

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
Iizuka (2009) ³⁰	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 (prostaatacarcinoom) 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) ³⁴	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) ¹⁴	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- profilering (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, hoge uitval, slechte be- schrijving	C
Park (2010) ³⁵	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 Lokatie 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 bepaalde tumo- ren	In niet-keratiniserende PCC CK19 (p= 0,024) en p16 (p = 0,001) pos tumoren hoger dan in keratiniserende tumoren, bepaal- 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) ³⁶	Retro- spec- tief	Afde- ling pa- thologie oncolo- giekli- niek in Slove- nië	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: chromogranine A, CK, CK7, CK20, CD30, ER, PR,HCC, HMB-45, LCA, NF,	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 ongedifferentieerd): CK7+/CK20-. Synapto-physine bij 5/5 gemetastaseerde longcarci- nomen pos. Chromogranine bij	geen	Slechts beschrij- ving voor keuze van tests bij bepaalde ptn, retro- spectief design	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
									PSA, S-100, synapthophy -sine, TG, VIM, TTF-1			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			

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	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
Cian-chetti (2009) ⁸⁵	Retro-spec-tief	Universi-taire radiolo-gie kliniek in Florida	Waarde van diag-nostische tests onder-zoeken	Ptn met metasta-sen 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.	Identifi-catie tumor	Kans om bij biopt prim tu-mor 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 ge-daan, moge-lijk selectieve rapportage	C
Iizuka (2009) ³⁰	Retro-spec-tief	n.b.	Waarde van diag-nostische tests onder-zoeken	ptn met spinale metasta-se PTO 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-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 (prostaatacarcinoom) hadden zowel hoge sens als spec. Geen goede tumormar-ker bij longcarcinoom. 11/27 diagnose bij CT. 22/27 his-tologische bevestiging diag-nose; 12/27 leidde biopt tot definitieve diagnose	n.v.t.	Single center studie onder een beperkt aantal ptn	C
Prasad (2010) ¹⁹	Pro-spec-tief	Bicenter OZ 2 afdelin-gen nu-cleaire genees-kunde in Duits-land en Italië	Diagnosti-sche waar-68Ga-DOTA-NOC PET-CT bepalen	PTO en bewezen neuroen-docriene tumor (biopt meta-stase)	59	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 65 (SD 9 jr), 33 man, 26 vrouw	PET-CT na injectie met 68Ga-DOTA-NOC	geen	Aantal gevonden prim tumoren SUV _{max}	35/59 (59%) prim tumor ge-identificeerd: 16 pancreas-carcinomen, 14 carcinomen in ileum/jejunum/duodenum	SUV _{max} lager bij ptn met PTO dan bij ptn met bekende prim tu-mor (p<0,05)	C	
Roh (2009) ²²	Pro-spec-tief	Universi-tair zieken-huis in Seoul	Diagnosti-sche waar-68Ga-FDG-PET met CT	PTO en halslymfkl-ier metasta-sen	44	n.v.t.	n.v.t.	gem lft 58 jr (range 39-73), 37 man,7 vrouw, 75% plaveisel-celcarcinoom, 14% adenocar-	FDG-PET met CT	geen	Sens, spec, aantal gevonden prim	Prim tumor bij 16 ptn gevon-den (35,4%). Sens FDG-PET met CT: 87,5%; CT: 43,7% (p = 0,016). Spec FDG-PET met CT: 82,1%, CT: 89,3% (p = 0,500)	Geen	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 sec uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Waltonen (2009) ²⁵	kend		sen van PTO bepalen					cinoom, 7% ongedifferentieerd carcinoom			tumoren				
	Observationeel	Universiteitsziekenhuis in de VS	Bruikbaarheid beeldvormend OZ bij ptn met cervicale metastasen van PTO bepalen	PTO en halslymfklier metastasen	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	Observationeel, geen gecontroleerde toewijzing diagnostiek, selectie mogelijk. Beperkt aantal ptn bij MRI (en PET en PET-CT)	C
	Retro-spectief	Universiteitsziekenhuis in de VS	Beschrijving diagnostiek en behandeling PTO en neuro-endocriene levermetastasen	ptn met neuroendocriene levermetastasen, 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: CT: 34,6% (79 ptn), MRI: 0 (3 ptn), scintigrafie: 26,2% (42 ptn), PET: 25% (8 ptn)	Niet relevant	Geen verantwoording keuzediagnostiek, kleine aantallen	C
Yanagawa (2010) ²⁷	Retro-spectief	Universiteitsziekenhuis in Japan	Bruikbaarheid FDG-PET testen bij PTO met metastasen in bot of weke delen	ptn met metastasen in bot of weke delen	71, 24	n.v.t.	n.v.t.	gem. lft. 64,4 (range 19-87), 49 man, 22 vrouw. Metastasen in bot bij 67 ptn, in weke delen bij 4 ptn	FDG-PET	Conventioneel OZ en tumormarkeringen)	Aantal gevonden 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 beschreven waarom FDG-PET bij welke ptn is uitgevoerd, selectie waarschijnlijk, kleine 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	Randomsamplingsmethode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en sec uitkomstmaten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Hayashi (2010) ⁷⁵	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	Biopsie 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) ⁹¹	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; χ^2 -test	Geen	Geen beschrijving groepen, tijdsinterval tussen interventies, waarschijnlijk geen vergelijkbare groepen bij aanvang, kleine aantallen	B
