

# Primaire tumor onbekend

Evidence-based richtlijn

# Evidence-based richtlijn primaire tumor onbekend

---

24-06-2012 – Status: geautoriseerd

## **Initiatief:**

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

## **Organisatie:**

- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- PROVA

## **Deelnemende verenigingen/instanties:**

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging van Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofdhalsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie – Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
- Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm- en Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie – Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

## **Deze richtlijn is geautoriseerd door:**

- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging van Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofdhalsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie – Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm- en Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie – Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren

En heeft de goedkeuring van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

## **Financiering:**

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

## Colofon

Evidence-based richtlijn 'Primaire tumor onbekend'

© 2012

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Postbus 8003

3503 RA Utrecht

[www.pathology.nl](http://www.pathology.nl)

### Alle rechten voorbehouden.

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

Nederlandse Vereniging  
voor Pathologie

[www.pathology.nl](http://www.pathology.nl)

De Nederlandse Vereniging voor Pathologie heeft onder meer tot doel de kwaliteit van de pathologie te borgen en te verbeteren. Het participeren in multidisciplinaire richtlijnen is hierin een belangrijk aspect.

[www.provaweb.nl](http://www.provaweb.nl)

PROVA is een ondersteunend bureau, dat zich richt op het verbeteren van de kwaliteit van de gezondheidszorg. PROVA is transparant in evidence-based advies.



## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave .....	3
1. Samenstelling van de werkgroep .....	4
2. Beschrijving methodologie .....	5
3. Inleiding .....	8
4. Diagnostiek .....	10
4.1. Diagnostische strategie .....	10
4.2. Pathologie .....	13
4.2.1. Markers behulpzaam bij identificatie van de primaire tumor .....	13
4.2.2. Biomarkers met mogelijk therapierespons voorspellende waarde .....	17
4.2.3. RNA expressie profiel bepaling voor identificatie van de primaire tumor en voor therapierespons .....	18
4.3. Beeldvormend onderzoek .....	20
4.4. Endoscopisch onderzoek .....	25
4.5. Exploratieve chirurgie .....	28
4.6. Serumbepalingen .....	31
5. Prognose en behandeling .....	33
5.1. Flowchart behandeling .....	33
5.2. Behandeling van patiënten behorend tot behandelbare subgroepen .....	34
5.3. Prognose van patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep .....	39
5.4. Behandeling van patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep .....	42
6. Begeleiding, voorlichting en nazorg .....	47
7. Organisatie van zorg/hoofdbehandelaarschap .....	49
8. Follow-up .....	50
Bijlage 1. Overzicht belangenverklaringen .....	51
Bijlage 2. Voorbereide lijst voor knelpunteninventarisatie .....	52
Bijlage 3. Knelpunteninventarisatie .....	53
Bijlage 4. Uitgangsvragen .....	54
Bijlage 5. Literatuursearches .....	55
Bijlage 6. Literatuurselectie .....	71
Bijlage 7. Format evidence tabellen .....	72
Bijlage 8. Evidence tabellen .....	73
Bijlage 9. Gradering van bewijs .....	87
Bijlage 10. Literatuurlijst .....	88

## 1. Samenstelling van de werkgroep

### Kerngroep

- Dr. J.J. (Joost) Oudejans, patholoog, Diaconessenhuis, Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (voorzitter)
- Mw. drs. M.K. (Mariska) Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld (secretaris)
- Dr. M.R.W. (Marc) Engelbrecht, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (vanaf december 2010)
- Dr. R.J.J. (Robert) van Es, kaakchirurg-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren en de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
- Mw. dr. H.M. (Houke) Klomp, chirurgisch oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie – Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Dr. J.A. (Alain) Kummer, patholoog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Mw. drs. C.A.H. (Charlotte) Lange, radioloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (tot november 2010)
- Prof. dr. H.A.M. (Henri) Marres, KNO-arts, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, namens de Nederlandse Vereniging van Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-halsgebied en de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren
- Prof. dr. J. (Hans) Morreau, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Mw. dr. A.J. (Yes) van de Wouw, internist-oncoloog, VieCuri Medisch Centrum Venlo, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

### Overige werkgroepleden

- Dr. J.D. (Jeroen) van Bergeijk, Maag-, Darm-, Leverarts, Gelderse Vallei, Ede, namens de Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm- en Leverartsen
- Mw. drs. T. (Thea) Brouwer, psycholoog, Arnhem, namens de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
- Drs. H.M.J. (Harry) Groen, longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen, namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Dr. J.M.G. (Hans) Bonfrer, klinisch chemicus, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
- Dr. W.V. (Wouter) Vogel, nucleair geneeskundige, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Mw. drs. E. (Eleonora) van Dorst, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. A.P. (Adriaan) Visser, psycholoog, De Vruchtenburg, centrum voor begeleiding bij kanker, Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Dr. C.H.J. (Chris) Terhaard, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

### Betrokken bij knelpunten en commentaarronde:

- Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

## 2. Beschrijving methodologie

### Doel

Het doel van deze richtlijn is het bieden van ondersteuning aan zorgverleners bij het realiseren van een uniform en zoveel mogelijk evidence-based beleid voor nadere diagnostiek, behandeling en nazorg van patiënten met een onbekende primaire tumor. Hiermee wordt voorts beoogd diagnostiek te verminderen, samenwerkingsafspraken tussen verschillende specialismen te bevorderen en de informatieoverdracht naar de patiënt te verbeteren.

Deze richtlijn is primair geschreven voor behandelaars van deze patiënten.

### Huidige tekortkomingen in het beleid bij patiënten met een onbekende primaire tumor

De diagnostiek en het behandelbeleid bij patiënten met een metastase van onbekende primaire tumor is complex, variabel en niet perfect. De tekortkomingen in het bestaande beleid kunnen worden toegeschreven aan de volgende factoren:<sup>1</sup>

- Het ontbreken van een richtlijn voor deze patiënten
- Gebrek aan wetenschappelijk onderzoek
- Weinig kennis over cellulaire factoren die van belang zijn voor prognose en eventuele therapie keuzes

### Samenstelling werkgroep

Om de knelpunten in de zorg voor patiënten met een onbekende primaire tumor te verbeteren is in juni 2010 een [multidisciplinaire werkgroep](#) samengesteld. Deze werkgroep bestond uit een kernwerkgroep, die de conceptaanbevelingen opstelde en een 'schil' die betrokken was bij de inventarisatie van de knelpunten en de commentaarronde.

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en zijn gemandateerd door hun vereniging. De werkgroep werd ondersteund door PROVA en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie. Aan de werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin hun eventuele relaties met commerciële bedrijven konden worden aangegeven. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in [bijlage 1](#).

### Knelpunteninventarisatie en –analyse

In december 2009 – januari 2010 is een knelpunteninventarisatie verricht onder verenigingen die betrokken zijn bij de zorg voor mensen met een onbekende primaire tumor (zie [bijlage 2](#)). Op basis hiervan is een knelpuntenlijst door de werkgroep vastgesteld in juni 2010. Zie hiervoor [bijlage 3](#).

### Uitgangsvragen

De uitgangsvragen vormen het uitgangspunt voor de richtlijn. Deze zijn op basis van de knelpuntenanalyse door de werkgroep vastgesteld en zijn weergegeven in [bijlage 4](#). De vragen zijn echter deels aangepast naar aanleiding van de discussie tijdens de 2 daagse bijeenkomst.

### Literatuuronderzoek

Bij elk van de uitgangsvragen is uitgebreid gezocht naar literatuur. De recente richtlijn '[Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin](#)' van NICE werd waar mogelijk als input gebruikt, waarbij de literatuur werd geactualiseerd.<sup>1</sup> Voor uitgangsvragen waarbij geen overlap met de NICE richtlijn werd gevonden, is uitgebreid literatuur gezocht. De beschrijving van de literatuursearches is opgenomen in [bijlage 5](#). Na het zoeken van de literatuur, waarbij grote lijsten met abstracts werden verkregen, is de literatuur geselecteerd. Op basis van de abstracts werd vooral geselecteerd op onderwerp. De artikelen moesten in hoofdzaak gaan over primaire tumor onbekend.

Daarnaast werd geselecteerd op origineel onderzoek (bijvoorbeeld systematische reviews, gerandomiseerde klinische trial, cohortonderzoeken) en geen editorials, letters of reviews. Een overzicht van de literatuurselectie per uitgangsvraag is opgenomen in [bijlage 6](#). Daarna werd de literatuur fulltekst opgevraagd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. Dit leidde tot verdere selectie, omdat op basis van de fulltekst ook nog artikelen afvielen. Dit staat beschreven in de afzonderlijke hoofdstukken over de verschillende uitgangsvragen. De gebruikte literatuur is samengevat in de inhoudelijke hoofdstukken van deze richtlijn onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'. De korte samenvattingen die gepubliceerd zijn in de evidence review van de NICE-richtlijn zijn, waar van toepassing, integraal overgenomen in het Nederlands.<sup>2</sup> De literatuur is daarnaast per uitgangsvraag samengevat in evidence tabellen volgens het format van CoCanCPG (zie [bijlage 7](#) en [bijlage 8](#)) en gegradeerd naar mate van bewijs volgens de indeling in [bijlage 9](#).<sup>3</sup> De literatuur uit de NICE richtlijn is niet separaat gegradeerd. Elke wetenschappelijke onderbouwing is afgesloten met één of meerdere conclusies. Ook aan deze conclusies is een niveau toegekend (zie [bijlage 9](#)). Alle gebruikte literatuur is opgenomen in [bijlage 10](#).

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door een epidemioloog (M.K. Tuut) met input van de werkgroep. Voor de literatuursearches werd ondersteuning verkregen van het CBO.

### **Totstandkoming aanbevelingen**

In een tweedaagse bijeenkomst op 3 en 4 februari 2011 hebben de leden van de kerngroep het evidence rapport (wetenschappelijke onderbouwing en conclusies) beoordeeld en vastgesteld. Op basis van de evidence zijn vervolgens aanbevelingen geformuleerd. Echter, naast de evidence uit de literatuur zijn er ook andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van aanbevelingen. Deze zogeheten overige overwegingen zijn expliciet vermeld en zijn onder andere onderstaande overwegingen:

- Klinische relevantie
- Veiligheid
- Patiënten-perspectief
- Professioneel perspectief
- Beschikbaarheid van voorzieningen
- Zorgorganisatie

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de evidence, de overige overwegingen en discussie in de werkgroep. De aanbevelingen zijn afgeleid van de antwoorden op de uitgangsvragen. Deze zijn niet gegradeerd. Vanwege zeer recent beschikbaar gekomen evidence is in de autorisatiefase een wijziging doorgevoerd in de paragraaf over behandelbare metastasen in het hoofd-halsgebied (hoofdstuk 5.2). Hierover is consensus bereikt door de Nederlandse Werkgroep Hoofd Hals Tumoren, Nederlandse Vereniging van Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-halsgebied, Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie en de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie.

### **Commentaar en autorisatie**

Na het vaststellen van de conceptrichtlijn door de kerngroep is deze ter commentaar rondgestuurd naar de gehele werkgroep. Na verwerking van dit commentaar door de kerngroep is de richtlijn voor commentaar gestuurd naar de verenigingen aan wie ook een knelpunteninventarisatie is gestuurd. Ook hierbij werd het commentaar door de kerngroep verwerkt. Tot slot is de richtlijn ter autorisatie naar de besturen van de (wetenschappelijke) verenigingen gestuurd. Na autorisatie is de richtlijn de professionele standaard voor de leden van die verenigingen. Tijdens de bijeenkomst op 3 en 4 februari 2011 is besloten dat de richtlijn is geaccepteerd, wanneer tenminste de verenigingen die vertegenwoordigd zijn in de kerngroep, aangevuld met de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, de richtlijn hebben geautoriseerd.

### **Juridische betekenis**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'.

Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### **Publicatie van de richtlijn en verspreiding**

Deze richtlijn verschijnt als pdf en op Oncoline. Deze verschillende publicatievormen zijn alle bedoeld om de implementatie van de richtlijn zoveel mogelijk te bevorderen.

### **Herziening**

De werkgroep vindt dat de richtlijn regelmatig geëvalueerd moet worden en zo nodig op onderdelen moet worden herzien, bijvoorbeeld door 1x per jaar na te gaan of er ontwikkelingen dan wel onbeantwoorde knelpunten zijn die nopen tot bijstelling van de richtlijn. Dat vereist dat de werkgroepleden door hun wetenschappelijke vereniging hiertoe zijn gemandateerd en dat de werkgroep een procedure hanteert waarbij werkgroepleden tussentijds kunnen worden vervangen indien dat wenselijk is. Een werkwijze die men hiervoor kan hanteren is bijvoorbeeld dat ieder werkgroeplid voor de duur van drie jaar wordt benoemd en dat die na drie jaar nog eens voor drie jaar kan worden herbenoemd. Een volgende benoeming kan alleen plaatsvinden indien vanuit de werkgroep door de voorzitter of door de wetenschappelijke vereniging expliciet wordt gevraagd het desbetreffende werkgroeplid nogmaals te benoemen voor drie jaar. Die wijze van herbenoeming kan daarna nog meerdere malen worden herhaald. Bij elke bijstelling is autorisatie vereist door de wetenschappelijke verenigingen die deel uitmaken van de kernwerkgroep. De bijgestelde richtlijn wordt uitgebracht via de daarvoor aangewezen kanalen. De werkgroep zal deze werkwijze proberen uit te voeren, maar is afhankelijk van structurele financiering door bijvoorbeeld de SKMS.

De werkgroep vindt het van belang dat in een revisie van deze richtlijn meer aandacht aan patiëntenvoorlichting zou moeten worden gegeven.



### 3. Inleiding

Patiënten die zich presenteren met een gemetastaseerde tumor van onbekende primaire origine behoren tot een zeer heterogene groep. Voor nadere diagnostiek en behandeling van deze patiënten zijn momenteel geen Nederlandse richtlijnen beschikbaar. De huidige praktijk is er op gericht om toch een primaire tumor aan te kunnen tonen zodat de patiënt volgens een orgaan- of tumorspecifiek protocol kan worden behandeld.

In deze richtlijn wordt uitgegaan van patiënten met een cytologisch en/of histologisch bewezen metastase van een carcinoom. Deze richtlijn betreft alleen gemetastaseerde carcinomen (inclusief neuro-endocriene carcinomen en gemetastaseerde kiemceltumoren die zich presenteren als carcinoommetastase). Sarcomen, melanomen en lymfomen worden niet in deze richtlijn behandeld. Deze richtlijn kan ook gebruikt worden voor de diagnostiek van de primaire tumor bij patiënten met paraneoplastische verschijnselen als eerste symptoom.

Bij de doelgroep patiënten is al initieel diagnostisch onderzoek uitgevoerd (anamnese, lichamelijk onderzoek, algemeen beeldvormend onderzoek en tractusgericht onderzoek op basis van klachten en symptomen). Hiermee worden over het algemeen detecteerbare tumoren die primair afkomstig zijn uit colon, blaas, nieren, uterus (inclusief cervix), lever, oesofagus en maag uitgesloten. Dergelijke tumoren kunnen echter ook occult blijven. Meestal zijn metastasen van onbekende herkomst echter afkomstig van een primaire tumor uit de (oro)farynx/larynx, long, mamma, ovarium, prostaat en pancreas en galwegen.

Qua behandelingstraject valt de richtlijn uiteen in 2 delen. Het eerste deel betreft het onderkennen van behandelbare entiteiten (bijvoorbeeld een vrouw met een geïsoleerde metastase in oksel waarbij geen primaire tumor wordt gevonden, te behandelen als mammacarcinoom). Dit betreft circa 20% van alle patiënten waarbij geen primaire tumor wordt aangetroffen, maar waarbij o.b.v. de lokalisatie of disseminatiepatroon een uitspraak gedaan kan worden over de mogelijke primaire lokalisatie (zie tabel 1). Deze patiënten kunnen behandeld worden als ware de primaire tumor bekend en hebben dan vaak een veel betere prognose dan de groep overige patiënten met een onbekende primaire tumor.

Het 2<sup>e</sup> deel van de richtlijn betreft de overige 80% van de patiënten. Dit zijn overwegend patiënten met uitgebreide metastasering in meerdere organen. Deze patiënten hebben een zeer slechte prognose, maar kunnen baat hebben bij chemotherapie, vooral afhankelijk van de performance status. Deze patiënten hebben meestal een korte voorgeschiedenis van niet-specifieke klachten zoals vermoeidheid en gewichtsafname. Daarnaast kunnen deze patiënten zich presenteren met klachten en symptomen die wijzen op hersen, bot, long en levermetastasen.

In de laatste hoofdstukken van de richtlijn wordt ingegaan op voorlichting, organisatie en follow-up.

#### **Prognose**

In een ongeselecteerde Nederlandse populatie van patiënten met een onbekende primaire tumor bedraagt de mediane overlevingsduur slechts 3 maanden.<sup>4</sup> Een jaar na het stellen van de diagnose is minder dan 20% van de patiënten nog in leven.<sup>4, 5</sup> In dit onderzoek is geen onderscheid gemaakt tussen behandelbare subgroepen en de overige patiënten.

#### **Epidemiologie**

In 2008 is bij 2172 mensen de diagnose maligniteit met onbekende primaire tumor gesteld. Daarmee bezet deze entiteit de negende plaats in de lijst van meest voorkomende tumoren in Nederland. De man-vrouw verdeling in incidentie is ongeveer gelijk. Op jonge leeftijd komen maligniteiten met

onbekende primaire tumor nauwelijks voor. Er is een duidelijke stijging waarneembaar vanaf de leeftijd van 60 jaar met een piek in de incidentie rond het 75<sup>e</sup> jaar.

## 4. Diagnostiek

### 4.1. Diagnostische strategie

#### Uitgangsvragen

Welke diagnostische strategie is het meest effectief bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor wanneer gekeken wordt naar de diagnostische opbrengst?

#### Inleiding

De patiënt met een onbekende primaire tumor kan zich op verschillende manieren klinisch presenteren. Het is onjuist om voor iedere patiënt dezelfde diagnostische strategie te volgen. De volgorde van de diagnostiek is erop gericht patiënten te identificeren die behoren tot de behandelbare subgroepen en de patiënt in eerste instantie zo min mogelijk te belasten.

Er zijn **behandelbare subgroepen** bekend:

**Tabel 1: Behandelbare entiteiten.**

Subgroep
Halslymfkliermetastasen van carcinomen (vooral plaveiselcelcarcinoom, incidenteel adenocarcinoom)
Metastasen van een carcinoom met neuro-endocriene kenmerken
Geïsoleerde oksellymfkliermetastasen van een adenocarcinoom (met name bij vrouwen)
Peritonitis carcinomatosa bij vrouwen met verhoogd CA-125
Mannen met verhoogd PSA en botmetastasen
Midline distributie van metastasen, vooral bij mannen
Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom
Overige solitaire metastasen

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag in deze paragraaf is gebruik gemaakt van de NICE-richtlijn.

#### Vertaling '[Short Summary](#)' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

- In een aantal expert reviews werden diagnostische strategieën voorgesteld voor de identificatie van primaire tumoren bij patiënten die zich presenteren met metastasen. Het doel hiervan was het zo snel mogelijk identificeren van behandelbare tumoren. Er zijn echter geen studies waarbij een diagnostische strategie werd vergeleken met tests uitgevoerd in willekeurige volgorde.
- Er is beperkt bewijs, uit patiëntenseries, waarin wordt gesuggereerd dat de meeste primaire tumoren kunnen worden geïdentificeerd met een beperkt arsenaal basale tests. Dit impliceert dat aanvullende tests in een vroeg stadium meestal geen toegevoegde waarde hebben en dat fout-positieve diagnoses de daadwerkelijke diagnose in een aantal gevallen kunnen vertragen.
- Er is consensus in de literatuur dat, wanneer basale diagnostiek niet tot identificatie van de primaire tumor leidt, aanvullende tests selectief behoren te worden toegepast, op geleide van klachten en symptomen van de patiënt en met het doel behandelbare tumoren te identificeren.

#### Vertaling deel '[Evidence summary](#)' vanuit NICE richtlijn:

**Basale tests voor patiënten die zich presenteren met een metastase van onbekende origine**

Een aantal studies suggereerde een basaal panel van diagnostische tests. Er was consensus over de tests die bij alle patiënten gedaan zouden moeten worden: anamnese, uitvoerig lichamelijk onderzoek, biopt met histopathologische en immunohistochemische bepalingen, volledig bloedonderzoek, beeldvorming van de thorax (X-thorax of CT) en biochemische tests. Veel studies includeerden CT van de bovenbuik en bekken. Er was verdeeldheid over de uitvoering van mammografie bij alle vrouwen. Een aantal studies suggereerde het meten van serum PSA, AFP en  $\beta$ -HCG bij alle mannen, terwijl in andere studies deze tumormarkers selectiever werden gebruikt.

Bij sommige patiënten kan beeldvorming van het bot en een technetium botscan richting geven aan de plaats van een biopt.

De literatuursearch die in de NICE richtlijn is gedaan, is voor deze richtlijn geactualiseerd. Daarnaast is er nog wat ruimer gezocht naar systematische reviews op het gebied van diagnostische strategieën voor de identificatie van primaire tumoren bij patiënten die zich presenteren met een metastase van onbekende primaire origine (zie ook bijlage 5). Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven 25 artikelen over, die full-tekst werden opgevraagd. Bij bestudering van de full-tekst artikelen bleek dat opnieuw selectie nodig was vanwege methodologische tekortkomingen (zie criteria literatuurselectie in bijlage 6) of vanwege inhoudelijke argumenten (omdat het artikel niet aan de uitgangsvraag beantwoordde).<sup>6-29</sup> Het artikel van Iizuka et al. wordt inhoudelijk beschreven in hoofdstuk 4.3.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>De diagnostiek dient gericht te zijn op het identificeren van patiënten bij wie geen primaire tumor aantoonbaar is maar die ingedeeld kunnen worden bij een van de behandelbare subgroepen (zie tabel 1).</p> <p>Afhankelijk van de klinische presentatie vergt dit naast anamnese, lichamelijk onderzoek, weefsel- en symptoomgericht bloedonderzoek, verschillende beeldvormende testen (X- of CT-thorax, CT-abdomen, CT-bekken, PET/CT).</p> <p>C Iizuka, 2009 (zie hoofdstuk 4.3)<sup>30</sup></p> <p>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></p>
-----------------	---

### Overige overwegingen

De literatuur bleek vrijwel geen bruikbaar onderzoek te leveren met de vraagstelling welke diagnostische strategie het meest effectief is bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. De onderstaande aanbevelingen zijn daarom (evenals in de NICE richtlijn) consensus-cq expert-based en niet zozeer evidence-based. Deze aanbevelingen zijn afgeleid van de normale diagnostische procedures zoals deze worden uitgevoerd op zoek naar een primaire tumor in een specifiek orgaan en gaan uit van het principe dat de patiënt geen mogelijke behandelopties onthouden moet worden. De aanbevelingen om specifieke tumoren uit te sluiten zijn mede gebaseerd op de conclusies zoals die geformuleerd zijn in de volgende subhoofdstukken 4.3 t/m 4.6, maar zijn voor de overzichtelijkheid in deze tabel opgenomen.

### Aanbeveling (diagnostische strategie)

De diagnostiek bij patiënten met een metastase van onbekende primaire herkomst is erop gericht behandelbare tumoren uit te sluiten en om te bepalen of patiënten ingedeeld kunnen worden in een van de behandelbare subgroepen zonder aantoonbare primaire tumor (zie tabel 1). Behandelbare subgroepen en het daarbij aanbevolen diagnostische traject staan vermeld in onderstaand schema, waarbij ervan uitgegaan wordt dat pathologie onderzoek van de metastase, inclusief immuunfenotypering, is verricht:

**Uitsluiten van een primaire hoofd/hals tumor bij patiënten met een halslymfkliermetastase van een cytologisch bewezen carcinoom (vooral plaveiselcelcarcinoom, incidenteel adenocarcinoom)**

- Inspectie van gezicht- en (behaarde) hoofdhuid en gehoorgang, evenals alle slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselweg, vooral: neusholte en mondholte .
- FDG-PET/CT of MRI van het hoofd-halsgebied. Bij plaveiselcelcarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen bij metastasen in het onderste 1/3 deel van de hals. Bij adenocarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen onafhankelijk van de lokalisatie van de metastase.
- Endoscopisch onderzoek van farynx, larynx en cervicale oesofagus.
- Op basis van beeldvorming gestuurde, gerichte biopten.
- Bilaterale tonsillectomie bij aanwezigheid van identificeerbaar (rest)tonsillair weefsel.
- 'Blinde' biopten van overige locaties zoals tongbasis of nasofarynx kan worden overwogen.

Wegens de kans op entmetastasen wordt een histologisch biopt van een halslymfklier (i.c. een open biopt of een dikke-naaldbiopt) afgeraden. Een biopt dient pas te worden uitgevoerd na twee niet-conclusieve cytologische puncties. Indien noodzakelijk heeft een lymfklierexcisiebiopt de voorkeur boven een incisiebiopt.

**Uitsluiten van een primair longcarcinoom bij patiënten met een metastase van een hooggradig grootcellig neuroendocrien carcinoom**

- CT thorax en abdomen en klachtengericht onderzoek

**Uitsluiten van een mammacarcinoom bij patiënten met een oksellymfkliermetastase van een adenocarcinoom (met name bij vrouwen)**

- Mammografie.
- Dynamische contrast-MRI van de mamma: overwegen indien bij standaard onderzoek van de mamma geen mammatumor is aangetoond, om laesies te identificeren die gericht kunnen worden gebiopteerd.

**Uitsluiten van een ovariumcarcinoom bij vrouwen met peritonitis carcinomatosa en een verhoogd CA-125**

- Lichamelijk inwendig onderzoek.
- Gericht beeldvormend onderzoek (echo en indien deze negatief is CT) naar de aanwezigheid van een ovariumtumor.
- Eventueel diagnostische laparoscopie als geen ovarium- of tubacarcinoom aantoonbaar is middels lichamelijk en beeldvormend onderzoek.

**Uitsluiten van een prostaatcarcinoom bij mannen met een verhoogd serum PSA en botmetastasen**

- Evt. prostaatbipten.

**Uitsluiten van een kiemceltumor bij metastasen met midline distributie (vooral bij mannen)**

- Echo testes.
- Serologie: AFP en ( $\beta$ -)HCG.

**Bij geïsoleerde metastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom**

- Uitsluiten van een vulva- en een vaginacarcinoom via gericht lichamelijk onderzoek en eventueel via aanvullend beeldvormend onderzoek (colposcopie).
- Uitsluiten van anus- en peniscarcinoom via gericht lichamelijk onderzoek.
- Overweeg FDG-PET/CT bij operabele patiënten.

**Bij solitaire metastasen**

- Overweeg FDG-PET/CT bij operabele patiënten.
- Coloscopie bij patiënten met een levermetastase, ook indien de immunfenotypering niet past bij een primair coloncarcinoom.

## 4.2. Pathologie

### 4.2.1. Markers behulpzaam bij identificatie van de primaire tumor

#### Inleiding

Bij het pathologie onderzoek van metastasen van een nog onbekende primaire tumor wordt afhankelijk van de klinische presentatie en afhankelijk van de morfologie nadere immuunfenotypering verricht om richting te geven bij het zoeken naar een primaire tumor. Al deze markers hebben echter een wisselende sensitiviteit en specificiteit, zodat over het algemeen niet met zekerheid een primaire tumor kan worden aangewezen.

#### Uitgangsvraag

Welke bepalingen op biopten zijn richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

##### Tumormarkers:

- Er is consistent bewijs, vanuit patiënten met een bekende primaire tumor, om het gebruik van CK7, CK20, TTF-1, ER en PSA aan te bevelen, om zo het aantal differentiële diagnoses van een gemetastaseerd adenocarcinoom te beperken.
- Immunohistochemische markers met een goede sensitiviteit en specificiteit zijn: positieve TTF-1 voor longkanker, positieve PSA voor prostaatcancer en CK7-/CK20+ voor colorectale kanker.

De literatuursearch die in de NICE richtlijn is gedaan, is voor deze richtlijn geactualiseerd. Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven 8 artikelen over, die volledig zijn beoordeeld. Bij bestudering van deze artikelen bleek dat opnieuw selectie nodig was vanwege methodologische tekortkomingen (zie bijlage 6) of vanwege inhoudelijke argumenten (omdat het artikel niet aan de uitgangsvraag beantwoordde).<sup>30-33</sup>

Böcking et al. publiceerden in 2009 een artikel over aspiratiecytologie bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor.<sup>34</sup> In de studie staan geen patiëntkenmerken beschreven en ook staat niet beschreven hoe de patiënten gerecrueteerd zijn. Als standaardpanel immunohistochemische tests werden monoklonale antilichamen tegen CK7, CK5/6, CK20, Cdx2, TTF1 en CA125 gebruikt. Bij verdenking op een maligne mesotheliom werd ook gekeken naar EpCAM (BerEp4), EMA, calretinine, WT1 en mesotheline. Bij verdenking op een hepatocellulair carcinoom werden HepPar1, BerEp4, AFP, CD31, CD68 en Ki67 gebruikt. Bij verdenking op neuroendocriene tumoren werd getest met chromogranine, synaptofysine, insuline, gastrine, glucagon serotonine en somatostatine. Bij verdenking op mesenchymale tumoren werd BerEP4, vimentine, desmine, S100, actine, CD117, CD34 en CD99 toegepast. Uroplakine werd getest bij verdenking op urotheelcarcinomen. Bij verdenking op een niercelcarcinoom werd RCC getest en bij verdenking op een mammacarcinoom tenslotte werden mammoglobine en GCFDP toegepast. Bij 180 patiënten met een metastase in het pleurale of peritoneale gebied werd bij gebruik van de eerste 6 antilichamen in 85% van de gevallen de juiste tumor gevonden. Ovariumcarcinomen werden in 95% en bronchuscarcinomen in 88% van de gevallen juist als primaire tumor geïdentificeerd. Bij mesotheliomen was de diagnostische accuratesse 97%. Bij 85 levermetastasen werd met het panel met de eerste 6 antilichamen (BerEP4, vimentine, desmine, S100, actine, CD117) in 90% de primaire tumor opgespoord. In een groep met 510 levercelbiopten werden alle 23 levercelcarcinomen correct geïdentificeerd. Bij 92% van 30 lymfkliermetastasen werd met de eerste 6 antilichamen de juiste tumor gevonden. De methodologie van dit onderzoek is

bijzonder summier beschreven, met name op het gebied van rekrutering van patiënten. Dat maakt dat deze resultaten mogelijk onbetrouwbaar zijn. Daarmee moet met de interpretatie van dit artikel rekening gehouden worden voor wat betreft de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Morawietz et al. voerden een retrospectieve vergelijkende studie uit op biopten die van patiënten met een onbekende primaire tumor waren verkregen.<sup>14</sup> Zij maakten hierbij gebruik van biopten uit een fase II studie, die waren opgeslagen gedurende 2 tot 5 jaar. In totaal werd materiaal van 43 patiënten gebruikt. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62 jaar oud; er waren 19 vrouwen en 24 mannen. Vanwege gebrek aan tumormateriaal, gebrek aan immunoreactiviteit of RNA-degradatie bleven er slechts 24 biopten over waarbij beide technieken konden worden toegepast. Immunohistologische bepalingen waren veelal CK5/6, CK7, CK8, CK20, p63, calretinine, TTF1, thyroglobuline, surfactant A, cdx2, villine, HepPar1, S100, HMB45, Melan A, alfafetoproteïne, placentaire alkalische fosfatase, PSA, androgeenreceptor, CD56, chromogranine, synaptophysine, GCDFP15, mammaglobine, CA125, ER en PR. Genprofielen werden bepaald met behulp van CupPrint, waarbij gebruik gemaakt werd van 495 signaalgenen. In 13 gevallen (54%) was er overeenstemming tussen klinische bevindingen, de resultaten uit immunohistochemisch onderzoek en de resultaten uit het genprofielingsonderzoek. In 4 van deze gevallen kon daadwerkelijk een primaire tumor benoemd worden. In 4 gevallen kwamen de klinische bevindingen niet overeen met het overige onderzoek. In 7 gevallen was er sprake van discordantie tussen het immunohistochemische en het genprofielingsonderzoek. In dit onderzoek is geen sprake van vergelijking met een (gouden) standaard. Er kan daardoor hooguit iets gezegd worden over vergelijkbaarheid van de resultaten tussen de onderling geteste technieken. Daarnaast is er sprake van een behoorlijke uitval van patiënten, hetgeen selectieve rapportage mogelijk maakt.

