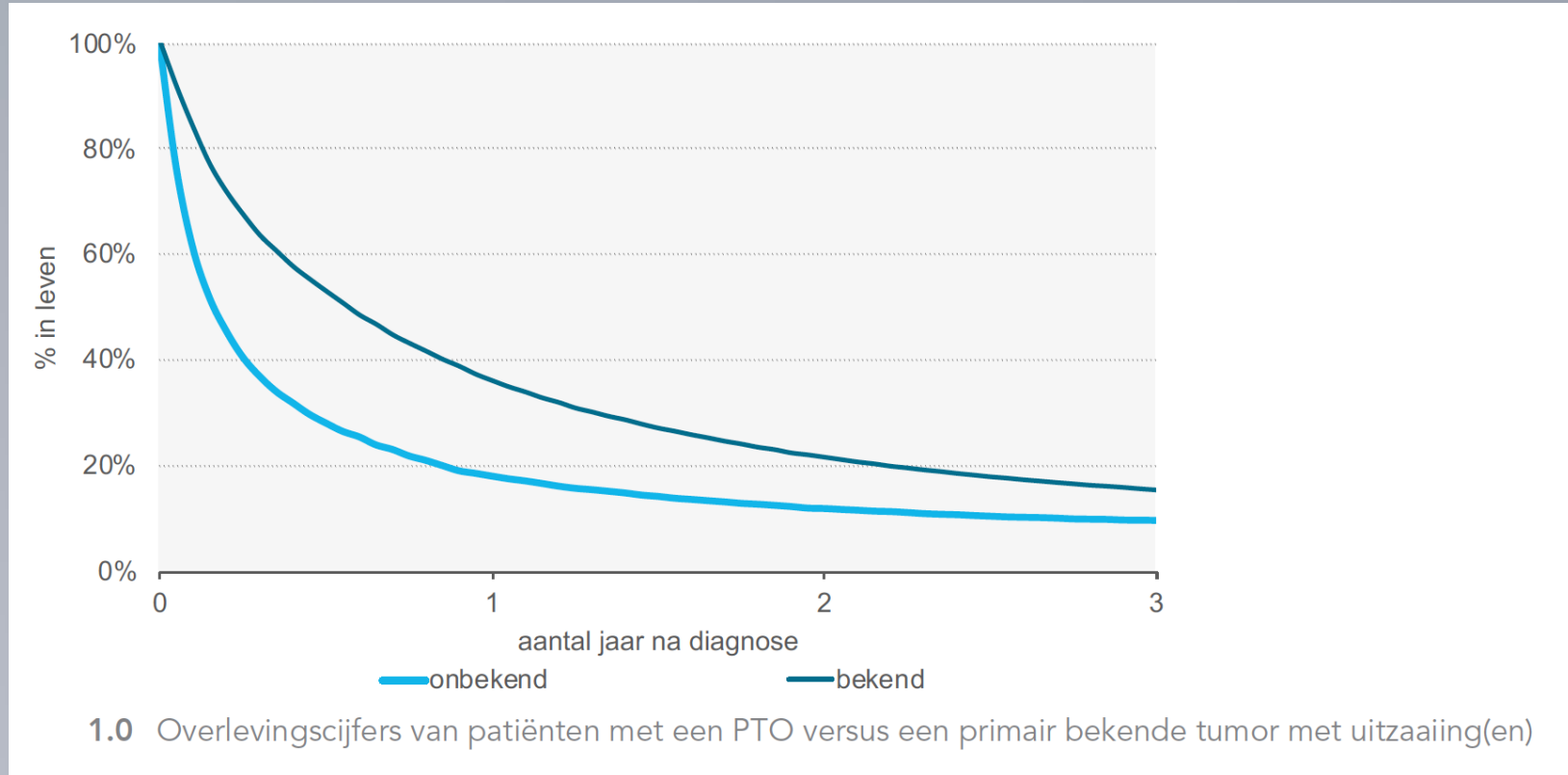
bronchus en long	33,4%
colon	11,1%
prostaat	9,0%
Primaire Tumor Onbekend*	7,9%
pancreas	7,9%
slokdarm	4,2%
mamma (borst)	4,2%
rectum	4,0%
maag	3,7%
nier	2,7%

