

5

Conceptrichtlijn Primaire Tumor Onbekend Set 1 (Diagnostiek)

10

15

20

INITIATIEF

25 Nederlandse Vereniging Voor Pathologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen

30 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor KNO-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

35 Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie

Missie Tumor Onbekend

Palliactief

40 **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

45 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN PRIMAIRE TUMOR ONBEKEND

© 2024

5 Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
085-303 34 20
secretariaat@pathologie.nl

10

15

20

25

30

35

40

45 **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 uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina – Richtlijn Primaire Tumor Onbekend	5
5	Verantwoording.....	6
	Module 1 Patiëntprofiel en diagnostische strategie.....	31
	Hoofdstuk 2 Diagnostiek (uitgezonderd geïsoleerde halskliermetastasen)	39
	Module 2.1 Beeldvormend onderzoek	39
	Module 2.2 Tumormarkers in bloed.....	49
10	Module 2.3 Pathologisch onderzoek, (immuno)histochemische markers	55
	Module 2.4 Moleculaire diagnostiek voor identificatie primaire origine.....	86
	Module 2.5 Biomarkers voor doelgerichte behandeling en immunotherapie	131
	Module 2.6 Endoscopisch onderzoek	160
	Module 2.7 Exploratieve chirurgie	176
15	Hoofdstuk 3 Diagnostiek bij (geïsoleerde) halskliermetastasen	185
	Module 3.1 Klinisch en pathologisch onderzoek	185
	Module 3.2 Beeldvormend onderzoek bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom	189
	Module 3.3 Diagnostische chirurgische procedures bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom	191
20	Module 3.4 Halskliermetastase adenocarcinoom	196

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • dr. P. (Petur) Snaebjornsson (vz.), Patholoog, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVVP
- dr. M.L. (Marc) Ooft, Patholoog, Rijnstate, Arnhem, NVVP
- dr. L.I. (Leonie) Kroeze, Klinisch moleculair bioloog, Radboud UMC, Nijmegen, NVVP
- dr. D.G.J. (Debbie) Robbrecht, Internist, Erasmus MC, Rotterdam, NIV/NVMO
- 10 • dr. A.J. (Yes) van de Wouw, Internist, VieCuri Medisch Centrum, Venlo, NIV/NVMO
- dr. M.A. (Marieke) Vollebergh, Internist, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NIV/NVMO
- prof. dr. A.J. (Anthonie) van der Wekken, Longarts, UMCG, Groningen, NVALT
- dr. A.M.J. (Anke) Kuijpers, Chirurg, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVvH
- 15 • dr. Q. Tummers, Chirurg, Anthoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, NVvH
- dr. M. (Martin) Lacko, KNO-arts/ Hoofd-hals chirurg, MUMC, Maastricht, NVKNO
- dr. J. (Jessie) Westerhof, MDL-arts, UMCG, Groningen, NVMDL
- dr. M.C. (Maartje) van Rijk, Nucleair geneeskundige, Radboud UMC, Nijmegen, NVNG
- 20 • W.A. (Warnyta) Minnaard, Patiëntenvertegenwoordiger, Missie Tumor Onbekend
- F.C.M. (Francine) van der Heijden, Patiëntenvertegenwoordiger, Missie Tumor Onbekend
- prof. dr. C.H.J. (Chris) Terhaard, Radiotherapeut-oncoloog, UMCU, Utrecht, NVRO
- dr. D.M.H.J. (Deirdre) Hekkelman-ten Berge, Radioloog, ADRZ, Goes, NVvR
- 25 • dr. A. (Alexander) de Graeff, Internist-oncoloog/hospice-arts, UMCU, Utrecht, Palliatief
- C. (Christien) de Jong, GZ-psycholoog/psychotherapeut, Amsterdams Instituut voor Gezins- en Relatietherapie, Amsterdam, NVPO
- 30 Met ondersteuning van
- dr. C.M.W. (Charlotte) Gaasterland, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- drs. I. (Isabelle) Laseur, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35 • dr. M. (Merel) Wassenaar, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. L. (Linda) Oostendorp, Senior Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- D.P. (Diana) Gutierrez, projectsecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 40

Startpagina – Richtlijn Primaire Tumor Onbekend

Waar gaat deze richtlijn over?

5

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een Primaire Tumor Onbekend. Deze eerste set richt zich met name op de diagnostiek.

10

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is van toepassing op alle patiënten met een voorlopig of definitief PTO, en omvat een beschrijving van de diagnostiek die gedaan wordt.

15

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die in de tweede of derde lijn betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een PTO.

20

Voor patiënten

Bij primaire tumor onbekend (PTO) heb je uitzaaiingen van kanker. Maar: het is niet duidelijk waar de kanker is ontstaan. En dus ook niet waar de uitzaaiingen vandaan komen. In deze richtlijn wordt beschreven hoe deze vorm van kanker wordt vastgesteld, en hoe het behandeltraject eruit kan zien.

25

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

30

Het initiatief voor de richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde Nederlandse Vereniging voor KNO-Heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie, Missie Tumor Onbekend, en Palliatief,

35

40

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

- 5 Autorisatiedatum: (datum)
- 5 Eerstvolgende beoordeling actualiteit (datum) (en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden).
- 10 Geautoriseerd door: (Vereniging 1), initiatiefnemer (Vereniging 2), etc. (alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd)
- 15 Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: (Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft)
- Herbevestiging: (datum) (onderbouwing waarom module niet herzien is)
- 20 Regiehouder(s): NVVP

Algemene gegevens

- 25 De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

- 30 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een primaire tumor onbekend.

Belangenverklaringen

- 35 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
- 40

- 45 Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaam heden	Persoonlijke Financiële Belangen	Persoonlijke Relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intell. belangen en reputatie	Overige belangen	Datum
Alexander de Graeff	Arts Academisch Hospice Demeter, De Bilt	Adviseur richtlijnen IKNL	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	14-07-2022
Anke Kuijpers	Chirurg, Antoni van Leeuwenhoek	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	24-11-2023
Anthonie van der Wekken	Longarts	geen	geen	geen	Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Roche, Takeda	Specialisten panel Patiënten vereniging 'Longkanker Nederland'	Ik heb deelgenomen aan adviesraden of lezingen gegeven gesponsord door bedrijven voor het UMCG: Agena, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Takeda	23-05-2022

<p>Anthonie van der Wekken (aanvulling in 2024)</p>	<p>Longarts</p>	<p>geen</p>	<p>geen</p>	<p>geen</p>	<p>Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Roche, Takeda</p>	<p>Specialisten panel Patiënten vereniging 'Longkanker Nederland'. Daarnaast specialist panel 'ROS1ders' en adviseur NFU en FMS.</p>	<p>Ik heb deelgenomen aan adviesraden of lezingen gegeven gesponsord door bedrijven voor het UMCG: Agena, Astra- Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer- Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Takeda en Lilly.</p>	<p>6- 03- 2024</p>
<p>Caroline Loef (heeft de werkgroep in juli 2023 verlaten ivm een wisseling van baan)</p>	<p>IKNL - Onderzoeker/Adv iseur - betaald</p>	<p>Kanker.nl - moderator - onbetaald Missie Tumor Onbekend - Lid Raad van Advies - onbetaald CUPP-NL - Ambt. Secretaris - onbetaald Brinkman & Loef - CEO, VOF in oprichting -</p>	<p>Geen</p>	<p>nee</p>	<p>nee</p>	<p>geen belang</p>	<p>geen belang</p>	<p>24- 05- 2022</p>

		onbetaald ten tijde van oprichting Ethical Hacker/Informatie Security Officer - DIVD - onbetaald						
Caroline Loef (aanvulling belangen in augustus 2022)	IKNL - Onderzoeker/Adviseur - betaald	Lid raad van Advies - Missie Tumor onbekend Moderator/vraag het de expert - Kanker.nl Co-founder/Ambt. Secretaris - CUPP-NL Deelnemer Data werkgroep - DI-CUP	geen, alle nevenfuncties zijn ook op vrijwillige basis	geen	geen	Uiteraard geeft dit voor alle deelnemers aan de richtlijnrevisie een zekere erkenning dan wel reputatie/positie of versterking daarvan in het werkveld. Dus dat geldt ook voor mijn persoon, tenminste wanneer de namen vermeldt worden. Zo niet, dan zal er geen belang zijn.	geen	4-08-2022
Chris Terhaard	Radiotherapeut-oncoloog, emeritus gastaanstelling bij afdeling	Voor ELEKTA beoordeling AI van OAR hoofdhals	Geen financieel voordeel	Geen	Geen deelname onderzoek	Geen	Geen	9-11-2022

	radiotherapie UMC Utrecht							
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Debbie Robbrecht	Medisch specialist (internist-oncoloog)	geen	Nee	Nee	Nee	Nee	Ik ben net als Marieke hoofdonderzoeker van een landelijk ontwikkeld protocol voor dataverzameling rond patienten met PTO. Dit kent tot nog toe geen financiering. Het doel is om van patienten met PTO de gegevens te verzamelen ten aanzien van kliniek en eventueel WGS (DNA test), als ook kwaliteit van leven vragenlijsten. Dit protocol is nog niet uitgerold, maar verwachting is dat dit per	13-05-2022
------------------	---	------	-----	-----	-----	-----	---	------------