In 2010 publiceerden Park et al. een retrospectief onderzoek waarin zij keken naar de bruikbaarheid van immunohistochemisch onderzoek om de primaire tumor bij halslymfklier metastasen te identificeren.<sup>35</sup> In dit onderzoek werden 101 opeenvolgende patiënten geïncludeerd die een halslymfklierdissectie hadden ondergaan vanwege halslymfklier metastasen. Het ging hierbij alleen om metastasen van plaveiselcelcarcinomen. In de biopten werd gekeken naar de immunoreactiviteit van CK5/6, CK8/18, CK10, CK13, CK14, CK19, p16 en pRb. De patiënten waren afkomstig van een kaakchirurgieafdeling van een ziekenhuis in Seoul. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 59,1 jaar (range 34-83 jaar); er waren 94 mannen en 7 vrouwen. In niet-keratiniserende plaveiselcelcarcinomen was het aantal CK19 ( $p = 0,024$ ) en p16 ( $p = 0,001$ ) positieve tumoren statistisch significant hoger dan in keratiniserende tumoren, terwijl CK14 ( $p = 0,001$ ) positieve tumoren juist meer voorkwamen bij keratiniserende tumoren. CK10 expressie werd meer gezien in goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen. Daarnaast werd CK10 expressie meer gezien bij tumoren in de mondholte dan bij tumoren in de farynx of larynx ( $p = 0,001$ ). CK19 werd juist minder gevonden bij tumoren in de mondholte in vergelijking met tumoren in de orofarynx of larynx ( $p = 0,036$ ). Expressie van p16 ( $p = 0,001$ ) en veranderde pRb status ( $p = 0,053$ ) werd alleen gezien in tumoren met een oorsprong in de orofarynx. Het onderzoek lijkt in principe adequaat uitgevoerd. Vanwege het retrospectieve en niet onderling vergelijkende design is selectieve rapportage mogelijk. Dat moet in gedachten worden gehouden bij de weging van de gevonden resultaten. Bovendien is dit onderzoek gedaan bij patiënten bij wie de primaire tumor bekend was. Het is mogelijk dat metastasen van een onbekende primaire tumor zich anders gedragen dan metastasen van een bekende primaire tumor. Dat maakt generaliseerbaarheid van de resultaten van dit onderzoek moeilijk.

In 2009 verscheen de publicatie van Stojan et al., waarin zij de diagnostische potentie van TTF-1 onderzochten met als doel een primaire tumor te vinden bij een metastase van onbekende origine.<sup>36</sup> In dit retrospectieve onderzoek werden 128 patiënten geïncludeerd met klinisch verdachte metastasen van onbekende primaire tumoren, bij wie een dunne naaldbiopt was uitgevoerd. De meeste patiënten hadden een metastase in de hals ( $n=78$ ). De precieze locatie wordt niet genoemd. Analyse van het

artikel doet vermoeden dat het om het onderste 1/3 deel gaat; daarnaast waren er patiënten met levermetastasen, subcutane metastasen, longmetastasen en metastasen op overige locaties. Afhankelijk van de morfologische gegevens van de metastase en de klinische achtergronden van de patiënten werden meerdere van de volgende bepalingen gedaan: chromogranine A, CK, CK7, CK20, CD30, ER, PR, HCC, HMB-45, LCA, NF, PSA, S-100, synaptophysine, TG, VIM en TTF-1. Van de 128 patiënten waren er 37 TTF-1 positief (28,9%). In deze groep waren 2 patiënten verdwenen uit de follow-up en bij 2 personen werd geen primaire tumor gevonden (ook niet na autopsie). Bij de TTF-1 positieve tumoren kon herkomst uit een longtumor bevestigd worden in 27 van de 29 gevallen (2 waren verdwenen uit de follow-up). Vier patiënten uit de TTF-1 groep bleken een primair longadenocarcinoom te hebben. Twee patiënten hadden een primair schildkliercarcinoom en één patiënt had een gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Bij 17 van de 37 TTF-1 positieve patiënten was er voldoende materiaal verkregen om ook CK7 en CK20 analyses uit te voeren. Bij 10 van de 11 gemetastaseerde longcarcinomen (adenocarcinoom en ongedifferentieerd type) en 2 primaire longcarcinomen werd een CK7+/CK20- profiel gevonden. Dit werd ook gevonden bij drie patiënten met een gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom. Eén gemetastaseerd adenocarcinoom had een CK7-/CK20- immunoprofiel. Neuroendocriene differentiatie werd uitgevoerd bij 6 patiënten met de diagnose gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom. In 5 gevallen werd een bepaling van synaptophysine gedaan; deze waren alle positief. Bij 4 patiënten werd chromogranine bepaald, dit was bij 2 patiënten positief en bij 2 negatief. Alle 3 patiënten met een primair of gemetastaseerd thyroïdcarcinoom waren positief voor thyroglobuline. Het immunoprofiel van 91 patiënten was negatief voor TTF-1. In deze groep hadden 22 patiënten zeker en 7 patiënten waarschijnlijk longkanker. Bij 24 patiënten in de groep patiënten met een negatieve TTF-1 bleef de primaire tumor onbekend. De methodologie van dit artikel is niet duidelijk beschreven. Er is niet beschreven waarom testen bij sommige patiënten wel en bij andere patiënten niet zijn uitgevoerd. Mogelijk selectieve uitvoering van testen kan zorgen voor vertekende resultaten.

Bij retrospectieve histologische analyse van halslymfkliermetastasen van 93 bekende oro-/hypofarynx- en larynxcarcinomen vonden El-Mofty et al. (2008) een sterke correlatie tussen high-risk HPV (middels ISH), p16 immunoreactiviteit en afkomst uit de orofarynx (96% sensitiviteit en 86% specificiteit) Retrospectieve analyse van 30 cytologische klieraspiraten op (ISH)HPV-positiviteit in dezelfde groep correleerde met orofarynx-origine in 9/10 HPV+ gevallen.<sup>37</sup> Het vermoeden, dat bij een halslymfkliermetastase van onbekende primaire origine ook omgekeerd HPV- en p16-positiviteit een voorspeller voor lokalisatie in de orofarynx is, wordt echter niet onderbouwd.

Jannapureddy et al. (2010) analyseerden high-risk HPV(ISH) en p16 immunoreactiviteit van 40 halslymfkliermetastase-aspiraten van 31 bekende primaire tumoren (5 infra-claviculair en 26 in het hoofd-halsgebied, waarvan 11 orofarynx).<sup>38</sup> Alle 9 gevallen van HPV+ bleken ook p16+ (van totaal 16). In 7/9 (ppv=78%) HPV+ gevallen bevond de primaire tumor zich in de orofarynx. Voor orofarynx-correlatie gold een sensitiviteit respectievelijk specificiteit van 64% en 93% voor HPV+ en 82% en 76% voor p16 reactiviteit. Aanwezigheid van high-risk HPV kan mogelijk behulpzaam zijn bij identificatie van een primaire tumor in de orofarynx.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>Het gebruik van tumormarkers is zinvol om het aantal differentiële diagnoses bij een gemetastaseerd adenocarcinoom van onbekende origine te beperken. Daarbij is van de volgende markers de toegevoegde waarden bewezen: CK7, CK20, TTF-1, ER en PSA en afhankelijk van de morfologie thyreoglobuline. Daarnaast zijn er veel andere routinematig gebruikte markers die richting geven bij het aantonen van een mogelijk primaire origine. Zie tabel 2.</p> <p>C Böcking, 2009; Park, 2010; Strojan, 2009<sup>34-36</sup></p> <p>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></p>
-----------------	--



<b>Niveau 3</b>	<p>Immunohistochemisch onderzoek naar P16 expressie en moleculaire bepaling van HPV aanwezigheid is zinvol bij patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor in het hoofd-halsgebied.</p> <p>C Park, 2010; Strojan, 2009; Zhang, 2008; Jannapureddy, 2010<sup>35-38</sup></p>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Naast boven beschreven immunohistochemische markers zijn er veel markers die routinematig worden gebruikt om het aantal differentiële diagnoses van een gemetastaseerd carcinoom te beperken. In tabel 2 staan immunohistochemische markers vermeld met een goede sensitiviteit en specificiteit. In deze richtlijn is hiervoor de evidence niet verder onderzocht, omdat deze markers al routinematig worden toegepast en de waarde van deze markers niet controversieel is. De lijst beperkt zich tot markers die behulpzaam zijn bij het identificeren van de eerder genoemde specifieke behandelbare subgroepen.

**Tabel 2. Tumormarkers met een goede sensitiviteit en specificiteit.**

Entiteit	Marker	Opmerking
Halslymfkliermetastasen van plaveiselcelcarcinoom	P16	Voor HPV positieve plaveiselcelcarcinomen in hoofd-halsgebied (eventueel bevestigen met HPV PCR analyse)
	EBER	Voor EBV positieve nasofarynxcarcinomen (in situ hybridisatie) <sup>39, 40</sup>
Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies	P16 en WT1 en CA125	Voor HPV positieve genitale carcinomen en anus carcinomen (eventueel bevestigen met HPV PCR analyse) <sup>41, 42</sup> Voor sereuze ovariumcarcinomen
Peritonitis carcinomatosa bij vrouwen met verhoogd CA-125	WT1 en CA125	Voor sereuze ovariumcarcinomen (NB: WT1 kleurt ook mesotheel aan)
Geïsoleerde oksellymfkliermetastasen van een adenocarcinoom bij vrouwen	ER/PR	Voor mammacarcinomen (NB: ook positief in endometrioid type endometriumcarcinomen)
	Her2Neu	Voor mammacarcinoom (circa 10% positief)
Mannen met verhoogd PSA en botmetastasen	PSA	Voor prostaatkanker
Midline distributie van metastasen, vooral bij mannen	AFP, CD30, B-HCG, PLAP, C-Kit, OCT3/4	Voor kiemceltumoren
Metastasen van een neuroendocrien carcinoom	TTF-1	Voor adenocarcinoom van de long (NB: ook positief in schildkliercarcinoom)
	CD56, synaptofysine	Voor neuroendocriene carcinomen

### Aanbeveling (pathologie; markers behulpzaam bij identificatie primaire tumor)

Immunohistochemisch onderzoek wordt aanbevolen voor het aantonen dan wel uitsluiten van de specifieke behandelbare subgroepen.

Het immunohistochemische profiel van metastasen is vaak richtinggevend voor de lokalisatie en aard van de primaire tumor, maar dit profiel sluit vrijwel nooit met zekerheid een specifieke primaire tumor afkomstig van een andere locatie uit. Het wordt daarom aanbevolen de conclusie in het pathologieverslag van de metastase zo te formuleren dat een specifieke primaire tumor afkomstig van een andere locatie niet met zekerheid kan worden uitgesloten. Dit geldt in het bijzonder voor tumoren in de behandelbare subgroepen.

## 4.2.2. Biomarkers met mogelijk therapierespons voorspellende waarde

### Uitgangsvraag

Zijn er bepalingen op bipten die behulpzaam kunnen zijn bij het bepalen van eventuele systemische therapie?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor enkele specifieke primaire tumoren zijn (moleculaire) markers bekend, die een voorspellende waarde hebben ten aanzien van therapiekeuze/respons. Therapeutisch kan vooral worden gedacht aan een steeds groter wordende groep van recent ontwikkelde 'small molecules', veelal intracellulair werkend (o.a. tyrosine en serine/threonine kinase remmers) evenals monoclonale antilichamen aangrijpend op extracellulaire receptor moleculen (zoals Her2Neu en EGFR). Dit is mogelijk ook toepasbaar op de onbekende primaire tumorgroep, zie onderstaande tabel. Voor de groep onbekende primaire tumoren is met betrekking tot deze markers en therapierespons geen literatuur voorhanden.

**Tabel 3. Markers met een mogelijk therapierespons voorspellende waarde**

Marker	Therapie
Hoge Her2Neu expressie / amplificatie	Monoclonalen
Oestrogeen- en progesteronreceptorexpressie	Hormonale therapie
c-KIT expressie / mutatie	Kinaseremmers
ALK1 expressie / mutatie	Kinaseremmers
Activerende EGFR mutaties, bij afwezigheid van KRAS/BRAF mutaties	Kinaseremmers
Hoge EGFR expressie/amplificatie, bij afwezigheid van KRAS/BRAF mutaties	Monoclonalen
Activerende BRAF mutaties.	Kinaseremmers
Activerende PIC3CA mutaties.	Kinaseremmers
ALK genherschikkingen	Kinaseremmers
Inactiverende BRCA1 mutaties	DNA repair remming

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Van verschillende moleculaire bepalingen is bekend dat deze een therapierespons voorspellende en/of prognostische waarde hebben bij bekende primaire tumoren. Of deze bepalingen ook therapie respons voorspellende waarde hebben bij metastasen van onbekende primaire tumoren is onbekend.
-----------------	--

### Overige overwegingen

Daarnaast is ook bekend dat EBV geassocieerde nasofarynxcarcinomen en HPV geassocieerde orofarynxcarcinomen een relatief goede respons op radio en chemotherapie hebben. Bij tumoren uit het hoofd-hals gebied heeft daarom het aantonen van EBV of HPV aanwezigheid prognostische waarde.<sup>39-42</sup>

### Aanbeveling (pathologie; biomarkers met therapie respons voorspellende waarde)

Geadviseerd wordt mogelijk therapie respons voorspellende moleculaire bepalingen uit te voeren in overleg met de behandelend arts.

Bij metastasen in het hoofd-hals gebied wordt geadviseerd de aanwezigheid van EBV (via EBER in situ hybridisatie) en HPV (middels p16 immunohistochemische detectie eventueel met bevestiging via HPV PCR) te bepalen wegens de gunstige prognostische waarde en de invloed op de keuze van de behandeling.

### 4.2.3. RNA expressie profiel bepaling voor identificatie van de primaire tumor en voor therapierespons

#### Uitgangsvraag

Is het bepalen van RNA expressie profielen behulpzaam bij het identificeren van een primaire tumor en/of bij het voorspellen van de therapierespons?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

- Uit literatuuronderzoek kwamen vijf testen naar voren die gebruik maken van genexpressieprofielen om de primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor te identificeren. CupPrint en Pathwork Tissue of Origin gebruiken oligonucleotide microarrays die de expressie van honderden genen bepalen. GeneSearch, Theros CancerType ID en miRview Mets maken gebruik van 'real-time' PCR en meten de expressie van 10 tot 92 genen.
- In validatieonderzoek met bekende primaire tumoren leveren deze tests een diagnostische accuratesse van meer dan 80% op. Er zijn geen onderzoeken die de diagnostische prestaties van deze tests direct onderling vergelijken.
- Twee testen, CupPrint en GeneSearch, zijn gebruikt bij patiënten met een onbekende primaire tumor. Bij deze patiënten werd in de meeste gevallen op basis van de moleculaire diagnostiek tests een vermoedelijke oorsprong van de metastase gevonden. Het ontbreken van de primaire tumor maakt verificatie hiervan echter onmogelijk. Het aantal niet te classificeren gevallen varieerde van 11 tot 48%, veelal vanwege de slechte kwaliteit van het RNA in de weefselmonsters.
- Er was beperkt bewijs over de impact van genprofielen op de uitkomst van de behandeling. Eén observationeel onderzoek, en een aantal case reports, suggereren dat genprofilering selectieve chemotherapie, gericht op het primaire orgaan van waaruit de tumor afkomstig zou zijn, mogelijk kan maken.

De literatuursearch die in de NICE richtlijn is gedaan, is voor deze richtlijn niet geactualiseerd. De werkgroep heeft, na korte inventarisatie, geconcludeerd dat sinds het verschijnen van de NICE-richtlijn weinig nieuw onderzoek is gepubliceerd. De werkgroep adviseert om in de revisie van deze richtlijn wel aandacht te besteden aan de actualisering van de evidence.

#### Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat onderzoek met RNA expressieprofielen zinvol kan zijn voor de identificatie van de primaire tumor bij patiënten met een metastase van onbekende origine. Ook lijkt het gebruik van RNA expressieprofielen selectieve chemotherapie mogelijk te kunnen maken. De huidige beschikbare testen hebben echter nog onvoldoende voorspellende waarde om routinematig gebruik te rechtvaardigen.

*NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup>*

#### Overige overwegingen

De toepasbaarheid van genexpressieprofilering is nu nog beperkt, omdat voor de meeste testen nog vriesmateriaal gebruikt moet worden en vriesmateriaal vaak niet beschikbaar is. Echter, momenteel blijkt het ook mogelijk genexpressieprofielen op formale gefixeerd materiaal te bepalen.<sup>32</sup> Dit zal mogelijk de toepasbaarheid doen toenemen.

**Aanbeveling (pathologie; RNA expressie profielen)**

RNA expressie profiel bepaling wordt niet aanbevolen voor de identificatie van een primaire tumor bij patiënten met metastasering van onbekende origine.

RNA expressie profiel bepaling wordt ook niet aanbevolen ter voorspelling van de respons op standaard chemotherapie.

### 4.3. Beeldvormend onderzoek

#### Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische opbrengst van radiologische/nucleaire technieken (echo, Röntgen, MRI, FDG PET/CT) bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Vertaling '[Short Summary](#)' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

##### Mammografie

De diagnostische opbrengst van mammografie bij vrouwen met lymfkliermetastase in de oksel (zonder palpabele afwijking in de borst), varieerde van 0 tot 19%.

##### MRI

In tien patiëntenseries van vrouwen met axillaire lymfadenopathie en onbekende primaire tumor bleken 25 tot 100% van deze vrouwen een occult mammacarcinoom te hebben. De meeste van deze primaire mammacarcinomen waren zichtbaar op een MRI van de mamma.

Er was beperkt bewijs, vanuit twee studies, dat een negatieve MRI van de mamma een rol zou kunnen hebben in het uitsluiten van mammacarcinoom in deze populatie. Echter, vanwege de hoge prevalentie van mammacarcinoom zou een significant aantal occulte mammacarcinomen kunnen worden gemist.

Vanwege de onzekere specificiteit van MRI van de mamma, zou verder diagnostisch onderzoek (zoals een mammabiopt) nodig zijn, voordat behandeling bij een positieve MRI kan worden gestart.

MRI lijkt behandelingsbeslissingen te beïnvloeden. Evaluatie van de uitgebreidheid van ziekte, gevonden op een MRI van de mamma, wordt gebruikt om mammachirurgie te plannen en voor de selectie van patiënten voor radiotherapie en neoadjuvante chemotherapie.

Er is geen aantoonbaar verschil in uitkomsten tussen vrouwen die wel en die geen MRI van de mamma hebben gehad.

##### Vertaling deel '[Evidence summary](#)' vanuit NICE richtlijn:

##### FDG-PET/CT

Gepoolde data suggereren een relatief hoge sensitiviteit en specificiteit (circa 80%) voor de detectie van de primaire tumor. FDG-PET/CT lijkt een hogere sensitiviteit en specificiteit te hebben dan PET. Het aantal patiënten was laag bij een aantal locaties van metastasen. Er waren minder dan 30 patiënten in de volgende groepen: peritoneum, bot, lever, long, pleura/mediastinum en huid, en de overeenkomstige gepoolde resultaten zijn waarschijnlijk niet informatief.

Twee systematische reviews bevatten meta-analyses over het nut van FDG-PET/CT voor de detectie van onbekende primaire tumoren. Kwee en Kwee (2009) rapporteerden een gepoolde sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET/CT van 84% (95% BI: 78%-88%) respectievelijk 84% (95% BI: 78%-89%). Bij Dong et al. (2008) was de gepoolde sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET/CT 81% (95% BI: 74%-87%) respectievelijk 83% (95% BI: 78%-87%).

Vijf studies rapporteerden het aandeel inconclusieve PET of FDG-PET/CT resultaten (waarbij PET beelden niet konden worden beoordeeld als positief of negatief voor de primaire tumor). Het gepoolde aandeel niet-beoordeelbare resultaten was 16% (95% BI: 11%-23%).

Er zijn geen studies gevonden die de timing van PET-onderzoeken bestudeerden. In alle gevonden studies was gebruik gemaakt van PET of FDG-PET/CT na negatieve uitkomst van specifieke diagnostische tests.

Er zijn geen studies gevonden die het effect van het maken van een PET-scan op de overleving bestudeerden. Echter, vier studies vergeleken de totale overleving van patiënten bij wie een tumor op

een PET-scan was gevonden, met patiënten bij wie geen tumor was gevonden. Twee studies rapporteerden dat de totale overleving significant lager was bij patiënten bij wie een primaire tumor zichtbaar was op de PET-scan; twee andere studies vonden geen verschil in de totale overleving.

Twintig studies rapporteerden het aandeel patiënten bij wie het beleid was veranderd op basis van het PET of FDG-PET/CT resultaat. PET-resultaten beïnvloedden het beleid in ongeveer 38% van de gevallen. Slechts één studie beschouwde of deze beleidsbeslissingen achteraf correct waren. Joshi et al. (2004) rapporteerden het aandeel gunstige en ongunstige beleidsbeslissingen op basis van PET-resultaten (27% respectievelijk 5%).

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Daarnaast is extra gezocht naar studies over andere radiologische technieken dan in de NICE richtlijn beschreven. Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven 54 artikelen over die full-tekst zijn beoordeeld. Een aantal artikelen viel vervolgens af omdat deze over PET of PET/CT of mammografie of MRI van de mamma gingen en binnen de inclusiecriteria van de NICE evidence review vielen.<sup>10, 15, 43-67</sup> Additioneel werd een aantal artikelen geëxcludeerd vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>6, 25, 28, 68-84</sup>

### **Metastasen in het hoofd/hals gebied**

Cianchetti et al. publiceerden in 2009 een retrospectieve analyse over de diagnostiek bij patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor in het hoofd-halsgebied.<sup>85</sup> In dit onderzoek werden patiënten geïncludeerd bij wie na routine onderzoek geen primaire tumor werd gevonden. Als referentieonderzoek werd panendoscopie en/of laryngoscopie met biopsie uitgevoerd. In de analyse werden 236 patiënten opgenomen, met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar (range 25-92 jaar), 85% van hen was man. Van alle patiënten onderging 96% een CT-onderzoek, 11% kreeg een MRI, 11% een FDG-SPECT onderzoek en 9% een FDG-PET of PET/CT. Bij 126 werd uiteindelijk een primaire tumor gevonden (bevestigd met biopsie). De kans om bij biopsie een primaire tumor te identificeren was groter als er bij lichamelijk onderzoek en/of beeldvormend onderzoek verdachte afwijkingen waren gevonden ( $p < 0,001$ ). Twintig patiënten ondergingen FDG-SPECT onderzoek; bij 35% hiervan werd hiermee een primaire tumor opgespoord. Bij 21 patiënten werd een FDG-PET of PET/CT onderzoek uitgevoerd; in vijf gevallen werd hierbij de primaire tumor gevonden. De vergelijkingen die in dit onderzoek zijn gedaan zijn bijzonder onduidelijk beschreven. Bovendien is het onderzoek retrospectief uitgevoerd; dat wil zeggen dat achteraf is bekeken welke diagnostische tests zijn uitgevoerd. Er is daardoor geen sprake van een gecontroleerd experimenteel design, hetgeen de betrouwbaarheid van de resultaten groter zou maken.

Van Roh et al. verscheen in 2009 een publicatie over het gebruik van FDG-PET in combinatie met CT om de primaire tumor op te sporen bij patiënten met een halslymfklier metastase van onbekende origine.<sup>22</sup> De studie werd uitgevoerd in een universitair ziekenhuis in Seoul. In dit prospectieve cohortonderzoek werden 44 opeenvolgende patiënten geïncludeerd. Alle patiënten werden met behulp van hoofd en hals CT en FDG-PET geëvalueerd voor uitvoering van endoscopie en gerichte biopsie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 58 jaar (range 39-73) en het cohort bestond uit 37 mannen en 7 vrouwen. De halsmetastasen waren bij 33 patiënten (75%) plaveiselcelcarcinomen, bij 6 patiënten adenocarcinomen en bij 3 patiënten ongedifferentieerde carcinomen. Bij 16 patiënten (35%) werd een primaire tumor gevonden (9 in de tonsillen, 2 in de nasofarynx, 2 in de tongbasis, 1 in de hypofarynx, 1 in de mondholte, 1 in de schildklier). Met de FDG-PET scan werden naast de gevonden primaire tumoren ook nog 5 fout-positieven gevonden. De combinatie FDG-PET met CT was sensitiever dan CT alleen (88% versus 44%,  $p = 0,016$ ), de specificiteit van beide methoden was vergelijkbaar (82% versus 89%,  $P = 0,50$ ).

Waltonen et al. beschreven de resultaten van beeldvormend onderzoek bij patiënten met een halslymfklier metastase van een onbekende primaire tumor.<sup>25</sup> In dit observationele onderzoek werden 183 patiënten geïncludeerd. De mediane leeftijd van de patiënten was 55 jaar (range 17-86) en 141

van hen was man. Er werden verschillende beeldvormende onderzoeken gedaan: 146 patiënten kregen een CT-scan van de hals, 13 patiënten kregen een MRI van de hals, 41 patiënten ondergingen een FDG-PET-scan en 41 een combinatie van een FDG-PET en CT-scan. De sensitiviteit van de CT-scan alleen was bij deze patiënten 22% en de specificiteit was 81%. Bij gebruik van een MRI van de hals werden geen primaire tumoren gevonden; de sensitiviteit was dan ook 0; de specificiteit was 63%. Opgemerkt moet worden dat maar zeer weinig mensen een MRI van de hals ondergingen. Bij gebruik van een PET-scan was de sensitiviteit van de identificatie van een primaire tumor 43% en de specificiteit 72%. Bij een combinatie van FDG-PET met CT tenslotte was de sensitiviteit 74% en de specificiteit 72%. De redenen voor de keuze van een bepaalde diagnostische test staan niet in dit artikel vermeld. Door het beperkte gebruik van MRI, PET of PET/CT is het wel mogelijk dat sprake is van selectieve resultaten.

### **Metastasen van neuroendocriene carcinomen**

Prasad et al. publiceerden in 2010 de resultaten van een prospectief niet-vergelijkend onderzoek over de diagnostische waarde van  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC-PET/CT voor de detectie van primaire tumoren bij patiënten met een metastase van een neuroendocriene tumor.<sup>19</sup> In dit bi-center onderzoek werden 59 patiënten met een histologisch bewezen neuroendocriene tumor van een onbekende primaire origine geïnccludeerd. Bij lichamelijk onderzoek en uitgebreid beeldvormend onderzoek (X-thorax, multislice CT, MRI, echografie) is bij deze patiënten geen primaire tumor geïdentificeerd. Bij alle patiënten werd een PET/CT onderzoek uitgevoerd na injectie van  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC. Bij 35 van de 59 patiënten (59%) kon met dit onderzoek de primaire tumor geïdentificeerd worden. Het merendeel hiervan had een tumor in de pancreas (n=16) of in het ileum/jejunum/duodenum (n = 14). Wanneer alleen naar de CT-resultaten werd gekeken werd de primaire tumor in 12 van de 59 patiënten (20%) bevestigd. In het artikel staat voorts beschreven dat PET alleen ook een minder resultaat gaf dan de combinatie PET/CT, maar dit is niet gekwantificeerd. De  $\text{SUV}_{\text{max}}$  van de patiënten met een onbekende primaire tumor werd vergeleken met de  $\text{SUV}_{\text{max}}$  van patiënten met een pancreastumor en patiënten met een ileum/jejunum/duodenum tumor. De  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was significant lager bij patiënten met een onbekende primaire tumor ( $p < 0,05$ ). Bij 6 van de 59 patiënten werd op basis van de resultaten van de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC receptor PET/CT uitslag een operatie uitgevoerd waarbij de primaire tumor werd verwijderd. Bij de overige patiënten bij wie een primaire tumor werd geïdentificeerd was een operatie niet nuttig vanwege gevorderde ziekte.

### **Levermetastasen**

In het artikel van Wang et al. wordt het diagnostische en behandeltraject van patiënten met levermetastasen van een onbekende primaire neuroendocriene tumor beschreven.<sup>86</sup> In een groep van 123 patiënten met levermetastasen (gemiddelde leeftijd 57 jaar (range 18-96), 54% man) was bij 79 patiënten de primaire tumor niet bekend. Bij 8 van deze patiënten werd vanwege uitgebreide ziekte of comorbiditeit geen nader onderzoek gedaan. De overige 71 patiënten werden nader onderzocht, tenminste met een CT-scan. De sensitiviteit van de CT-scan bij deze populatie was 35%. Bij 42 patiënten werd scintigrafie uitgevoerd; de sensitiviteit hiervan was 26%. Een PET-scan tenslotte werd bij 8 patiënten gedaan; bij 2 patiënten werd hiermee de primaire tumor gevonden (sensitiviteit 25%). De methodologie van dit onderzoek is summier beschreven, de keuze voor bepaalde diagnostische onderzoeken is niet verantwoord. Bovendien zijn sommige onderzoeken (met name MRI en PET-scan) bij zeer weinig patiënten toegepast in dit onderzoek, hetgeen de kans op toevalsresultaten vergroot.

### **Bot/weke delen**

In 2009 verscheen een artikel van Iizuka et al., waarin zij ingingen op de diagnostische waarde van laboratoriumonderzoek, CT-onderzoek en biopsie bij patiënten met een wervelkolommetastase van een onbekende primaire tumor.<sup>30</sup> In dit retrospectieve onderzoek werd bij 43 opeenvolgende patiënten bekeken of zij voldeden aan de inclusiecriteria: laboratoriumonderzoek (M-proteïne en tumormarkers CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, SCC, NSE, AFP, PIVKA-II, TPA, IAP, thyroglobuline en sIL-2R (en PSA bij mannen)), CT-onderzoek van de thorax, abdomen en bekken, en CT-geleide biopsie van de spinale

laesie. Dat bleek bij 27 patiënten het geval. Het is niet bekend in welke setting het onderzoek gedaan is (bijv. universitair, perifeer). De gemiddelde leeftijd van de patiënten (17 mannen en 10 vrouwen) was 63 jaar (range 30-78 jaar). Uiteindelijk werd bij 26 patiënten de primaire tumor vastgesteld. Bij 7 patiënten werd een myeloom vastgesteld; M-proteïne was positief in al deze patiënten en negatief in alle andere patiënten. Tumormarkerlevels waren verhoogd bij 16 van de 17 patiënten met een solide tumor en bij alle drie patiënten met een lymfoom. Bij myeloom (M-proteïne), lymfoom (sIL-2R) en prostaatcarcinoom (PSA) werd een tumormarker gevonden met zowel een hoge sensitiviteit als een hoge specificiteit. Bij patiënten met een longcarcinoom werd geen marker gevonden met een dergelijke diagnostische power. Van de 27 patiënten kon bij 11 patiënten op basis van CT-onderzoek een diagnose gesteld worden. De biopsie leidde bij 22 van de 27 patiënten (82%) tot een histologische bevestiging van de diagnose. Bij 12 patiënten leidden de histologische bevindingen tot een definitieve klinische diagnose. De auteurs concluderen dat een laboratoriumanalyse, gelimiteerd tot enkele specifieke tumormarkers en proteïne elektroforese zinvol is om tot een diagnose te komen. Voor solide tumoren is volgens de auteurs CT-onderzoek nuttig. De studie betreft een tamelijk nette retrospectieve analyse, al had wat meer informatie gegeven kunnen worden over de setting van het onderzoek. Dat het onderzoek met maar 27 patiënten en in waarschijnlijk een enkel centrum is uitgevoerd, maakt de betrouwbaarheid van de resultaten wat beperkt.

In het onderzoek van Yanagawa et al. is de rol van FDG-PET in de diagnostiek van primaire tumoren bij patiënten met botmetastasen en metastasen in weke delen van onbekende primaire origine onderzocht.<sup>27</sup> Het betreft een retrospectieve analyse van 99 patiënten, bij wie histologisch metastasen zijn vastgesteld. Uit deze analyse zijn 28 patiënten geëxcludeerd, omdat de primaire tumor reeds gevonden en behandeld was. De overige 71 patiënten werden geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van deze groep was 64 jaar (range 19-87) en de groep bestond uit 49 mannen en 22 vrouwen. Botmetastasen kwamen voor bij 67 patiënten en metastasen in de weke delen bij 4 patiënten. Alle patiënten hadden al conventionele diagnostiek ondergaan, waaronder verschillende CT-onderzoeken, endoscopisch onderzoek en onderzoek naar verschillende tumormarkers. Bij 24 patiënten was een FDG-PET gedaan. Bij 54 patiënten werd met het conventionele onderzoek een primaire tumor gevonden. Bij het FDG-PET onderzoek werd in 12 van de 24 gevallen een primaire tumor gevonden. De sensitiviteit van de set conventionele onderzoeken was 67%, die van FDG-PET (bij een subgroep) was 50%. Dit verschil was niet statistisch significant. In dit onderzoek is niet duidelijk beschreven waarom bij bepaalde patiënten de keuze voor FDG-PET onderzoek gemaakt werd. Dit maakt selectie van de patiënten waarschijnlijk. Bovendien zijn de resultaten, vooral voor wat betreft de FDG-PET resultaten, gebaseerd op weinig patiënten.