*gedeelde 4^e plek met pancreas

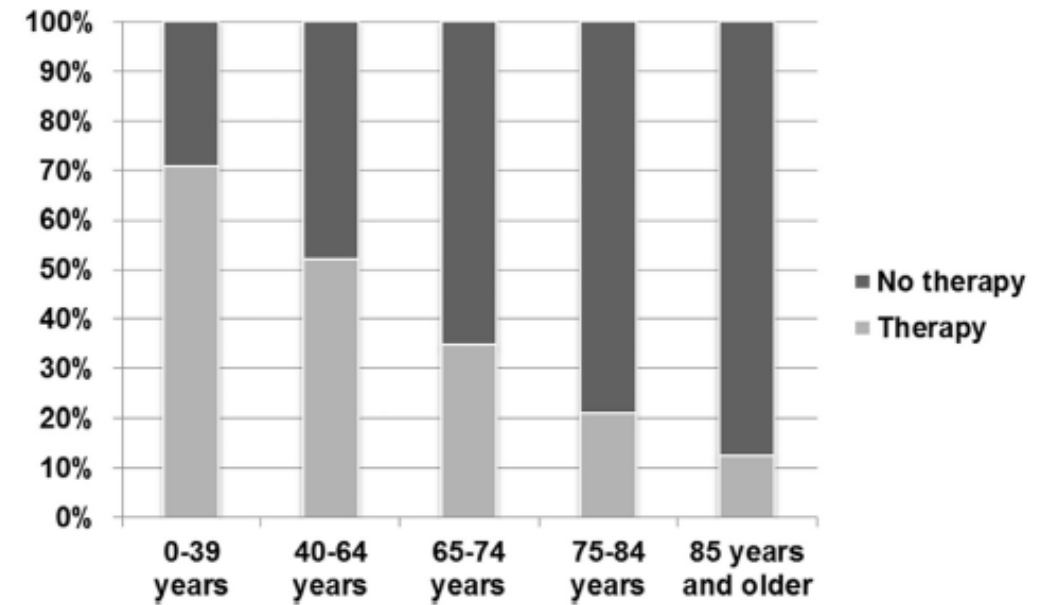
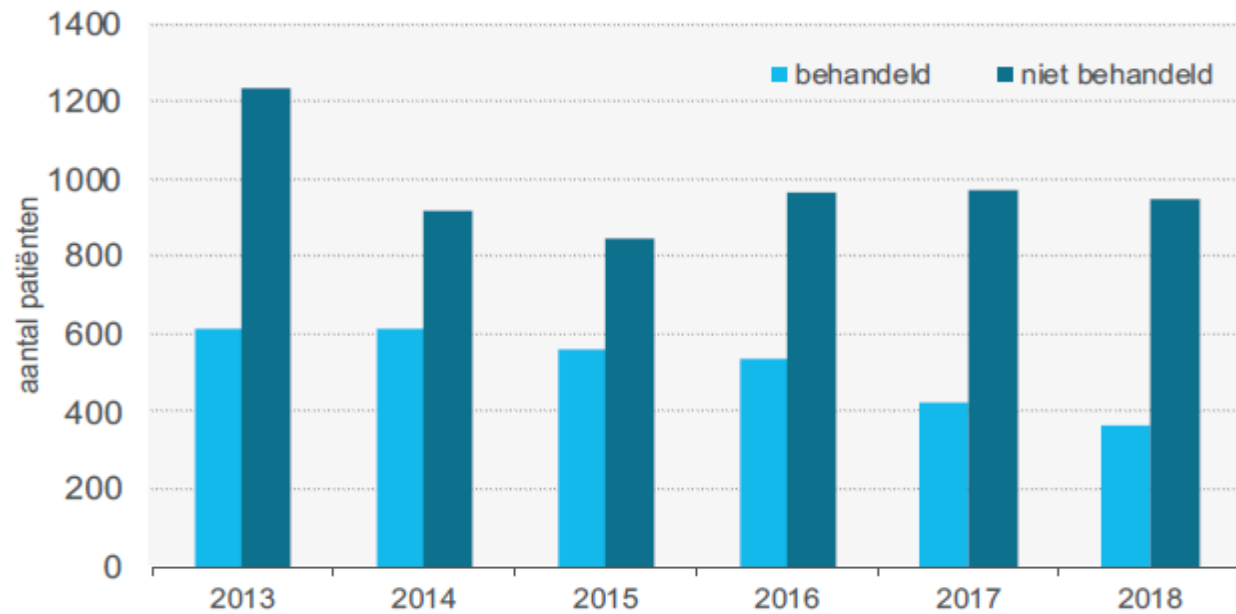
Meest voorkomende uitgezaaide kankersoorten bij diagnose in 2016 (Bron: NKR)