							<p>september zal gebeuren. Dit is een samenwerking van NVMO, NVVP, IKNL en HMF.</p> <p>Betrokken als mede-onderzoeker bij protocol waarvoor grant aanvraag geschreven is en ingediend bij KWF: "[18]F-FAPI PET/CT to identify Carcinoma of hitherto Unknown Primary origin'. Studie loopt nog niet.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Deirdre Hekkelman-ten Berge	Radioloog, ADZ, betaald	Arts onderzoeker longgeneeskunde, onbetaald	geen belangenverstrengelingen	Geen	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	13-07-2022
Diane van der Biessen (heeft de werkgroep in januari 2024 verlaten)	Verpleegkundig specialist, Center for Drug Development, Erasmus MC Kanker Instituut. Werkzaamheden: Standaard medische zorg en verpleegkundige zorg bij patiënten met vergevorderde kanker die deelnemen aan vroeg klinisch onderzoek. Betaald	Betaald: Examinator MANP, Hogeschool Leider, Master verpleegkunde. Werkzaamheden: beoordelen Master thesis verpleegkundigen in opleiding tot specialist. Onbetaald: Voorzitter Werkgroep Wetenschap V&VN oncologie/VS: stimuleren wetenschappelijk denken en toepassen bij verpleegkundig specialisten binnen de oncologie. Lid Scientific Advisory Board meeting KWF 'Improving	Geen	Geen	Geen Ik ben betrokken bij de uitvoer van medisch wetenschappelijk onderzoek binnen de afdeling Interne Oncologie van het Erasmus MC.	Geen	Geen	9-08-2022

		personalised treatment in oncology'.						
Francine van der Heijden	Zangeres/zangdo cent	Vertegenwoordiger patiëntenorganisatie Missie Tumor Onbekend	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	30-05-2022
Houke Klomp (heeft de werkgroep eind 2023 verlaten)	chirurg Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL)	lid raad van commissarissen Prinses Maxima Centrum vicevoorzitter raad van toezicht	patent WO2010116003 A2, PCT/EP2010/054772, dit is ongerelateerd aan de richtlijn PTO	-	ja	-	-	8-07-2022

		IJsselland Ziekenhuis						
Jessie Westerhof	MDL-arts	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing. Ben wel MDL arts met oncologische interesse. Dus doe bijvoorbeeld diagnostiek / endo- echo bij pt met primaire onbekende tumor	Niet van toepassing	23- 05- 2022
Leonie Kroeze	Klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) - Radboudumc Nijmegen. Verantwoordelijk voor moleculaire diagnostiek op weefsels, met name van tumoren (betaald)	Geen	Geen	Geen persoonlijke relaties	Betrokken bij een KWF project als Principal Investigator. (Dit project heeft geen raakvlakken met deze richtlijncommissie)	Geen	Geen	31- 05- 2022

Leonie Kroeze (aanvulling in juli 2022)	Klinisch moleculair bioloog in de pathologie - Radboudumc Nijmegen Werzaamheden: DNA en RNA analyses op (met name) tumorweefsel	Geen	Geen	Geen	Ik heb zelf geen financiering binnengehaald afgelopen 3 jaar. Uiteraard ben ik zo af en toe wel betrokken bij projecten waarvoor externe financiering beschikbaar is (als onze afdeling gevraagd wordt de NGS analyses uit te voeren), echter sta ik niet als persoon genoemd op deze beursaanvragen.	Geen	Ik ben betrokken bij het opzetten van de zorgpad voor PTO patiënten binnen het Radboudumc.	22-07-2022
Maartje van Rijk	Nucleair Geneeskundige/Nucleair Radioloog te RadboudUMC	lid CKB NVNG (Commissie Kwaliteits Bewaking NVNG), onbetaald Docent Boerhaave Nascholing te Leiden, betaald (1 dag/jaar) Lid werkgroep diagnostiek BOOG (BORstkanker Onderzoek	Pfizer aandelen (update 29-06-2022: heeft geen aandelen Pfizer meer)	Nee	Nee	Nee	Nee	28-04-2022

		Groep), onbetaald						
Marc Ooft	Patholoog	patholoog werkzaam in pathologie DNA locatie Rijnstate	Niet van belang	Ik werk in hetzelfde ziekenhuis met een oncoloog welke de DI CUP richtlijn geschreven heeft	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	15- 06- 2022

Marieke Vollebergh	internist-oncoloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ik ben hoofdonderzoeker van een landelijk ontwikkeld protocol voor dataverzameling rond patienten met PTO. Dit kent tot nog toe geen financiering. Het doel is om van patienten met PTO de gegevens te verzamelen ten aanzien van kliniek en eventueel WGS (DNA test), als ook kwaliteit van leven vragenlijsten. Dit protocol is nog niet uitgerold, maar verwachting is dat dit per september zal	16-05-2022
--------------------	--------------------	------	------	------	------	------	---	------------

							gebeuren. Dit is een samenwerking van NVMO, NVVP, IKNL en HMF.	
Martin Lacko	KNO-arts/hoofd-hals chirurg MUMC+ afd. KNO en hoofd-hals chirurgie Maastricht	geen	Geen	Nee	Nee	Geen	Geen	24-08-2022

<p>Petur Snaebjornsson (voorzitter)</p>	<p>Patholoog in Antoni van Leeuwenhoek. Professor aan Universiteit van IJsland.</p>	<p>1) Bestuur Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) sinds 2018 (onbetaald). 2) Bestuur Cancer of unknown primary platform the Netherlands (CUPP-NL) sinds 2021 (onbetaald). 3) Bestuur Expertisegroep GE pathologie van NVVP sinds 2021 (onbetaald). 4) Ik geef les aan Hogeschool Leiden over uitsnijden sinds 2019 (betaald).</p>	<p>1) Op 1 oktober 2020: online Expert Input Forum, georganiseerd door MSD. Onderwerp: MSI-H colorectaalcarcinoom. Hiervoor betaling aan AVL. 2) Op 8 oktober 2020: deelname als expert aan nascholing Colorectaal Carcinoom (talkshow). Onderwerp: gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Georganiseerd door MEDtalks. Hiervoor betaling aan AVL. 3) Op 14 december 2020: Bayer, Vitrakvi EU consultancy. Hiervoor betaling aan AVL.</p>	<p>Geen.</p>	<p>Ik ben betrokken bij onderzoek i.h.k.v. colorectaalcarcinoom gefinancierd door KWF (CAIRO6, COLOPEC 1 en 2). Ik ben betrokken bij de DI-CUP protocol als patholoog in de datawerkgroep. De DI- CUP protocol is op dit moment niet extern gefinancierd. In AVL liep er zgn. WIDE studie sinds van ca. 2018 tot einde 2020. Het betrof een studie naar de haalbaarheid van whole genome sequencing (WGS) in de standaard zorg en klinische validatie van WGS (zie PMID: 33167975 voor gepubliceerde studieprotocol en studiedoeleinden). De studie was gefinancierd door ZonMw (Project Nr. 446002004) en Hartwig Medical</p>	<p>Geen.</p>	<p>Geen.</p>	<p>5- 05- 2022</p>
---	---	--	---	--------------	--	--------------	--------------	----------------------------