### Conclusies

	<p>Mammografie en MRI lijken zinvol voor het aantonen, maar niet voor het uitsluiten, van primaire mammacarcinomen bij vrouwen met een axillaire metastase van een onbekende primaire tumor.</p> <p><i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Uit gepoolde data van twee systematische reviews blijkt dat PET/CT een sensitiviteit en specificiteit van circa 80% heeft voor de detectie van onbekende primaire tumoren. Bij een aantal locaties van metastasen waren de patiëntenaantallen echter zeer laag. Deze studies zijn echter onvoldoende om een definitieve voorkeur uit te spreken over PET/CT danwel MRI als primair beeldvormend onderzoek voor detectie van onbekende primaire tumoren bij patiënten met metastasen in het hoofd/hals gebied.</p> <p>C <i>Roh, 2009; Waltonen, 2009<sup>22, 25</sup></i>  <i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>CT-onderzoek van thorax, abdomen en bekken bij patiënten met een botmetastase van</p>



	onbekende primaire origine is waardevol. C <i>lizuka, 2009</i> <sup>30</sup>
<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten met een metastase van een onbekend primair neuroendocrien carcinoom is een PET/CT met <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC of vergelijkbare tracer mogelijk nuttig in de diagnostiek naar een onbekende primaire tumor, hoewel de behandelconsequenties vanwege gevorderde ziekte beperkt lijken. C <i>Prasad, 2010</i> <sup>19</sup>

### Overige overwegingen

Een PET/CT met <sup>68</sup>Ga-Dota-taat tracer wordt in Nederland in slechts een centrum (NKI-AVL) aangeboden. In bijna alle centra is echter wel de <sup>111</sup>Indium-octreotide SPECT(/CT) beschikbaar, die iets minder gevoelig is.<sup>87</sup> Deze test geeft ook aan of de tumor kan reageren op systemische Lutetium-octreotaat therapie. Daarmee kan ook bij uitgebreide ziekte nog een goede palliatie of remissie bereikt worden.<sup>88</sup>

De diagnostische waarde van mammografie bij metastasen (anders dan axillair) blijkt uit de literatuur beperkt. Bij een positieve uitslag van de mammografie verandert echter wel het therapeutisch beleid. Dit kan mammografie rechtvaardigen als histologisch onderzoek mammacarcinoom niet uitsluit.

Voor halslymfkliermetastasen is het van belang om onderscheid te maken tussen metastase van een plaveiselcelcarcinoom en een adenocarcinoom, evenals de locatie in de hals. Bij een plaveiselcelcarcinoom in regio I, II en/of III van de hals (het bovenste 2/3 deel) is de kans groot dat de primaire tumor zich in het hoofd-hals gebied bevindt. Bij een metastase van een adenocarcinoom in regio IV en/of VB (de supraclaviculaire regio's) van de hals is een primaire tumor in het hoofd-hals gebied minder waarschijnlijk. Dan is de kans op een thoracale of abdominale primaire maligniteit groter.

### Aanbeveling (beeldvormend onderzoek)

Beeldvormend onderzoek dient te worden aangevraagd op geleide van de resultaten van pathologie onderzoek, op basis van klachten en symptomen en afhankelijk van de locatie van metastasen, zoals:

- Hoofd-hals metastase: FDG-PET/CT of MRI van het hoofd-halsgebied. Bij plaveiselcelcarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen bij metastasen in het onderste 1/3 deel van de hals. Bij adenocarcinomen wordt beeldvormend onderzoek van het hele lichaam aanbevolen onafhankelijk van de lokalisatie van de metastase.
- Axillaire metastase bij vrouwen: mammografie en zonodig MRI van de mammae.
- Lieslymfkliermetastase: overweeg FDG-PET/CT.
- Bij klinische verdenking op kiemceltumor: Echo testes.
- Overige lokalisaties: overweeg FDG-PET/CT. Overweeg mammografie.
- Bij klinische verdenking op een ovariumcarcinoom: echo onderbuik en eventueel CT.
- Bij een niet-kleincellige neuro-endocriene tumor: overweeg een Indium111-octreotide SPECT(/CT). Ook kan bij deze patiënten een <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC-PET(/CT) overwogen worden.

## 4.4. Endoscopisch onderzoek

### Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische opbrengst van bronchoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een mogelijk primair longcarcinoom?

Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek van het hoofd-hals gebied bij patiënten met halslymfkliermetastase(n)?

### Wetenschappelijke onderbouwing

**Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>**

#### Bronchoscopie

Uit patiëntenseries is gebleken dat bronchoscopie bij ongeveer 64% van de patiënten met voor longmetastasen verdachte afwijkingen een diagnose kan opleveren. Er is beperkt bewijs, uit één patiëntenserie, over de diagnostische opbrengst van video-assisted thoraxchirurgie (VATS). Hierbij werd in 100% van de gevallen adequaat weefsel gevonden om een diagnose te stellen. Deze beide schattingen komen voort uit patiëntenseries van geselecteerde patiënten met bewezen longmetastasen, en overschatten waarschijnlijk de diagnostische opbrengst van beide procedures in de praktijk.

Er waren weinig gegevens omtrent complicaties van VATS of bronchoscopisch onderzoek bij het verkrijgen van histologisch materiaal voor de diagnose van voor longmetastasen verdachte afwijkingen. Bewijs uit literatuurreviews suggereert dat beide procedures enig risico op complicaties met zich meedragen. De gerapporteerde gegevens over peri-operatieve mortaliteit bij diagnostische VATS bedragen bijvoorbeeld <1% en 0,1-0,2% bij bronchoscopie.

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Na deze literatuursearch en de literatuurselectie bleven 6 artikelen over, die full-tekst zijn beoordeeld. Hierbij vielen opnieuw artikelen af vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>19, 86, 89, 90</sup>

Hayashi et al. beschreven in 2010 de resultaten van een prospectief onderzoek waarin zij met behulp van 'narrow band imaging' de primaire tumor bij patiënten met een cervicale metastase van onbekende origine proberen op te sporen.<sup>75</sup> Bij deze patiënten kon met CT, MRI, faryngolaryngoscopie en standaard gastroscopie geen primaire tumor geïdentificeerd worden. In het onderzoek zijn 46 opeenvolgende patiënten geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 66 jaar (range 38-81); 38 patiënten waren man en 8 vrouw. Met narrow band imaging werden bij 25 patiënten 26 laesies gevonden. Bij 16 patiënten werden in totaal 16 laesies histologisch bevestigd; het betrof in alle gevallen plaveiselcelcarcinoom. De primaire tumor in het hoofd-halsgebied werd dus in 35% van de gevallen ontdekt door narrow band imaging. De rest van het artikel gaat over de behandeling van de primaire tumoren; dat is in dit hoofdstuk niet relevant en wordt dan ook verder niet besproken.

In 2010 verscheen het artikel van Sakai et al., waarin zij de resultaten van een vergelijkende studie publiceerden op het gebied van endoscopie.<sup>91</sup> In dit artikel werd de diagnostiek van 51 patiënten met halslymfkliermetastasen van een onbekende primaire tumor retrospectief geanalyseerd. Patiënten uit de periode 2000 tot 2009 werden hierbij geïnccludeerd. In de periode 2000-2005 werd diagnostiek verricht met een normale video-endoscoop met het hoofd in rechte positie. Sinds 2006 zijn ook andere methodes toegepast, namelijk 'hooded video endoscopie' en 'narrow band imaging'. Ook is endoscopie toegepast met het hoofd in andere posities, namelijk met geroteerd hoofd, met gebogen hoofd en met ingehouden adem. De nieuwe methoden zijn toegepast bij 21 patiënten en vergeleken met de gebruikelijke methode, die bij 30 patiënten is gebruikt. Met de oude methode werd bij 12 van de 30 patiënten een primaire tumor ontdekt, waarvan bij 9 patiënten in de hypofarynx; de detectierate met

deze methode was 40%. Met de nieuwe methode werd bij 15 van de 21 patiënten een primaire tumor ontdekt, waarvan bij 12 patiënten in de hypofarynx; de detectierate in deze groep was 71%. Er was een significant verschil in detectierate tussen beide groepen ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2$ -test). Deze studie is niet gecontroleerd opgezet. Het is waarschijnlijk dat er meer verschillen tussen de beide groepen zijn dan alleen de interventie die is toegepast, juist ook door het verschil in tijd van beide interventies. Bovendien is het aantal gevonden primaire tumoren in beide groepen klein. De resultaten van dit onderzoek moeten dan ook met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

### Conclusies

	<p>Bronchoscopie en video-assisted thoraxchirurgie kunnen nuttig zijn voor de identificatie van primaire tumoren bij patiënten met een longmetastase van een tumor van onbekende primaire origine.</p> <p><i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Endoscopisch onderzoek van de bovenste lucht- en voedselweg (faryngoscopie, laryngoscopie, oesofagoscopie cervicale deel) heeft een toegevoegde waarde bij de diagnostiek van onbekende primaire tumoren bij patiënten met halslymfkliermetastasen van onbekende primaire origine.</p> <p><i>B Sakai, 2010<sup>91</sup></i>  <i>C Hayashi, 2010<sup>75</sup></i></p>

### Overige overwegingen

Voor halslymfkliermetastasen is het van belang om onderscheid te maken tussen metastase van een plaveiselcelcarcinoom en een adenocarcinoom, evenals de locatie in de hals. Bij een plaveiselcelcarcinoom in regio I, II en/of III (het bovenste 2/3 deel) van de hals is de kans groot dat de primaire tumor zich in het hoofd-hals gebied bevindt. Bij een metastase van een adenocarcinoom in regio IV of VB (de supraclaviculaire regio's) van de hals is een primaire tumor in het hoofd-hals gebied minder waarschijnlijk. Dan is de kans op een thoracale of abdominale primaire maligniteit groter. Hier dient rekening mee gehouden te worden bij de beslissing om wel of geen endoscopisch onderzoek van de bovenste lucht- en voedselweg uit te voeren.

De combinatie van morfologie en immuunfenotypering geeft doorgaans maar niet altijd een betrouwbare voorspelling of een levermetastase van het colon afkomstig is. Gezien de relatief goede behandelbaarheid van colontumoren is het belangrijk om bij patiënten met een levermetastase middels coloscopie een primair coloncarcinoom uit te sluiten ook indien de immuunfenotypering hier geen aanleiding toe geeft.

Bij vrouwen met een lieslymfkliermetastase is colposcopie een weinig belastend onderzoek om een vaginacarcinoom uit te sluiten.

### Aanbeveling (endoscopisch onderzoek)

- Verdenking primair longcarcinoom: flexibele bronchoscopie met gerichte bipten, indien een laesie wordt aangetroffen.
- Hoofd-hals metastase: endoscopisch onderzoek van de bovenste lucht- en voedselweg (laryngoscopie, faryngoscopie en cervicale oesofagoscopie) met gerichte bipten, indien een laesie wordt aangetroffen. Indien er geen detecteerbare afwijking wordt aangetroffen kunnen er blinde bipten van de nasofarynx, hypofarynx of (oro)farynx worden genomen. NB: Wegens de kans op entmetastasen wordt een histologisch biopt van een halslymfklier (i.c. een open biopt of een dikke-naaldbiopt) afgeraden. Een biopt dient pas te worden uitgevoerd na twee niet-conclusieve cytologische puncties. Indien noodzakelijk heeft een lymfklierexcisiebiopt de voorkeur boven een incisiebiopt.
- Lieslymfkliermetastase: eventueel colposcopisch onderzoek voor het uitsluiten van een vaginacarcinoom.

- Coloscopie bij patiënten met een levermetastase, ook indien de immunfenotypering niet past bij een primair coloncarcinoom.

## 4.5. Exploratieve chirurgie

### Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische opbrengst van exploratieve chirurgische technieken zoals blinde biopten bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Na de literatuursearch en de literatuurselectie bleven 11 artikelen over, die full-tekst zijn beoordeeld. Hierbij vielen opnieuw artikelen af vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>25, 54, 76, 92-97</sup>

### Exploratieve chirurgie in het hoofd-hals gebied: tonsillectomie en biopten van de bovenste lucht-en voedselweg

In het artikel van Guntinas-Lichius et al. worden de resultaten van een retrospectieve studie naar de diagnostiek en behandeling van patiënten met een halslymfklier metastase van een onbekende primaire tumor gerapporteerd.<sup>46</sup> In dit onderzoek werden de dossiers van alle patiënten die met een onbekende primaire hoofd-halstumor die tussen 1987 en 2002 naar een universitaire kaakchirurgie afdeling werden verwezen, bestudeerd. In dit onderzoek werden 69 patiënten opgenomen. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 60 jaar (range 33-81); er waren 56 mannen en 13 vrouwen. De primaire tumor bevond zich in de palatinale tonsil (n=8, 35%), tongbasis (n=6, 26%), long (n=4, 17%), nasofarynx (n=2, 9%) en oesofagus, parotis, huid, supraglottische larynx en tong (n=1, 4%, ieder). De resultaten van diverse diagnostische tests als ook resultaten van behandeling staan in dit artikel beschreven. Daarbij valt op, dat patiënten die een diagnostische bilaterale tonsillectomie ondergingen, een significant betere 5-jaars overleving hadden. Het betrof evenwel een univariate analyse. Deze review beperkt zich echter tot de resultaten op het gebied van exploratieve chirurgie (die slechts beperkt beschreven zijn). Bij 40 patiënten werd een bilaterale tonsillectomie uitgevoerd. Hierbij werd een sensitiviteit van 25% en een specificiteit van 100% gevonden. Eveneens bij 40 patiënten werd een biopt van de nasofarynx gedaan. Hierbij werd een sensitiviteit van 9% en een specificiteit van 100% gerapporteerd. Bij 30 patiënten werd een biopt van de tongbasis gedaan, waarbij geen extra primaire tumoren werden gevonden, wat betekent dat de gevonden sensitiviteit 0% bedraagt. De keuze voor bepaalde diagnostische tests bij bepaalde patiënten is in dit artikel niet verantwoord. Dat maakt selectie van patiënten voor bepaalde diagnostische tests op basis van vooronderstellingen waarschijnlijk. Ook is er een opmerking te maken over de gevonden resultaten. De specificiteit is bij alle drie genoemde diagnostische tests '100%', terwijl een adequate gouden standaard ontbreekt.

In het artikel van Waltonen uit 2009 is retrospectief gekeken naar een vergelijking van tonsilbipt met tonsillectomie bij patiënten met een onbekende primaire tumor.<sup>98</sup> In dit onderzoek werden 122 patiënten geïnccludeerd met een gemetastaseerd carcinoom in het hoofd-halsgebied zonder dat bij lichamelijk en beeldvormend onderzoek en panendoscopie een primaire tumor was gevonden. De mediane leeftijd van deze patiënten was 56 jaar (range 31-86), er waren 90 mannen en 32 vrouwen. De gevonden metastasen waren in 92% van de gevallen plaveiselcelcarcinoom. De rest was een slecht gedifferentieerd carcinoom. Bij alle patiënten werden bilaterale biopten van de tongbasis, hypofarynx en nasofarynx genomen. Bij 95 patiënten werden bilaterale biopten van de tonsillen verricht en bij 27 patiënten werd een tonsillectomie uitgevoerd (16 unilateraal, 11 bilateraal). De voorkeur van de arts bepaalde de keuze voor één van beide tonsilinterventies. In totaal werden 22 primaire tumoren gevonden door middel van biopt of tonsillectomie, 11 in beide groepen (11,6% bij biopt versus 40,7% bij tonsillectomie,  $p = 0,013$ ). De opbrengst van de identificatie van occulte tonsillaire tumoren was bij tonsillectomie significant hoger dan bij tonsilbiopten (29,6% versus 3,2%,  $p < 0,0002$ ). Vanwege het retrospectieve karakter van deze studie moet met mogelijk selectieve resultaten rekening worden

gehouden, vooral vanwege de invloed van de voorkeur van de arts op de keuze van de interventie (bijvoorbeeld biopt bij conditioneel slechtere patiënten).

Uit extra in 2<sup>e</sup> instantie niet-systematisch literatuuronderzoek dat voor deze richtlijn werd verricht, kwamen een aantal bevindingen naar voren: Roh verrichtte een prospectief onderzoek naar de effectiviteit van de FDG-PET/CT in de periode 2004-2007 bij 44 patiënten met halskliermetastasen van onbekende primaire tumoren, waarvan 33 met plaveiselcelcarcinoom, 3 met ongedifferentieerd carcinoom en 1 met anaplastisch carcinoom.<sup>22</sup> Zij deden geleide biopten op basis van beeldvorming en kliniek tijdens scopie. Bij 16 patiënten (36%) werd een occulte primaire tumor gevonden, waarvan 9 (56%) in de tonsilnis, 2 (13%) in the nasofarynx, 2 (13%) in de tongbasis en 1 (6%) in resp. de hypofarynx, mondholte en schildklier. De bij FDG-PET/CT enige fout-negatieve bevinding bevond zich in de tonsilnis. Cianchetti et al. verrichtten een review en deden een retrospectieve analyse over de periode 1983-2008 waarin allerlei diagnostiek in wisselende volgorde werd toegepast.<sup>85</sup> Daarin zitten vermoedelijk ook al de patiënten die werden geanalyseerd in de studie van Mendenhall in 2001. Zij vonden 126 (53%) occulte primaires bij 236 patiënten. De meest voorkomende primaire locaties waren de tonsilnis (n=59, 45%) en de tongbasis (n=58, 44%). Of blinde biopten zijn genomen is niet duidelijk. Zij adviseren 'gerichte biopten te nemen' van 'gebieden die verdacht zijn' zonder dit nader te specificeren. Waltonen et al. deden een retrospectieve analyse over de periode 1997-2007.<sup>25</sup> Zij vonden 84 (46%) occulte primaire tumoren bij 183 patiënten. De meest voorkomende primaire locaties waren de tonsilnis (n=34, 41%) en de tongbasis (n=28, 33%); daarnaast de orofarynx bij 6 (7%), de hypofarynx bij 11 (13%), de nasofarynx bij 4 (5%). Alle occulte primaire tumoren werden ontdekt na gerichte biopten op basis van beeldvorming en inspectie. Zij adviseren derhalve alleen gerichte biopten uit te voeren en vinden tonsillectomie optioneel. Haas ontdekte in een retrospectieve studie over de periode 1981-2000 bij 57 patiënten 19 (33%) occulte primaire tumoren, waarvan 14 (74%) in de tonsilnis en 5 (26%) in de nasofarynx.<sup>48</sup> Rusthoven toonde aan dat de FDG-PETscan een lage sensitiviteit voor tongbasismaligniteiten en een lage specificiteit voor tonsillaire tumoren heeft.<sup>99</sup> Er zijn enkele studies waaruit het optreden van bilaterale of contralaterale tonsilcarcinomen bij een halskliermeatstase van een onbekende primaire kan worden afgeleid: Koch vond 16 kleine tonsilcarcinomen in een groep van 41 patiënten met een halskliermeatstase van een onbekende primaire tumor.<sup>100</sup> Daarvan waren er 2 (5%) met bilaterale synchrone primaire tonsilcarcinomen en 2 (5%) met een contralateraal tonsilcarcinoom. Kothari identificeerde uit een groep van 24 patiënten met een onbekende primaire zelfs 5 (21%) patiënten met synchrone (bilaterale) tonsilcarcinomen.<sup>54</sup> Geen van deze patiënten had een duidelijk identificeerbare primaire tumor in de tonsil bij klinische inspectie of op MRI. Bovendien was de PET/CT-scan suggestief voor iets verhoogde activiteit in alleen de ipsilaterale tonsil bij slechts 3 patiënten. Waltonen identificeerde slechts 1 (1%) bilateraal tonsilcarcinoom en 1 (1%) tonsilcarcinoom met bilaterale metastasen bij 84 geïdentificeerde primaire tumoren uit een groep van 183 patiënten met halskliermetastasen.<sup>25</sup>

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat bilaterale tonsillectomie en biopten van de nasofarynx nuttig zijn bij patiënten met een halslymfklier metastase van een onbekende primaire tumor. De diagnostische waarde van blinde tongbasisbiopten lijkt beperkt.</p> <p>B Waltonen, 2009<sup>25</sup> C Guntinas-Lichius, 2006<sup>46</sup></p>
-----------------	--

### Overige overwegingen

Het voordeel van exploratieve chirurgie is de mogelijke detectie van de primaire tumor, op basis waarvan gerichtere therapie kan worden ingezet. Het nadeel van exploratieve chirurgie is dat het een invasieve ingreep betreft, met risico's voor de patiënt.

Op basis van bovenstaande literatuur blijkt, dat er geen gefundeerd wetenschappelijk bewijs bestaat voor een optimale exploratieve strategie naar een occulte primaire tumor in de mucosa van de bovenste lucht- en voedselweg. Er zijn wel voldoende argumenten om te adviseren dat:

- gerichte biopten moeten worden genomen van bij beeldvorming suspecte gebieden;
- een tonsilbipt inferieur is aan een tonsillectomie;
- wegens de lastige beeldvorming van de Ring van Waldeyer tenminste een ipsilaterale tonsillectomie moet worden verricht en ongerichte ('blinde') biopten van tongbasis en nasofarynx kunnen worden overwogen.

Vanwege het ontbreken van goed gerichte prospectieve studies, alsmede een grote variatie in aantal en volgorde van willekeurige diagnostische interventies bij retrospectieve studies, valt uit de beschikbare literatuur niet te op te maken:

- of bilaterale tonsillectomie beter is dan een unilaterale en;
- of het gezien de beschikbare moderne beeldvorming nog steeds zinvol is ongerichte (d.w.z. 'blinde', niet door beeldvorming gestuurde) biopten te nemen; en zo ja, van welke mucosale locaties.

Uit genoemde studies blijkt dat kleine tonsilcarinomen soms (1-21%) bilateraal voorkomen en soms (1-5%) naar contralateraal metastaseren. Bij aanwezigheid van indentificeerbaar (rest)tonsillair weefsel zou het verrichten van een bilaterale tonsillectomie daarom de voorkeur hebben.

Met betrekking tot de tonsillectomie geldt voorts dat:

- De FDG-PETscan een lage specificiteit voor tonsillaire tumoren kent;<sup>99</sup>
- Een bilaterale diagnostische tonsillectomie mogelijk een betere 5-jaars overleving geeft;<sup>46</sup>
- Een diagnostische tonsillectomie aan de andere zijde dan de halslymfklier metastase slechts geringe extra morbiditeit veroorzaakt.

De aanbeveling voor het uitsluiten van een ovarium-/tubacarcinoom is gebaseerd op goed gebruik in de klinische praktijk.<sup>101, 102</sup>

#### **Aanbeveling (exploratieve chirurgie)**

Bij een halslymfkliermetastase met plaveiselcelcarcinoom: Verrichten van, op basis van beeldvorming gestuurde, gerichte biopten. Verrichten van een bilaterale tonsillectomie bij aanwezigheid van identificeerbaar (rest)tonsillair weefsel. Het nemen van 'blinde' biopten van overige locaties zoals tongbasis of nasofarynx kan worden overwogen. Wegens de kans op entmetastasen wordt een histologisch biopt van de halslymfklier (i.c. een open biopt of een dikke-naaldbipt) afgeraden. Een biopt dient pas te worden uitgevoerd na twee niet-conclusieve cytologische puncties. Indien noodzakelijk heeft een lymfklierexcisiebipt de voorkeur boven een incisiebipt.

Bij vrouwen met een lieslymfkliermetastase: Diagnostische laparoscopie om een ovarium-/tubacarcinoom uit te sluiten indien geen ovarium- of tubacarcinoom aantoonbaar is bij lichamelijk en beeldvormend onderzoek.

## 4.6. Serumbepalingen

### Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische opbrengst van serumbepalingen bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

Er is relatief weinig bewijs over het nut van serumtumormarkers bij de bepaling van de primaire tumorlokalisatie bij patiënten met een metastase van onbekende origine.

Er zijn wel aanwijzingen dat verhoogde serumwaarden van AFP en PSA een relatief hoge specificiteit hebben voor respectievelijk gemetastaseerde lever-/kiemceltumoren en prostaatacarinomen. Hieruit blijkt dat het meten van AFP en PSA nuttig kan zijn voor de diagnose van deze tumoren bij patiënten die zich presenteren met een gemetastaseerd carcinoom van onbekende origine.

Een kleine studie rapporteerde bij verhoogde  $\beta$ -hCG een matige sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van gemetastaseerde kiemceltumoren. Slechts drie patiënten in deze studie hadden een bevestigde kiemceltumor.

Verhoogde serumwaarden van CEA en CA19-9 hebben een lage specificiteit voor de detectie van gemetastaseerde colon-, respectievelijk ovariumcarinomen. Dit suggereert dat deze markers niet bruikbaar zijn bij het diagnosticeren van een primaire tumor.

Een studie van tien patiënten, suggereert dat normale CA-125 serumwaarden de diagnose gemetastaseerd ovariumcarcinoom kan uitsluiten. De lage specificiteit van verhoogde CA-125 serumwaarden in deze studie suggereert dat CA-125 niet nuttig is bij het vaststellen van een ovariumcarcinoom.

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Na deze literatuursearch en de literatuurselectie bleven 11 artikelen over, die full-tekst zijn beoordeeld. Hierbij vielen opnieuw artikelen af vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>9, 13, 17, 34, 71, 90, 103-105</sup>

In 2009 verscheen het artikel van Iizuka et al., waarin zij keken naar de diagnostische waarde van laboratoriumonderzoek, CT-onderzoek en biopsie bij patiënten met een spinale metastase van een onbekende primaire tumor.<sup>30</sup> In dit retrospectieve onderzoek werd bij 43 opeenvolgende patiënten bekeken of zij voldeden aan de inclusiecriteria: laboratoriumonderzoek (M-proteïne en tumormarkers CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, SCC, NSE, AFP, PIVKA-II, TPA, IAP, thyroglobuline en sIL-2R (en PSA bij mannen)), CT-onderzoek van de thorax, abdomen en bekken, en CT-geleide biopsie van de spinale laesie. Dat bleek bij 27 patiënten het geval. Het is niet bekend in welke setting het onderzoek gedaan is (bijv. universitair, perifeer). De gemiddelde leeftijd van de patiënten (17 mannen en 10 vrouwen) was 62,5 jaar (range 30-78 jaar). Uiteindelijk werd bij 26 patiënten de primaire tumor vastgesteld. Bij 7 patiënten werd een myeloom vastgesteld; M-proteïne was positief in al deze patiënten en negatief in alle andere patiënten. Tumormarkerlevels waren verhoogd bij 16 van de 17 patiënten met een solide tumor en bij alle drie patiënten met een lymfoom. Bij myeloom (M-proteïne), lymfoom (sIL-2R) en prostaatacarcinoom (PSA) werd een tumormarker gevonden met een hoge sensitiviteit en specificiteit. Bij patiënten met een longcarcinoom werd geen marker gevonden met dergelijke diagnostische power. Van de 27 patiënten kon bij 11 patiënten op basis van CT-onderzoek een diagnose gesteld worden. Het biopsie leidde bij 22 van de 27 patiënten (81,5%) tot een histologische bevestiging van de diagnose. Bij 12 patiënten leidden de histologische bevindingen tot een definitieve klinische diagnose. De auteurs concluderen dat een laboratoriumanalyse, gelimiteerd tot enkele specifieke tumormarkers en proteïne elektroforese zinvol is om tot een diagnose te komen. Voor solide tumoren is volgens de auteurs CT-onderzoek nuttig. De studie betreft een tamelijk nette retrospectieve analyse, al had wat



meer informatie gegeven kunnen worden over de setting van het onderzoek. Dat het onderzoek met maar 27 patiënten en in een enkel centrum (er staat niet beschreven dat het om een multicenter studie gaat) is uitgevoerd, maakt de betrouwbaarheid van de resultaten wat beperkt.

### Conclusie

	<p>Het bepalen van serum-AFP, <math>\beta</math>-hCG, PSA en CA-125 is richtinggevend voor het uitsluiten of aantonen van respectievelijk de diagnoses lever-/kiemceltumoren, prostaatcarcinoom en ovariumcarcinoom. CEA en CA19-9 lijken niet nuttig.</p> <p><i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i></p>
--	---

### Overige overwegingen

Serologische tumormarkers kunnen weinig toevoegen aan het identificeren van de primaire tumor, omdat de specificiteit van deze markers beperkt is, maar kunnen wezenlijk bijdragen aan een eerste classificatie en aan het vervolgen van behandeling.

Bij de interpretatie van de serologische markers dient rekening gehouden te worden met fout-positief verhoogde waarden bij nierinsufficiëntie.

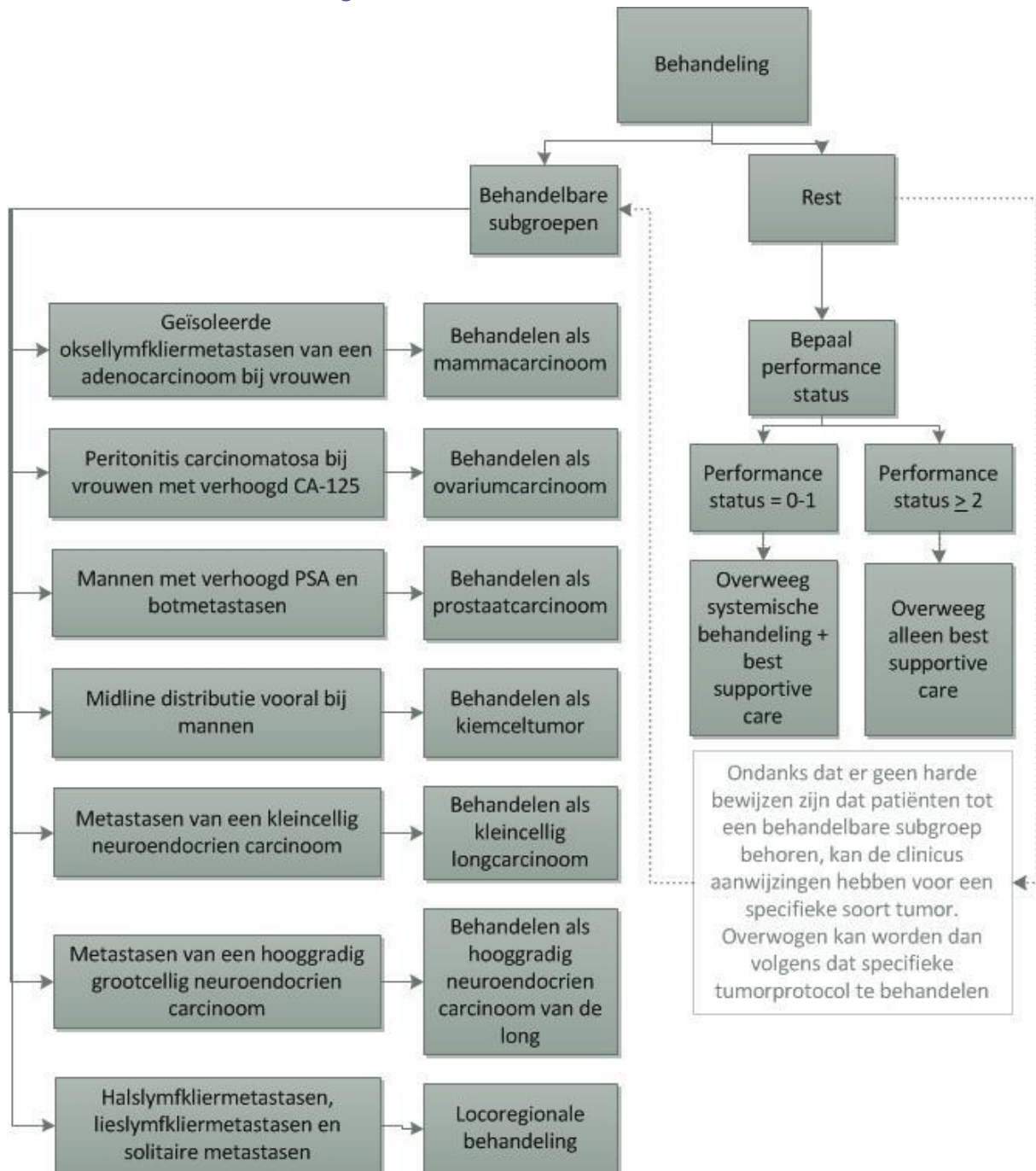
### Aanbeveling(serumbepalingen)

Serologische bepalingen van tumormarkers zijn niet specifiek genoeg voor het identificeren van een eventuele primaire tumor, maar zijn, indien verhoogd, een waardevol hulpmiddel bij het bepalen van de therapierespons bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor.