- 1996 – A. vd Gaast - Proefschrift Chemotherapy in metastatic cancer of unknown primary.
- 2005 – Y. vd Wouw - Proefschrift Unknown Primary Tumour.
- 2018 – C. Schroten-Loef et.al. Unknown primary carcinoma in the Netherlands: decrease in incidence and survival times remain poor between 2000 and 2012. Eur J Cancer. 2018 Sep; vol. 101 : 77-86

Onverminderd slechte prognose



Behandelde patiënten



Epidemiologie

in 2018 1300 patiënten in Nederland

maakt 3-4% uit van alle nieuwe maligniteiten per jaar in NL

is de 4de meest voorkomende uitgezaaide maligniteit

mediane overleving 2-3 maanden

slechts 20% overleeft meer dan 1 jaar

slecht 1/3 van de patiënten wordt behandeld

Extra problemen bij PTO

Waarom stellen deze patienten ons voor extra problemen?

- we behandelen tumoren naar hun afkomst, zorgpaden
- vaak enorm lang diagnostisch traject, meerdere specialisten
- geen aanspreekpunt
- vaak snelle achteruitgang
- extra onrust bij patienten:
 - 'zij weten niet eens welke tumor het is'

Hoop voor PTO

1a. Aantonen van de primaire tumor



GEFCAPI-04, ESMO 2019

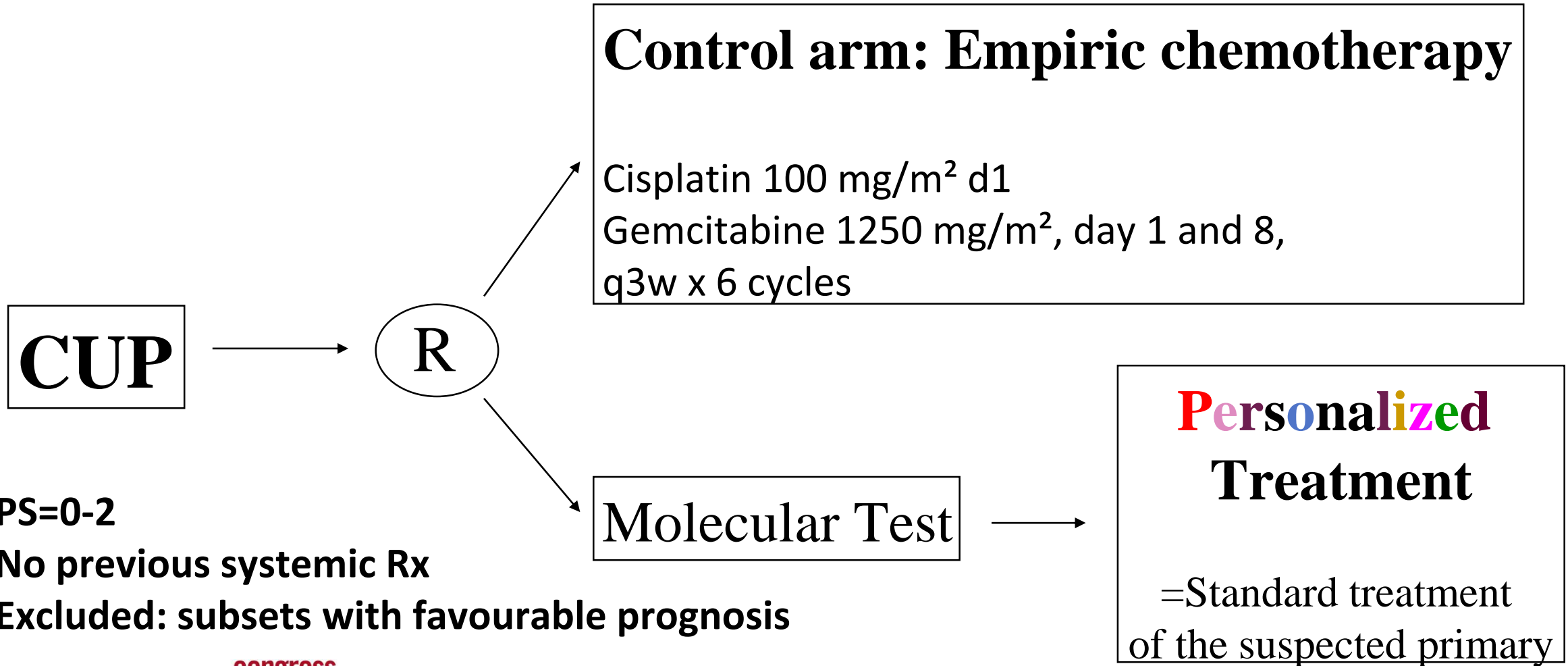
Europese studie

met 2 soorten moleculair testen