					<p>Foundation (HMF). Als een substudie werd ook onderzoek naar CUP/PTO verricht, d.w.z. naar de haalbaarheid van WGS om de primaire tumor/tumortype te detecteren. De substudie is afgelopen en de paper is in submission fase. In deze substudie was ik betrokken, zowel als patholoog in mijn dagelijkse werk (bij diagnostiek van CUP/PTO) als bij het onderzoek (data analyse, input naar HMF omtrent tumorclassificatie ter verbetering van WGS-algoritmen voor detectie van primaire tumor).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Petur Snaebjornsson (voorzitter) (aanvulling in 2024)</p>	<p>Patholoog in Antoni van Leeuwenhoek. Professor aan Universiteit van IJsland.</p>	<p>1) Bestuur Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) van 2018 tot oktober 2022 (onbetaald). 2) Bestuur Cancer of unknown primary platform the Netherlands (CUPP-NL) sinds 2021 (onbetaald). 3) Bestuur Expertisegroep GE pathologie van NVVP sinds 2021 (onbetaald). 4) Ik geef les aan Hogeschool Leiden over uitsnijden sinds 2019 (betaald). 5) World CUP Alliance advisory committee vanaf februari 2024 (onbetaald).</p>	<p>1) Op 1 oktober 2020: online Expert Input Forum, georganiseerd door MSD. Onderwerp: MSI-H colorectaalcarcinoom. Hiervoor betaling aan AVL. 2) Op 8 oktober 2020: deelname als expert aan nascholing Colorectaal Carcinoom (talkshow). Onderwerp: gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Georganiseerd door MEDtalks. Hiervoor betaling aan AVL. 3) Op 14 december 2020: Bayer, Vitrakvi EU consultancy. Hiervoor betaling aan AVL.</p>	<p>Geen.</p>	<p>Ik ben betrokken bij onderzoek i.h.k.v. colorectaalcarcinoom gefinancierd door KWF (CAIRO6, COLOPEC 1 en 2). Ik ben betrokken bij de DI-CUP protocol als patholoog in de datawerkgroep. De DI-CUP protocol is op dit moment niet extern gefinancierd. In AVL liep er zgn. WIDE studie sinds van ca. 2018 tot einde 2020. Het betrof een studie naar de haalbaarheid van whole genome sequencing (WGS) in de standaard zorg en klinische validatie van WGS (zie PMID: 33167975 voor gepubliceerde studieprotocol en studiedoelinden). De studie was gefinancierd door ZonMw (Project Nr. 446002004) en Hartwig Medical</p>	<p>Geen.</p>	<p>Aanvulling 2024: Ik ben een hoofdonderzoeker van een project waarbij de doel is om de WGS predictie tool van HMF (CUPPA) te verbeteren. De hypothese is dat met verfijning van de tumorclassificatie in het referentiedataset van de CUPPA tool het mogelijk wordt om tumoren van onbekende origine beter te classificeren. Het is dus de bedoeling om alle casustiek in AVL en zo mogelijk in</p>	<p>5-03-2024</p>
--	---	---	---	--------------	--	--------------	---	------------------

				<p>Foundation (HMF). Als een substudie werd ook onderzoek naar CUP/PTO verricht, d.w.z. naar de haalbaarheid van WGS om de primaire tumor/tumortype te detecteren. De substudie is afgelopen en de paper is in submission fase. In deze substudie was ik betrokken, zowel als patholoog in mijn dagelijkse werk (bij diagnostiek van CUP/PTO) als bij het onderzoek (data analyse, input naar HMF omtrent tumorclassificatie ter verbetering van WGS-algoritmen voor detectie van primaire tumor).</p>	<p>externe zkh, waar WGS bij HMF is verricht, te doornemen en de registratie van tumortype/origine op orde te brengen. Dit project kent tot nu toe geen financiering. Ik ben ook betrokken als medeonderzoeker van het genomische landscape van PTO (dit onderzoek wordt in EMC verricht).</p>
--	--	--	--	--	--

Quirijn Tummers (vervanger van Anke Kuijpers tijdens haar zwangerschaps verlof)	Chirurg Antoni van Leeuwenhoek - Nederlands Kanker Instituut	Geen	Geen	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	13-06-2024
Warnyta Minnaard	Investment manager bij Noaber Ventures (betaalde baan in venture capital met focus op digital health/preventie)	Bestuurder, oprichter en vrijwilliger bij Missie Tumor Onbekend (patientenorganisatie)	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	8-05-2022
Warnyta Minnaard (aanvulling in maart 2024)	Investment manager bij Donor Impact Invest Fund (betaalde baan in impact investing) per 1 maart 2024 project manager bij het Nederlands Kanker Collectief op de uitgelichte doelen zeldzame kanker en rookpreventie van de Nederlandse Kanker Agenda	- Bestuurder, oprichter en vrijwilliger bij Missie Tumor Onbekend - Oprichter en vrijwilliger bij World CUP Alliance (internationale alliantie van PTO-patientenorganisaties)	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	- Lid van de Data Access Board van Hartwig Medical Foundation (op persoonlijke titel) - Lid van de PAR (Patiënten Advies Raad) van Pfizer Nederland (namens Missie Tumor Onbekend)	5-03-2024

	(parttime betaalde baan)						-- Lid van de Toetsingscommissie bij FarmInform (op persoonlijke titel)	
Yes van de Wouw	Internist-oncoloog in Viecuri Medisch Centrum Noord-Limburg. Werkzaam binnen stafmaatschap	Onbezoldigd lid bestuur CUPPNL	Geen	Geen	Geen	Nvt	Nvt	14-10-2023
Yes van de Wouw (aanvulling in maart 2024)	gepensioneerd Internist-oncoloog in Viecuri Medisch Centrum Noord-Limburg. Wel nog werkzaam binnen stafmaatschap als arts-onderzoeker	Onbezoldigd lid bestuur CUPPNL	Geen	Geen	Geen	Nvt	Nvt	5-03-2024

Inbreng patiëntenperspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van de afgevaardigde patiëntenvereniging Missie Tumor Onbekend in de werkgroep. De afgevaardigde heeft meebeslist bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Missie Tumor Onbekend en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

- 10 Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).
- 15 Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er geen substantiële financiële gevolgen zijn voor deze richtlijn, gezien het aantal patiënten kleiner is dan 5000.

Werkwijze

- 20 AGREE
Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met PTO. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijn PTO op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de deelnemende WV-en, de V&VN en de patiëntorganisatie Missie Tumor Onbekend.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

10 Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

20 Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

25 Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methode zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;

	<ul style="list-style-type: none"> er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot
10 een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in
15 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn
20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

25 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de
30 overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep
35 heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

40 In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke
45 aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	Sterke aanbeveling	Zwakke (conditionele) aanbeveling
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

10

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

40

- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 5 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- 10 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol.* 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 15 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 20

Module 1 Patiëntprofiel en diagnostische strategie

Uitgangsvragen

- 5 1. Wat wordt verstaan onder een primaire tumor onbekend (PTO)?
- Wat is het minimale aan diagnostiek voordat er gesproken kan worden van PTO?
 - Waarom moet gedacht worden bij het verkrijgen van materiaal voor pathologie-onderzoek?
 - Wat moet er minimaal in de aanvraag voor pathologie-onderzoek staan?
- 10 2. Welke patiënten komen in aanmerking voor diagnostiek naar de primaire tumor?
3. Wanneer wordt een palliatief traject tijdens de diagnostische fase gestart (tweesporentraject)?

Inleiding

- 15 In deze module wordt beschreven welke patiënten onder de categorie primaire tumor onbekend (PTO) vallen, wanneer gesproken wordt van een 'voorlopige PTO' en wanneer gesproken wordt van een 'definitieve PTO'.
- 20 In deze module wordt ook beschreven wat de extra overwegingen zijn bij het verkrijgen van materiaal voor pathologieonderzoek en welke informatie minimaal in de aanvraag voor pathologie-onderzoek moet staan.
- 25 Met uitzondering van PTO van het hoofd/hals gebied of solitair gelokaliseerde ziekte is de prognose van patiënten met een gemetastaseerd PTO slecht, waarbij slechts een derde van de patiënten start met behandeling. In deze module wordt beschreven welke patiënten in aanmerking komen voor verdere diagnostiek en wordt de tijdige start van het palliatief traject beschreven.

30 Search and select

No systematic search was performed because these clinical questions do not lend themselves to be answered by studies. The working group formulated recommendations based on expert opinion, supported by references where available.

35 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

1. Wat wordt verstaan onder een PTO?
- 40 Bij <5% van alle mensen met een nieuwe diagnose kanker wordt geen primaire tumor gevonden aan de hand van beschikbare diagnostiek (Krämer, 2023; NCCN, 2024). Bij een gemetastaseerde epitheliale of ongedifferentieerde maligniteit zonder bekende primaire tumor spreken we van Primaire Tumor Onbekend (PTO) (in de Engelstalige literatuur 'Cancer of Unknown Primary', CUP).
- 45 Omdat bij patiënten met een sarcoom, neuro-endocriene tumor, melanoom, mesothelioom, kiemceltumor of hematologische maligniteit een optie tot een behandeling niet afhankelijk is van het bekend zijn van de origine van de primaire tumor, vallen patiënten met een dergelijke entiteit niet onder de categorie PTO.
- 50 Hoewel de entiteit neuro-endocrien carcinoom in de eerdere richtlijn ook tot deze categorie behoorde, vergt dit in de huidige tijd enige nuancering, gezien behandeling per orgaan van origine tegenwoordig wel zou kunnen verschillen. Derhalve is ervoor gekozen om alleen patiënten met een *kleincellig* neuro-endocrien carcinoom waarbij geen verdere

differentiaaldiagnose overwogen wordt en behandeling derhalve niet afhangt van bekend zijn van origine primaire tumor, niet te laten vallen onder de categorie PTO.