Echter, voor het identificeren van patiënten die behoren tot een van de behandelbare subgroepen wordt aanbevolen PSA serologie te verrichten bij mannen, CA125 bij vrouwen met peritoneale maligniteit en/of ascites, en AFP en  $\beta$ -hCG bij verdenking op kiemceltumoren (midline presentatie van metastasen), als onderdeel van de diagnostische strategie.

## 5. Prognose en behandeling

### 5.1. Flowchart behandeling



## 5.2. Behandeling van patiënten behorend tot behandelbare subgroepen

Van een deel van de behandelbare entiteiten is een multidisciplinaire richtlijn voorhanden. Aanbevolen wordt deze entiteiten volgens de betreffende richtlijnen te behandelen (zie onderstaande tabel).

**Tabel 4. Behandelbare subgroepen en bijbehorende richtlijnen**

Subgroep	Behandeling
Geïsoleerde oksellymfkliermetastasen van een adenocarcinoom bij vrouwen	Als mammacarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Peritonitis carcinomatosa bij vrouwen met verhoogd CA-125	Als ovariumcarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Mannen met verhoogd PSA en botmetastasen	Als prostaatacarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Midline distributie van metastasen, vooral bij mannen	Als kiemceltumor ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Metastasen van een kleincellig (neuroendocrien) carcinoom	Behandelen als kleincellig longcarcinoom ( <a href="#">zie richtlijn</a> )
Metastasen van een hooggradig grootcellig neuroendocrien carcinoom	Behandelen als hooggradig grootcellig neuro-endocrien carcinoom van de long ( <a href="#">zie richtlijn</a> )

Voor onderstaande behandelbare subgroepen zijn geen richtlijnen voorhanden.

**Tabel 5. Behandelbare subgroepen zonder richtlijn**

Subgroep
Halslymfkliermetastasen van vooral plaveiselcelcarcinoom
Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies van met name plaveiselcelcarcinoom
Overige solitaire metastasen

Voor deze entiteiten zijn daarom aanbevelingen gebaseerd uitgaande van de volgende vraag.

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van locoregionale behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### Vertaling '[Short Summary](#)' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

#### Postoperatieve behandeling van halslymfkliermetastasen van plaveiselcelcarcinoom van onbekende origine

Er waren weinig studies die geschikt waren om de effectiviteit van postoperatieve behandeling te evalueren. Het bewijs was beperkt tot observationele studies, met weinig data over patiënten die alleen chirurgisch waren behandeld. Case series suggereren dat de vijfjaars postoperatieve overleving ligt tussen 22% en 60% voor patiënten die adjuvante radiotherapie hebben gehad. In twee kleine patiëntenseries waarin patiënten alleen chirurgisch werden behandeld, varieerde de vijfjaarsoverleving van 65% tot 66%. Chirurgie met adjuvante chemoradiotherapie gaf 5-jaarsoverleving van 75%-89%.

Aan de behandeling gerelateerde comorbiditeit, inclusief mucositis en xerostomie, kwam veel voor na radiotherapie. Er was geen duidelijkheid over behandelingstoxiciteit bij patiënten zonder adjuvante therapie, maar het is aannemelijk dat deze groep patiënten enige morbiditeit bespaard is gebleven.

#### Lieslymfkliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom van onbekende primaire origine

Er was weinig relevante literatuur over patiënten met een gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van onbekende origine, die zich presenteren met lieslymfadenopathie. Een aantal patiënten met inguinale lymfkliermetastasen van onbekende origine ondergingen chirurgie met curatieve intentie. Een gemiddelde overleving van 7,7 jaar werd hierbij gerapporteerd. Het was echter niet duidelijk of minder behandeling net zo effectief zou zijn geweest. Er was een relatief hoog aandeel van geïsoleerde lymfkliermetastasen bij patiënten die chirurgisch werden behandeld (8/9 patiënten in twee patiëntenseries (89%)).

Er was één studie met gegevens over complicaties. Lymfklierdissectie was geassocieerd met lymfoedeem. Ernstige acute toxiciteit werd gezien bij 6% van de patiënten die met radiotherapie werden behandeld. 31% van de vrouwen ouder dan 50 jaar die radiotherapeutisch werden behandeld kregen een heupfractuur in het bestraalde gebied. Er was geen aan de behandeling gerelateerde mortaliteit.

#### **Geïsoleerde levermetastasen van onbekende primaire origine**

Er was schaars bewijs over lokale therapie bij geïsoleerde levermetastasen van een onbekende primaire tumor. Minder dan 10% van de patiënten met een onbekende primaire tumor en levermetastasen onderging chirurgie.

Het was onduidelijk welk effect lokale therapie voor geïsoleerde levermetastasen heeft op uitkomsten. Uit retrospectieve series blijkt duidelijk dat patiënten die chirurgisch werden behandeld voor levermetastasen van onbekende primaire origine een betere overleving hadden dan patiënten die niet werden geopereerd. De mediane overleving was 30 maanden voor patiënten die chirurgisch werden behandeld, vergeleken met 4-10 maanden voor patiënten met een onbekende primaire tumor en levermetastasen in het algemeen. Echter, patiënten die werden geselecteerd voor chirurgie hadden waarschijnlijk preoperatief een betere prognose dan patiënten die niet voor chirurgie in aanmerking kwamen.

#### **Geïsoleerde bot-, long- of huidmetastasen van onbekende primaire origine**

Er was geen direct bewijs over radicale lokale behandeling van geïsoleerde bot-, long- of huidmetastasen bij een onbekende primaire tumor.

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven 22 artikelen over die full-tekst zijn beoordeeld. Een aantal artikelen viel vervolgens af omdat deze binnen de inclusiecriteria van de NICE evidence review vielen.<sup>80, 81, 104, 106-118</sup> Additioneel werd een aantal artikelen geëxcludeerd vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>16, 28, 119, 120</sup>

#### **Halslymfkliermetastasen**

In het artikel van Ligey et al. wordt de behandeling van 95 patiënten met halslymfklier metastasen van een onbekende primaire tumor beschreven.<sup>121</sup> In dit onderzoek werden patiënten met plaveiselcelcarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom geïncludeerd met unilaterale halslymfkliermetastasen zonder afstandsmetastasen en zonder huid- of hoofd-halskanker in de voorgeschiedenis. De mediane leeftijd van de patiënten was 59 jaar (range 38-80 jaar); 88% was man. Van alle patiënten had 54% performance status 0, 39% performance status 1 en de rest performance status 2. De mediane lymfkliergrootte was 35 mm (range 3-80 mm). Bij 83% van de patiënten werd een halsklierdissectie uitgevoerd. Radiotherapie werd bij 57% van de patiënten alleen ipsilateraal toegepast, bij 37% werden de halslymfklieren bilateraal alsook de mucosa van de faryngeale as bestraald. Van alle patiënten kreeg 80% radiotherapie met 2D-techniek, 10% met 3D-CRT en 10% met IMRT. Chemotherapie werd gegeven aan 45% van de patiënten. De mediane follow-up bedroeg 3,3 jaar (range 6 maanden – 12 jaar). De mediane tijd tot lokale recidivering was 13 maanden (range 2 – 104 maanden). Een lokaal recidief werd gevonden bij 29 patiënten (30%). Op basis van de gevonden resultaten werd een prognostisch model ontwikkeld om de kans op lokale recidivering na behandeling met radiotherapie te kunnen voorspellen. Na univariate en multivariate analyse bleek er

slechts één prognostische onderscheidende factor te zijn: het gebruik van een tweedimensionale techniek (versus 3D-CRT of IMRT) gaf een 6,6 maal hogere kans op lokale recidivering (95% BI: 1,3 – 32,2). De mediane overlevingsduur was 2,7 jaar (range 22 dagen – 12 jaar). De vijfjaars totale overleving was 24% (95% BI: 16 - 34). Significante prognostische voorspellers voor mortaliteit waren een performance status van 2 (RR = 3,4; 95% BI: 1,3 – 8,8) en het gebruik van een 2-D techniek (RR = 3,3; 95% BI: 1,1 – 9,8). De keuze voor de verschillende behandelingen is niet verantwoord en lijkt afhankelijk van de status van de patiënt.

Sinds de Franse studie van Ligej et al. zijn recent nog 5 Amerikaanse retrospectieve studies van zeer heterogeen behandelde patiëntengroepen verschenen.<sup>122-126</sup> Deze studies zijn heterogeen, zowel m.b.t. chirurgie (complete halsklierdissectie, alleen klierbiopsie of niets), als m.b.t. radiotherapie (uni/bilateraal, pre/postoperatief en verschillende mucosavelden), als m.b.t. chemotherapie (inductief en/of simultaan). De overleving in deze studies was beter dan die van Ligej et al. en bedroeg in totaal 52-89% respectievelijk ziektevrij 81-88%. Daarbij werd geheel,<sup>123-125</sup> of deels,<sup>122, 126</sup> de IMRT-techniek toegepast. Recent is een meta-analyse verschenen en een uitgebreide review met bijdrage van vele centra.<sup>127, 128</sup> Uit deze studies wordt geconcludeerd:

- Uni- of bilaterale electieve bestraling van de oro-nasofarynx kan de lokale controle in individuele gevallen (afwegende factoren zoals stadium) mogelijk verhogen.<sup>122-126, 128</sup> Door larynx en hypofarynx buiten het bestralingsveld te laten, lijkt survival niet te verslechteren;<sup>126</sup>
- Met betrekking tot electieve RT is er met 3D-conformatie therapie en IMRT een toegenomen therapeutische ratio tov 2D-radiotherapie.<sup>128</sup>
- Toevoeging van chemotherapie verbetert survival niet, maar geeft wel fors hogere toxiciteit in de vorm van oesofagus-stenose, tot zelfs 46%;<sup>122, 124, 126</sup>
- Of HPV-positieve metastasen van onbekende primaire tumoren ook meer radiosensitief zijn voor radiotherapie t.o.v. HPV-negatieve metastasen, is nog niet aangetoond.<sup>128</sup>
- De overleving wordt bepaald door het N-stadium. Bij clustering van studies en alle stadia wordt geen significant verschil in 5-jaars overleving gezien tussen behandeling met (chemo)radiotherapie alleen, versus patiënten die ook een halsklierdissectie hebben ondergaan.<sup>127</sup>

## Conclusies

	Er is beperkt bewijs voor de effectiviteit van de uitgebreidheid van postoperatieve radiotherapie van halslymfkliermetastasen van een onbekende primaire tumor. Radiotherapie in het hoofd-halsgebied lijkt gepaard te gaan met een forse daaraan gerelateerde morbiditeit.  <i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i>
--	--

<b>Niveau 3</b>	Het gebruik van 3D-CRT of IMRT radiotherapie bij patiënten met een halslymfkliermetastase van onbekende primaire origine lijkt effectiever dan toepassing van 2D-techniek. De gerapporteerde toxiciteit na IMRT is substantieel lager dan na 2D-radiotherapie.  <i>B Ligej, 2009<sup>121</sup>; Frank, 2010<sup>123</sup></i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Chirurgische behandeling van halslymfkliermetastasen van onbekende primaire origine kan leiden tot curatie, waarbij de vijfjaarsoverleving varieert van 24 tot 66%.  <i>B Ligej, 2009<sup>121</sup></i>  <i>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	De overleving van halslymfkliermetastasen van onbekende primaire origine wordt
-----------------	--

	<p>bepaald door de N-status en mogelijk ook kapseldoorbraak. De optimale behandeling is nog controversieel. Een combinatie van therapie-modaliteiten voor de hals lijkt de overleving niet te beïnvloeden.</p> <p><i>B Balaker, 2012<sup>127</sup></i></p>
--	--

### Overige overwegingen

De keuze voor een vorm van lokale en/of regionale behandeling is afhankelijk van de intentie van die behandeling: curatief dan wel palliatief. Aan patiënten bij wie curatie mogelijk is, op basis van patiëntkenmerken (bijvoorbeeld leeftijd en performance status), tumorkenmerken (bijvoorbeeld uitbreiding en histologische kenmerken) en voorkeur van de patiënt, kan een meer radicale behandeling worden aangeboden.

Bij patiënten met halslymfkliermetastasen zonder bekende primaire tumor is geen goed vergelijkend onderzoek verricht waarin de waarde van postoperatieve bestraling is aangetoond of waarin radiotherapie vergeleken is met chirurgie alleen. Hetzelfde geldt voor de waarde van salvage chirurgie na (chemo)irradiatie. Eveneens ontbreken studies naar de effectiviteit en morbiditeit van uitgebreidere radiotherapieschema's (bilaterale irradiatie, inclusief de farynxmucosa). Daarmee blijft de indicatie en het doelvolumen van profylactische (postoperatieve) bestraling in het hoofd-hals gebied controversieel. Gezien bovenstaande wordt geadviseerd bij de keuze voor primaire radiotherapie of primaire chirurgie met eventuele postoperatieve irradiatie van de hals, de richtlijnen voor behandeling van de hals bij (bekend) primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied te volgen. Op basis van beschikbare studies wordt algemeen aangenomen, dat electieve radiotherapie van de nasofaryngeale as waarin zich mogelijk een primaire tumor bevindt, de kans op mucosaal recidief substantieel vermindert.<sup>122-126</sup> Momenteel kan deze electieve bestraling worden geïndividualiseerd op basis van virale diagnostiek. Bij een HPV positieve tumor kan worden overwogen alleen de orofarynx en bij een EBV positieve tumor alleen de nasofarynx electief mee te bestralen. De in de NICE evidence review genoemde comorbiditeit van radiotherapie (mucositis en xerostomie) is tegenwoordig beperkter,<sup>2</sup> aangezien IMRT nu standaard is. Dat geldt met name voor het optreden van xerostomie.

### Aanbeveling (behandeling van entiteiten waarvoor geen richtlijn bestaat)

#### Lymfkliermetastase in het hoofd/hals gebied

Voor een pN1 of cN1 zonder (radiologische aanwijzing voor) extranodale groei kan men monotherapie d.w.z. een vorm van halsklierdissectie ofwel primaire radiotherapie overwegen. Bij extranodale groei en stadia N2-N3 is combinatietherapie gerechtvaardigd. Chirurgische behandeling met een curatieve intentie, een (gemodificeerd) radicale halsklierdissectie met meenemen van level I t/m V, is de behandeling van eerste keuze bij stadia N2-N3. Primaire radiotherapie kan een alternatief zijn voor chirurgie, volgens de aanbevelingen voor de behandeling van lymfkliermetastasen in de richtlijn mondholte- en orofarynxcarcinoom.

Op basis van het aantal lymfkliermetastasen, de grootte van de klier, de aanwezigheid van kapseldoorbraak en de mate van radicaliteit, is adjuvante radiotherapie van de ipsilaterale en eventueel de contralaterale hals geïndiceerd, conform de richtlijnen voor het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Controverse bestaat er over de waarde van chemoirradiatie en electieve irradiatie van de faryngelae mucosa. Weliswaar is bij behandeling van het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, de waarde van adjuvante chemoirradiatie bij extranodale groei bewezen, maar in de beschikbare studies over onbekende primairen geeft toevoeging van platinumverbindingen wel toename van toxiciteit doch geen verbetering van regionale controle en/of survival.<sup>122, 124, 126</sup> Daarmee ontbreekt consensus over een aanbeveling de bestaande richtlijnen te volgen voor het primair plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Op basis van HPV- of EBV-positiviteit van de tumor kan worden overwogen de orofarynx respectievelijk de nasofarynx electief mee te bestralen. Gezien de sensitiviteit van HPV-positieve tumoren kan in dat geval ook overwogen worden de hals middels primaire radiotherapie te behandelen. Bij EBV- en HPV-negatieve tumoren kan op indicatie electieve irradiatie van de uni- of bilaterale faryngeale mucosa worden overwogen.

**Geïsoleerde lymfkliermetastasen in de lies**

Primair chirurgische behandeling met een curatieve intentie wordt aanbevolen. Radiotherapie kan worden overwogen.

**Overige solitaire metastasen**

Bij solitaire orgaanmetastasen kan lokale behandeling worden overwogen. Met chirurgie en/of radiotherapie kan vaak langdurige respons verkregen worden. Bij solitaire botmetastasen wordt in het algemeen primaire radiotherapie aanbevolen. Chirurgie kan in zeldzame gevallen een alternatief zijn. Bij bedreiging van vitale structuren (zoals myelum) dient chirurgie eerst overwogen te worden.

**Symptoombehandeling**

Voor symptomatische metastasen kan lokale behandeling (o.a. chirurgie, radiotherapie, radiofrequente ablatie, embolisatie, stents) worden overwogen als onderdeel van de palliatieve behandeling.

### 5.3. Prognose van patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep

#### Uitgangsvragen

Welke prognostische factoren geven een indicatie van een zeer slechte of juist relatief gunstige prognose?

Zijn er factoren bekend die een indicatie geven van de respons op systemische therapie bij patiënten met een metastase van onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>

Er is bewijs dat een aantal factoren geassocieerd is met de respons op chemotherapie en de totale overleving bij mensen met een onbekende primaire tumor.

Terwijl veel prognostische factoren belangrijk bleken bij univariate analyse, bleven er maar weinig factoren over na multivariate analyse. Onafhankelijke negatieve prognostische factoren zijn: de aanwezigheid van levermetastasen, laag serum albumine en verhoogd serum lactaat dehydrogenase. De enige gunstige prognostische factor die consequent in onderzoeken wordt gerapporteerd is een goede performance status.

Verschillende auteurs hebben eenvoudige modellen ontwikkeld waarin mensen met een onbekende primaire tumor aan de hand van een aantal factoren worden ingedeeld in laagrisico en hoogrisico groepen. Deze risicogroepen hebben statistisch significante verschillen in totale overleving, maar de klinische relevantie is onduidelijk: er zijn geen studies die evalueren of deze prognostische modellen behandelingsbeslissingen beïnvloeden. Er is inconsistentie in de factoren die in de prognostische modellen zijn gebruikt, wat suggereert dat er verschillen zijn in de onderzochte populaties waarin de prognostische modellen ontwikkeld zijn.

Er zijn geen goede prognostische modellen voorhanden om de absolute overlevingskans van een bepaalde patiënt met een onbekende primaire tumor te schatten.

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven 39 artikelen over die full-tekst zijn beoordeeld. Een aantal artikelen viel vervolgens af omdat deze binnen de inclusiecriteria van de NICE evidence review vielen.<sup>52, 57, 84, 96, 103, 104, 109, 129-139</sup> Additioneel werd een aantal artikelen geëxcludeerd vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>17, 33, 79, 119, 140-152</sup>

Ferté et al. evalueerden in een retrospectief onderzoek de waarde van 3 scoringssystemen om de prognose van patiënten met een onbekende primaire tumor te kunnen schatten.<sup>8</sup> Hiertoe werden de dossiers van 430 opeenvolgende patiënten met een onbekende primaire tumor geëvalueerd. De mediane leeftijd van deze patiënten was 60 jaar (range 22-93 jaar); 69% was man. De mediane overlevingsduur na diagnose was 189 dagen (range 1-4801 dagen). In het onderzoek zijn 3 scoringssystemen (van der Gaast, Culine, Seve) geëvalueerd. In deze analyse konden respectievelijk 350, 401 en 259 patiënten worden geïncludeerd. Uit een univariate analyse is geconcludeerd dat met deze scoringssystemen groepen patiënten met een goede prognose en patiënten met een slechte prognose kunnen worden onderscheiden. Individuele voorspellingen van de levensverwachting zijn echter met deze modellen niet te maken; de positief en negatief voorspellende waarden van de patiënten met een overleving van minder dan 90 dagen en van patiënten met een overleving van meer dan 180 dagen (dit zijn de extremen in het model) overlappen. De studies van van der Gaast, Culine en Seve zijn in de NICE evidence review opgenomen.



In het onderzoek van Kodaira et al. is een groep van 58 patiënten met een onbekende primaire tumor retrospectief geëvalueerd om zo een subgroep met een gunstige prognose na behandeling met carboplatine en paclitaxel te kunnen vaststellen.<sup>153</sup> Er werd gekeken naar progressievrije overleving en totale overleving na chemotherapie. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (range 28-79 jaar); er waren 28 mannen en 30 vrouwen. De performance status was 0-1 bij 49 patiënten en 2-4 bij 9 patiënten. Van alle patiënten hadden er 26 een adenocarcinoom, 21 een slecht gedifferentieerd carcinoom en 6 een plaveiselcelcarcinoom. De patiënten kregen 1-21 cycli chemotherapie (mediaan 5). De totale responsrate na chemotherapie was 42% voor patiënten met een adenocarcinoom, 50% voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom en 24% voor patiënten met een slecht gedifferentieerd carcinoom. Factoren die verband hielden met een slechte prognose na behandeling (univariate analyse) waren een slechte performance status ( $\geq 2$ ,  $p = 0,01$ ), laag serumalbumine ( $< 3,7$  g/dl,  $p = 0,03$ ), pleurale effusie ( $p = 0,04$ ), botmetastase ( $p = 0,02$ ) en levermetastase ( $p = 0,02$ ). In een multivariaat model bleken slechte performance status ( $p = 0,016$ ) en botmetastasen ( $p = 0,002$ ) onafhankelijke prognostische factoren voor een slechte overleving.

In de studie van Penel et al. is de ontwikkeling van een prognostisch model bij 429 patiënten met een onbekende primaire tumor en de validatie ervan bij een groep van 409 patiënten beschreven.<sup>120</sup> Het doel van deze studie was een 'bedside' score vast te stellen waarmee een voorspelling gedaan zou kunnen worden met betrekking tot vroegtijdig overlijden (levensverwachting van minder dan 90 dagen). Een consequentie hiervan zou kunnen zijn om bij de groep bij wie een snel overlijden wordt verwacht af te zien van agressieve chemotherapie en de behandeling te richten op palliatieve zorg. De patiëntengroep (ontwikkeling prognostisch model) bestond uit 429 opeenvolgende patiënten; de mediane leeftijd was 59 jaar (range 22-91 jaar), 68% was man. De performance status van deze patiënten was 0 bij 33%, 1 bij 32%, 2 bij 25%, 3 bij 9% en 4 bij 1%. Van alle patiënten had 63% een adenocarcinoom, 13% een ongedifferentieerd carcinoom en 18% een plaveiselcelcarcinoom. Uit het ontwikkelmodel bleken in de multivariate analyse (logistische regressie) 4 onafhankelijke voorspellers van vroeg overlijden te kunnen worden vastgesteld: performance status  $\geq 1$  (OR: 3,03; 95% BI: 2,64-6,81), tenminste 1 co morbiditeit waarvoor behandeling vereist is (OR: 2,68; 95% BI: 1,47-3,47), LDH  $> 1,5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde (OR: 2,88; 95% BI: 1,65-5,02) en lage proteïne of albuminelevels (OR: 3,05; 95% BI: 1,98-5,12). Op basis van dit model was de kans op vroegtijdig overlijden ( $< 90$  dagen) 12,5% bij patiënten met een laag risico (score 0-1), 32% voor patiënten met een matig risico (score 2) en 64% voor patiënten met een hoog risico (score 3-4). Er was geen overlap in de betrouwbaarheidsintervallen voor deze risicogroepen. In de validatiedataset werden dezelfde scores berekend; deze konden berekend worden voor 174 patiënten. De verdeling in laag, matig en hoog risico in deze groepen was 13%, 25% en 62%. Bij dit onderzoek moet opgemerkt worden dat de percentages in de ontwikkelgroep niet optellen tot 100% (maar tot 108,5%).

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Een goede 'performance status' is een prognostisch gunstige factor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. Onafhankelijke negatieve voorspellende factoren lijken de aanwezigheid van levermetastasen, laag serum albumine en verhoogd serum lactaat dehydrogenase te zijn. Er zijn geen goede modellen voorhanden die de overleving bij individuele patiënten valide kunnen schatten.</p> <p>C      Penel, 2009<sup>120</sup></p> <p>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></p>
-----------------	---

### Overige overwegingen

De studies die in de evidence review zijn opgenomen, zijn gedaan onder een geselecteerde groep van behandelde patiënten. Dit zijn derhalve patiënten met een relatief gunstige prognose vanwege hun goede conditie. De mediane overleving in een ongeselecteerde populatie van patiënten, niet behorend

tot een behandelbare subgroep, is 3 maanden.<sup>4</sup> De mediane overleving van patiënten met een goede performance status is 8 maanden tot een jaar.

Van de performance status is relatief goede evidence beschikbaar voor wat betreft de prognostische waarde. Van overige in de literatuur genoemde mogelijke prognostische factoren (levermetastasen, botmetastasen, verhoogd LDH, verlaagd albumine) is het bewijs niet consistent genoeg om dit in de aanbevelingen op te nemen.

Systemische behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor lijkt bij patiënten met ongunstige prognostische factoren weinig effectief. Hier zijn echter geen gerandomiseerde data voor beschikbaar. Deze therapie gaat gepaard met veel bijwerkingen.

**Aanbeveling (prognose patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep)**

Binnen de groep met bewezen onbekende primaire tumor, niet behorend tot een behandelbare subgroep, zijn er twee prognostische groepen, gebaseerd op de performance status.

Voor de behandeling is het belangrijk onderscheid te maken tussen patiënten met een goede performance status ( $\leq 1$ ) en met een slechte performance status ( $\geq 2$ ).

## 5.4. Behandeling van patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van systemische behandeling van patiënten met een metastase van een onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?

Welke palliatieve zorg is effectief voor patiënten met een metastase van een onbekende origine wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven?

### Wetenschappelijke onderbouwing

**Vertaling 'Short Summary' vanuit NICE richtlijn:<sup>2</sup>**

#### **Chemotherapie voor mensen met een onbekende primaire tumor niet behorend tot een van de behandelbare subgroepen:**

Bewijs over chemotherapie voor onbekende primaire tumoren komt van kleine fase II onderzoeken. Er was geen sterk bewijs voor het optimale chemotherapie regime voor de behandeling van mensen met een onbekende primaire tumor (die niet behoren tot een bepaalde subgroep).

Er zijn geen vergelijkende studies tussen chemotherapie en ondersteunende zorg bij patiënten met onbekende primaire tumoren. Observationale studies laten een slechtere totale overleving zien bij patiënten die alleen ondersteunende zorg kregen in vergelijking met patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Echter, de evidence suggereert dat fittere patiënten eerder chemotherapie krijgen en dit kan het verschil in overleving verklaren.

Bewijs uit fase II onderzoeken suggereert een iets betere mediane overleving en behandelingsrespons bij platine- of platine-/taxaneregimes dan bij fluorouracil-/anthracyclineregimes, maar dit zou wel gepaard gaan met een grotere behandelingstoxiciteit.

#### **Systemische behandeling bij hersenmetastasen van onbekende origine (op basis van de vermoedelijke primaire origine):**

Bewijs vanuit patiëntenseries suggereert dat chemotherapie zelden wordt gebruikt voor de behandeling van mensen met hersenmetastasen van een onbekende primaire tumor. Uit 18 studies waarin meer dan 350 patiënten waren opgenomen waren van slechts 3 patiënten data opgenomen over behandeling met chemotherapie.

Er is onvoldoende gepubliceerd bewijs om een conclusie te kunnen trekken over de effectiviteit van chemotherapie op de vermoedelijke primaire tumor bij deze groep patiënten.

In gerandomiseerd onderzoek is de toevoeging van chemotherapie aan WBRT (whole brain radiotherapy) voor de behandeling van hersenmetastasen van een bekende primaire tumor onderzocht, specifiek bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. Een systematische review van drie van deze onderzoeken concludeerde dat het gebruik van chemotherapie in deze groep experimenteel blijft en dat er onvoldoende bewijs is om de effectiviteit te beoordelen.

#### **Chemotherapie gebaseerd op de vermoedelijke primaire tumor bij patiënten met behandelbare entiteiten met onbekende primaire tumoren**

Er was een gebrek aan prospectieve studies die systemische behandeling vergeleken met empirische chemotherapie. Patiënten met zogenoemde behandelbare entiteiten worden veelal geëxcludeerd uit klinische onderzoeken over chemotherapie bij onbekende primaire tumoren.

Bewijs uit patiëntenseries en fase II onderzoeken laat zien dat de respons op chemotherapie bij patiënten met behandelbare entiteiten hoger is dan bij de rest van de patiënten met een onbekende primaire tumor.

Het bewijs suggereert bovendien dat de uitkomsten van orgaanspecifieke therapie bij patiënten met behandelbare entiteiten vergelijkbaar zijn met die van patiënten met gevorderde ziekte van dat primaire orgaan.

#### **Geïsoleerde hersenmetastasen van onbekende primaire origine**

Er waren geen vergelijkende studies over lokale therapie bij patiënten met een geïsoleerde hersenmetastase van onbekende primaire origine. De totale overleving was beter bij patiënten die lokaal waren behandeld dan bij patiënten die alleen palliatieve radiotherapie kregen. Het is echter aannemelijk dat patiënten die chirurgisch werden behandeld op voorhand al een betere prognose hadden dan patiënten die alleen met palliatieve radiotherapie werden behandeld.

Er was inconsistent bewijs uit gerandomiseerde trials over het effect van chirurgie bij hersenmetastasen op de totale overleving bij patiënten met een bekende primaire tumor. Het bewijs suggereert dat chirurgie functionele onafhankelijke overleving zou kunnen verbeteren en het risico op sterfte vanwege neurologische oorzaken zou kunnen verminderen wanneer dit wordt vergeleken met radiotherapie van de hersenen. Er was niet voldoende bewijs om te kunnen vaststellen welke behandelingsoptie de laagste kans op complicaties had.

De literatuursearch die voor de NICE richtlijn is gedaan, is geactualiseerd. Na deze literatuursearch en de literatuurselectie bleven 12 artikelen over, die full-tekst zijn beoordeeld. Een aantal artikelen viel vervolgens af omdat deze binnen de inclusiecriteria van de NICE evidence review vielen.<sup>77, 134, 154, 155</sup> Additioneel werd een aantal artikelen geëxcludeerd vanwege methodologische tekortkomingen of inhoudelijke redenen (omdat het artikel de uitgangsvraag niet beantwoordde).<sup>14, 156, 157</sup>

Adenis et al. publiceerden in 2010 een gepoolde analyse van fase II onderzoeken (onderzoek onder een beperkt aantal deelnemers naar nieuwe middelen, niet gerandomiseerd e.d.) naar de werkzaamheid van systemische therapie bij patiënten met een onbekende primaire tumor.<sup>68</sup> Het doel was om een relatie te kunnen leggen tussen behandelstrategieën en behandelrespons en overleving (totaal en progressievrij). De resultaten van dit onderzoek zijn behoorlijk beperkt weergegeven in het artikel. Er werden 29 artikelen waarin 38 behandelregimes werden onderzocht geïnccludeerd, met een totaal van 1820 patiënten. Als eerstelijns behandeling werden 34 regimes gevonden, waarmee 1380 patiënten werden behandeld. De totale respons (overall respons rate, dus complete en partiële respons) bedroeg 31% (95% BI: 27-33). Het percentage patiënten bij wie tenminste geen progressie werd bereikt was 60% (95% BI: 57-63). De mediane totale overlevingsduur was 8 maanden en de mediane progressievrije overleving bedroeg 4,2 maanden. Bij 440 patiënten werden in totaal vier verschillende behandelregimes als 'salvage' behandeling toegepast. Slechts bij 127 patiënten werd de behandeling geëvalueerd. De totale respons bedroeg hierbij 14% (95% BI: 8-20) en het percentage patiënten zonder ziekteprogressie bedroeg 54% (95% BI: 45-62). De mediane overleving bij salvage therapie was 4;5 maanden en de mediane progressievrije overleving bedroeg 3 maanden. Wanneer gekeken werd naar de respons op behandeling, bleken 2 behandelingen (cisplatine en doxorubicine) geassocieerd met een betere respons en 2 behandelingen (carboplatine en irinotecan) met een slechtere respons. Hierbij (statistisch significante) relatieve risico's genoemd, waarbij echter niet wordt vermeld waarmee de genoemde therapie is vergeleken (bijvoorbeeld vergeleken met standaardbehandeling of geen behandeling). De waarde van deze bevindingen is derhalve beperkt, zeker ook omdat het een datapooling van fase II onderzoeken betreft.