Tissue Of Origin (Pathwork, n = 21) or
CancerTYPE ID (Biotheranostics, n = 222)

werd de primaire tumor aangeduid;
de test gaf in 80% een primaire tumor met voldoende zekerheid aan.

GEFCAPI 04 Phase III design



Overall Survival

	Control arm		Experimental arm	
	Estimate	IC95%	Estimate	IC95%
Median OS (mo)	9.99	[7.06;11.96]	10.68	[7.33;11.93]
12 months OS (%)	40.68	[31.79;49.36]	41.32	[32.51;49.91]
24 months OS (%)	20.4	[13.46;28.36]	18.97	[12.34;26.70]
36 months OS (%)	11.2	[5.87;18.45]	11.41	[6.16;18.44]

HR: 0.92 (0.69-1.23)

Overall Survival for patients with pre-analysis selected cancers unlikely to respond to GC

	Control arm		Experimental arm	
	Estimate	IC95%	Estimate	IC95%
Median OS (mo)	10.87	[3.45;11.73]	9.1	[5.65;14.62]
12 months OS (%)	30.43	[13.54;49.28]	38.89	[23.29;54.22]
24 months OS (%)	10.43	[1.88;27.65]	24.31	[11.72;39.33]

HR:0.74 (0.36-1.51)

betreft melanoom, nierceltumoren en colorectale tumoren

Hoop voor PTO

GEFCAPI-04 laat dus geen winst zien voor alle PTO in echter subgroepen van patienten met tumoren tevoren gedefinieerd, die niet responderen op de 'breedspectrum' chemotherapie, is er wel winst.