Bij patiënten met gemetastaseerde kanker waarbij afgezien wordt van diagnostiek omdat de conditie dit niet toelaat of omdat patiënt dit niet wenst, is sprake van een niet

5 geïdentificeerde primaire tumor door gebrek aan diagnostiek en ook deze patiënten vallen niet onder de categorie PTO.

Er wordt gesproken van 'voorlopige PTO' (in de Engelstalige literatuur 'provisional CUP') als er na *basisdiagnostiek* (zie definitie hieronder) geen primaire tumor wordt gevonden, en van 10 'definitieve PTO' ('confirmed CUP') als dat na *aanvullende diagnostiek* (zie definitie hieronder) nog steeds het geval is. Zie ook figuur 1 'Het diagnostische proces bij primaire tumor onbekend'. Zowel de diagnose voorlopige en definitieve PTO worden vastgesteld in multidisciplinair verband, door samenvoegen van alle beschikbare gegevens (Krämer, 2023).

15 Uitzonderingssituatie betreft PTO van het hoofd/halsgebied, waarvoor wordt verwezen naar de module 'Diagnostische strategie bij halskliermetastasen' ([hyperlink](#)).

In deze module wordt verder ingegaan op de diagnostische strategie in het kader van PTO. Het is mogelijk dat de diagnostische strategie in deze richtlijn reeds (deels) is ingezet op het 20 moment van raadpleging van deze bron.

1a. Wat is het minimale aan diagnostiek voordat er gesproken kan worden van PTO?

25 *Basisdiagnostiek*

Met het begrip *basisdiagnostiek* wordt bedoeld het minimale aan diagnostiek voordat er gesproken kan worden van voorlopige PTO (zie boven). Basisdiagnostiek bestaat uit lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek inclusief tumormarkers [[X: hyperlink module tumormarkers in bloed](#)], radiologisch onderzoek inclusief CT (hals/thorax/abdomen 30 [[hyperlink module: beeldvormend onderzoek](#)] en histopathologisch onderzoek inclusief immunohistochemisch onderzoek naar de primaire origine van de kanker [[hyperlink module pathologie](#)] (Van der Strate, 2023).

Aanvullende diagnostiek

35 Indien basisdiagnostiek geen richting geeft naar de primaire tumor, kan *aanvullende diagnostiek* op indicatie plaatsvinden. Hieronder wordt alle verdere diagnostiek verstaan, zoals andere beeldvormende technieken, scopisch onderzoek, uitgebreide moleculaire diagnostiek [[hyperlink Module 6 – Moleculaire diagnostiek voor identificatie primaire origine](#)], etc. Hierbij is het van belang onderzoeken niet te verrichten indien de klinisch-pathologische gegevens hier geen aanleiding toegeven; dit gezien dergelijke verrichtingen 40 notoir weinig opbrengst geven (Meijer, 2021) en wel tot vertraging van het diagnostisch traject kunnen leiden.

In het licht van deze eventuele vertraging is het aan te raden eventueel aanvullend onderzoek *simultaan* in te zetten. Vooral in geval uitgebreide moleculaire analyse 45 overwogen wordt, zou dit direct na *basisdiagnostiek* ingezet kunnen worden gezien de lange doorlooptijd tot een uitslag van moleculaire diagnostiek (veelal >10 dagen inclusief wachttijd tot nieuwe biopsieafname).

1b. Waaraan moet gedacht worden bij het verkrijgen van materiaal voor pathologie-onderzoek?

50

Bij de aanvraag voor punctie voor het verkrijgen van materiaal voor pathologisch onderzoek kan overwogen worden om extra bipten af te nemen en dit dusdanig te vermelden in de aanvraag.

5 Dit is van toepassing indien de verdenking op PTO op basis van CT-(hals-)thorax-abdomen reeds aanwezig is, er mogelijkheid is tot opslag van vriesmateriaal en dergelijke procedure veilig haalbaar is. Deze aanvullende bipten kunnen vervolgens gebruikt worden voor uitgebreide moleculaire diagnostiek indien inderdaad bij afronden van de basisdiagnostiek er geen primaire tumor gevonden wordt; dit scheelt patiënten met diagnose voorlopig PTO een invasieve handeling en kan het diagnostisch proces verder bespoedigen.

10

1c. Wat moet er minimaal in de aanvraag voor pathologie-onderzoek staan?

15 Voor de patholoog is de keuze van immunohistochemische markers en teststrategie (synchroon vs. sequentieel; breed vs. beperkt) zowel afhankelijk van de klinische context als de morfologie. Hierdoor is de overdracht van voldoende klinische achtergrondinformatie vanuit de aanvrager (bijv. internist-oncoloog of gynaecoloog, etc.) naar de patholoog van groot belang. Bij het ontbreken van deze gegevens kan het voorkomen dat niet alle relevante markers meegenomen worden en hierdoor de primaire tumor niet gevonden wordt.

20 Voor optimale (her)beoordeling van het aanwezige patiëntmateriaal is het van essentieel belang dat de klinische gegevens (denk aan: voorgeschiedenis, klachten, maar ook intoxicaties (zoals roken) en radiologische gegevens (metastaseringspatroon) worden opgenomen in de aanvraag, waarbij in de vraagstelling de verdenking op PTO duidelijk wordt vermeld (Horáková, 2021; Vyas, 2018; Kubeček, 2017; Lee, 2020; Krämer, 2023; Royal College of Pathologists, 2018, Vollebergh, 2020).

25

2. Welke patiënten komen in aanmerking voor diagnostiek naar de primaire tumor?

30 Met uitzondering van patiënten met een PTO in het hoofd/halsgebied [[hyperlink module diagnostiek PTO hoofd-hals gebied](#)] of solitair gelokaliseerde ziekte dient de inzet van diagnostiek gezien te worden in het licht van de slechte prognose van patiënten met PTO: de helft overlijdt binnen 2 maanden na eerste polibezoek en slechts 1/3e van de patiënten met PTO start met een behandeling (IKNL, 2020).

35 Vooraf aan iedere vorm van diagnostiek, dient derhalve steeds de afweging ten aanzien van wensen van patiënt en haalbaarheid van palliatieve systeemtherapie overwogen te worden. Hierbij spelen co-morbiditeit, laboratoriumuitslagen (hematologie, lever/nierfunctie), maar meest belangrijk performance status een grote rol. Logischerwijs kan worden afgezien van vervolgdagnostiek indien ongeacht uitkomst af zal worden gezien van palliatieve systeemtherapie.

40

45 Performance status is in meerdere studies de best voorspellende factor bevonden voor slechte prognose. Hierbij wordt veelal een combinatie gebruikt van performance status >1 en verhoogd LDH (>normaal) om de patiëntengroep met PTO met een slechte prognose te identificeren (Krämer, 2023; NCCN, 2024). Deze gegevens kunnen ondersteunend zijn voor de uiteindelijke beslissing al dan niet verdere diagnostiek en/of behandeling in te zetten. Bij een performance status van ≥ 3 wordt aangeraden af te zien van verdere diagnostiek en behandeling.

50 Gezien de slechte prognose dient de tijdslijn voor diagnostiek zo kort mogelijk te zijn. Dit gezien het diagnostisch traject bij patiënten met voorlopige PTO notoir lang is, waarbij vaak verslechtering van conditie wordt gezien tijdens het diagnostisch traject (Meijer, 2021).

Derhalve is het raadzaam eventuele *aanvullende diagnostiek* simultaan van elkaar in te zetten, direct na de *basisdiagnostiek*, indien wensen en haalbaarheid van palliatieve systeemtherapie dit toestaan.

5 3. Wanneer wordt een palliatief traject tijdens de diagnostische fase gestart (tweesporetraject)?

10 Bij patiënten met een uitgebreid gemetastaseerde maligniteit is aandacht voor-, en tijdige inzet van psychosociale begeleiding en palliatieve zorg van groot belang; ook voor de dierbaren van patiënt. Des te meer bij de verdenking op PTO, gezien de slechte prognose van deze patiëntengroep. Daarnaast vormt de mentale belasting van de extra onzekerheid door het niet bekend zijn van de primaire tumor een extra dimensie aan de psychosociale begeleiding van deze patiëntengroep (Hyphantis, 2013).