Hainsworth et al. publiceerden in 2010 de resultaten van een gerandomiseerd fase III onderzoek waarin behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor met paclitaxel/carboplatine/etoposide werd vergeleken met gemcitabine/irinotecan.<sup>158</sup> In dit onderzoek werden patiënten met een onbekende primaire tumor (adenocarcinoom of slecht gedifferentieerd carcinoom) zonder bekend syndroom geïnccludeerd. Patiënten met (niet behandelde) hersenmetastasen werden geëxcludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd voor beide behandelingen. Na (telkens) 2 behandelcycli (6 weken) werd de respons geëvalueerd en bij respons gecontinueerd tot een maximum

van 6 cycli. Daarna kregen patiënten in beide groepen gefitinib gedurende maximaal 24 maanden (tot tumorprogressie). In totaal werden 198 patiënten (vanuit 27 ziekenhuizen) geïncludeerd in dit onderzoek. In de paclitaxelgroep zaten 93 patiënten en in de gemcitabinegroep 150 patiënten. De groepen waren vergelijkbaar qua klinische karakteristieken, leeftijd, geslacht, performance status en metastasering. De mediane leeftijd was 61 jaar (range 39 – 82 jaar), 107 patiënten waren man. Het mediane aantal behandelcycli was 3 in de paclitaxelgroep en 4 in de gemcitabinegroep. Van alle patiënten waren er 76 (38%) die alle geplande chemotherapie kregen en daarna werden behandeld met gefitinib. De mediane behandelduur met gefitinib was 12 weken (range 1-60 weken). Na een mediane follow-up van 29 maanden (range 5 – 68 maanden) waren 31 patiënten (16%) nog in leven. Vergelijkingen in totale overleving tussen het paclitaxelregime en het gemcitabineregime lieten geen statistisch significant verschil zien ( $p = 0,46$ ): 2-jaarsoverleving 15% versus 18%, 1-jaarsoverleving 28% versus 35% en mediane overleving 7,4 maanden versus 8,5 maanden. Ook het verschil in progressievrije overleving was niet statistisch significant ( $p = 0,13$ ): mediane progressievrije overleving: 3,3 maanden versus 5,3 maanden; 1-jaars progressievrije overleving: 11% versus 14%. De responspercentages waren in beide behandelgroepen gelijk. Behandeling met het gemcitabineregime leidde tot significant minder behandelingsgerelateerde toxiciteit dan behandeling met het paclitaxelregime, met name voor wat betreft neutropenie ( $p < 0,01$ ), thrombocytopenie ( $p = 0,05$ ), anemie ( $p = 0,05$ ), neutropene koorts ( $p < 0,01$ ), transfusie ( $p < 0,01$ ) en diarree ( $p < 0,05$ ), waarbij dit laatste juist meer bij patiënten met het gemcitabineregime voorkwam.

Moller et al. bestudeerden de werking van capecitabine en oxaliplatine als tweedelijns behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor.<sup>159</sup> Hiertoe includeerden zij 25 patiënten die als eerstelijns therapie een combinatie van paclitaxel, gemcitabine en platinum hadden gehad. De verwachting hierbij was dat deze patiënten een grotere kans op een primaire tumor in het gastro-intestinale stelsel zouden hebben. De behandeling bestond uit 14 dagen tweemaal daags 1000 mg/m<sup>2</sup> orale capecitabine en oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup>) intraveneus op dag 1. Deze behandelingscyclus werd elke 21 dagen herhaald, totdat er ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad of de patiënt zich terugtrok. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 52 jaar (range 32 – 66 jaar); de groep bestond uit 13 mannen en 12 vrouwen. Bij 12 patiënten was een respons op basis van de eerstelijns behandeling vastgesteld met een mediane progressievrije overleving van 6 maanden (95% BI: 5 - 7 maanden). In de meerderheid van de patiënten (76%) leek een primaire tumor in het gastro-intestinale stelsel op basis van histopathologie aannemelijk. Het mediane aantal behandelcycli bedroeg 3 (range 1 - 19). Dosisverlaging was nodig bij 5 patiënten; 7 patiënten stopten met de behandeling voor de eerste evaluatie. Bij 23 patiënten werd (intention-to-treat) analyse gedaan. Een partiële respons werd gezien bij 3 patiënten (13%; 95% BI: 4% - 34%). De mediane progressievrije overleving bij alle 25 patiënten was 2 maanden (95% BI: 2 – 3 maanden); 2 patiënten waren progressievrij na een jaar (8%). De mediane totale overleving was 4 maanden (95% BI: 2-6 maanden); de 1-jaarsoverleving was 32% (8 patiënten) en de 2-jaarsoverleving 12% (3 patiënten).

In de systematische review van Pentheroudakis et al. werd onder meer gekeken naar de effectiviteit van verschillende chemotherapieregimes voor de behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor.<sup>33</sup> De methoden en resultaten zijn vrij beperkt weergegeven in het artikel. In totaal werden 14 fase II onderzoeken met tenminste 30 patiënten over platinumgebaseerde behandelregimes geïncludeerd. In totaal werden hierin 918 patiënten met een onbekende primaire tumor opgenomen. Patiëntenkarakteristieken zijn niet in het artikel opgenomen. De responsrates varieerden van 17% tot 55% (veelal tussen 20-30%). In totaal was er bij 291 patiënten (32%) een reactie op de gegeven chemotherapie. De mediane overleving in de geïncludeerde onderzoeken varieerde van 5 tot 13,6 maanden. De mediane overleving lijkt ongeveer 9 maanden te zijn in deze groep patiënten. In de review waren ook 6 fase II onderzoeken opgenomen die anthracycline of op gastro-intestinale tumoren gerichte chemotherapie onderzochten. Hierin werden in totaal 401 patiënten geïncludeerd. De responsrates varieerden hierbij van 11% tot 40% (veelal tussen 15-25%). In totaal werd er bij 88 patiënten een respons op de chemotherapie gezien (22%). De mediane overleving varieerde van 5 tot

11 maanden; de mediane overleving leek hierbij ongeveer 7 maanden te zijn. Er wordt in dit artikel veel gebruik gemaakt van schattingen en er is geen gepoolde data-analyse gedaan. Bovendien zijn de genoemde resultaten gebaseerd op gepubliceerde fase II onderzoeken, waarbij de kans op vertekening van de resultaten vrij groot is.

In het artikel van Thom et al. wordt het behandelbeleid van 136 patiënten met een onbekende primaire tumor in een periode van 10 jaar besproken.<sup>119</sup> Het betreft een retrospectieve studie waarin de progressievrije en totale overleving zijn bestudeerd als ook factoren die daarop van invloed zouden zijn. De mediane leeftijd van de patiënten bedroeg 57 jaar (range 20 – 89 jaar), 54% van hen was man en 60% had een adenocarcinoom. 20% van de patiënten had 1 metastase, 25% had 2 metastasen en 55% had 3 of meer metastasen. Er was een grote diversiteit in behandelbeleid, maar 61% van de patiënten onderging chemotherapie. Vanwege de slechte performance status kreeg 12% van de patiënten alleen ondersteunende zorg. Als eerstelijns chemotherapie werden 37 verschillende behandelregimes gebruikt. De meeste regimes bevatten 5-fluorouracil en/of platinum. Respons werd gezien bij 16/83 patiënten die eerstelijns chemotherapie gebruikten (19%). Daarnaast werd stabiele ziekte gezien bij 6 patiënten (7%). Tweedelijns chemotherapie werd gegeven aan 27/83 patiënten (33%). Hierbij trad bij 11% respons op en bij 7% stabiele ziekte. Bij de follow-up (duur onbekend) was 4% nog in leven, 85% overleden en 11% lost-to-follow-up. Een subgroepanalyse liet geen verschillen tussen soort chemotherapie zien op de totale overleving. Er is in dit onderzoek geen sprake van gecontroleerde vergelijking tussen groepen patiënten. De kans op vertekening van de resultaten is dan ook behoorlijk groot.

### Geïsoleerde hersenmetastasen

In het onderzoek van Niranjana et al. werd gekeken naar het effect van stereotactische radiochirurgie bij patiënten met hersenmetastasen van onbekende primaire origine.<sup>160</sup> In deze studies zijn 29 patiënten met hersenmetastasen zonder bekende primaire tumor geïnccludeerd; het betreft 15 mannen en 14 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 61,7 jaar (range 37,9 – 78,7 jaar). Van deze patiënten hadden er 10 solitaire hersenmetastasen. De overige 19 patiënten hadden multipale hersenmetastasen (range 2 - 11). Alle patiënten werden behandeld met eenmalige stereotactische radiochirurgie. Het mediane en gemiddelde tumorvolume was 1,0 cc en 2,8 cc (range 0,02 – 23,7 cc). De mediane bestralingsdosis was 16,0 Gray (range 13-25 Gray). De mediane totale overleving was 12 maanden. Bij geen van de patiënten ontstonden bijwerkingen als gevolg van de radiotherapeutische behandeling. Bij de follow-up (mediaan 7,8 maanden; range 2,5-194 maanden) waren 5 patiënten nog in leven en 24 patiënten overleden. De totale overleving na stereotactische radiochirurgie was 82,8% na 6 maanden en 57,2% na 12 maanden. Uit univariate analyse bleek dat lokalisatie van de metastase in de hersenstam de enige statistisch significante prognostische variabele was die geassocieerd was met een slechtere totale overleving ( $p < 0,0001$ ). In dit onderzoek is stereotactische radiotherapie niet vergeleken met een andere of geen behandeling; alle patiënten in het onderzoek hebben immers dezelfde behandeling ondergaan. Daardoor is het niet mogelijk iets te zeggen over de meerwaarde van stereotactische radiotherapie.

### Conclusies

	<p>Het is onduidelijk of chemotherapie een voordeel oplevert bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor ten opzichte van 'best supportive care'; een goed vergelijkend onderzoek is nooit verricht.</p> <p>Observationele studies laten een betere totale overleving zien van chemotherapie ten opzichte van uitsluitend ondersteunende zorg bij patiënten met een metastase van onbekende primaire tumor (bij wie er geen suggestie is voor de primaire locatie). Platinum- of platinum-/taxaneregimes lijken hierbij effectiever dan fluorouracil-/anthracyclineregimes, maar gaan mogelijk gepaard met een hogere toxiciteit.</p> <p>NICE Evidence Review, 2010<sup>2</sup></p>
--	--

	Chemotherapeutische regimes met cisplatinum en/of doxorubicine lijken geassocieerd met een betere respons dan regimes met carboplatine en/of irinotecan bij patiënten met metastasen van een onbekende primaire tumor.  <i>Adenis, 2010<sup>68</sup></i>
--	--

<b>Niveau 3</b>	Er lijkt geen verschil in effectiviteit tussen behandelingen met paclitaxel/carboplatine/etoposide en gemcitabine/irinotecan. De eerste behandeling lijkt gepaard te gaan met een hogere toxiciteit.  <i>B Hainsworth, 2010<sup>158</sup></i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

De werkgroep vindt het aannemelijk dat patiënten die worden behandeld met chemotherapie voor het orgaan waarin zich mogelijk de primaire tumor bevindt, vergelijkbare uitkomsten hebben met patiënten met gevorderde ziekte van dat orgaan.

De patiëntenpopulaties in de literatuur zijn veelal geselecteerd. Er zitten mogelijk meer patiënten met een goede performance status in de studies en de patiënten die bij voorbaat al niet in aanmerking kwamen voor chemotherapie zitten waarschijnlijk niet in de studies.

Naast chemotherapie kan een specifieke 'targeted' therapie worden overwogen gericht tegen een tumorspecifieke mutatie, zoals tyrosine kinase remmers bij adenocarcinomen waarbij een EGFR mutatie is aangetoond. In deze groep patiënten is hier echter geen evidence voor.

### Aanbeveling (behandeling van patiënten niet behorend tot een behandelbare subgroep)

Overweeg systemische behandeling bij patiënten met een goede performance status (=0-1).

Overweeg in overleg met de patiënt om van therapie af te zien bij een slechte performance status ( $\geq 2$ ).

Geadviseerd wordt chemotherapie bij voorkeur binnen studieverband te geven.

Indien inclusie in een studie niet mogelijk is, bestaat de behandeling bij voorkeur uit een schema dat gericht is op het orgaan waarin de primaire tumor het meest waarschijnlijk is gelokaliseerd. Als er geen richting te geven is, is behandeling met een uniform schema te overwegen (gezien de internationale aanbevelingen geniet gemcitabine/cisplatinum hierin de voorkeur). Behandeling binnen een multidisciplinair team is wenselijk.

Voor 'best supportive care' wordt verwezen naar de al [beschikbare richtlijnen](#) op OncoLine/Pallialine. Een punt van aandacht is hierbij het benoemen en onderkennen dat de primaire onbekende tumoren een aparte groep tumoren zijn; net als andere groepen tumoren. Goede palliatieve zorg is eveneens gebaseerd op een multidisciplinaire benadering.

## 6. Begeleiding, voorlichting en nazorg

### Uitgangsvraag

Wat is de behoefte aan voorlichting, lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze vraag is gebruik gemaakt van de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' die erop gericht is bij alle volwassen patiënten met kanker te bewerkstelligen dat zij die zorg op systematische wijze ontvangen.

Diverse onderzoeken wijzen erop dat adequate voorlichting de voldoening van patiënten met de behandeling verhoogt, de angst doet dalen en de therapietrouw verhoogt.<sup>161-163</sup> Studies over patiëntenvoorlichting op het terrein van patiënten met metastase van onbekende primaire tumoren zijn onbekend.

De last die kankerpatiënten kunnen ervaren op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied kan samengevat worden in de term distress. Het tijdig signaleren van distress en indien nodig tijdig verlenen van extra zorg draagt bij aan het voorkomen van ernstigere problematiek en kan resulteren in een betere kwaliteit van leven voor de patiënt. De richtlijn behelst het traject van signalering van distress tot en met verwijzing naar een relevante gespecialiseerde psychosociale/(para)medische hulpverlener. De richtlijn doet o.a. uitspraken over het instrument dat het meest geschikt is om distress vast te stellen, over meetmomenten, het gesprek met de patiënt, verwijzing en organisatorische randvoorwaarden. Deze worden hier verder niet besproken. De belangrijkste conclusies en aanbevelingen uit de richtlijn zijn hieronder wel overgenomen

Daarnaast is een aparte literatuursearch verricht gericht op patiënten met de diagnose onbekende primaire tumor. Na selectie van de studies uit deze literatuursearch bleven 5 artikelen over, die fulltekst werden opgevraagd en beoordeeld. Bij bestudering van de fulltekst artikelen bleek dat opnieuw selectie nodig was vanwege methodologische tekortkomingen of vanwege inhoudelijke argumenten (omdat het artikel niet aan de uitgangsvraag beantwoordde).<sup>164-167</sup>

In het artikel van Boyland et al. wordt ingegaan op de ervaringen van patiënten met de diagnose onbekende primaire tumor.<sup>168</sup> Het betreft een kwalitatief onderzoek waarbij 10 patiënten semigestructureerd werden geïnterviewd. De mediane leeftijd van deze patiënten was 60,5 jaar (range: 40 – 70 jaar); het betrof 6 mannen en 4 vrouwen. Thematische analyse van de interviews leverde 6 categorieën van onderwerpen op:

1. Onzekerheid in contrast met stoïcijnse acceptatie
2. Begrip over onbekende primaire tumoren en oorzakelijk verband
3. Het ondergaan van veel onderzoeken
4. De onbehandelbaarheid van onbekende primaire tumoren
5. Zorgverleners hebben geen antwoorden
6. Onvermogen om de situatie aan anderen uit te leggen (het is niet als andere soorten kanker)

Patiënten blijken last te hebben van de onzekerheid en onvoorspelbaarheid (niet weten wat er gaat gebeuren). Een meer specifiek diagnostisch label lijkt patiënten meer houvast te bieden, ook al zou de ziekte onbehandelbaar blijven. Ook de onzekerheid over het al dan niet aanslaan van een behandeling bleek een groot probleem bij deze patiënten. De meeste patiënten probeerden positief te blijven en zo met hun ziekte om te gaan. Sommigen spraken zelfs over de voordelen om 'bij de dag te leven'. Ook probeerden enkele patiënten zelf 'in control' te blijven door hun eigen beslissingen te nemen. Een veel voorkomend thema was angst voor de toekomst en het onbekende en bijvoorbeeld ook zorgen om meer afhankelijk te raken. Er bleek geen relatie tussen de zorgen geuit in de interviews



en de ervaren kwaliteit van leven. Dit onderzoek is onder een zeer beperkt aantal patiënten uitgevoerd, hetgeen de betrouwbaarheid van de resultaten verzwakt.

### Conclusies

	Patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor hebben meer last van onzekerheid en de onvoorspelbaarheid van hun ziekte dan overige kankerpatiënten.  +/- <i>Boylard, 2008</i> <sup>168</sup>
--	---

<b>Niveau 3</b>	De Lastmeter (= thermometer met probleemlijst) is het meest geschikte instrument om distress te signaleren bij volwassen kankerpatiënten.  C <i>Bauwens, 2009; Tuinman, 2008</i> <sup>169, 170</sup>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Adequate voorlichting verhoogt de voldoening van patiënten met de behandeling, vermindert de angst en verhoogt de therapietrouw.  B <i>Visser, 2010</i> <sup>163</sup> D <i>Hamers, 2010; Hoving, 2010</i> <sup>161, 162</sup>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Goede voorlichting aan deze groep patiënten, meer nog dan bij andere kankerpatiënten is zeer belangrijk, vooral door de hoge mate van onzekerheid en het vaak langdurige diagnostische traject. Het mee kunnen beslissen over de behandeling is voor een deel van de patiënten heel belangrijk.

Er zijn aanwijzingen dat de inbedding en betrokkenheid van de gespecialiseerde psychosociale/(para)medische disciplines beter is geborgd als de ingevulde Lastmeter is opgenomen in het (elektronisch) patiëntendossier als de verpleegkundige en/of de behandelend arts de uitkomst van de Lastmeter bespreken met de patiënt.

Hoe de patiënt optimaal (evidence based) voor te lichten en te begeleiden valt buiten de scope van deze richtlijn. Voor voorlichting wordt verwezen naar de website van [het Koningin Wilhelmina Fonds \(KWF\)](#). Een folder over gemetastaseerde kanker is [hier](#) te downloaden (zie pagina 14 v.d. folder).

### Aanbeveling (begeleiding, voorlichting en nazorg)

Adequate voorlichting verdient bij deze groep patiënten extra aandacht. Met name is uitleg belangrijk waarom verder onderzoek geen toegevoegde waarde heeft.

Bij patiënten met metastasen van een onbekende primaire tumor dient men in de psychosociale begeleiding extra oog te hebben voor onzekerheid en onvoorspelbaarheid van de ziekte.

De voorlichting en begeleiding dient daarnaast ook gericht te zijn op de aan de specifieke tumorlocatie gerelateerde klachten en de uit te voeren behandeling.

Voor het signaleren van distress bij kankerpatiënten wordt aanbevolen gebruik te maken van de [Lastmeter](#).

---

## 7. Organisatie van zorg/hoofdbehandelaarschap

### **Uitgangsvraag**

Wie is de hoofdbehandelaar en hoe zijn de diagnostiek en behandeling georganiseerd?

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

Voor deze vraag is geen wetenschappelijke literatuur gezocht. De werkgroep heeft op basis van de resultaten bij de overige vragen en op basis van eigen overwegingen aanbevelingen ter beantwoording van deze uitgangsvraag geformuleerd.

### **Overige overwegingen**

Bij de behandeling van patiënten met een onbekende primaire tumor is goede samenwerking tussen de verschillende zorgverleners extra belangrijk. Over het algemeen is het de internist/oncoloog of longarts die het diagnostisch traject bepaalt. Patiënten die zich presenteren met een halslymfkliermetastase worden doorgaans primair gezien door een KNO-arts of kaakchirurg. Daarnaast is het met het oog op het identificeren dan wel uitsluiten van specifieke behandelbare subgroepen aangewezen andere specialisten te consulteren: vooral gynaecologen bij patiënten met metastasen van mogelijke gynaecologische tumoren, urologen bij mannen met mogelijk prostaat carcinoom of met midline distributie en chirurgen bij vrouwen met mogelijk een primair mammacarcinoom. Nurse practioners en physician assistants hebben een in toenemende mate belangrijke ondersteunende rol bij het coördineren van de diagnostiek en bij het begeleiden van de patiënten.

Het diagnostisch traject is bij deze patiënten vaak relatief lang. Het wordt geadviseerd om juist ook bij deze patiënten het tijdspad in te gaten te houden. Het stellen van een acceptabele termijn om tot een definitieve diagnose te komen is gezien de complexiteit echter nu nog niet mogelijk.

De hoofdbehandelaar onderhoudt de contacten met consulenten en verwijzers, zoals de huisarts.

### **Aanbeveling(organisatie van zorg/hoofdbehandelaarschap)**

Op ieder moment van het diagnostische en therapeutisch traject moet het voor de patiënt en diens naasten duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is, wie het vaste aanspreekpunt is en wie de zorg coördineert. Dit aanspreekpunt kan echter verschillende professionals betreffen afhankelijk van het stadium van de ziekte.

## 8. Follow-up

### Uitgangsvraag

Wat dient de follow-up te zijn voor patiënten met een onbekende primaire tumor?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze vraag is geen wetenschappelijke literatuur gezocht. De werkgroep heeft op basis van de resultaten bij de overige vragen en op basis van eigen overwegingen aanbevelingen ter beantwoording van deze uitgangsvraag geformuleerd.

### Overige overwegingen

Vanuit andere richtlijnen is bekend dat er geen evidence is voor bepaalde follow-up schema's voor patiënten met een onbekende primaire tumor.

Voor patiënten die behandeld zijn binnen een behandelbare subgroep is het gebruikelijk dat zij volgens de richtlijn van die specifieke tumor follow-up krijgen.

### Aanbeveling(follow-up)

Standaard herhaling van primaire diagnostiek wordt niet aanbevolen. Wel wordt in geval van mogelijk behandelbare klachten aanvullende diagnostiek aanbevolen.

Voor patiënten die behandeld zijn binnen een behandelbare subgroep adviseert de werkgroep follow-up schema's van die specifieke primaire tumor te volgen.

## Bijlage 1. Overzicht belangenverklaringen

De leden van de kerngroep, alsook de extra ondersteuners, hebben tijdens de tweedaagse op 3 en 4 februari allen een belangenverklaring ingevuld, waarin zij hebben aangegeven of en welke activiteiten zij in de laatste vier jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie/sponsoring van een farmaceutische industrie, in relatie tot het onderwerp van de richtlijn.

De resultaten van deze inventarisatie staan in onderstaande tabel weergegeven.

Naam	Activiteiten op uitnodiging van of met subsidie/sponsoring van een farmaceutische industrie, in relatie tot het onderwerp van de richtlijn, gedurende de laatste vier jaar
Joost Oudejans (voorzitter)	Geen
Mariska Tuut (secretaris)	Geen
Marc Engelbrecht	Geen
Robert van Es	Geen
Alain Kummer	Geen
Hans Morreau	Geen
Henri Marres	Geen
Houke Klomp	Geen
Yes van de Wouw	Geen
Rinke Borgonjen (procesbegeleider tijdens tweedaagse)	Geen
Jannes van Everdingen (procesbegeleider tijdens tweedaagse)	Geen
Geert Kleinnibbelink (procesbegeleider tijdens tweedaagse)	Geen

## Bijlage 2. Voorbereide lijst voor knelpunteninventarisatie

In de knelpunteninventarisatie is een brief met een voorbereide lijst met mogelijke knelpunten gestuurd naar:

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
- Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm- en Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Hals Tumoren
- Vereniging voor Integrale Kankercentra
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland – Oncologie

Onderstaande mogelijke knelpunten waren in deze brief opgenomen, met de vraag of de betreffende vereniging deze knelpunten onderschreef en of er aanvulling nodig was.

1. Het is onduidelijk welk diagnostisch traject optimaal is om een primaire tumor aan te tonen bij patiënten die zich presenteren met een metastase van onbekende origine.
  - a. Wat is het optimale diagnostische traject om een primaire tumor aan te tonen voor de patholoog met behulp van morfologie, immunohistochemie, en additionele technieken (moleculaire technieken, genome profiling)
    - i. Welke tumoren moeten in eerste instantie worden uitgesloten vanwege eventuele effectieve behandelingsopties
  - b. Het is onduidelijk welk beeldvormend onderzoek moet worden ingezet bij welke patiënten
    - i. Uitwendig
    - ii. Inwendig (endoscopisch)
  - c. Het is onduidelijk wanneer en welke exploratieve chirurgische technieken moeten worden ingezet bij welke patiënten
  - d. Het is onduidelijk welke biochemische testen bij welke patiënten moeten worden ingezet bij welke patiënten
2. Het is onduidelijk of er, op basis van prognostische informatie, groepen patiënten te identificeren zijn voor wie aanvullend onderzoek geen of weinig zin heeft
3. Het is onduidelijk wat het optimale traject is voor patiënten bij wie na aanvullend onderzoek geen primaire tumor wordt aangetroffen
  - a. Het is onbekend wat de winst en de kosten zijn van systemische en locoregionale behandeling
  - b. Het is onbekend of er valide prognostische factoren zijn voor de respons op systemische therapie
  - c. Het optimale begeleidingstraject voor patiënten met een tumor van onbekende origine is niet duidelijk

### Bijlage 3. Knelpunteninventarisatie

In juni 2010 is door de werkgroep de lijst met onderstaande knelpunten vastgesteld:

1. Er is behoefte aan een eenduidige definitie van het begrip 'metastase van onbekende origine / primaire tumor onbekend';
2. Het is onduidelijk welk diagnostisch traject optimaal is om een primaire tumor aan te tonen bij patiënten die zich presenteren met een metastase van onbekende origine;
  - a. Wat is het optimale diagnostische traject om een primaire tumor aan te tonen voor de patholoog met behulp van morfologie, immunohistochemie, en additionele technieken (moleculaire technieken, genome profiling);
    - i. Welke tumoren moeten in eerste instantie worden uitgesloten vanwege eventuele effectieve behandelingsopties;
  - b. Het is onduidelijk welk beeldvormend onderzoek moet worden ingezet bij welke patiënten;
    - i. Uitwendig;
    - ii. Inwendig (endoscopisch);
  - c. Het is onduidelijk wanneer en welke exploratieve chirurgische technieken moeten worden ingezet bij welke patiënten;
    - i. Het is onduidelijk wat de rol is van klierextirpatie zonder een cytologische punctie vooraf;
  - d. Het is onduidelijk welke biochemische testen bij welke patiënten moeten worden ingezet bij welke patiënten;
3. Het is onvoldoende duidelijk omschreven welke groepen patiënten te identificeren zijn:
  - a. Het is onduidelijk of er, op basis van prognostische informatie, groepen patiënten te identificeren zijn voor wie aanvullend onderzoek geen of weinig zin heeft;
  - b. Het is onduidelijk of er, op basis van prognostische informatie, groepen patiënten te identificeren zijn met een relatief gunstige prognose;
4. Het is onduidelijk wat het optimale traject is voor patiënten bij wie na aanvullend onderzoek geen primaire tumor wordt aangetroffen;
  - a. Het is onbekend wat de winst en de kosten zijn van systemische en locoregionale behandeling;
  - b. Het is onbekend of er valide prognostische factoren zijn voor de respons op systemische therapie;
  - c. Het optimale begeleidingstraject (inclusief psychosociale begeleiding) voor patiënten met een tumor van onbekende origine is niet duidelijk;
  - d. Het is onbekend hoe groot de behoefte is aan lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding;
  - e. Het is onduidelijk of er een noodzaak bestaat tot het herhalen van de primaire screening bij patiënten met een langere overleving;
5. Verwijzingscriteria van eerste naar tweede lijn en omgekeerd zijn niet duidelijk.

## Bijlage 4. Uitgangsvragen

Door de werkgroep is de volgende lijst met uitgangsvragen voor de richtlijn vastgesteld:

1. Wanneer staat mogelijke metastase van onbekende primaire tumor hoog in de differentiaaldiagnose? Welke symptomen bij welke patiëntencategorie doen een metastase van onbekende primaire tumor vermoeden?
2. Wanneer is sprake van Tx?: Welke minimale diagnostiek (anamnese, lichamelijk onderzoek, beeldvormende diagnostiek, laboratoriumonderzoek) moet zijn uitgevoerd voordat sprake is van een metastase van onbekende origine?
3. Welke diagnostische strategie is het meest effectief bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor wanneer gekeken wordt naar de diagnostische opbrengst?
4. Welke bepalingen op biopten zijn behulpzaam/meest richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?: Immunohistochemie, moleculaire technieken, genome profiling?
5. Wat is de diagnostische opbrengst van radiologische/nucleaire technieken (echo, Röntgen, MRI, PET, isotopenonderzoek) bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?
6. Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?
7. Wat is de diagnostische opbrengst van exploratieve chirurgische technieken zoals blinde biopten bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?
8. Wat is de diagnostische opbrengst van serumbepalingen bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?
9. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een zeer slechte prognose?
10. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een relatief gunstige prognose bij onbehandelde patiënten?
11. Wat is de effectiviteit van locoregionale behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?
12. Wat is de (kosten)effectiviteit van systemische behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?
13. Welke palliatieve zorg is effectief voor patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven?
14. Welke prognostische factoren geven een valide indicatie van de respons op systemische therapie bij patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?
15. Wat is de behoefte aan voorlichting, lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine?
16. Wanneer dient de primaire diagnostiek na verloop van tijd herhaald te worden?

Tijdens de ontwikkeling van de conceptrichtlijn is door de kernwerkgroep besloten uitgangsvraag 1 te laten vervallen en enige informatie over symptomatologie in de inleiding van de richtlijn op te nemen.

Tijdens de commentaarfase van de kernwerkgroep is besloten vraag 2 te laten vervallen, omdat er in de hele richtlijn wordt uitgegaan van patiënten met een histologisch en/of cytologisch bewezen metastase van een carcinoom. Er wordt ervan uitgegaan dat bij deze groep patiënten reeds initieel diagnostisch onderzoek is uitgevoerd (anamnese, lichamelijk onderzoek, algemeen beeldvormend onderzoek en tractusgericht onderzoek op basis van klachten en symptomen) en dat bij dit onderzoek geen primaire tumor is gevonden.

## Bijlage 5. Literatuursearches

In deze bijlage zijn de literatuursearches per uitgangsvraag weergegeven. De vetgedrukte regels zijn de bestanden waarvan de abstracts zijn beoordeeld in de literatuurselectie.