Blijkbaar kan de patholoog toch niet altijd een melanoom of een coloncarcinoom of nierceltumor herkennen en juist deze tumoren kunnen met een andere behandeling wel responderen

Hoop voor PTO

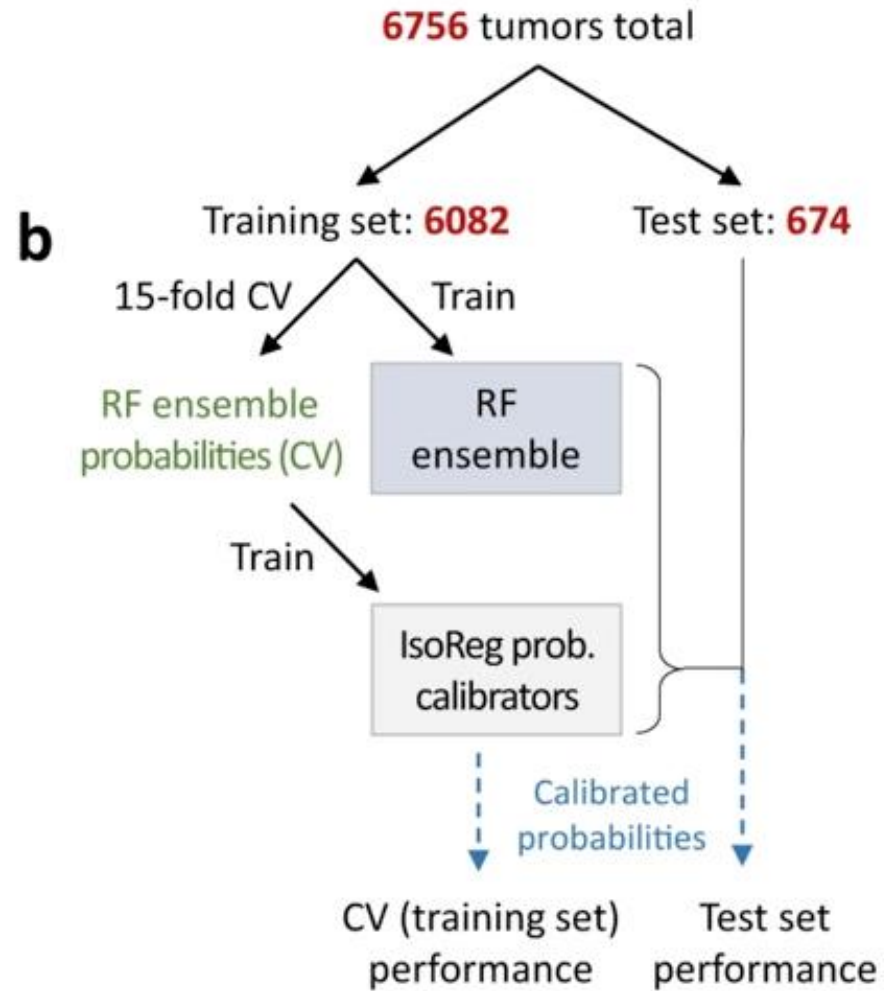
lb. Aantonen primaire tumor



WGS

Machine learning-based tissue of origin classification for cancer of unknown primary diagnostics using genome-wide mutation features

Nguyen, L., Van Hoeck, A. & Cuppen, E. Machine learning-based tissue of origin classification for cancer of unknown primary diagnostics using genome-wide mutation features. *Nat Commun* **13**, 4013 (2022).