Wang (2010) ⁸⁶	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 Setting -type	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) ⁴⁶	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) ⁹⁸	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) ³⁰	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 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 (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 biopsie tot definitieve diagnose	geen	Single center studie onder een beperkt aantal ptn	C
Morawietz (2009) ¹⁴	Retro-spectief	Universiteitskliniek voor pathologie	Testen van vergelijking immunohistochemische en genprofielingsOZ bij ptn met PTO	biopsen van ptn met 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 uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Ferté (2010) ⁸	Validatiestudie retrospectief	n.v.t.	Validatie 3 prognostische modellen bij ptn met PTO	3 ptn met PTO, geen axillaire metastase adenocarcinoom bij vrouwen, geen primair pillair 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) ¹⁵³	Retrospectief	Oncologisch ziekenhuis, Japan	Prognostische factoren voor uitkomst bij 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 plaveiselcarcinoom	chemotherapie met carboplatine en paclitaxel (mediaan: 5 kuren, range 1-21)	geen	relatie met complete respons, partiële respons en totale respons, overleving	Univariate relatie met overleving: slechte performance status (≥ 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) ¹²⁰	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 pillair peritoneaal carcinoom, geen midline syndroom	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, 18% plaveiselcarcinoom	n.v.t.	n.v.t.	OR voor vroeg overlijden	onafhankelijke voorspellers vroeg overlijden: PS ≥ 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 proteïne of albuminelevels (OR: 3,05; 95% BI: 1,98-5,12)	kans vroegtijdig overlijden (< 90 dagen) 12,5% bij ptn met laag risico (score 0-1), 32% bij matig risico (score 2) en 64% bij hoog risico (score 3-4).	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
													Geen overlap in BI's. Validatiedataset 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) ¹²¹	Retro- spec- tief	Oncolo- gische klinie- ken, Frank- rijk	Relatie tus- sen RT en lokale 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) ¹⁶⁰	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	Randomisatie methode	Patiënt karakteristieken / vergelijkbaarheid groepen	Interventies en compliance	Controle	Prim en secundaire uitkomst-maten	Effectmaat	Overige uitkomsten	Critical appraisal	Niveau van bewijs
Adenis (2010) ⁶⁸	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 ^e 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) ¹⁰⁴	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 29 mnd (range 5-68)	random card follow-up	Vergelijkbare groepen, mediane lft 61 jr (range 39-82), 107 man.	paclitaxel/cisplatin/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, B geen blinding, geen vergelijking met standaard of geen behandeling	B
Moller (2010) ¹⁵⁹	Observationeel cohort	Universiteitsziekenhuis, Dendermarken	Effectiviteit capecitabine en oxaliplatin als 2 ^e lijns therapie bij ptn met	Ptn met PTO, in 1 ^e lijn behandeld met paclitaxel, gemcitabi	25	n.b.	n.v.t.	gem. lft. 52,1 jr (range 32-66), 13 man, 12 vrouw. 12 respons op 1 ^e lijns therapie, 76% waar-	14 dgn 2 dd 1000 mg/m ² orale capecitabine en oxaliplatin (130 mg/m ²) intraveneus	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 (8%). Mediane OS: 3,9 mnd (95% BI: 1,9-5,9 mnd), 1 jr OS: 32%, 2 jr OS: 12%.	geen	Geen vergelijkend OZ, zeer selectieve populatie	C

Auteur (jaartal)	Studie Setting -type	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	
Pentheroudakis (2009) ³³	Systematische review	n.v.t.	Effectiviteit van verschillende chemotherapieregimes bij PTO onderzoeken	PTO onderzoeken -ne en platinum fase II en III onderzoeken op het gebied van PTO onderzoeken	platinum: 14 fase II OZ, 918 ptn anthracycline/GI therapie: 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 meta-analyse (gepoolde data) uitgevoerd. Systematische review fase II OZ, grote kans op vertekening	-
Thom (2009) ¹¹⁹	Retro-spectief	Oncologisch ziekenhuis, Duitsland	Beloop van ptn met PTO bestu-deren	ptn met PTO	136	Follow-up n.v.t. n.b.	mediane lft 57 (range 20-89), 54% man, 60% adenocarcinoom. Aantal metastasen: 1: 20%, 2: 25%, >2: 55%	Divers	n.v.t.	respons, OS	61% chemotherapie (83 ptn), 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 ^e lijns chemo bij 27/83 ptn (33%): 11% respons en 7% stabiele ziekte. Geen verschil tussen chemotherapieën	geen	Geen gecontroleerde vergelijking tussen groepen, grote kans op vertekening. 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) ¹⁶⁸	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