### 1. Wanneer staat mogelijke metastase van onbekende primaire tumor hoog in de differentiaaldiagnose? Welke symptomen bij welke patiëntencategorie doen een metastase van onbekende primaire tumor vermoeden?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present> augustus week 5

Search Strategy:

- 
1. "7636553".an. (1)
  2. "9164218".an. (1)
  3. "vraag 1".ti. (0)
  4. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  5. Neoplasms, Unknown Primary/ (2315)
  6. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4071)
  7. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6394)
  8. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  9. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  10. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  11. or/5-10 (11164)
  12. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
  13. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1801)
  14. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1187)
  15. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2084)
  16. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
  17. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
  18. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)
  19. or/13-18 (3969)
  20. "P focus conform NICE richtlijn".ti. (0)
  21. (dutch or german or french or english).la. (16881030)
  22. Diagnosis, Differential/ (333749)
  23. "signs and symptoms"/ (411)
  24. (underlying or suspect\*).ti. (19656)
  25. 24 and 19 and 21 (21)
  26. 19 and 21 and 22 (384)
  27. \*Neoplasms, Unknown Primary/di (422)
  28. 26 and 27 (92)
  29. ((first or early) adj3 sign?).tw. (10398)
  30. (differential adj3 diagnos\*).tw. (78679)
  31. 22 or 23 or 29 or 30 (379341)
  32. 19 and 21 and 31 (442)
  33. exp Cohort Studies/ (779539)
  - 34. 32 and 33 (41)**
  35. 19 and 21 and 27 and (24 or 29 or 30 or 22) (102)
  - 36. 35 not 34 (90)**



**2. Wanneer is sprake van Tx?: Welke minimale diagnostiek (anamnese, lichamelijk onderzoek, beeldvormende diagnostiek, laboratoriumonderzoek) moet zijn uitgevoerd voordat sprake is van een metastase van onbekende origine?**

Geen literatuursearch

**3. Welke diagnostische strategie is het meest effectief bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor wanneer gekeken wordt naar de diagnostische opbrengst?**

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11140)
  9. "P conform NICE richtijn".ti. (0)
  10. di.fs. (1655614)
  11. Neoplasms, Unknown Primary/di (664)
  12. 8 and (10 or 11) (3892)
  13. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
  14. meta analysis.pt. (25767)
  15. (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (46786)
  16. (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3004)
  17. (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (29533)
  18. (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4332)
  19. medline.tw. and review.pt. (25856)
  20. (pooled adj3 analy\*).tw. (4533)
  21. or/14-20 (88867)
  22. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
  23. 12 and 21 (48)
  24. exp "Sensitivity and Specificity"/ (317459)
  25. sensitivity.tw. (409878)
  26. specificity.tw. (257464)
  27. ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (891)
  28. post?test probabiltiy.tw. (0)
  29. predictive value\$.tw. (50479)
  30. likelihood ratio\$.tw. (5962)
  31. or/24-30 (804521)
  32. 12 and 31 (729)
  33. 23 not 32 (27)
  34. (11 and 21) not 32 (1)
  35. 8 and (10 or 11 or diag\*.ti.) (4219)
  36. 35 and 21 (48)
  37. **36 not 32 (27) med 20100812 vr3 diagn systrev not nice**
  38. 8 and 31 (1558)
  39. 36 or 38 (1585)
  40. limit 39 to yr="2009 -Current" (146)
  41. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
  42. **40 and 41 (137) med 20100812 vr3 update nice en systrev**

**4. Welke bepalingen op biopten zijn behulpzaam/meest richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?: Immunohistochemie, moleculaire technieken, genome profiling?**

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11140)
  9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
  10. exp Immunohistochemistry/ (443404)
  11. immunohisto\$.tw. (203617)
  12. immunocyto\$.tw. (54319)
  13. or/10-12 (552875)
  14. gene expression profiling/ or molecular diagnostic techniques/ (52955)
  15. exp histocytochemistry/ or proteomics/ (380962)
  16. exp Tumor Markers, Biological/ (136121)
  17. (gene\* expression profil\* or molecular diagnostic technique?).tw. (14769)
  18. (histocytochem\* or proteom\*).tw. (29735)
  19. Tumo?r Marker?.tw. (12559)
  20. or/14-19 (558912)
  21. 8 and (13 or 20) (2023)
  22. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
  23. 21 and 22 (1876)
  24. limit 23 to yr="2000 -Current" (1133)
  25. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1789)
  26. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1183)
  27. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2080)
  28. or/25-27 (3950)
  29. 24 and 28 (417)
  30. Comparative Study/ (1497990)
  31. 29 and 30 (38)
  - 32. 29 (417)**
  33. limit 32 to yr="2008 -Current" (123) med 20100812 vr4 vanaf 2000

## 5. Wat is de diagnostische opbrengst van radiologische/nucleaire technieken (echo, Röntgen, MRI, PET, isotopenonderzoek) bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11140)

9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
10. exp Magnetic Resonance Imaging/ (231834)
11. magnet\$ resonance.tw. (154875)
12. (MRI\$1 or NMRI\$1).tw. (99199)
13. ((MR or NMR) adj (imag\$ or scan\$)).tw. (37975)
14. (magnet\$ adj (imag\$ or scan\$)).tw. (358)
15. or/10-14 (312868)
16. exp Tomography, Emission-Computed/ (59065)
17. (positron adj3 tomograph\$).tw. (25327)
18. PET.tw. (36783)
19. (gamma adj1 camera\$).tw. (4863)
20. Gamma Cameras/ (1455)
21. SPECT.tw. (16565)
22. or/16-21 (80802)
23. ultrasonography/ or exp echoencephalography/ or endosonography/ or ultrasonography, mammary/ (74987)
24. Neoplasms, Unknown Primary/us (21)
25. (ultraso\* or echo\*).tw. (311503)
26. or/23-25 (338559)
27. 8 and 26 (825)
28. 8 and 15 (839)
29. 8 and 22 (662)
30. radiography/ or exp fluoroscopy/ or hysterosalpingography/ or lymphography/ or mammography/ or microradiography/ or neuroradiography/ or pneumoradiography/ or radiography, abdominal/ or radiography, thoracic/ or exp tomography, x-ray/ or urography/ (336694)
31. (radiolog\* or radiograph\* or X?ray? or X?thorax or ct or (computed adj1 tomog\*)).tw. (439309)
32. 30 or 31 (618846)
33. Neoplasms, Unknown Primary/ra (83)
34. 32 or 33 (618856)
35. 15 or 22 or 26 or 34 (1146168)
36. 8 and 35 (3260)
37. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
38. 36 and 37 (2920)
39. (15 or 22) and 8 and 37 (1215)
40. **limit 39 to yr="2009 -Current" (156) med 20100812 vr5 mri en pet update nice**

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11140)
  9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
  10. exp Magnetic Resonance Imaging/ (231834)
  11. magnet\$ resonance.tw. (154875)
  12. (MRI\$1 or NMRI\$1).tw. (99199)
  13. ((MR or NMR) adj (imag\$ or scan\$)).tw. (37975)
  14. (magnet\$ adj (imag\$ or scan\$)).tw. (358)
  15. or/10-14 (312868)
  16. exp Tomography, Emission-Computed/ (59065)
  17. (positron adj3 tomograph\$).tw. (25327)
  18. PET.tw. (36783)
  19. (gamma adj1 camera\$).tw. (4863)
  20. Gamma Cameras/ (1455)

21. SPECT.tw. (16565)
22. or/16-21 (80802)
23. ultrasonography/ or exp echoencephalography/ or endosonography/ or ultrasonography, mammary/ (74987)
24. Neoplasms, Unknown Primary/us (21)
25. (ultraso\* or echo\*).tw. (311503)
26. or/23-25 (338559)
27. 8 and 26 (825)
28. 8 and 15 (839)
29. 8 and 22 (662)
30. radiography/ or exp fluoroscopy/ or hysterosalpingography/ or lymphography/ or mammography/ or microradiography/ or neuroradiography/ or pneumoradiography/ or radiography, abdominal/ or radiography, thoracic/ or exp tomography, x-ray/ or urography/ (336694)
31. (radiolog\* or radiograph\* or X?ray? or X?thorax or ct or (computed adj1 tomog\*)).tw. (439309)
32. 30 or 31 (618846)
33. Neoplasms, Unknown Primary/ra (83)
34. 32 or 33 (618856)
35. 15 or 22 or 26 or 34 (1146168)
36. 8 and 35 (3260)
37. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
38. 36 and 37 (2920)
39. (15 or 22) and 8 and 37 (1215)
40. limit 39 to yr="2009 -Current" (156)
41. (26 or 34) and 8 and 37 (2520)
42. limit 41 to yr="2000 -Current" (1337)
43. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1789)
44. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1183)
45. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2080)
46. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
47. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
48. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)
49. or/43-48 (3954)
50. 42 and 49 (446)
51. "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
52. randomized-controlled-trial.pt. (297103)
53. controlled-clinical-trial.pt. (82205)
54. randomized controlled trial/ (297103)
55. randomi?ed controlled trial?.tw. (46571)
56. random-allocation.af. (70216)
57. double-blind-method.af. (108231)
58. single-blind-method.af. (14339)
59. (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (27442)
60. random\$.tw. (521621)
61. or/52-60 (724356)
62. "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
63. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
64. meta analysis.pt. (25767)
65. (meta-anal\$ or metaanal\$.af. (46786)
66. (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3004)
67. (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (29533)
68. (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4332)
69. medline.tw. and review.pt. (25856)
70. (pooled adj3 analy\*).tw. (4533)
71. or/64-70 (88867)
72. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
73. "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
74. epidemiologic studies/ (4830)
75. exp case-control studies/ (476102)
76. exp cohort studies/ (776770)

77. cross-sectional studies/ (114543)
78. (case adj3 control).af. (144525)
79. (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (148251)
80. (follow-up adj5 (study or studies)).af. (433666)
81. (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1010720)
82. (observational adj5 (study or studies)).af. (33379)
83. or/74-82 (1493732)
84. "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
85. 50 and (71 or 61 or 83) (148)

## 6. Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

KNO-deel

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

Search Strategy:

1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
5. ((Undetermined primar\$ or undetermined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
6. ((Unidenti\$ primar\$ or unidenti\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
8. or/2-7 (11140)
9. "P conform NICE richtijn".ti. (0)
10. exp Endoscopy, Gastrointestinal/ (44835)
11. (((gastrointestin\$ or intestin\$) adj endoscop\$) or (gi adj endoscop\$)).tw. (5284)
12. ((upper adj1 endoscop\$) or (lower adj1 endoscop\$)).tw. (2031)
13. gastroscop\$.tw. (4426)
14. Esophagoscopy/ (10252)
15. esophagoscop\$.tw. (1362)
16. (oesophagogastroduodenoscop\$ or esophagogastroduodenoscop\$ or OGD).tw. (2197)
17. Colonoscopy/ or colonoscop\$.tw. (19665)
18. or/9-17 (66673)
19. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
20. 8 and 19 and 18 (367)
21. 20 (367)
22. limit 21 to yr="2009 -Current" (41)

Longdeel

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

Search Strategy:

1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6387)
5. ((Undetermined primar\$ or undetermined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
6. ((Unidenti\$ primar\$ or unidenti\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
8. or/2-7 (11141)
9. "P conform NICE richtijn".ti. (0)

10. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1789)
11. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1183)
12. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2081)
13. ((Undetermined primar\$ or undetermined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
14. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
15. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)
16. or/10-15 (3955)
17. "P focus conform NICE richtlijn".ti. (0)
18. (dutch or german or french or english).la. (16836033)
19. Bronchoscopy/ (17200)
20. Thoracoscopy/ (4973)
21. Mediastinoscopy/ (1200)
22. Bronchography/ (5092)
23. (bronchoscop\$ or thoracoscop\$ or pleuroscop\$ or mediastinoscop\$ or bronchograph\$).tw. (26518)
24. (endoscop\$ adj3 pleur\$).tw. (55)
25. or/19-24 (39158)
26. exp thoracic surgery, video-assisted/ (2824)
27. (video adj5 thora\$).tw. (3493)
28. (videothoracoscop\$ adj2 surg\$).tw. (52)
29. VATS.tw. (1709)
30. ((thora\$ or transbronchial or transthoracic or pleur\$) adj3 (biops\$ or needle or puncture or aspiration)).tw. (7084)
31. or/26-30 (11593)
32. 25 or 31 (45272)
33. 32 and 8 and 18 (201)
34. 33 (201)
35. limit 34 to yr="2009 -Current" (10)
36. 32 and 8 (253)
37. 36 not 33 (52)
38. exp Neoplasm Metastasis/ (131180)
39. Lung Neoplasms/ (131422)
40. 38 and 39 (16409)
41. (lung adj2 metasta\$).tw. (10350)
42. ((pulmonary or endobronch\$ or thora\$ or mediastin\$ or occult) adj metasta\$).tw. (8356)
43. 41 or 42 (17625)
44. 40 or 43 (30762)
45. 32 and 44 (1748)
46. exp diagnosis/ or diagnos\*.tw. (5780421)
47. 45 and 46 (1662)
48. 47 and 18 (1317)
49. 34 or 48 (1475)
50. 49 (1475)
51. **limit 50 to yr="2009 -Current" (127) med 20100817 vr6 long update nice**

## MDL-deel

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)

7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
8. or/2-7 (11140)
9. "P conform NICE richtijn".ti. (0)
10. exp Endoscopy, Gastrointestinal/ (44835)
11. (((gastrointestin\$ or intestin\$) adj endoscop\$) or (gi adj endoscop\$)).tw. (5284)
12. ((upper adj1 endoscop\$) or (lower adj1 endoscop\$)).tw. (2031)
13. gastroscop\$.tw. (4426)
14. Esophagoscopy/ (10252)
15. esophagoscop\$.tw. (1362)
16. (oesophagogastroduodenoscop\$ or esophagogastroduodenoscop\$ or OGD).tw. (2197)
17. Colonoscopy/ or colonoscop\$.tw. (19665)
18. or/9-17 (66673)
19. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
20. 8 and 19 and 18 (367)
21. 20 (367)
22. **limit 21 to yr="2009 -Current" (41) med 20100812 vr6 MDL update nice**

### 7. Wat is de diagnostische opbrengst van exploratieve chirurgische technieken zoals blinde bipten bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Database: Ovid MEDLINE(R) <1996 to November Week 3 2010>

Search Strategy:

- 
1. exp Laparoscopy/ (40206)
  2. Endoscopy/ (18019)
  3. Tonsillectomy/ (2770)
  4. (laparoscop\* or (surg\* adj3 endoscop\* adj3 techniq\*) or tonsillect\*).tw. (47507)
  5. (blind adj3 biop\*).tw. (145)
  6. (diagnos\* adj3 biop\*).tw. (7550)
  7. (random\* adj3 biop\*).tw. (697)
  8. (speculat\* adj3 biop\*).tw. (6)
  9. or/1-8 (78865)
  10. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  11. Neoplasms, Unknown Primary/ (1581)
  12. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2585)
  13. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (3689)
  14. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (5)
  15. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (8)
  16. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (1)
  17. or/11-16 (6712)
  18. "P conform NICE richtijn".ti. (0)
  19. (dutch or german or french or english).la. (7526217)
  20. 17 and 19 and 9 (271)
  21. 20 (271)
  22. limit 21 to yr="2000 -Current" (208)
  23. 20 (271)
  24. **limit 23 to yr="2005 -Current" (117)**

### 8. Wat is de diagnostische opbrengst van serumbepalingen bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)

4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6386)
5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
8. or/2-7 (11140)
9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
10. exp Tumor Markers, Biological/ (136121)
11. alpha-Fetoproteins/ (12687)
12. (AFP or "alpha fetoprotein\$").tw. (14208)
13. exp Chorionic Gonadotropin/ (27206)
14. (HCG or "chorionic gonadotropin").tw. (23871)
15. Carcinoembryonic Antigen/ (12455)
16. (CEA or "carcinoembryonic antigen\$").tw. (17831)
17. "carbohydrate antigen\$".tw. (2256)
18. ("CA 125" or CA125).tw. (5085)
19. ("CA 199" or CA199).tw. (353)
20. Prostate-Specific Antigen/ (15035)
21. (PSA or "prostate specific antigen\$").tw. (21953)
22. ("CA 153" or CA153).tw. (309)
23. Thyroglobulin.tw. or Thyroglobulin/ (10097)
24. Calcitonin.tw. or Calcitonin/ (23963)
25. Chromogranin\$.tw. or Chromogranins/ (5143)
26. Phosphopyruvate Hydratase/ (5655)
27. (NSE or "neuron specific enolase").tw. (6000)
28. or/9-27 (230253)
29. 8 and 28 (1294)
30. (dutch or english or french or german).la. (16826508)
31. 29 and 30 (1193)
32. **limit 31 to yr="2009 -Current" (88) med 20100812 vr8 update nice**

## 9. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een zeer slechte prognose?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6387)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11141)
  9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
  10. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1789)
  11. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1183)
  12. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2081)
  13. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
  14. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
  15. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)



16. or/10-15 (3955)
17. "P focus conform NICE richtlijn".ti. (0)
18. (dutch or german or french or english).la. (16836033)
19. Biological Factors/ (4242)
20. prediction.tw. (92431)
21. performance status.tw. (11004)
22. (prognostic adj1 (score\$ or factor\$ or indicator\$ or index\$)).tw. (53091)
23. (predictive adj1 (score\$ or factor\$ or indicator\$ or index\$)).tw. (12241)
24. or/19-23 (166951)
25. 8 and 24 and 18 (564)
26. 25 (564)
27. limit 26 to yr="2009 -Current" (62) NICE update
28. \*Prognosis/ (3382)
29. 16 and 18 and 28 (3)
30. 29 not 26 (2)
31. 8 and 18 and 28 (3)
32. prognosis/ (292243)
33. 8 and 18 and 32 (1119)
34. 33 and 16 (403)
35. 34 (403)
36. limit 35 to yr="2000 -Current" (223)
37. 36 not 25 (153)
38. 37 (153)
39. "zoekfilter voor prediction medline 17 feb 2010".tw. (0)
40. prognosis/ (292243)
41. probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ (74473)
42. ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas\* adj risk)).tw. (99742)
43. ((risk adj assesment?) or (predict\* adj risk?) or (risk adj factor?)).tw. (247147)
44. (validat\* or predict\* or rule\*).tw. (869277)
45. (predict\* and (outcome\* or risk\* or model\*)).tw. (313642)
46. ((history or variable\* or criteria or scor\* or characteristic\* or finding\* or factor\*) and (predict\* or model\* or decision\* or identi\* or prognos\*)).tw. (1308277)
47. (decision\* and (model\* or clinical\* or (logistic adj3 models))).tw. (60331)
48. likelihood functions/ or logistic models/ or proportional hazards models/ (96327)
49. or/40-48 (2258875)
50. "filter CBO medline prognose".ti. (0)
51. 8 and 18 and 49 (3161)
52. 51 and 16 (962)
53. 52 not 25 (792)
54. 53 (792)
55. limit 54 to yr="2000 -Current" (457)
56. mo.fs. (332889)
57. 55 and 56 (60)
58. Neoplasms, Unknown Primary/mo (151)
59. 56 or 58 (332889)
60. **55 and 59 (60) med 20100817 vr9 prognose aanvulling via progn filter**

## 10. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een relatief gunstige prognose bij onbehandelde patiënten?

Zie vraag 9.

## 11. Wat is de effectiviteit van locoregionale behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2301)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4060)

4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6387)
5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
8. or/2-7 (11141)
9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
10. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1789)
11. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1183)
12. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2081)
13. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
14. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
15. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)
16. or/10-15 (3955)
17. "P focus conform NICE richtlijn".ti. (0)
18. (dutch or german or french or english).la. (16836033)
19. exp brain neoplasms/ (100833)
20. ((brain or midbrain or brainstem or intracranial or cranial or cerebell\$ or cerebr\$ or CNS or central nervous system) adj2 metasta\$).tw. (8087)
21. glioma.tw. (20082)
22. or/19-21 (113310)
23. exp Neoplasm Metastasis/ (131180)
24. metastas\$.tw. (171484)
25. 23 or 24 (246603)
26. (solitar\$ or single\$ or isolat\$).tw. (1654018)
27. 25 and 26 (22732)
28. 22 and 27 (2016)
29. ((brain or midbrain or brainstem or intracranial or cranial or cerebell\$ or cerebr\$ or CNS or central nervous system) adj1 metastasis).tw. (2711)
30. 28 or 29 (3935)
31. 8 and 30 (127)
32. (surg\$ or neurosurg\$ or craniotom\$ or radiosurg\$ or resection\$ or radiotherap\$ or radiation or irradiation or chemotherap\$).tw. (1555325)
33. (therap\$ or treatment\$).tw. (3186572)
34. 32 or 33 (4118120)
35. 31 and 34 (90)
36. 35 (90)
37. **limit 36 to yr="2009 -Current" (9) med 20100817 vr11 brain update nice**
38. Bone Metastasis/ (0)
39. osseous metasta\$.tw. (770)
40. (bone\$ adj2 metasta\$).tw. (10611)
41. (skelet\$ adj metasta\$).tw. (1437)
42. or/38-41 (12032)
43. (solitar\$ or isolat\$ or single).tw. (1634365)
44. 42 and 43 (1238)
45. 8 and 18 and 44 (26)
46. 45 (26)
47. **limit 46 to yr="2009 -Current" (4) med 20100817 vr11 bone update nice**
48. exp Liver Neoplasms/ (104912)
49. (liver or hepatic).tw. (593603)
50. metasta\$.tw. (243006)
51. exp Neoplasm Metastasis/ (131180)
52. 48 and 51 (9243)
53. 49 and 50 (33390)
54. 52 or 53 (38737)
55. 43 and 54 (4515)

56. 8 and 18 and 55 (97)  
 57. 56 (97)  
 58. **limit 57 to yr="2009 -Current" (3) med 20100817 vr11 liver update nice**  
 59. exp Skin Neoplasms/ (81300)  
 60. exp Melanoma/ (62101)  
 61. exp Carcinoma, Squamous Cell/ (86959)  
 62. exp Carcinoma, Basal Cell/ (12264)  
 63. (Basal adj2 carcinoma\$.tw. (7809)  
 64. (basal adj1 cancer\$.tw. (98)  
 65. (basal adj1 neoplas\$.tw. (22)  
 66. (basal adj1 tumo?r\$.tw. (241)  
 67. (basal adj1 epithelioma\$.tw. (13)  
 68. (basal adj1 malignan\$.tw. (35)  
 69. (Squamous adj2 carcinoma\$.tw. (51630)  
 70. (squamous adj1 tumo?r\$.tw. (366)  
 71. (squamous adj1 cancer\$.tw. (872)  
 72. (squamous adj1 neoplas\$.tw. (365)  
 73. (squamous adj1 epithelioma\$.tw. (63)  
 74. (squamous adj1 malignan\$.tw. (299)  
 75. melanoma\$.tw. (64813)  
 76. ((skin or derm\$ or cutaneous or epithelial or epidermoid) adj1 (cancer\$ or neoplas\$ or carcinoma\$ or tumo?r\$ or malignan\$)).tw. (37506)  
 77. or/59-76 (242490)  
 78. (solitar\$ or isolat\$ or single).tw. (1634365)  
 79. exp neoplasm metastasis/ (131180)  
 80. 77 and 78 and 79 (2101)  
 81. 8 and 18 and 80 (154)  
 82. 81 (154)  
 83. **limit 82 to yr="2009 -Current" (17) med 20100817 vr11 huid update nice**  
 84. exp lung neoplasms/ (141892)  
 85. (lung adj metast\$.tw. (7252)  
 86. exp neoplasm metastasis/ (131180)  
 87. 84 and 86 (17628)  
 88. 85 or 87 (23515)  
 89. (solitar\$ or isolat\$ or single).tw. (1634365)  
 90. 88 and 89 and 8 and 18 (48)  
 91. 90 (48)  
 92. **limit 91 to yr="2009 -Current" (2) med 20100817 vr11 long update nice**  
 93. 27 and 34 and 8 and 18 (447)  
 94. 93 (447)  
 95. limit 94 to yr="2000 -Current" (245)  
 96. **95 and 16 (100) med 20100817 vr11 alle organen locoregionaal overall**

## 12. Wat is de (kosten)effectiviteit van systemische behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>  
 week 5 augustus

Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (2315)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (4071)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (6394)
  5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (15)
  6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (14)
  7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2)
  8. or/2-7 (11164)

9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
10. \*Neoplasms, Unknown Primary/ (1801)
11. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (1187)
12. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2084)
13. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (3)
14. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (2)
15. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).ti. (0)
16. or/10-15 (3969)
17. "P focus conform NICE richtlijn".ti. (0)
18. (dutch or german or french or english).la. (16881030)
19. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (84667)
20. chemotherap\$.tw. (211669)
21. exp Antineoplastic Agents/ (689383)
22. Drug Therapy, Combination/ (119935)
23. Antineoplastic Protocols/ (221)
24. Adriamycin\$.tw. (13144)
25. Bevacizumab.tw. (3469)
26. Bleomycin/ or bleomycin.tw. (14539)
27. capecitabine.tw. (2109)
28. exp Carboplatin/ or (carboplatin or paraplatin).tw. (9981)
29. Cisplatin/ or cisplatin.tw. (44083)
30. Cyclophosphamide/ or cyclophosphamid\$.tw. (51857)
31. exp Cytotoxins/ (18009)
32. cytotoxi\$.tw. (157974)
33. Dactinomycin/ or dactinomycin\$.tw. (18032)
34. docetaxel.tw. (5672)
35. Doxorubicin/ or doxorubicin\$.tw. (40319)
36. Epirubicin/ or epirubicin.tw. (4774)
37. Erlotinib.tw. (1511)
38. Etoposide/ or etoposide.tw. (17991)
39. exp Fluorouracil/ or (fluorouracil\$ or fluoruracil\$ or 5fu or 5-FU or adrucil\$.tw. (39351)
40. ftorafur\$.tw. (311)
41. gemcitabine.tw. (6300)
42. Ifosfamide/ or ifosfamide.tw. (5173)
43. irinotecan.tw. (4268)
44. Leucovorin/ or leucovorin.tw. (7918)
45. exp Methotrexate/ or (methotrexate or rheumatrex or amethopterin\$.tw. (37082)
46. Mitomycin/ or mitomycin\$.tw. (15752)
47. Octreotide/ or octreotide.tw. (6969)
48. oxaliplatin\$.tw. (3337)
49. Paclitaxel/ or (paclitaxel or taxol or taxotere).tw. (20250)
50. exp Pentetic Acid/ (14346)
51. Semustine/ or semustine.tw. (479)
52. exp Taxoids/ (18680)
53. (taxoid\$ or taxane\$.tw. (4281)
54. topotecan/ or (topotecan or hycamfin).tw. (2128)
55. (topotecan or hycamfin).tw. (1912)
56. vinblastine.tw. (7532)
57. Vincristine/ or vincristine.tw. (23546)
58. Vindesine/ or vindesine.tw. (1677)
59. vinorelbine.tw. (2277)
60. or/19-59 (1048558)
61. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
62. meta analysis.pt. (26014)
63. (meta-anal\$ or metaanal\$.af. (47230)
64. (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3020)
65. (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (29902)
66. (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4360)
67. medline.tw. and review.pt. (26052)

68. (pooled adj3 analy\*).tw. (4577)
69. or/62-68 (89689)
70. "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
71. "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
72. randomized-controlled-trial.pt. (298207)
73. controlled-clinical-trial.pt. (82329)
74. randomized controlled trial/ (298207)
75. randomi?ed controlled trial?.tw. (46994)
76. random-allocation.af. (70446)
77. double-blind-method.af. (108508)
78. single-blind-method.af. (14403)
79. (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (27550)
80. random\$.tw. (524339)
81. or/72-80 (727623)
82. "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
83. Clinical trial/ (464989)
84. exp Clinical Trials as Topic/ (233024)
85. 81 or 83 or 84 (1007608)
86. (clinic\$ adj trial\$1).tw. (153106)
87. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. (107977)
88. Placebos/ (29245)
89. Placebo\*.tw. (129164)
90. randomly allocated.tw. (12667)
91. (allocated adj2 random).tw. (662)
92. or/86-91 (323476)
93. 85 or 92 (1091404)
94. case reports.tw. (28682)
95. case report.tw. (160136)
96. letter/ (703198)
97. historical article/ (267410)
98. review.pt. (1552121)
99. or/94-98 (2659750)
100. 93 not 99 (930878)
101. 8 and 18 and 60 (1743)
102. 101 and 69 (31)
103. 102 (31)
104. **limit 103 to yr="2008 -Current" (11)**
105. 101 and 100 (363)
106. 105 (363)
107. **limit 106 to yr="2008 -Current" (36)**

**13. Welke palliatieve zorg is effectief voor patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven?**

Zie vraag 12.

**14. Welke prognostische factoren geven een valide indicatie van de respons op systemische therapie bij patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?**

Zie vraag 9.

**15. Wat is de behoefte aan voorlichting, lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine?**

Database: Ovid MEDLINE(R) <1996 to November Week 3 2010>

Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (1581)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2585)
  4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (3689)

5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (5)
6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (8)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (1)
8. or/2-7 (6712)
9. "P conform NICE richtijn".ti. (0)
10. exp neoplasms/px (18044)
11. exp \*neoplasms/px (11058)
12. exp "Patient Acceptance of Health Care"/px [Psychology] (9469)
13. Adaptation, Psychological/ (37478)
14. exp Social Support/ (29461)
15. (dutch or german or french or english).la. (7526217)
16. or/11-14 (75949)
17. 8 and 15 and 16 (19)
18. 8 and 15 and (16 or 10) (27)
19. (psychosocial or helping or communicati\*).tw. (112566)
20. (social adj3 support\*).tw. (12840)
21. coping.mp. (16584)
22. "filter patientenperspectief september 2010".ti. (0)
23. Patient Participation/ (9998)
24. (patient\* adj (participation or decisi\* or decid\*)).tw. (1886)
25. "Patient Acceptance of Health Care"/ (17189)
26. \*patient satisfaction/ or patient preference/ (13952)
27. (patient adj2 preference\*).tw. (2713)
28. (patient? adj2 view?).tw. (2012)
29. (patient adj3 attitude?).tw. (804)
30. (patient perspective? or patient satisfaction).ti. (2573)
31. (collaborat\* adj3 patient?).tw. (988)
32. exp Adaptation, Psychological/ (49045)
33. coping.ti,ab. (16584)
34. vignette.tw. (1386)
35. (patient\* adj choice?).tw. (1010)
36. (patient\* adj2 decision?).tw. (2855)
37. exp \*health education/ or \*patient education as topic/ (29565)
38. exp \*attitude to health/ or \*health knowledge, attitudes, practice/ (83896)
39. or/23-33,35-38 (174998)
40. ("informed choice\*" adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (87)
41. empowerment.tw. (3327)
42. focus groups/ or narration/ (13461)
43. ("focus group\*" adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (659)
44. (perception\* adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (7827)
45. qualitative.ti. (8252)
46. \*"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px (34540)
47. (QoL or "Quality of life").ti. (23106)
48. or/40-47 (66520)
49. 39 or 48 (225348)
50. "filter pp concpt sept 2010".ti. (0)
51. 8 and 15 and 49 (75)
52. 8 and 15 and (16 or 10 or 19 or 20 or 21) (54)
53. 52 (54)
54. limit 53 to yr="2000 -Current" (45)
55. 51 not 52 (54)
56. 55 (54)
57. **limit 56 to yr="2000 -Current" (43)**

Database: Ovid MEDLINE(R) <1996 to November Week 3 2010>

Search Strategy:

- 
1. "CUP unknown primaire tumor CBO search".ti. (0)
  2. Neoplasms, Unknown Primary/ (1581)
  3. ((Unknown primar\$ or unknown origin\$1) and (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (2585)

4. (Occult adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (3689)
5. ((Undetermined primar\$ or undetermind origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (5)
6. ((Unidentifi\$ primar\$ or unidentifi\$ origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (8)
7. ((Undefined primar\$ or undefined origin\$1) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or tumo\$ or carcinoma\$ or adeno\$ or metasta\$ or micrometasta\$ or malignan\$ or lymphoma\$ or sarcoma\$ or melanoma\$)).tw. (1)
8. or/2-7 (6712)
9. "P conform NICE richtlijn".ti. (0)
10. exp neoplasms/px (18044)
11. exp \*neoplasms/px (11058)
12. exp "Patient Acceptance of Health Care"/px [Psychology] (9469)
13. Adaptation, Psychological/ (37478)
14. exp Social Support/ (29461)
15. (dutch or german or french or english).la. (7526217)
16. or/11-14 (75949)
17. 8 and 15 and 16 (19)
18. 8 and 15 and (16 or 10) (27)
19. (psychosocial or helping or communicati\*).tw. (112566)
20. (social adj3 support\*).tw. (12840)
21. coping.mp. (16584)
22. "filter patientenperspectief september 2010".ti. (0)
23. Patient Participation/ (9998)
24. (patient\* adj (participation or decisi\* or decid\*)).tw. (1886)
25. "Patient Acceptance of Health Care"/ (17189)
26. \*patient satisfaction/ or patient preference/ (13952)
27. (patient\* adj2 preference\*).tw. (2713)
28. (patient? adj2 view?).tw. (2012)
29. (patient adj3 attitude?).tw. (804)
30. (patient perspective? or patient satisfaction).ti. (2573)
31. (collaborat\* adj3 patient?).tw. (988)
32. exp Adaptation, Psychological/ (49045)
33. coping.ti,ab. (16584)
34. vignette.tw. (1386)
35. (patient\* adj choice?).tw. (1010)
36. (patient\* adj2 decision?).tw. (2855)
37. exp \*health education/ or \*patient education as topic/ (29565)
38. exp \*attitude to health/ or \*health knowledge, attitudes, practice/ (83896)
39. or/23-33,35-38 (174998)
40. ("informed choice\*" adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (87)
41. empowerment.tw. (3327)
42. focus groups/ or narration/ (13461)
43. ("focus group\*" adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (659)
44. (perception\* adj3 (patient\* or parent\* or famil\* or spouse\*)).ti,ab. (7827)
45. qualitative.ti. (8252)
46. \*"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px (34540)
47. (QoL or "Quality of life").ti. (23106)
48. or/40-47 (66520)
49. 39 or 48 (225348)
50. "filter pp concpt sept 2010".ti. (0)
51. 8 and 15 and 49 (75)
52. 8 and 15 and (16 or 10 or 19 or 20 or 21) (54)
53. 52 (54)
54. **limit 53 to yr="2000 -Current" (45)**

## 16. Wanneer dient de primaire diagnostiek na verloop van tijd herhaald te worden?

Geen literatuursearch.