C

	Feature type	Feature subtype	Unit	Published classifiers using feature type
Drivers	Gene gain/loss of function	<ul style="list-style-type: none"> • Amplifications • Activating mutations • Deep deletions • Biallelic losses 	Presence/absence	<ul style="list-style-type: none"> • ICOMS • TumorTracer • Salvadores-SVM
Passengers	Regional mutational density (RMD) profiles	N/A	Proportion of contributing SBSs	<ul style="list-style-type: none"> • Salvadores-SVM • PCAWG-NN
	Mutational signatures	SBS, DBS, indel	Proportion of contributing SBS, DBS or indels	<ul style="list-style-type: none"> • TumorTracer • Salvadores-SVM • PCAWG-NN
Other	Mutational load	SBS, DBS, indel	No. of mutations	
	Genome properties	<ul style="list-style-type: none"> • Genome ploidy • Diploid proportion • Whole genome duplication 		
	Gender	N/A	Male/Female	
	Chromosome arm aneuploidies	Gains and losses	Fold change vs. genome ploidy	
Structural variants (SV)	Simple and complex rearrangements	<ul style="list-style-type: none"> • Total SV load • LINE insertions • Double minutes • DELs, DUPs and complex events stratified by size • Largest complex event 	No. of events No. of breakpoints	
	Gene fusions	N/A	Presence/absence	
	Viral sequence insertions	N/A	Presence/absence	

Hoop voor PTO

CUPLR (location resolver)

verder doorontwikkeld met de set van HMF gegevens

Bij de 71 patienten met PTO werd in 68% een primaire tumor vastgesteld

Hoop voor PTO

II aangrijpingspunten voor behandeling



Het vinden van aangrijpingspunten voor behandeling

A. wereldwijde studie CUPISCO (inclusie tot 1 nov 2022)

na 3 kuren carboplatin-paclitaxel en respons

randomiseren;

experimenteel volgens aangrijpingspunten (NGS)

vs

continueren chemotherapie

Hoop voor PTO

B. DRUP studie met oa ook PTO patienten

Alleen blijkt het hebben van een aangrijpingspunt nog geen garantie voor succesvolle behandeling.

Hoop voor PTO?

combineren van beide strategieën zal meeste winst opleveren;

- A. aantonen primaire tumor voor acceptatie en eventuele behandeling
- B. zoeken naar behandelbare targets bij patienten die in voldoende conditie zijn om een behandeling te ondergaan.

helaas zal een aanzienlijk deel van deze groep patiënten een hele slechte prognose houden. Daarom belangrijk om parallel aan alle (fancy) diagnostiek het palliatieve traject te belichten en proactieve zorg te verlenen

Zorgpad PTO jan 2022



Jan 2022 is het zorgpad PTO gelanceerd in Nederland

Iedere patient in NL die voldoet aan diagnose PTO (groep4)

komt in aanmerking voor WGS via academisch ziekenhuis, na bespreken in MTB volgt dan een behandeladvies voor 1ste of 2de lijn

Blijkt geen storm te lopen

Aanloop problemen met logistiek

patienten gaan vaak in diagnostische traject achteruit

willen soms geen nieuw biopt

biopt zonder voldoende tumorcellen

toch geen primaire tumor gevonden

PTO hoe nu verder?

1. Aan onderzoeken blijven deelnemen en resultaten afwachten
2. Optimaliseren van het zorgpad met WGS
3. Aandacht in Nederland voor het bestaan van deze tumor, zodat patiënten en artsen hier informatie over kunnen vinden.
wijzen op website missietumoronbekend.nl
4. In een vroege fase aandacht voor palliatieve begeleiding, proactieve zorg en het aanwijzen van een case manager
5. Vanaf nu zal PTO toch echt minder voorkomen.

VRAGEN?

P

T

O

Bedankt voor jullie aandacht

Demographic characteristics, [REDACTED] CUP patients

	All ^a (%) <i>n</i> =106 641	Adeno CA <i>n</i> =38 511 (36.1%)	Squamous <i>n</i> =9058 (8.5%)	NOS <i>n</i> =32 357 (30.3%)	Neuroendocrine <i>n</i> =3390 (3.2%)
Gender (males)					
	50 994 (47.8%)	17 033 (44.2)	6102 (67.4)	15 690 (48.5)	1655 (48.8)
Median age (range)					
	72 (0–113)	70 (0–106)	65 (2–103)	74 (0–113)	66 (13–85)