15 De aandacht en inzet voor en van deze begeleiding dient simultaan te verlopen met het eventuele diagnostische traject, zie module Psychosociale begeleiding en palliatieve zorg ([hyperlink](#)). Patiënten kunnen tevens gewezen worden op informatie van patiëntenorganisatie [Missie Tumor Onbekend](#), welke actief betrokken is bij het zorgpad rondom PTO. Patiënten en hun dierbaren kunnen bij Missie Tumor Onbekend terecht wanneer zij op zoek zijn naar lotgenotencontact en/of wanneer er behoefte is aan extra
20 informatie.

Aanbevelingen

25 Aanbeveling-1a (bij uitgangsvraag 'Wat wordt verstaan onder een PTO? Wat is het minimale aan diagnostiek voordat er gesproken kan worden va PTO?'):

Uitzondering op deze aanbeveling vormen de patiënten met een PTO van het hoofd-hals gebied ([hyperlink](#)).

Het is mogelijk dat de diagnostische strategie in deze richtlijn reeds (deels) is ingezet op het moment van raadpleging van deze bron.

- Er is sprake van **voorlopige Primaire Tumor Onbekend (PTO)** indien na het verrichten van *basisdiagnostiek* geen primaire tumor wordt geïdentificeerd. Er is ook sprake van voorlopige PTO wanneer *aanvullende diagnostiek* niet mogelijk of zinvol is (zie figuur 1).
- Er is sprake van **definitieve PTO** indien na het verrichten van *aanvullende diagnostiek* nog steeds geen primaire tumor wordt geïdentificeerd (zie figuur 1).
- Onder *basisdiagnostiek* wordt verstaan: lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek inclusief tumormarkers, radiologisch onderzoek inclusief CT (hals/thorax/abdomen) en histopathologisch onderzoek inclusief immunohistochemisch onderzoek naar de primaire origine van de kanker.
- Bespreek voorlopige PTO patiënten in een multidisciplinair verband.
- Voer slechts op indicatie *aanvullende diagnostiek* uit. Hieronder wordt alle verdere diagnostiek na de basisdiagnostiek verstaan, inclusief uitgebreide moleculaire diagnostiek.

- Bewaak de duur van het diagnostisch traject en streef naar afronden van het gehele diagnostische traject binnen 4-6 weken. Overweeg laagdrempelig *aanvullende diagnostiek* simultaan naast elkaar in te zetten. Zet zo nodig tijdig uitgebreide moleculaire diagnostiek ([hyperlink 6 en 7](#)) in of verwijs tijdig naar centra die mogelijkheid hebben tot dergelijke diagnostiek en alwaar een moleculaire tumor board aanwezig is.

Aanbeveling-1b en 1c (bij uitgangsvragen ‘Waarom moet gedacht worden bij het verkrijgen van materiaal voor pathologie-onderzoek?’ en ‘Wat moet er minimaal in de aanvraag voor pathologie-onderzoek staan?’):

5

Overweeg bij het afnemen van materiaal voor pathologisch onderzoek aanvullende bipten af te nemen voor vriesmateriaal indien de diagnose voorlopig PTO op basis van CT-(hals-)thorax-abdomen overwogen wordt en er opslagcapaciteit is voor vriesmateriaal voor eventueel latere moleculaire diagnostiek, indien nodig.

Vermeld in de aanvraag voor pathologie-onderzoek bij voorkeur de volgende informatie (bij vermoeden van een PTO):

- Topografische locatie biopt (wees zo specifiek mogelijk)
- Relevante bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek
- Relevante bevindingen van eerdere diagnostiek
- Voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten en behandelingen
- Tumor serum markers indien relevant

Aanbeveling-2 en 3: (bij uitgangsvragen ‘Welke patiënten komen in aanmerking voor diagnostiek naar de primaire tumor?’ en ‘Wanneer wordt een palliatief traject tijdens de diagnostische fase gestart (tweesporentraject)?’)

10

- Breng vooraf aan diagnostiek bij iedere patiënt met gemetastaseerde maligniteit de wensen van patiënt en algehele klinische conditie ten aanzien van haalbaarheid systeemtherapie in kaart.
- Blijf deze wensen en haalbaarheid evalueren bij alle vervolgstappen van eventuele aanvullende diagnostiek.
- Zie bij patiënten met een performance status van ≥ 3 bij voorkeur af van verdere diagnostiek en behandeling.
- Bespreek op moment van diagnose ‘voorlopige PTO’ met patiënt wel of geen verdere diagnostiek in te zetten gezien gemiddeld slechte prognose (uitzondering hierop vormen PTO’s in het hoofd-halsgebied en solitair gelokaliseerde ziekte). Daarbij dient inzet van palliatieve zorg en psychosociale begeleiding tijdig besproken te worden en simultaan te worden ingezet naast eventuele diagnostiek ([hyperlink module Palliatieve zorg en psychosociale begeleiding](#)).

Kennislacunes

Niet van toepassing

5 Literatuur

IKNL. Rapport primaire tumor onbekend. 2020.

https://iknl.nl/getmedia/ea952e4d-9af7-4d59-9f03-865c858bc0cd/Rapport_PrimaireTumorOnbekend_IKNL_2020.pdf

- 10 Horáková M, Porre S, Tommola S, Baněčková M, Skálová A, Kholová I. FNA diagnostics of secondary malignancies in the salivary gland: Bi-institutional experience of 36 cases. *Diagn Cytopathol*. 2021 Feb;49(2):241-251. doi: 10.1002/dc.24629. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017519.
- 15 Hyphantis T, Papadimitriou I, Petrakis D, Fountzilias G, Repana D, Assimakopoulos K, Carvalho AF, Pavlidis N. Psychiatric manifestations, personality traits and health-related quality of life in cancer of unknown primary site. *Psychooncology*. 2013 Sep;22(9):2009-15. doi: 10.1002/pon.3244. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359412.
- 20 Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileskin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):228-246. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563965.
- 25 Kubeček O, Laco J, Špaček J, Petera J, Kopecký J, Kubečková A, Filip S. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis*. 2017 Jun;34(5):295-307. doi: 10.1007/s10585-017-9856-8. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28730323; PMCID: PMC5561159.
- Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. *BMJ*. 2020 Dec 7;371:m4050. doi: 10.1136/bmj.m4050. PMID: 33288500.
- 30 Meijer L, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT, van de Wouw AJ, van Laarhoven HWM, Lemmens VEPP, Loef C. Extensive diagnostic work-up for patients with carcinoma of unknown primary. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Apr;38(2):231-238. doi: 10.1007/s10585-021-10073-3. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515369.
- 35 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2024. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline [CG104]. Published 2010, last updated 2023. Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg104>
- 40 Royal College of Pathologists (2018). Standard and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of cancer of unknown primary (CUP) and malignancy of unknown primary origin (MUO). <https://www.rcpath.org/static/555302b1-8b11-4d8a-a24431d0693d3287/G167-Dataset-for-histopathological-reporting-of-cancer-of-unknown-primary-CUP-and-malignancy-of-unknown-primary-origin-MUO.pdf>
- 45 van der Strate I, Kazemzadeh F, Nagtegaal ID, Robbrecht D, van de Wouw A, Padilla CS, Duijts S, Esteller M, Greco FA, Pavlidis N, Qaseem A, Snaebjornsson P, van Zanten SV, Loef C. International consensus on the initial diagnostic workup of cancer of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103868. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103868. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36435296.
- 50 Vollebergh M, Robbrecht D, Beelen K, van de Wouw Y. 2020. A Dutch nationwide initiative to

optimize the diagnostic work up of patients with cancer of unknown primary origin (DI-CUP) protocol. https://pathology.nl/wp-content/uploads/2022/01/DI-protocol-CUP_versie-2.0.pdf

- 5 Vyas M, Jain D. A practical diagnostic approach to hepatic masses. Indian J Pathol Microbiol. 2018 Jan-Mar;61(1):2-17. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_578_17. PMID: 29567877.

Bijlagen bij Module 1 Patiëntprofiel en diagnostische strategie

Indicatoren

- 5 Er worden bij deze richtlijn geen indicatoren opgeleverd.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e							
2 ^e							
etc							

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis).

- 10 Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

- 15 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 20 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.
- 25

Hoofstuk 2 Diagnostiek (uitgezonderd geïsoleerde halskliermetastasen)

Module 2.1 Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

- 5 Is er ruimte voor aanvullende beeldvormend onderzoek wanneer er na conventionele diagnostiek geen primaire tumor werd aangetoond?

Onder conventionele diagnostiek wordt verstaan: Lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek inclusief tumormarkers, radiologisch onderzoek waarbij CT (hals)-thorax-abdomen is verricht en pathologisch onderzoek inclusief immunohistochemisch onderzoek naar de primaire origine van de kanker. Zie ook module 1: patiënten profiel en diagnostische strategie.