## Bijlage 6. Literatuurselectie

Alle abstracts die gevonden zijn in de literatuursearch zijn beoordeeld op relevantie. Daarbij zijn met name artikelen die niet over onbekende primaire tumoren gingen afgevalen. Ook werd gekeken naar de methodologie. Artikelen waarbij zeker was dat het geen systematisch onderzoek betrof, werden geëxcludeerd (bijvoorbeeld narratieve reviews, letters, case reports). De referenties (ref's) die overbleven na de literatuurselectie werden full-tekst opgevraagd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. In de tekst per hoofdstuk is beschreven welke artikelen op basis van full-tekst alsnog afvielen.

Nr.	Vraag	Aantal ref's in literatuursearch*	Aantal ref's na literatuurselectie†
1	Wanneer staat mogelijke metastase van onbekende primaire tumor hoog in de differentiaaldiagnose? Welke symptomen bij welke patiënten-categorie doen een metastase van onbekende primaire tumor vermoeden?	39 + 88	34
2	Wanneer is sprake van Tx?: Welke minimale diagnostiek (anamnese, licha-melijk onderzoek, beeldvormende diagnostiek, laboratorium-onderzoek) moet zijn uitgevoerd voordat sprake is van een metastase van onbekende origine?	Geen literatuursearch	Geen literatuursearch
3	Welke diagnostische strategie is het meest effectief bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor wanneer gekeken wordt naar de diagnostische opbrengst?	24 + 125	25
4	Welke bepalingen op biopten zijn behulpzaam/meest richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?: Immunohistochemie, moleculaire technieken, genome profiling?	410§	8
5	Wat is de diagnostische opbrengst van radiologische/nucleaire technieken (echo, Röntgen, MRI, PET, isotopenonderzoek) bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	146 + 137	56
6	Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	MDL: 38 Long: 123 KNO: 44	6
7	Wat is de diagnostische opbrengst van exploratieve chirurgische technieken zoals blinde biopten bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	116	11
8	Wat is de diagnostische opbrengst van serumbepalingen bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	84	11
9	Welke prognostische factoren geven een indicatie van een zeer slechte prognose?	58 + 58	39
10	Welke prognostische factoren geven een indicatie van een relatief gunstige prognose bij onbehandelde patiënten?	Zie vraag 9.	Zie vraag 9.
11	Wat is de effectiviteit van locoregionale behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?	99 + 4 + 9 + 16 + 3 + 2	22
12	Wat is de (kosten)effectiviteit van systemische behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?	11 + 31	12
13	Welke palliatieve zorg is effectief voor patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven?	Zie vraag 12.	Zie vraag 12.
14	Welke prognostische factoren geven een valide indicatie van de respons op systemische therapie bij patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?	Zie vraag 9.	Zie vraag 9.
15	Wat is de behoefte aan voorlichting, lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine?	43 + 45	5
16	Wanneer dient de primaire diagnostiek na verloop van tijd herhaald te worden?	Geen literatuursearch	Geen literatuursearch

\* Het aantal gevonden abstracts per vraag voor verschillende zoekvragen is niet bij elkaar opgeteld. Er kan overlap zitten in de gevonden literatuurverzamelingen per vraag.

† De NICE richtlijn die voor veel vragen als evidence is gebruikt, is niet in deze aantallen opgenomen.

§ Per abuis is de literatuur in de literatuursearch voor deze periode niet ingeperkt tot de periode na de search van de NICE-richtlijn. Dit is derhalve in de literatuurselectie aangepast. Dit leidde tot een forse selectie.



## Bijlage 7. Format evidence tabellen

De evidence tabellen in deze richtlijn zijn opgesteld volgens CoCanCPG format. Omdat dit een Nederlandstalige richtlijn betreft, zijn de kopjes van het CoCanCPG-format als onderstaand vertaald.

Oorspronkelijk kopje in CoCanCPG-format	Kopje in deze richtlijn
Study	Auteur (jaartal)
Study type	Studietype
Setting	Setting
Hypotheses	Hypothese
Eligibility criteria	In- en exclusiecriteria
Sample size / lost-to-follow-up	Aantal / uitval
Duration of the study	Studieduur
Randomization method	Randomisatie methode
Patients characteristics and group comparability	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen
Interventions and compliance	Interventies en compliance
Control/comparator	Controle
Primary + secondary outcome measures	Primaire en secundaire uitkomstmaten
Effect size	Effectmaat
All other outcomes	Overige uitkomsten
Critical appraisal	Critical appraisal
Level of evidence	Niveau van bewijs

## Bijlage 8. Evidence tabellen

**Uitgangsvraag 3. Welke diagnostische strategie is het meest effectief bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor wanneer gekeken wordt naar de diagnostische opbrengst?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie -duur	Rando-misatie methode	Patiënt karak-teristieken / vergelijkbaar-heid groepen	Interventies en compliance	Con-trole	Primaire en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uit-komsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
lizuka (2009) <sup>30</sup>	Retro- spec-tief	n.b.	Waarde diagnosti-sche tests onderzoe-ken	ptn met spinale metastase van PTO met lab.OZ, CT scan-ning en CT-ge-leide biopt	27	n.v.t.	n.v.t.	17 man, 10 vrouw, gem. lft. 62,5 jr (range 30-78), ptn met spinale PTO	lab.OZ (M-pro-teïne en tumor-markers CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, SCC, NSE, AFP, PIVKA-II, TPA, IAP, thy-roglobuline en sIL-2R (en PSA bij mannen)), CT thorax, abdo-men en bekken, CT-geleide bi-opsie spinale laesie	n.v.t.	sens, spec, ppv, diag-nose	Bij 26/27 ptn diagnose. M-proteïne pos. Bij alle 7 ptn met myeloom en bij 0 ptn zonder myeloom. Tumormar-kers verhoogd bij 16/17 met solide tumor en bij alle 3 ptn met lymfoom. M-proteïne (myeloom), sIL-2R (lymfoom) en PSA (prostaatcarcinoom) hadden zowel hoge sens als spec. Geen goede tumormar-ker bij longcarcinoom. 11/27 diagnose bij CT-onderzoek. 22/27 histologische bevesti-ging diagnose; 12/27 leidde biopt tot definitieve diagnose.	n.v.t.	Single center studie onder een beperkt aantal ptn	C

Afkortingen: gem. = gemiddelde; jr = jaar; lab.OZ = laboratoriumonderzoek; lft. = leeftijd; n.b. = niet bekend; n.v.t. = niet van toepassing; pos. = positief; ppv = positieve predictive value = positief voorspellende waarde; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sens = sensitiviteit; spec = specificiteit

**Uitgangsvraag 4. Welke bepalingen op biopten zijn behulpzaam/meest richtinggevend bij het zoeken naar een primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?: Immunohistochemie, moleculaire technieken, genome profiling?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal/ uitval	Studie -duur	Rando- misatie metho- de	Patiëntkarak- teristieken / vergelijkbaar- heid groepen	Interventies en compliance	Con- trole	Prim en sec uitkomst -maten	Effectmaat	Overige uitkom- sten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Böcking (2009) <sup>34</sup>	Dwars- door- snede	n.b.	testen di- agnostische waarde im- munohisto- chemische tests	n.b.	295	n.v.t.	n.v.t.	n.b.	Standaard- panel mono- klonale anti- lichamen tegen CK7, CK5/6, Cdx2, TTF1, CA125	n.b.	Correc- te iden- tificatie prim tumor	180 ptn met meta's in pleurale of peritoneale gebied: 85,1% juiste diagnose 85 ptn met levermeta's : 90,3% juiste diagnose 30 ptn met lymfkliermeta's: 92% juiste diagnose	geen	Onduidelij- ke studie, slechte be- schrijving methodolo- gie, slech- te beschrij- ving ptn	C
Mora- wietz (2009) <sup>14</sup>	Retro- spec- tief	Univer- siteits- kliniek voor patho- logie	Testen ver- gelijkning immunohis- tochemische en genpro- fileringsOZ bij ptn met PTO	biopten ptn met adeno- /ongediffe- rentieerd carcinoom van PTO, deelnemers van eerder fase II OZ	43 / 19	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 62,1 jr; 19 vrouw, 24 man	Immunohisto- chemische tests (zie tekst), gen- profiling (CupPrint) en klinisch beeld	geen	overeen- stem- ming tussen metho- den	Bij 13 ptn (54%) overeenstemming tussen klinisch beeld, immunohistochemische en genprofileringsOZ, bij 4 ptn identificatie primaire tumor. Bij 4 ptn geen overeenstemming klinisch beeld met overig OZ; bij 7 ptn discordantie tussen immunohistochemie en genprofiel	geen	geen vgl met gou- den stan- daard, ho- ge uitval, slechte be- schrijving	C
Park (2010) <sup>35</sup>	Retro- spec- tief	Kaak- chirur- gie af- deling in Seoul	Bruikbaar- heid immu- nohistoche- mische markers testen	Metastasen plaveiselcel- carcino- men met oorsprong in kaakge- bied (be- kende prim tumoren)	101	n.v.t.	n.v.t.	gem lft 59,1 jr (range 34-83), 94 man, 7 vrouw Lo- katie prim. tumor: Mond- holte 16%, orofarynx 38%, hypo- farynx 26%, larynx 21%	Immunohisto- chemische tests op CK5/6, CK8/18, CK10, CK13, CK14, CK19, p16 en pRb	Diag- nose	Aantal pos re- actie bij bepaal- de tumo- ren	In niet-keratiniserende PCC CK19 (p= 0,024) en p16 (p = 0,001) pos tumoren hoger dan in keratiniserende tumoren, CK14 (p=0,001) pos tumoren meer bij keratiniserende tumoren. CK10 expressie meer in goed gedifferentieerde PCC. CK10 expressie meer bij tumoren in mondholte dan in pharynx of larynx (p = 0,001). CK19 minder bij tumoren in mondholte dan in orofarynx of larynx (p= 0,036). p16 (p = 0,001) en veranderde pRb status (p = 0,053) alleen in tumoren in hypofarynx	geen	OZ bij ptn met be- kende prim tumor	C
Strojan (2009) <sup>36</sup>	Retro- spec- tief	Afde- ling pa- thologie oncolo- giekli- niek in	Testen di- agnostische potentie TTF-1	ptn met PTO bij wie dunnaald- cytologie werd toe- gepast	128	n.v.t.	n.v.t.	n.b. / n.v.t.	Afh. van ken- merken: chromograni- ne A, CK, CK7, CK20, CD30, ER,	geen	Aantal pos re- actie bij bepaal- de tumo- ren	28,9% TTF-1 pos. Bij TTF-1+: 27/29 bevesti- ging gemetastaseerd longcarcinoom, 4 prim. longcarcinoom, 2 prim thyroïdcarcinoom, 1 gemetastaseerd thyroïdcarcinoom. Bij 10/11 gemetastaseerd longcarcinomen (adeno en	geen	Slechts beschrij- ving voor keuze van tests bij bepaalde	C

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal/ uitval	Studie -duur	Rando- misatie metho- de	Patiëntkarak- teristieken / vergelijkbaar- heid groepen	Interventies en compliance	Con- trole	Prim en sec uitkomst- maten	Effectmaat	Overige uitkom- sten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
	Slove- nië							PR,HCC, HMB-45, LCA, NF, PSA, S-100, synapthophy -sine, TG, VIM, TTF-1				ongedifferentieerd): CK7+/CK20-. Synapto-physine bij 5/5 gemetastaseerde longcarci- nomen pos. Chromogranine bij 2/4 pos. TTF-1 neg bij 91 ptn. Bij TTF-1 neg: 22 ptn zeker en 7 ptn waarschijnlijk longkanker, bij 24 ptn blijvend PTO		ptn, retro- spectief design	

Afkortingen:afh = afhankelijk; gem = gemiddeld; jr = jaar; lft = leeftijd; meta's = metastasen; n.b. = niet bekend; n.v.t. = niet van toepassing; OZ = onderzoek; PCC = plaveiselcelcarcinoom; pos = positief; prim = primair ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sec = secundair

**Uitgangsvraag 5. Wat is de diagnostische opbrengst van radiologische/nucleaire technieken (echo, Röntgen, MRI, PET, isotopenonderzoek) bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?**

Auteur (jaartal)	Studie-type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en sec uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Cianchetti (2009) <sup>85</sup>	Retro-spec-tief	Universi-taire radiologie kliniek in Florida	Waarde van diagnostische tests onderzoeken	Ptn met metastasen in hoofd of hals, na routine OZ PTO	236	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 59 jr (range 25-92), 85% man	96,2% CT, 11,4% MRI, 11,1% FDG-SPECT, 8,9% FDG-PET of PET-CT	n.v.t.	Identificatie tumor	Kans om bij biopt prim tumor te vinden groter alsook verdacht afwijkingen bij lich. en/of beeldvormend OZ (p<0,001). 35% van 20 ptn pos bij FDG-SPECT, 5/21 ptn pos bij FDG-PET of PET-CT	Geen	Onduidelijke vergelijkingen, retrospectief, veel tests gedaan, mogelijk selectieve rapportage	C
Iizuka (2009) <sup>30</sup>	Retro-spec-tief	n.b.	Waarde van diagnostische tests onderzoeken	ptn met spinale metastase met lab.OZ, CT scanning en CT-geleide biopt	27	n.v.t.	n.v.t.	17 man, 10 vrouw, gem. lft. 62,5 (range 30-78 jr), ptn met spinale PTO	lab.OZ (M-proteïne en tumor-markers CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, SCC, NSE, AFP, PIVKA-II, TPA, IAP, thyroglobuline en sIL-2R (en PSA bij mannen), CT thorax, abdomen en bekken, CT-geleide biopsie spinale laesie	n.v.t.	sens, spec, ppv, diagnose	Bij 26/27 ptn diagnose. M-proteïne pos. bij alle 7 ptn met myeloom en bij 0 ptn zonder myeloom. Tumormarkers verhoogd bij 16/17 met solide tumor en bij alle 3 ptn met lymfoom. M-proteïne (myeloom), sIL-2R (lymfoom) en PSA (prostaatacarcinoom) hadden zowel hoge sens als spec. Geen goede tumormarker bij longcarcinoom. 11/27 diagnose bij CT. 22/27 histologische bevestiging diagnose; 12/27 leidde biopt tot definitieve diagnose	n.v.t.	Single center studie onder een beperkt aantal ptn	C
Prasad (2010) <sup>19</sup>	Pro-spec-tief vergelijkkend	Bicenter OZ 2 afdelingen nucleaire geneeskunde in Duitsland en Italië	Diagnostische waarde van <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET-CT bepalen	PTO en bewezen neuroendocriene tumor (biopt metastase)	59	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 65 (SD 9 jr), 33 man, 26 vrouw	PET-CT na injectie met <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	geen	Aantal gevonden prim tumoren SUV <sub>max</sub>	35/59 (59%) prim tumor geïdentificeerd: 16 pancreascarcinomen, 14 carcinomen in ileum/jejunum/duodenum	SUV <sub>max</sub> lager bij ptn met PTO dan bij ptn met bekende prim tumor (p<0,05)	C	
Roh (2009) <sup>22</sup>	Pro-spec-tief	Universi-tair zieken-	Diagnostische waarde van FDG-	PTO en halslymfklier	44	n.v.t.	n.v.t.	gem lft 58 jr (range 39-73), 37 man, 7 vrouw,	FDG-PET met CT	geen	Sens, spec, aantal	Prim tumor bij 16 ptn gevonden (35,4%). Sens FDG-PET met CT: 87,5%; CT: 43,7%	Geen		C

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Rando-misatie metho-de	Patiënt karak-teristieken / vergelijkbaar-heid groepen	Interventies en compliance	Con-trole	Prim en sec uit-komst-maten	Effectmaat	Overige uitkom-sten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Wal-tonen (2009) <sup>25</sup>	niet ver-gelij-kend	huis in Seoul	PET met CT bij cervica-le metasta-sen van PTO bepa-len	metasta-sen				75% plaveisel-celcarcinoom, 14% adenocar-cinoom, 7% on-gedifferentieerd carcinoom			gevon-den prim tumo-ren	(p = 0,016). Spec FDG-PET met CT: 82,1%, CT: 89,3% (p = 0,500)			
	Ob-serva-tio-neel	Universi-tair zieken-huis in de VS	Bruikbaar-heid beeld-vormend OZ bij ptn met cervi-cale meta-stasen van PTO bepa-len	PTO en halslymfkl-ier metasta-sen	183	n.v.t.	n.v.t.	mediane lft. 55 jr (range 17-86), 141 man, 42 vrouw	CT hals en/of MRI hals en/of FDG-PET en/of FDG-PET met CT	geen	sens, spec	CT: sens 21,5%, spec 80,7. MRI: sens 0, spec 62,5%. PET: sens 42,9%, spec 72,4%. PET-CT: sens 74,2%, spec: 72,0%	Geen	Observatio-neel, geen ge-controleerde toewijzing di-agnostiek, se-lectie moge-lijk. Beperkt aantal ptn bij MRI (en PET en PET-CT)	C
Wang (2010) <sup>86</sup>	Retro-spec-tief	Universi-tair zieken-huis in de VS	Beschrijving diagnostiek en behan-deling PTO en neuro-endocriene levermeta-stasen	ptn met neuroen-docriene leverme-tastasen, PTO	123	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 57,0 (range 18-96 jr), 53,7% man. 79 ptn PTO. Bij 8/79 geen nader OZ wegens uit-gebreide ziekte	Divers OZ en behandeling	geen	Sens	Sens: CT: 34,6% (79 ptn), MRI: 0 (3 ptn), scintigrafie: 26,2% (42 ptn), PET: 25% (8 ptn)	Niet relevant	Geen verant-woording keu-zediagnos-tiek, kleine aantallen	C
Yana-gawa (2010) <sup>27</sup>	Retro-spec-tief	Universi-tair zieken-huis in Japan	Bruikbaar-heid FDG-PET testen bij PTO met meta-stasen in bot of weke delen	ptn met metasta-sen in bot of weke delen en PTO	71, 24	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 64,4 (range 19-87), 49 man, 22 vrouw. Metasta-sen in bot bij 67 ptn, in weke de-len bij 4 ptn	FDG-PET	Conven-tioneel OZ (o.a. CT en tu-mormar-kers)	Aantal gevon-den prim tumoren , sens	16/24 prim tumor gevonden bij conventionele diagnostiek (sens 66,7). 12/24 prim tumor gevonden bij FDG-PET (sens 50%), n.s.	Geen	Niet beschre-ven waarom FDG-PET bij welke ptn is uitgevoerd, selectie waar-schijnlijk, klei-ne aantallen	C

Afkortingen: gem = gemiddeld; jr = jaar; lab.OZ = laboratoriumonderzoek; lich = lichamelijk; lft = leeftijd; n.b. = niet bekend; n.s. = niet significant; n.v.t. = niet van toepassing; OZ = onderzoek; pos = positief; ppv = positive predictive value = positief voorspellende waarde; prim = primair; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; SD = standaarddeviatie; sec = secundair; sens = sensitiviteit; spec = specificiteit

## Uitgangsvraag 6. Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Auteur (jaartal)	Studie-type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en sec uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Hayashi (2010) <sup>75</sup>	Niet-vergelijkend	Kaakchirurgie afdelingen oncologisch ziekenhuis in Japan	Bruikbaarheid narrow band imaging testen bij PTO en halslymfklier metastasen	PTO en cervicale metastasen, geen prim tumor gevonden bij CT, MRI, faryngolaryngoscopie en normale gastroscopie	46	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft 66 (range 38-81), 38 man, 8 vrouw. 28 ptn N2, 18 ptn N3	Narrow band imaging	Biopt in gevonden laesie	Aantal gevonden prim tumoren	Bij 25 ptn 26 laesies gevonden met narrow band imaging; bij 16 ptn 16 laesies histologisch bevestigd. Met narrow band imaging 35% prim tumor ontdekt	Niet relevant	Relatief kleine aantallen	C
Sakai (2010) <sup>91</sup>	Vergelijkend	Kaakchirurgie afdeling universitair ziekenhuis Japan	Bruikbaarheid nieuwe endoscopie technieken vergelijken met conventionele endoscopie	Ptn met PTO en halslymfklier lymfkliermetastasen	51	n.v.t.	n.v.t.	n.b.	Hooded video endoscopie, narrow band imaging, andere houdingen hoofd: geroteerd, gebogen en met ingehouden adem	Gebruikelijke endoscopie	Aantal gevonden prim tumoren	Met nieuwe techniek: 71% (15/21), met oude techniek: 40% (12/30), p = 0,03; $\chi^2$ -test	Geen	Geen beschrijving groepen, tijdsinterval tussen interventies, waarschijnlijk geen vergelijkbare groepen bij aanvang, kleine aantallen	B
Wang (2010) <sup>86</sup>	Retro-spectief	Universitair ziekenhuis in de VS	Beschrijving beloop diagnostiek en behandeling bij PTO en neuro-endocriene levermetastasen	ptn met neuro-endocriene levermetastasen, deels PTO	123	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 57,0 (range 18-96 jr), 53,7% man. 79 ptn PTO. Bij 8/79 geen nader OZ wegens uitgebreide ziekte	Divers OZ en behandeling	Geen	sens	Sens: Gastroscopie: 4,8% (1/21). Colonoscopie/rectoscopie: 86,7% (13/15). Ileoscopie: 38,9% (7/18)	Niet relevant	Geen verantwoording voor keuze diagnostiek, waarschijnlijk selectief, kleine aantallen	C

Afkortingen: gem = gemiddelde; jr = jaar lft = leeftijd; n.b. = niet bekend; n.v.t. = niet van toepassing; prim = primair; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sec = secundair; sens = sensitiviteit

**Uitgangsvraag 7. Wat is de diagnostische opbrengst van exploratieve chirurgische technieken zoals blinde biopten bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie -duur	Rando- misatie methode	Patiënt karakte-ristieken / vergelijk-baarheid groepen	Interventies en behan- deling	Controle	Prim en secundaire uitkomst- maten	Effectmaat	Overige uitkom- sten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Guntinas-Lichius (2006) <sup>46</sup>	Retro- spec- tief	Universi- taire kaak- chirurgie afdeling, Duitsland	Waarde ver- schillende diagnostische tests en be- handelingen bij halslymfklier PTO testen	ptn met PTO en halslymfklier metastasen	69	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft: 59,8 jr (range 33-81), 56 man, 13 vrouw, p pN1, 36 pN2, 14 pN3, 43 M0	Divers OZ en behan- deling	Geen	sens, spec	Bilaterale tonsil- lectomie (n=40): sens 25%, spec 100%. Biopt naso- farynx (n=40): sens 9%, spec 100%. Biopt tong- basis (n=30): sens 0%, spec 100%	geen	Keuze tests niet verant- woord. Lijkt waarschijnlijk dat voor be- paling spec resultaten met zich-zelf zijn vergele- ken, onbe- trouwbaar	C
Waltonen (2009) <sup>98</sup>	Retro- spec- tief	Universi- taire kaak- chirurgie afdeling in de VS	Vergelijking tonsillectomie met tonsilbi- opten bij PTO en cer- vicale meta- stasen	ptn met PTO en halslymfklier metastasen bij wie di- agnostische tonsilinter- venties zijn toegepast	122	n.v.t.	n.v.t.	mediane lft 56 jr (range 31-86), 90 man, 32 vrouw. 92% plaveiselcel- carcinoom, rest on- gedifferentieerd carcinoom	Tonsillecto- mie	Tonsil- biopt	Aantal gevonden prim tumoren	Totaal: 22 prim tu- moren gevonden. Tonsillectomie: 11 (40,7%), tonsilbi- opt: 11 (11,6%), p= 0,013. Identifi- catie occulte tonsil- laire tumoren: ton- sillectomie: 29,6%, tonsil-biopt: 3,2%, p <0,0002	geen	Keuze inter- ventie o.b.v. voorkeur arts, werkt selectieve re- sultaten in de hand	B

Afkortingen: gem = gemiddeld; jr = jaar; lft = leeftijd; n.v.t. = niet van toepassing; OZ = onderzoek; prim = primair; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sens = sensitiviteit; spec = specificiteit



### Uitgangsvraag 8. Wat is de diagnostische opbrengst van serumbepalingen bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?

Auteur (jaartal)	Studie-type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Primaire en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Iizuka (2009) <sup>30</sup>	Retro-spectief	n.b.	De waarde van diagnostische tests onderzoeken	ptn met spinale metastase van PTO met lab. OZ, CT-scanning en CT-geleide biopsie	27	n.v.t.	n.v.t.	17 mannen, 10 vrouwen, gem. lft. 62,5 (range 30-78 jr), ptn met spinale PTO	lab.OZ (M-proteïne en tumormarkers CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, SCC, NSE, AFP, PIVKA-II, TPA, IAP, thyroglobuline en sIL-2R (en PSA bij mannen)), CT thorax, abdomen en bekken, CT-geleide biopt spinale laesie	n.v.t.	sens, spec, ppv, diagnose	Bij 26/27 ptn diagnose. M-proteïne pos. Bij alle 7 ptn met myeloom en bij 0 ptn zonder myeloom. Tumormarkers verhoogd bij 16/17 met solide tumor en bij alle 3 ptn met lymfoom. M-proteïne (myeloom), sIL-2R (lymfoom) en PSA (prostaatcarcinoom) hadden zowel hoge sens als spec. Geen goede tumormarker bij longcarcinoom. 11/27 diagnose bij CT-onderzoek. 22/27 histologische bevestiging diagnose; 12/27 leidde biopt tot definitieve diagnose	geen	Single center studie onder een beperkt aantal ptn	C
Morawietz (2009) <sup>14</sup>	Retro-spectief	Universiteitskliniek voor pathologie	Testen van vergelijking immunohistochemische en genprofielingsOZ bij ptn met PTO	biopten van adeno- of ongedifferentieerd carcinoom van PTO, deelnemers van eerdere fase II studie	43 / 19	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 62,1 jr; 19 vrouw, 24 man	Immunohistochemische tests (zie tekst), genprofilering (CupPrint) en klinisch beeld	geen	overeenstemming tussen methoden	Bij 13 ptn (54%) overeenstemming tussen klinisch beeld, immunohistochemische en genprofielingsOZ, bij 4 ptn identificatie primaire tumor. Bij 4 ptn geen overeenstemming klinisch beeld met overig OZ; bij 7 ptn discordantie tussen immunohistochemie en genprofiel	geen	geen vgl met gouden standaard, hoge uitval, slechte beschrijving	C

Afkortingen: gem. = gemiddelde; jr = jaar; lab.OZ = laboratoriumonderzoek; lft. = leeftijd; n.b. = niet bekend; n.v.t. = niet van toepassing; OZ = onderzoek; pos. = positief; ppv = positieve predictive value = positief voorspellende waarde; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sens = sensitiviteit; spec = specificiteit

**Uitgangsvraag 9. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een zeer slechte prognose?**

**Uitgangsvraag 10. Welke prognostische factoren geven een indicatie van een relatief gunstige prognose bij onbehandelde patiënten?**

**Uitgangsvraag 14. Welke prognostische factoren geven een valide indicatie van de respons op systemische therapie bij patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?**

Auteur (jaartal)	Studie-type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomstmaten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Ferté (2010) <sup>8</sup>	Validatiestudie retrospectief	n.v.t.	Validatie 3 prognostische modellen bij ptn met PTO	ptn met PTO, geen axillaire metastase adenocarcinoom bij vrouwen, geen primair papillair sereus peritoneaal carcinoom, geen midline syndroom	430, in modellen 350, 401 en 259 ptn	n.v.t.	n.v.t.	Mediane lft 60 jr (range 22-93), mediane overlevingsduur 189 dgn (range 1-4801)	n.v.t.	n.v.t.	survival < 90 dgn, survival > 180 dgn, sens, spec, PPV, NPV	Veelheid aan resultaten; n.s. (volgens tekst)	geen	Originele studies waarop model is gebaseerd zijn in NICE review opgenomen	C
Kodaira (2010) <sup>153</sup>	Retrospectief	Oncologisch ziekenhuis, Japan	Prognostische factoren voor uitkomst behandeling ptn met PTO met chemotherapie vaststellen	ptn met PTO, behandeling met carboplatine en paclitaxel	58	n.v.t.	n.v.t.	Mediane lft 64 jr (range 28-79), 28 man, 30 vrouw, PS 0-1 49 ptn, PS 2-4 9 ptn. 26 adenocarcinoom, 21 slecht gedifferentieerd carcinoom, 6 pleveiselcancer	chemotherapie met carboplatine en paclitaxel (mediaan: range 1-21)	geen	relatie met complete respons, partiële respons en totale respons, overleving	Univariate relatie met overleving: slechte performance status ( $\geq 2$ , $p = 0,01$ ), laag serumalbumine ( $< 3,7$ g/dl, $p = 0,03$ ), pleurale effusie ( $p = 0,04$ ), botmetastase ( $p = 0,02$ ) en levermetastase ( $p = 0,02$ ). Multivariaat: slechte performance status ( $p = 0,016$ ) en botmetastasen ( $p = 0,002$ )	geen	relatief kleine studie, met kleine subgroepen, retrospectief	C
Penel (2009) <sup>120</sup>	Ontwikkeling prognostisch model en validatie	Oncologisch ziekenhuis, Frankrijk	Ontwikkeling bedside score voor predictie vroeg overlijden (< 90 dgn) ptn met PTO	ptn met PTO, geen axillaire metastase adenocarcinoom bij vrouwen, geen primair papillair peritoneaal carcinoom, geen midline syn-	429 in ontwikkelcohort, 409 in validatie-cohort (174 in analyse)	n.v.t.	n.v.t.	Mediane lft 59 jr (range 22-91), 68% man, PS 0: 33%, 1: 32%, 2: 25%, 3: 9%, 4: 1%. 63% adenocarcinoom, 13% ongedifferentieerd carcinoom,	n.v.t.	n.v.t.	OR voor vroeg overlijden	onafhankelijke voorspellers vroeg overlijden: PS $\geq 1$ (OR: 3,03; 95% BI: 2,64-6,81), tenminste 1 comorbiditeit waarvoor behandeling vereist is (OR: 2,68; 95% BI: 1,47-3,47), LDH > 1,5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (OR: 2,88; 95% BI: 1,65-5,02) en lage	kans vroegtijdig overlijden (< 90 dagen) 12,5% bij ptn met laag risico (score 0-1), 32% bij matig risico (score 2)	Verdeling B in risico's in ontwikkeldata-set geeft geen optelling tot 100%	B

Auteur (jaartal)	Studie-type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
				droom				18% plaveisel-celcarcinoom				proteïne of albuminelevels (OR: 3,05; 95% BI: 1,98-5,12)	en 64% bij hoog risico (score 3-4). Geen overlap in BI's. Validatiedataseet verdeling in laag, matig en hoog risico 13%, 25%, 62%		

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; dgn = dagen; lft = leeftijd; jr = jaar; NPV = negative predictive value = negatief voorspellende waarde; n.s. = niet significant; n.v.t. = niet van toepassing; OR = odds ratio; PPV = positive predictive value = positief voorspellende waarde; prim = primair; PS = performance status; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; sens = sensitiviteit; spec = specificiteit