Inleiding

- 15 Elke patient met een primaire tumor onbekend (PTO) zal zich anders presenteren. Na de standaard diagnostische work up is het daarom wenselijk om naar de individuele patient te kijken en in overleg met uw beeldvormer te kijken welke aanvullende beeldvormende modaliteiten nog van toegevoegde klinische waarde kunnen zijn. (Voor patienten met halskliermetastasen verwijzen we hiervoor naar module 2: Diagnostische strategie bij
- 20 halskliermetastasen.) Hierbij in acht genomen dat ten minste de standaard beeldvorming heeft plaats gevonden namelijk: een CT (hals-)thorax-abdomen en op indicatie een PET-scan, mammografie/MRI mammae, en/of echo testes en/of neuroendocriene beeldvorming.

Search and select

- 25 On 8/25/2022, an exploratory search was conducted in the Embase and Ovid/Medline databases using relevant search terms for systematic reviews on unknown primary tumours. The literature search yielded 339 unique hits. The search justification is displayed under the tab 'Verantwoording'. The working group selected studies based on their relevance to the sub-questions of this guideline (broader than the PICO, because the working group expected
- 30 that there would be no studies that exactly answer the search question). One systematic review was selected based on title and abstract (Woo, 2021). This study was included.

Woo (2021) performed a systematic review and meta-analysis to determine the impact of FDG-PET or PET/CT on the management of patients with cancers of unknown primary origin. Pubmed and EMBASE were searched up to 4th February 2021 and references were checked to determine additional relevant articles. No language restriction was applied. Prospective or retrospective cohort studies were included with FDG-PET or FDG-PET/CT as index test and conventional diagnostic studies of any type, extent and combination with other clinical investigations as the comparison. The outcome was the proportion of patients with cancers of unknown primary origin who had their management plan changed because of imaging findings on FDG-PET or FDG-PET/CT. Exclusion criteria were less than ten patients, other publication types, insufficient information about the proportion of patients with management change and overlapping patients. In total, 38 studies comprising 2795 patients with median ages of 50 to 64 years were included. In eleven studies, a CT and/or MRI was performed in all patients before FDG-PET or FDG-PET/CT and in seven studies almost all patients had a CT and/or MRI before FDG-PET or FDG-PET/CT, but in those studies no comparison was made between CT and MRI (Bruna 2007; Dakendar 2011; Karapolat 2012; Mantaka 2003; Padovani 2009; Regelink 2002; Reinert 2020; Saidha 2013; Scott 2005; Talaat 2019; Wartski 2007; Wong 2003).

- 50 The quality of most of the studies was not considered good, with 73.7% (28/38) satisfying less than 5 of the 7 QUADAS-2 domains.

Results

5 Woo (2021) reported the proportion of patients (with cancers of unknown primary origin) who had their management influenced by FDG-PET or PET/CT. This proportion was 35% (95% CI 31% to 40%). The most common reason for the change in management the detection of the primary site (in 22% of the patients) rather than the detection of additional metastatic sites (in 14% of the patients).

Certainty of the evidence

10 The certainty of the evidence for the outcome measure 'proportion of patients with unknown primary tumor whose management is influenced' by FDG-PET or PET/CT has been reduced by two levels due to limitations in the study design (risk of bias) and conflicting results (inconsistency).

15 Conclusions

LOW GRADE	FDG-PET/CT may increase the proportion of patients with primary tumor unknown whose initial management plan is affected. <i>Bron: Woo, 2021</i>
------------------	--

-	<i>No aggregated evidence (i.e. systematic review) is available in which other imaging modalities are compared to a conventional work-up or another imaging modality.</i>
---	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

20 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de literatuur bleek beperkte evidence over de vraagstelling wat de diagnostische opbrengst en klinische impact is van beeldvormende vervolgonderzoeken bij patiënten met metastasen van een onbekende primaire tumor. De aanbevelingen zijn daarom (evenals in de NICE/ESMO richtlijn) voornamelijk consensus-cq expert-based en beperkt evidence-based.

25

De aanbevelingen zijn deels afgeleid van de diagnostische strategie zoals deze zou worden uitgevoerd bij nieuwe oncologische patiënten. Een CT(hals-)thorax-abdomen behoort tot de standaard oncologische zorg en zou moeten hebben plaatsgevonden voor we kunnen spreken van de diagnose PTO. Een CT kan naast het aantonen van de primaire tumor ook informatie geven over de uitgebreidheid van de ziekte, wat meestal van prognostische waarde is. Als een patiënt voor therapie in aanmerking komt wordt de CT tevens gebruikt voor follow-up.

30

PET-CT

35 De diagnostische opbrengst van PET-CT als onderdeel van/aanvullend op de standaard diagnostische work-up bij patiënten met een onbekende primaire tumor loopt in de literatuur sterk uit een met een range van ca 10-75% (Woo et al. 2021, Burglin et al. 2017, Willemse et al. 2024). Dit heeft onder andere te maken met de heterogene patiëntenpopulatie, het gebrek aan standaardisatie van het diagnostisch traject en de in het verleden wisselende beschikbaarheid van de PET-CT.

40

In de huidige tijd en praktijk zijn PET-CT onderzoeken echter vrijwel overal beschikbaar en zijn ze standaard onderdeel van verschillende diagnostische trajecten en follow-up schema's binnen de oncologie. Daarnaast kan PET-CT aanvullende ziektelocalisaties aan het licht

brengen die van prognostische waarde kunnen zijn en/of die kunnen dienen als (makkelijk benaderbare) lokalisaties voor verkrijgen van aanvullende histologie.

Bij het aanvragen van een PET-CT dient ook aandacht te zijn voor de keuze van de juiste tracer. Vaak zal een 18F-FDG PET-CT een logische (eerste) keuze zijn maar er zijn meer tracers zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire neuroendocriene tumor is een PET-CT met 68Ga-DOTANOC of een vergelijkbare tracer waarschijnlijk nuttig(er) in de diagnostiek naar een onbekende primaire tumor.

Mammografie en MRI mammae

- 10 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. Het is een snel beschikbaar onderzoek met relatief lage kosten. Dit kan mammografie rechtvaardigen als histologisch onderzoek mammacarcinoom niet uitsluit.
- 15 In tien patiëntenseries van vrouwen met axillaire lymfadenopathie en een onbekende primaire tumor bleken 25-100% van deze vrouwen een occult mammacarcinoom te hebben (NICE 2010). De meeste van deze primaire mammacarcinomen waren zichtbaar op een MRI van de mamma. Daarmee lijkt MRI zinvol voor het aantonen van een primair mammacarcinoom bij vrouwen met een axillaire metastase van een onbekende primaire tumor, er was echter geen verschil aantoonbaar in uitkomsten tussen vrouwen die wel of geen
- 20 MRI van de mamma hebben gehad. Zowel een negatieve mammografie als negatieve MRI mammae sluiten borstkanker niet uit. (NICE 2010)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers),

- 25 Het al dan niet aanvragen van aanvullende diagnostiek na de diagnose PTO dient vanzelfsprekend in samenspraak met de patient te gebeuren. Hierbij dient er aandacht te zijn voor de mogelijke klinische consequenties (of het gebrek aan klinische consequenties) van het onderzoek en de belasting van het onderzoek voor de patient.

Kosten

- 30 De belangrijke impact die het vinden van de primaire tumor heeft op de behandelmogelijkheden en de prognose van de patient rechtvaardigt in veel gevallen de, al dan niet hoge, kosten van het onderzoek.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 35 Alvorens aanvullend onderzoek wordt ingezet, zal steeds de afweging gemaakt moeten worden wat de mogelijke uitkomsten van het onderzoek zijn en welke klinische consequenties deze voor de patient zullen hebben. Hierbij in acht genomen de belasting van het onderzoek voor de patient en de kosten van het onderzoek. De klinische consequenties bepalen ook mede de termijn waar binnen onderzoeken redelijkerwijs zouden moeten plaatsvinden. Bedenk hierbij dat elk extra onderzoek zorgt voor een verlenging van het diagnostische traject met mogelijk uitstel van behandeling als consequentie.
- 40 Hieruit volgt dan ook de aanbeveling om laagdrempelig te overleggen met de radiologen en/of de nucleair radiologen/geneeskundigen in uw centrum over de beeldvormings opties voor uw patient, de beste volgorde, de locatie en de termijnen.

45

Verwijzing naar ander centrum

Indien een patient wordt verwezen naar een ander centrum dient alle beschikbare (beeldvormende) diagnostiek ter beschikking te worden gesteld en kan het van waarde zijn deze ter herbeoordeling aan te bieden.

50

Kennislacunes

Ten tijde van het opstellen van de richtlijn zijn er verschillende onderzoeken gaande en verwacht, voornamelijk naar nieuwe nucleaire PET tracers ten behoeve van specifieke beeldvorming. De rol van aanvullende MRI, bijvoorbeeld whole body of, afhankelijk van de context, van een bepaald orgaan of gebied is nog onbekend.

5

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

- Maak van alle patiënten die potentieel in aanmerking komen voor therapie een diagnostische CT (hals-)thorax-abdomen al dan niet gecombineerd met een (whole body) PET-CT als deze onderzoeken nog niet hebben plaatsgevonden.
- Overleg met de radiologie en/of de nucleaire geneeskunde in uw centrum welke eventuele aanvullende beeldvormende modaliteiten nog nuttig kunnen zijn voor de betreffende patiënt. Denk hierbij bijvoorbeeld ook aan specifieke nucleaire onderzoeken die al dan niet in uw centrum worden aangeboden.
- Verricht bij (geïsoleerde) axilaire lymfeklieren met adenocarcinoom mammografie, eventueel aan te vullen met MRI mammae.
- Verricht bij geïsoleerde retroperitoneale lymfadenopathie of lymfadenopathie met midline distributie een echo testes.
- Bij histologie met neuro-endocriene kenmerken overweeg een PET-CT met een specifieke neuro-endocriene tracer (zoals: 68Ga-DOTANOC/68Ga-DOTATOC/68Ga-DOTATAAT) .
- Spreek af waar de aanvullende beeldvorming zal plaatsvinden indien er sprake is van een verwijzing naar een ander centrum en stel reeds gemaakte beeldvorming ter beschikking aan dit centrum.

10

Referenties

- 15 Willemse JRJ, Lambregts DMJ, Balduzzi S, Schats W, Snaebjornsson P, Marchetti S, Vollebergh MA, van Golen LW, Cheung Z, Vogel WV, Bodalal Z, Rostami S, Gerke O, Sivakumaran T, Beets-Tan RGH, Lahaye MJ. Identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary (CUP) using [18F]FDG PET/CT: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Aug 14. doi: 10.1007/s00259-024-06860-1. Epub ahead of print. PMID: 39141069
- 20 Woo S, Becker AS, Do RKG, Schöder H, Hricak H, Alberto Vargas H. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2021 Dec;159:60-77. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.031. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34742159; PMCID: PMC8671237
- 25 Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, Gerke O. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary:

A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(16):e6713. doi: 10.1097/MD.00000000000006713. PMID: 28422888; PMCID: PMC5406105

5 **Zoekverantwoording**
Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Primaire Tumor Onbekend - UV3 Aanvullend beeldvormend onderzoek	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van aanvullend beeldvormend onderzoek wanneer er na basisdiagnostiek geen primaire tumor werd aangetoond?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 15 april 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/998638
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen onbekende primaire tumor EN aanvullend beeldvormend onderzoek (mammografie OF MRI OF CT OF PET-CT OF echo) Vanwege de grote opbrengst is in overleg besloten om in eerste instantie alleen de SR's aan te bieden in Rayyan. → Het sleutelartikel wordt gevonden met deze search.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 15 april 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews over de plaats van aanvullend beeldvormend onderzoek. De literatuurzoekactie leverde 255 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	234	129	255
RCT	505	215	
Observationeel	1569	1140	
Totaal	2308	1484	255*

*in Rayyan

10

Zoekstrategie Embase.com

No.	Query	Results
#1	((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined OR undifferentiat* OR uncertain OR 'no detectable') NEAR/6 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR	35558

	micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	
#2	'mammography'/exp OR 'breast imaging'/exp OR ((breast* NEAR/3 (imag* OR screen* OR 'x ray*' OR scan* OR mri OR tomosynthes*)):ti,ab,kw) OR 'mammoscop*':ti,ab,kw OR 'mammothograph*':ti,ab,kw OR 'mammogram*':ti,ab,kw OR 'mammograph*':ti,ab,kw OR 'mastograph*':ti,ab,kw	97560
#3	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri scanner'/exp OR ('magnetic resonance':ab,ti AND (image:ab,ti OR images:ab,ti OR imaging:ab,ti)) OR mri:ab,ti OR mris:ab,ti OR nmr:ab,ti OR mra:ab,ti OR mras:ab,ti OR zeugmatograph*:ab,ti OR 'mrtomography':ab,ti OR 'mrtomographies':ab,ti OR 'mrtomographic':ab,ti OR 'mrtomography':ti,ab,kw OR 'proton spin':ab,ti OR ((magneti*:ab,ti OR 'chemical shift':ab,ti) AND imaging:ab,ti) OR fmri:ab,ti OR fmris:ab,ti OR rsfmri:ti,ab,kw	1625056
#4	'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw	1789854
#5	'computer assisted emission tomography'/exp OR 'gated single photon emission computed tomography'/exp OR 'single photon emission computer tomography'/exp OR (((emission* OR positron*) NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR radionuclid*:ti,ab,kw OR petscan*:ti,ab,kw OR pet:ti,ab,kw	467441
#6	'ultrasound'/exp OR 'ultrasound scanner'/exp OR 'echography'/exp OR 'endoscopic ultrasonography'/exp OR ultraso*:ti,ab,kw OR sonograph*:ti,ab,kw OR echograph*:ti,ab,kw OR sonogram*:ti,ab,kw	1487447
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4187841
#8	#1 AND #7	13211
#9	#8 AND [2010-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	5524
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data	1018893

	synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntheses*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#11	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4010868
#12	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8172045
#13	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR	14991452

	followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#14	#9 AND #10 – SR's	234
#15	#9 AND #11 NOT #14 – RCT's	505
#16	#9 AND (#12 OR #13) NOT (#14 OR #15) – observationele studies	1569
#17	#14 OR #15 OR #16	2308

Zoekstrategie Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	(((unknown or undetermined or unidentified or undefined or undifferentiat* or uncertain or 'no detectable') adj6 (primar* or origin*)).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or exp Neoplasms, Unknown Primary/ or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*)).ti,ab,kf.	23627
2	exp Mammography/ or (breast* adj3 (imag* or screen* or X-ray* or scan* or MRI or tomosynthes*)).ti,ab,kf. or 'mamilloscop*'.ti,ab,kf. or 'mammo graph*'.ti,ab,kf. or 'mammogram*'.ti,ab,kf. or 'mammograph*'.ti,ab,kf. or 'mastograph*'.ti,ab,kf.	62577
3	exp magnetic resonance imaging/ or ("magnetic resonance" and (image or images or imaging)).ti,ab,kf. or mri.ti,ab,kf. or mris.ti,ab,kf. or nmr.ti,ab,kf. or mra.ti,ab,kf. or mras.ti,ab,kf. or zeugmatograph*.ti,ab,kf. or "mr tomography".ti,ab,kf. or "mr tomographies".ti,ab,kf. or "mr tomographic".ti,ab,kf. or 'mr imag*'.ti,ab,kf. or "proton spin".ti,ab,kf. or ((magneti* or "chemical shift") and imaging).ti,ab,kf. or fmri.ti,ab,kf. or fmris.ti,ab,kf. or rsfmri.ti,ab,kf.	991052
4	exp Tomography, X-Ray Computed/ or computed tomograph*.ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or cat scan*.ti,ab,kf. or computer assisted tomograph*.ti,ab,kf. or computerized tomograph*.ti,ab,kf. or computerised tomograph*.ti,ab,kf. or computed x ray tomograph*.ti,ab,kf. or computed xray tomograph*.ti,ab,kf.	879633
5	exp Tomography, Emission-Computed/ or ((emission* or positron*) adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or radionuclid*.ti,ab,kf. or petscan*.ti,ab,kf. or pet.ti,ab,kf.	248159

6	exp Ultrasonography/ or exp Ultrasonics/ or exp Endosonography/ or ultraso*.ti,ab,kf. or sonograph*.ti,ab,kf. or echograph*.ti,ab,kf. or sonogram*.ti,ab,kf.	773205
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	2498148
8	1 and 7	6810
9	limit 8 to yr="2010 -Current"	3681
10	9 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	3577
11	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	739031
12	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2712861
13	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4699953
14	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or	5665970

	<p>assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))</p>	
15	10 and 11 – SR's	129
16	(10 and 12) not 15 – RCT's	215
17	(10 and (13 or 14)) not (15 or 16) – Observationele studies	1140
18	15 or 16 or 17	1484

5

Module 2.2 Tumormarkers in bloed

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van bepalingen van specifieke tumormarkers in het serum bij patiënten met gemetastaseerde ziekte van primaire tumor onbekend?