**Uitgangsvraag 11. Wat is de effectiviteit van locoregionale behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Rando-misatie methode	Patiënt karak-teristieken / vergelijkbaar-heid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Ligey (2009) <sup>121</sup>	Retro-spec-tief	Oncolo-gische klinie-ken, Frank-rijk	Relatie tus-sen RT en locale reci-divering / overleving testen bij ptn met PTO	ptn met PTO: plaveiselcar-cinoom of onge-differentieerd plaveiselcar-cinoom. Alleen unilaterale cervi-cale metastasen, geen afstands-metastasen, geen huid- of hoofd-halskanker in geschiedenis	95	Mediane follow-up 3,3 jr (range 5,5 mnd – 11,7 jr)	n.v.t.	Mediane lft: 59 jr (range 38-80), 88% man. 54% PS 0, 39% PS 1, 7% PS 2. 83% halsdissec-tie. RT 57% alleen ipsilate-raal, 37% cervi-caal bilateraal en mucosa. Geen info over vergelijkbaar-heid groepen (onwaarschijnlijk)	2D RT (80%)	3D-CRT (10%) of IMRT (10%)	(tijd tot) lokale re-cidivering, totale overleving	Mediane tijd tot lokaal recidief 12,6 mnd (2-104). Lokaal recidief bij 29 ptn. 2D RT 6,6 maal hogere kans op lokaal recidief dan 3D-CRT of IMRT (95% BI: 1,3-32,2). Mediane survival 2,7 jr (21,6 dgn – 11,7 jr). 5-jaars overleving 24% (95% BI: 16,0-34,1). Significante voor-spellers mortaliteit: PS 2 (RR: 3,4; 95% BI: 1,3-8,8) en 2D techniek (RR: 3,3; 95%BI: 1,1-9,8)	Geen	Keuze voor be-handeling is niet ver-antwoord en waar-schijnlijk selectief	B
Niranjan (2010) <sup>160</sup>	Retro-spec-tief	Universi-tair zieken-huis, VS	Waarde stereotacti-sche radio-chirurgie bij ptn met PTO en hersenme-tastasen onderzoe-ken	ptn met PTO en hersenmetasta-sen die stereo-tactische radio-chirurgie hebben ondergaan	59	Mediane follow-up 7,8 mnd	n.v.t.	gem. lft 61,7 jr (range 37,9-78,7), 15 man, 14 vrouw. Medi-ane tumorvolu-me 1,0 cc (range 0,02-23,7)	Stereotac-tische radi-ochirurgie, mediane bestralings-dosis 16,0 Gy (range 13-25)	Geen	overleving	5 ptn in leven, 24 overleden. Totale overleving na 6 mnd 82,8%, na 12 mnd 57,2%.	Slechte prognose voor meta-stase gelo-kaliseerd in de her-senstam	Geen ver-gelijkende studie, meerwaar-de stere-otactische radiochirur-gie niet te bepalen	C

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; dgn = dagen; gem = gemiddeld; Gy = Gray; lft = leeftijd; jr = jaar; mnd = maanden; n.v.t. = niet van toepassing; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; PS = performance status; RR = relatief risico; RT = radiotherapie

**Uitgangsvraag 12. Wat is de (kosten)effectiviteit van systemische behandeling van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar mortaliteit en kwaliteit van leven?**

**Uitgangsvraag 13. Welke palliatieve zorg is effectief voor patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie duur	Randomsatisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Adenis (2010) <sup>68</sup>	Data-pooling van fase II onderzoeken	n.v.t.	Waarde van systemische therapie bij ptn met PTO testen	Fase II onderzoeken (1997-2008) over chemotherapie bij PTO	29 artikelen, 38 reviews, 1820 ptn	n.v.t.	n.v.t.	n.b.	Verschillende chemotherapie regimes	n.b.	TR, PFS, OS	1° lijn: TR: 31% (95% BI: 27-33), geen progressie bij 60% (95% BI: 57-63). OS: mediaan 8 mnd, PFS: 4,2 mnd. Salvage therapie (127 ptn): TR: 14% (95% BI: 8-20), geen progressie bij 54% (95% BI: 45-62). OS: mediaan 4,5 mnd, PFS: 3 mnd. Regimes met cisplatine en doxorubicine gunstiger, met carboplatine en irinotecan ongunstiger	geen	Gepoolde analyse van fase II studies. Veel kans op bias in oorspronkelijke studies	geen
Hainsworth (2010) <sup>104</sup>	Multi-center RCT	Oncologische afdelingen, VS	Verschillen in OS en TR onderzoeken tussen 2 behandelregimes bij ptn met PTO	Ptn met PTO (adenocarcinoom of slecht gedifferentieerd), zonder eerdere behandeling. Geen hersenmetastasen	198	Mediane follow-up 29 mnd (range 5-68)	random card	Vergelijkbare groepen, mediane lft 61 jr (range 39-82), 107 man.	paclitaxel/carboplatine/etoposide, 2-6 cycli, evt. daarna gefitinib max 24 mnd	gemcitabine/irinotecan, 2-6 cycli, evt. daarna gefitinib max 24 mnd	OS, PFS, TR	Paclitaxel vs gemcitabine: 2 jr OS: 15% vs 18%; 1 jr OS: 28% vs 35%. Mediane overleving 7,4 mnd vs 8,5 mnd (p=0,46) 1 jr PFS: 11% vs 14%, mediane PFS 3,3 mnd vs 5,3 mnd (p=0,13)	Paclitaxel vs gemcitabine: meer neutropenie (p < 0,01), trombocytopenie (p = 0,05), neuropene koorts (p < 0,01), transfusie (p < 0,01) en minder diarree (p < 0,05)	prima trial, geen blinding, geen vergelijking met standaard of geen behandeling	B
Moller (2010) <sup>159</sup>	Observationeel cohort	Universiteitsziekenhuis,	Effectiviteit capecitabine en oxaliplatine als	Ptn met PTO, in 1° lijn behandeld	25	n.b.	n.v.t.	gem. lft. 52,1 jr (range 32-66), 13 man, 12 vrouw. 12	14 dgn 2 dd 1000 mg/m <sup>2</sup> orale capecitabine en	geen	OS, PFS, respons	partiële respons 3/23 ptn (13%, 95% BI: 4,2-33,5). Mediane PFS: 2,3 mnd (95% BI: 1,8-2,8), 2 ptn PFS na 1 jr	geen	Geen vergelijkend OZ, zeer selectieve	C

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie duur	Rando-misatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
		Dene- marken	2 <sup>e</sup> lijns the- rapie bij ptn met PTO onder- zoeken	met pa- clitaxel, gemcitabi- ne en platinum				respons op 1 <sup>e</sup> lijns therapie, 76% waar- schijnlijk prim GI tumor	oxaliplatine (130 mg/m <sup>2</sup> ) intraveneus op dag 1			(8%). Mediane OS: 3,9 mnd (95% BI: 1,9-5,9 mnd), 1 jr OS: 32%, 2 jr OS: 12%.		populatie	
Penthe- roudakis (2009) 33	Syste- mati- sche re- view	n.v.t.	Effectiviteit van ver- schillende chemothe- rapieregimes bij PTO onder- zoeken	fase II en III onder- zoeken op het gebied van PTO	plati- num: 14 fase II OZ, 918 ptn antra- cycline/ GI the- rapie: 6 fase II OZ, 401 ptn	n.b.	n.v.t.	n.b.	n.b.	geen	respons, OS	platinum: TR: 17-55% (in OZ), 291 ptn (32%). Mediane OS: 5-13,6 mnd (mediaan geschat op 9 mnd) anthracycline/GI: TR: 11- 40%, 88 ptn (22%). Mediane OS: 5-11 mnd (mediaan geschat op 7 mnd)	geen	Geen me- ta-analyse (gepoolde data) uit- gevoerd. Systemati- sche review fase II OZ, grote kans op verteke- ning	-
Thom (2009) 119	Retro- spec- tief	Oncolo- gisch zieken- huis, Duits- land	Beloop van ptn met PTO bestu- deren	ptn met PTO	136	Follow -up n.b.	n.v.t.	mediane lft 57 (range 20-89), 54% man, 60% adeno- carcinoom. Aantal meta- stasen: 1: 20%, 2: 25%, >2: 55%	Divers	n.v.t.	respons, OS	61% chemotherapie (83 ptn), geen 12% alleen ondersteunende zorg. Chemotherapie: 37 behandelregimes (meest met fluorouracil en/of platinum). Respons bij 16/83 ptn (19%), stabiele ziekte bij 6 ptn (7%). 2 <sup>e</sup> lijns chemo bij 27/83 ptn (33%): 11% respons en 7% stabiele ziekte. Geen verschil tussen chemotherapieën	geen	Geen ge- controleer- de vergelij- king tussen groepen, grote kans op verteke- ning. Duur follow-up onbekend	C

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; dd= maal daags; dgn = dagen; evt = eventueel; GI = gastro-intestinaal; jr = jaar; lft = leeftijd; max = maximaal; mnd = maanden; n.b. = niet bekend; n.v.t. = niet van toepassing; OS = overall survival = totale overleving; OZ = onderzoeken; PFS = progression free survival = progressievrije overleving; prim = primair; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; RCT = randomised controlled trial; TR = totale respons; vs = versus

**Uitgangsvraag 15. Wat is de behoefte aan voorlichting, lotgenotencontact en/of psychosociale begeleiding van patiënten met een metastase van (blijvend) onbekende origine?**

Auteur (jaartal)	Studie -type	Setting	Hypothese	In- en exclusie-criteria	Aantal / uitval	Studie-duur	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Primaire en secundaire uitkomstmaten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Boyland (2008) <sup>168</sup>	Kwalitatief	Interviews bij mensen thuis of in het ziekenhuis	Ervaringen en zorgen van ptn met PTO in kaart brengen	ptn met PTO, in staat om geïnterviewd te worden	10	n.v.t.	n.v.t.	mediane lft: 60,5 jr (range: 40-70), 6 man, 4 vrouw	Semi-gestructureerd interview	geen	kwalitatieve uitkomsten: ervaringen, zorgen, QOL	Ptn hebben last van onzekerheid over diagnose en behandeling, onvoorspelbaarheid van de respons op behandeling en de toekomst, angst voor toekomst en afhankelijkheid. Meer specifiek diagnostisch label zou meer houvast bieden, ook al zou dit ook onbehandelbaar zijn. Meest ptn probeerden positief en 'in control' te blijven	geen	Kwalitatief +/- OZ onder zeer weinig ptn	

Afkortingen: jr = jaar; lft = leeftijd; n.v.t. = niet van toepassing; OZ = onderzoek; ptn = patiënten; PTO = primaire tumor onbekend; QOL = quality of life = kwaliteit van leven

## Bijlage 9. Gradering van bewijs

**Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

**Tabel 2. Indeling van methodologische kwaliteit van kwalitatieve studies**

	Studie
<b>++</b>	Geloofwaardige meta-synthese (synoniemen: meta-etnografie, kwalitatieve meta-analyse, meta-studie) van kwalitatieve studies
<b>+</b>	Geloofwaardige studie
<b>+/-</b>	Studie waarvan de geloofwaardigheid twijfelachtig is
<b>-</b>	Weinig geloofwaardige studie

**Tabel 3. Niveau van conclusie**

	Conclusie gebaseerd op
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C
<b>4</b>	Mening van deskundigen



## Bijlage 10. Literatuurlijst

1. (NICE). NifHaCE. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. Full Guideline. 2010 [cited; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13044/49864/49864.pdf>
2. (NICE). NifHaCE. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. Evidence review. . 2010 [cited; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13044/49897/49897.pdf>
3. CBO KvdG. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden. 2007 [cited; Available from: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/>
4. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer*. 2002; 38(3): 409-13.
5. (NKR) NK. Nederlandse Kankerregistratie. Sterftcijfers. 2010 [cited; Available from: [http://www.iknl.nl/page.php?id=3165&nav\\_id=298](http://www.iknl.nl/page.php?id=3165&nav_id=298)
6. Bannas P, Weber C, Derlin T, Lambert J, Leyboldt F, Adam G, et al. 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes: a retrospective analysis. *Eur Radiol*. 2010; 20(4): 923-30.
7. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewe K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(2): 114-9.
8. Ferte C, Penel N, Bonnetterre J, Adenis A. Individual life expectancy estimation using validated prognostic scores for patients with cancer of unknown primary. *Oncology*. 2010; 78(2): 87-93.
9. Idikio HA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology: contributions of protein life-cycle, use of evidence-based methods and data normalization on interpretation of immunohistochemical stains. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009; 3(2): 169-76.
10. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19(3): 731-44.
11. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(3): 635-44.
12. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, Lennon VA, Mandrekar JN, Boeve BF, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. *Arch Neurol*. 2010; 67(3): 322-9.
13. Moll R. [The initial CUP situation and CUP syndrome: pathological diagnostics]. *Pathologe*. 2009; 30 Suppl 2: 161-7.
14. Morawietz L, Floore A, Stork-Sloots L, Folprecht G, Buettner R, Rieger A, et al. [Comparing immunohistochemical diagnosis of cancer of unknown primary with gene expression-based tumor classification]. *Pathologe*. 2009; 30 Suppl 2: 168-72.
15. Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P, Paluzzi A, Pastore A. 18-FDG PET in the diagnosis of laterocervical metastases from occult carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(2): 267-71.
16. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69(3): 271-8.
17. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119(1): 1-11.
18. Pentheroudakis G, Golfopoulou V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007; 43(14): 2026-36.
19. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(1): 67-77.
20. Quon G, Morris Q. ISOLATE: a computational strategy for identifying the primary origin of cancers using high-throughput sequencing. *Bioinformatics*. 2009; 25(21): 2882-9.
21. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(12): 1878-85.
22. Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol*. 2009; 45(3): 218-24.
23. Schwab FD, Burger H, Isenschmid M, Kuhn A, Mueller MD, Gunthert AR. Suspicious axillary lymph nodes in patients with unremarkable imaging of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 150(1): 88-91.
24. Vollmer RT. Differential diagnosis in immunohistochemistry with Bayes theorem. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131(5): 723-30.
25. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135(10): 1024-9.
26. Wei S, Said-Al-Naief N, Hameed O. Estrogen and progesterone receptor expression is not always specific for mammary and gynecologic carcinomas: a tissue microarray and pooled literature review study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009; 17(5): 393-402.
27. Yanagawa T, Shinozaki T, Iizuka Y, Takagishi K, Watanabe H. Role of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92(3): 419-23.
28. Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Paydas S, Reyhan M, Kara O, et al. The value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of an unknown primary: diagnosis and follow-up. *Nucl Med Commun*. 2010; 31(1): 59-66.
29. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3): 1207-19.
30. Iizuka Y, Iizuka H, Tsutsumi S, Nakagawa Y, Nakajima T, Sorimachi Y, et al. Diagnosis of a previously unidentified primary site in patients with spinal metastasis: diagnostic usefulness of laboratory analysis, CT scanning and CT-guided biopsy. *Eur Spine J*. 2009; 18(10): 1431-5.

31. Barker EV, Cervigne NK, Reis PP, Goswami RS, Xu W, Weinreb I, et al. microRNA evaluation of unknown primary lesions in the head and neck. *Mol Cancer*. 2009; 8: 127.
32. Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(2): 216-24.
33. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2009; 35(3): 221-7.
34. Bocking A, Pomjansky N, Buckstegge B, Onofre A. [Immunocytochemical identification of carcinomas of unknown primaries on fine-needle-aspiration-biopsies]. *Pathologie*. 2009; 30 Suppl 2: 158-60.
35. Park JM, Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Kang JH, Kim MS, et al. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2010; 41(3): 431-7.
36. Strojjan Flezar M, Srebotnik Kirbis I. Identification of carcinoma origin by thyroid transcription factor-1 immunostaining of fine needle aspirates of metastases. *Cytopathology*. 2009; 20(3): 176-82.
37. Zhang MQ, El-Mofty SK, Davila RM. Detection of human papillomavirus-related squamous cell carcinoma cytologically and by in situ hybridization in fine-needle aspiration biopsies of cervical metastasis: a tool for identifying the site of an occult head and neck primary. *Cancer*. 2008; 114(2): 118-23.
38. Jannapureddy S, Cohen C, Lau S, Beitler JJ, Siddiqui MT. Assessing for primary oropharyngeal or nasopharyngeal squamous cell carcinoma from fine needle aspiration of cervical lymph node metastases. *Diagn Cytopathol*. 2010; 38(11): 795-800.
39. Fandi A, Cvitkovic E. Biology and treatment of nasopharyngeal cancer. *Curr Opin Oncol*. 1995; 7(3): 255-63.
40. Teo PM, Chan AT. Treatment strategy and clinical experience. *Semin Cancer Biol*. 2002; 12(6): 497-504.
41. Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, Jones D, Harnett GB, Armstrong BK, et al. Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer*. 2010; 103(10): 1510-7.
42. Lau HY, Brar S, Klimowicz AC, Petrillo SK, Hao D, Brockton NT, et al. Prognostic significance of p16 in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent cisplatin and radiotherapy. *Head Neck*. 2011; 33(2): 251-6.
43. Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome). *Nucl Med Commun*. 2003; 24(10): 1081-6.
44. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(9): 791-802.
45. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks RJ. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head Neck*. 2003; 25(2): 138-45.
46. Guntinas-Lichius O, Peter Klussmann J, Dinh S, Dinh M, Schmidt M, Semrau R, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(5): 536-44.
47. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. *Radiology*. 2005; 234(1): 227-34.
48. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002; 259(6): 325-33.
49. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck*. 2008; 30(4): 471-8.
50. Joshi U, van der Hoeven JJ, Comans EF, Herder GJ, Teule GJ, Hoekstra OS. In search of an unknown primary tumour presenting with extracervical metastases: the diagnostic performance of FDG-PET. *Br J Radiol*. 2004; 77(924): 1000-6.
51. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 123(3): 294-301.
52. Kaya AO, Coskun U, Unlu M, Akdemir UO, Ozdemir NY, Zengin N, et al. Whole body 18F-FDG PET/CT imaging in the detection of primary tumours in patients with a metastatic carcinoma of unknown origin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9(4): 683-6.
53. Kolesnikov-Gauthier H, Levy E, Merlet P, Kirova J, Syrota A, Carpentier P, et al. FDG PET in patients with cancer of an unknown primary. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(12): 1059-66.
54. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(4): 283-7.
55. McMahon K, Medoro L, Kennedy D. Breast magnetic resonance imaging: an essential role in malignant axillary lymphadenopathy of unknown origin. *Australas Radiol*. 2005; 49(5): 382-9.
56. Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131(7): 626-9.
57. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck*. 2008; 30(1): 28-34.
58. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(3): 727-33.
59. Paul SA, Stoeckli SJ, von Schulthess GK, Goerres GW. FDG PET and PET/CT for the detection of the primary tumour in patients with cervical non-squamous cell carcinoma metastasis of an unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(2): 189-95.

60. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 50(1): 15-22.
61. Perie S, Talbot JN, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, et al. Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with 18fluoro-2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000; 109(8 Pt 1): 755-60.
62. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Knapp W, Karstens JH. [The value of positron emission tomography (PET) in the treatment of patients with cancer of unknown primary (CUP)]. *Strahlenther Onkol*. 2001; 177(10): 525-9.
63. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruim J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(8): 1024-30.
64. Scott CL, Kudaba I, Stewart JM, Hicks RJ, Rischin D. The utility of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the investigation of patients with disseminated carcinoma of unknown primary origin. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7(3): 236-43.
65. van Veen SA, Balm AJ, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Hilgers FJ, Tan IB, et al. Occult primary tumors of the head and neck: accuracy of thallium 201 single-photon emission computed tomography and computed tomography and/or magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127(4): 406-11.
66. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, Vilain D, Banal A, Tainturier C, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2007; 28(5): 365-71.
67. Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003; 15(8): 461-6.
68. Adenis A, Ferte C, Penel N. Phase II trials in patients with carcinoma of unknown primary: a pooled data analysis. *Invest New Drugs*. 2010; 28(2): 178-84.
69. Agazzi S, Pampallona S, Pica A, Vernet O, Regli L, Porchet F, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146(2): 153-7.
70. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20-year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9(2): 77-80.
71. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Theodore C, Priou F, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol*. 2003; 21(18): 3479-82.
72. Destombe C, Botton E, Le Gal G, Roudaut A, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, et al. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine*. 2007; 74(1): 85-9.
73. Glockner JF, White LM, Sundaram M, McDonald DJ. Unsuspected metastases presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen-year review. *Skeletal Radiol*. 2000; 29(5): 270-4.
74. Hawksworth J, Geisinger K, Zagoria R, Kavanagh P, Howerton R, Levine EA, et al. Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. *Am Surg*. 2004; 70(6): 512-7.
75. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(6): 537-41.
76. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, Weston M, Hutson R, Wilkinson N, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *BJOG*. 2007; 114(1): 46-50.
77. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): a retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34(8): 693-700.
78. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E. [Cancers of unknown origin: 311 cases]. *Bull Cancer*. 2001; 88(6): 619-27.
79. Mylona S, Stroumpouli E, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L. Radiofrequency ablation of liver metastases from cancer of unknown primary site. *Diagn Interv Radiol*. 2009; 15(4): 297-302.
80. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003; 39(14): 1990-2005.
81. Ruda R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol*. 2001; 248(5): 394-8.
82. Sorgho-Lougue LC, Luciani A, Kobeiter H, Zelek L, Malhaire C, Deux JF, et al. Adenocarcinomas of unknown primary (ACUP) of the mediastinum mimicking lymphoma: CT findings at diagnosis and follow-up. *Eur J Radiol*. 2006; 59(1): 42-8.
83. Subramaniam RM, Truong M, Peller P, Sakai O, Mercier G. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography imaging of head and neck squamous cell cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(4): 598-604.
84. Weber A, Schmoz S, Bootz F. CUP (carcinoma of unknown primary) syndrome in head and neck: clinic, diagnostic, and therapy. *Onkologie*. 2001; 24(1): 38-43.
85. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*. 2009; 119(12): 2348-54.
86. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg*. 2010; 145(3): 276-80.
87. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010; 51(6): 875-82.
88. Pool SE, Krenning EP, Koning GA, van Eijck CH, Teunissen JJ, Kam B, et al. Preclinical and clinical studies of peptide receptor radionuclide therapy. *Semin Nucl Med*. 2010; 40(3): 209-18.

89. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology*. 2010; 21(1): 6-26.
90. Miwa K, Fujioka S, Adachi Y, Haruki T, Taniguchi Y, Nakamura H. Mediastinal lymph node carcinoma of an unknown primary site: clinicopathological examination. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57(5): 239-43.
91. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, Sugimoto R, Maki D, Iida M. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope*. 2010; 120(9): 1779-83.
92. Eickhoff A, Spiethoff A, Hartmann D, Jakobs R, Weickert U, Schilling D, et al. [Space-occupying lesions in the liver: incidence of adenocarcinoma metastases of unknown primary site]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132(8): 369-74.
93. Goldenberg D, Sciubba J, Koch WM. Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant? *Head Neck*. 2006; 28(7): 633-8.
94. Han CM, Lee CL, Huang KG, Chu CM, Lin SM, Wang CJ, et al. Diagnostic laparoscopy in ascites of unknown origin: Chang Gung Memorial Hospital 20-year experience. *Chang Gung Med J*. 2008; 31(4): 378-83.
95. Hauswald H, Lindel K, Rochet N, Debus J, Harms W. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(3): 150-6.
96. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009; 36(1): 8-37.
97. Peter S, Eltoun I, Eloubeidi MA. EUS-guided FNA of peritoneal carcinomatosis in patients with unknown primary malignancy. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(6): 1266-70.
98. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope*. 2009; 119(1): 102-6.
99. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004; 101(11): 2641-9.
100. Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 124(3): 331-3.
101. Liao YT, Wu MH, Wang MY, Lee PC, Yang CY, Lin MT, et al. Gasless laparoscopy-assisted surgery for intraabdominal/retroperitoneal tumor of unknown origin: a bridge between total laparoscopic surgery and conventional open surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010; 20(10): 825-30.
102. Yoon YJ, Ahn SH, Park JY, Chon CY, Kim do Y, Park YN, et al. What is the role of diagnostic laparoscopy in a gastroenterology unit? *J Gastroenterol*. 2007; 42(11): 881-6.
103. Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009; 36(1): 65-74.
104. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009; 36(1): 44-51.
105. Kramer A, Gattenlohner S, Neben K. [CUP syndrome: molecular pathogenesis and biology]. *Pathologe*. 2009; 30(2): 117-24.
106. Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol*. 2003; 64(3): 249-53.
107. D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. *Neurosurg Focus*. 2007; 22(3): E7.
108. Dova L, Pentheroudakis G, Georgiou I, Malamou-Mitsi V, Vartholomatos G, Fountzilias G, et al. Global profiling of EGFR gene mutation, amplification, regulation and tissue protein expression in unknown primary carcinomas: to target or not to target? *Clin Exp Metastasis*. 2007; 24(2): 79-86.
109. Faure E, Riquet M, Lombe-Weta PM, Hubsch JP, Carnot F. [Malignant mediastinal lymph node tumors with unknown primary cancers]. *Rev Mal Respir*. 2000; 17(6): 1095-9.
110. Laveau F, Picot MC, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. [Metastatic melanoma of unknown primary site]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001; 128(8-9): 893-8.
111. Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TP, Flickinger JC, Dade L. Brain metastases in patients with no known primary tumor. *Cancer*. 2000; 89(5): 1095-101.
112. Mistry RC, Qureshi SS, Talole SD, Deshmukh S. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: outcomes and patterns of failure. *Indian J Cancer*. 2008; 45(2): 54-8.
113. Nieder C, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3(1): 33-40.
114. Ponce Lorenzo J, Segura Huerta A, Diaz Beveridge R, Gimenez Ortiz A, Aparisi Aparisi F, Fleitas Kanonnikoff T, et al. Carcinoma of unknown primary site: development in a single institution of a prognostic model based on clinical and serum variables. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9(7): 452-8.
115. Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF, Dujon A, Danel C. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75(1): 244-9.
116. Shaw PH, Adams R, Jordan C, Crosby TD. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007; 19(1): 87-95.
117. Zuur CL, van Velthuisen ML, Schornagel JH, Hilgers FJ, Balm AJ. Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28(2): 147-52.
118. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol*. 2000; 50(3): 265-73.
119. Thom I, Rogers C, Andritzky B, Witzel I, Schuch G, Hossfeld DK, et al. Single-center management of 136 patients with cancer of unknown primary site (CUP syndrome) over a period of 10 years. *Onkologie*. 2009; 32(12): 741-6.
120. Penel N, Negrier S, Ray-Coquard I, Ferte C, Devos P, Hollebecque A, et al. Development and validation of a bedside score to predict early death in cancer of unknown primary patients. *PLoS One*. 2009; 4(8): e6483.

121. Ligez A, Gentil J, Crehange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol.* 2009; 93(3): 483-7.
122. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation Therapy in the Management of Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin: How Does the Addition of Concurrent Chemotherapy Affect the Therapeutic Ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(2): 346-52.
123. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(4): 1005-10.
124. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM, Jr., Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(5): 1405-11.
125. Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, Sheng K, Thomas C, Jameson M, et al. Outcomes of Patients with Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011.
126. Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol.* 2011; 32(4): 286-90.
127. Balaker AE A, Elashoof D, John MA. Cancer of Unknown Primary: Does Treatment Modality Make a Difference? *Laryngoscope.* 2012; 122: 1279-82.
128. Stojan P FA, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II A review of therapeutic options. *Head & Neck.* 2011: DOI 10.1002/hed.21899.
129. Carroll MC, Fleming M, Chitambar CR, Neuburg M. Diagnosis, workup, and prognosis of cutaneous metastases of unknown primary origin. *Dermatol Surg.* 2002; 28(6): 533-5.
130. Culine S. Prognostic factors in unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 2009; 36(1): 60-4.
131. Dova L, Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Malamou-Mitsi V, Georgiou I, Vartholomatos G, et al. Targeting c-KIT, PDGFR in cancer of unknown primary: a screening study for molecular markers of benefit. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008; 134(6): 697-704.
132. Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, Jaruskova M, Kantorova I, Simonova K. Prognostic and diagnostic accuracy of [18F]FDG-PET/CT in 190 patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(11): 1783-92.
133. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA, 3rd, Hermann RC, Steis R, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol.* 2000; 11(2): 211-5.
134. Huebner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretschmar A, Steinbach S, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer.* 2009; 100(1): 44-9.
135. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Back L, Makitie A, Pulkkinen J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122(5): 569-74.
136. McMahon J, Hruby G, O'Brien CJ, McNeil EB, Bagia JS, Clifford AR, et al. Neck dissection and ipsilateral radiotherapy in the management of cervical metastatic carcinoma from an unknown primary. *Aust N Z J Surg.* 2000; 70(4): 263-8.
137. Pimiento JM, Teso D, Malkan A, Dudrick SJ, Palesty JA. Cancer of unknown primary origin: a decade of experience in a community-based hospital. *Am J Surg.* 2007; 194(6): 833-7; discussion 7-8.
138. Tong CC, Luk MY, Chow SM, Ngan KC, Lau WH. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002; 24(4): 361-9.
139. Yakushiji S, Ando M, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, Katsumata N, et al. Cancer of unknown primary site: review of consecutive cases at the National Cancer Center Hospital of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11(6): 421-5.
140. Greco FA, Erlander MG. Molecular classification of cancers of unknown primary site. *Mol Diagn Ther.* 2009; 13(6): 367-73.
141. Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, Erlander MG, Ma XJ, Hainsworth JD. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist.* 2010; 15(5): 500-6.
142. van Laar RK, Ma XJ, de Jong D, Wehkamp D, Floore AN, Warmoes MO, et al. Implementation of a novel microarray-based diagnostic test for cancer of unknown primary. *Int J Cancer.* 2009; 125(6): 1390-7.
143. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2009; 27(21): 3489-95.
144. Moller AK, Pedersen KD, Gothelf A, Daugaard G. Paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in treatment of carcinomas of unknown primary site, a phase II study. *Acta Oncol.* 2010; 49(4): 423-30.
145. Mukai H, Katsumata N, Ando M, Watanabe T. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(1): 32-5.
146. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11(6): 340-8.
147. Randen M, Rutqvist LE, Johansson H. Cancer patients without a known primary: incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. *Acta Oncol.* 2009; 48(6): 915-20.
148. Rodel RM, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009; 118(9): 662-9.
149. Rutkowski P, Nowecki ZI, Dziewirski W, Zdzienicki M, Pienkowski A, Salamacha M, et al. Melanoma without a detectable primary site with metastases to lymph nodes. *Dermatol Surg.* 2010; 36(6): 868-76.
150. Schuette K, Folprecht G, Kretschmar A, Link H, Koehne CH, Gruenwald V, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary. *Onkologie.* 2009; 32(4): 162-6.
151. Varadhachary GR, Greco FA. Overview of patient management and future directions in unknown primary carcinoma. *Semin Oncol.* 2009; 36(1): 75-80.

152. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, Hirata T, Kouno T, Shimizu C, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2009; 100(1): 50-5.
153. Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, et al. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21(6): 1163-7.
154. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009; 35(7): 570-3.
155. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol*. 2008; 9(6): 596-9.
156. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 75(1): 27-42.
157. Sandler A, Strumberg D, Tannapfel A. [Carcinoma of unknown primary site (CUP syndrome)]. *Chirurg*. 2008; 79(7): 689-95; quiz 96.
158. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, Shipley D, Thompson DS, Farley C, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer J*. 2010; 16(1): 70-5.
159. Moller AK, Pedersen KD, Abildgaard J, Petersen BL, Daugaard G. Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site. *Acta Oncol*. 2010; 49(4): 431-5.
160. Niranjana A, Kano H, Khan A, Kim IY, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for brain metastases from unknown primary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(5): 1457-62.
161. Hamers JP, Hibbard J, Visser A. Editorial. Changing patient education. *Patient Educ Couns*. 2010; 78(3): 273-4.
162. Hoving C, Visser A, Mullen PD, van den Borne B. A history of patient education by health professionals in Europe and North America: from authority to shared decision making education. *Patient Educ Couns*. 2010; 78(3): 275-81.
163. Visser A, Wymans M. Improving patient education by an in-service communication training for health care providers at a cancer ward: communication climate, patient satisfaction and the need of lasting implementation. *Patient Educ Couns*. 2010; 78(3): 402-8.
164. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258(4): 177-83.
165. Pentz RD, Lenzi R, Holmes F, Khan MM, Verschraegen C. Discussion of the do-not-resuscitate order: a pilot study of perceptions of patients with refractory cancer. *Support Care Cancer*. 2002; 10(8): 573-8.
166. Rodary C, Pezet-Langevin V, Garcia-Acosta S, Lesimple T, Lortholary A, Kaminsky MC, et al. Patient preference for either the EORTC QLQ-C30 or the FACIT Quality Of Life (QOL) measures: a study performed in patients suffering from carcinoma of an unknown primary site (CUP). *Eur J Cancer*. 2004; 40(4): 521-8.
167. Symons J. Supporting patients with cancer of unknown primary. *Nurs Times*. 2008; 104(14): 23-4.
168. Boyland L, Davis C. Patients' experiences of carcinoma of unknown primary site: dealing with uncertainty. *Palliat Med*. 2008; 22(2): 177-83.
169. Bauwens S, Baillon C, Distelmans W, Theuns P. The 'Distress Barometer': validation of method of combining the Distress Thermometer with a rated complaint scale. *Psychooncology*. 2009; 18(5): 534-42.
170. Tuinman MA, Gazendam-Donofrio SM, Hoekstra-Weebers JE. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer*. 2008; 113(4): 870-8.