Inleiding

10 Het is onduidelijk wat de plaats is van bepalingen van specifieke tumormarkers in het serum bij patiënten met gemetastaseerde ziekte van primaire tumor onbekend.

Search and select

15 To answer the clinical question of this module, the working group used the previous guideline text and scientific publications on serum measurements in metastasis of cancer of unknown primary (CUP) published since 2012 (the last search date for the previous version of the guideline).

The research question was: What is the diagnostic yield of serum measurements in patients with a metastasis of cancer of unknown primary?

20 P: patients with metastatic cancer of unknown primary

I: tumor markers in blood, namely: CEA, CA19.9, CA15.3, CA125, PSA, AFP and β -HCG, thyroglobulin, added to standard work-up

C: standard work-up (histopathology and radiology and endoscopy) with no tumor markers in serum

25 R: undefined due to nature of diagnosis

O: incidence of specific diagnosis (primary tumour identified)

Search and Select (Method)

30 On 17 November 2022, the Embase and Ovid/Medline databases were searched with relevant search terms from 2009 onwards for systematic reviews on patients with cancer of unknown primary. This exploratory literature search yielded 72 unique hits. The search justification is displayed under the tab 'Verantwoording'. The working group selected studies based on their relevance to this module.

Results

35 Initially, 6 articles were preselected based on title and abstract. After consulting the full text, all studies were then excluded (see exclusion table under the tab 'Verantwoording'). The question could not be answered. After the search date, a Delphi study was published (Van der Strate, 2023) that the working group considered relevant for this guideline module, although it does not answer the research question directly.

40

Literature summary

Description of study

45 The aim of the study of Van der Strate (2023) was to work towards a categorized international consensus based on the diagnostic techniques for CUP. They performed a literature study in the PubMed Database up to 2021 and identified diagnostic CUP guidelines of ESMO, NICE, NCCN, and SEOM. Furthermore, they performed a four round modified Delphi study. Participants were selected via the CUP literature search in PubMed and an international network of cancer researchers. A total of 90 CUP experts were invited, and 34 experts from 15 countries over four continents completed all Delphi survey rounds.

50

Results

The panellists participating in the Delphi surveys agreed that gender specific biomarkers should be included in the diagnostic strategy. They did not reach consensus on which biomarkers specifically, but the majority agreed to test at least PSA, β -HCG, CA125, and AFP.

5 Certainty of the evidence

Above-mentioned study does not meet the criteria for a GRADE assessment. Based on the literature retrieved by the working group, it can be concluded that the diagnostic yield of serum markers in patients with a metastasis of an unknown primary tumour is unclear.

10 **Conclusions**

	There are indications that determining serum PSA, CA125, β -HCG, AFP may be helpful in the search for the primary tumour. <i>Source: Van der Strate, 2023</i>
--	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

15 Het bepalen van willekeurig serologische tumormarkers, waaronder CA15.3, CA125, CEA, CA19.9 voegen weinig toe aan het identificeren van de primaire tumor, omdat de specificiteit van deze markers beperkt is. Echter, in specifieke gevallen kunnen de tumormarkers de diagnose ondersteunen, alsook bijdragen in het evalueren van therapierespons; zie aanbevelingen.

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

Voor- en nadelen van het gebruik van tumormarkers in bloed en de kwaliteit van het bewijs

25 Hoogwaardig wetenschappelijk bewijs over de toegevoegde waarde van tumormarkers in de diagnostiek van PTO ontbreekt. Er is louter beschrijvende literatuur beschikbaar over het gebruik van tumormarkers voor patiënten met PTO naast de andere reguliere diagnostiek. Deze beschrijvende literatuur baseert zich op de kennis omtrent het gebruik van tumormarkers bij bekende primaire tumoren. Aanbevelingen zoals ook hierboven beschreven, als ook in internationale richtlijnen (NCCN en ESMO) zijn gebaseerd op
30 bovenstaande en expert opinion.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet relevant.

35 Kosten (middelenbeslag)

Daar het hier gaat om een relatief simpele, goedkope en niet invaliderende stap binnen de diagnostiek, pleit dit voor het inzetten van een select aantal serum tumormarkers bij gespecificeerde patiëntcategorieën.

40 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Hoewel serum tumormarkers te beschouwen zijn als simpele diagnostische test, is dit een niet op zichzelf staand onderzoek en heeft daarmee slechts beperkte waarde. Het kan een ondersteuning zijn naast de overige diagnostiek of van toegevoegde waarde zijn voor therapie respons. Echter, er zal rekening gehouden moeten worden met kans op vals-positieve en -negatieve uitslagen.
45

Aanbevelingen

Serologische bepalingen van tumormarkers zijn niet specifiek genoeg voor het identificeren van een eventuele primaire tumor, maar kunnen, indien verhoogd, ondersteunend zijn aan de pathologische kenmerken en disseminatiepatroon op beeldvorming voor de richting van de primaire tumor.

Bepaal in de volgende specifieke patiëntcategorieën wel de onderstaande tumormarkers, gezien deze bepalend zouden kunnen zijn naast de overige diagnostiek, te weten:

- AFP, indien hepatocellulair carcinoom in differentiaaldiagnose.
- PSA, indien prostaatkarcinoom in differentiaaldiagnose (mannen met metastasen in het skelet of immunohistochemisch onderzoek wijst richting de prostaat).
- CA125, indien ovariumcarcinoom in differentiaaldiagnose (peritoneaal gelokaliseerd (sereus) carcinoom bij vrouw).
- AFP en β -HCG, indien kiemceltumor in differentiaaldiagnose (midline distributie van ongedifferentieerde maligniteit).
- Thyreoglobuline, indien schildkliercarcinoom in differentiaaldiagnose (lokalisatie verdacht voor primair schildkliercarcinoom).

Overweeg tumormarkers te bepalen en vervolgen voor het beoordelen van therapierespons.

Kennislacunes

5 Er zijn wel kennislacunes op het gebied van de huidige bekende tumormarkers maar het is niet de verwachting dat deze door toekomstig onderzoek kunnen worden weggenomen.

Literatuur

10 Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin.

Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2010 Jul. PMID: 22259823. Available from:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13044/49864/49864.pdf>

15 van der Strate I, Kazemzadeh F, Nagtegaal ID, Robbrecht D, van de Wouw A, Padilla CS, Duijts S, Esteller M, Greco FA, Pavlidis N, Qaseem A, Snaebjornsson P, van Zanten SV, Loef C. International consensus on the initial diagnostic workup of cancer of unknown primary. Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Jan;181:103868. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103868. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36435296.

20

Bijlagen

Evidencetabellen

n.v.t.

5

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Han 2018	Wrong study design. Study design does not meet criteria, as this a single-institution medical record-based retrospective study
Tan 2018	Wrong scope. Focus on identifying factors predictive of specific types of health care
Argentiero 2019	Wrong study design. Study design does not meet criteria, as this is a narrative review.
Funston 2020	Wrong patient population (primary care)
Yan 2020	Wrong study design. Study design does not meet criteria, as this is a narrative review. Doesn't provide relevant information.
Takamizawa 2022	Wrong study design. Study design does not meet criteria, as this a single-institution medical record-based retrospective study

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: NVvP Primaire tumor onbekend	
Uitgangsvraag: update tumor markers	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum:17-11-2022
Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: Primaire tumor onbekend EN tumor markers De zoekstrategie van de NICE guideline is gekozen als uitgangspunt. Hier en daar kleine wijzigingen voor Embase aangebracht.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 17-11-2022 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2010 naar systematische reviews over biologische tumor markers bij PTO De literatuurzoekactie leverde 72 unieke treffers op.	

10

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	60	29	72
RCTs			
Observationele studies			

Overig			
Totaal			

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#6	#4 AND #5 SR	60
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	875791
#4	#3 AND [1-1-2010]/sd	2140
#3	#1 AND #2	3219
#2	'tumor marker'/exp OR 'chorionic gonadotropin'/exp OR 'thyroglobulin'/exp OR 'carcinoembryonic antigen'/exp OR 'carbohydrate antigen'/exp OR 'prostate specific antigen'/exp OR 'calcitonin'/exp OR 'chromogranin'/exp OR 'enolase'/exp OR (((tumor* OR tumour*) NEAR/2 marker*):ti,ab,kw) OR 'alpha-fetoprotein*':ti,ab,kw OR 'chorionic gonadotropin':ti,ab,kw OR 'carcinoembryonic antigen*':ti,ab,kw OR 'ca 125':ti,ab,kw OR ca125:ti,ab,kw OR 'ca 199':ti,ab,kw OR ca199:ti,ab,kw OR 'prostate specific antigen*':ti,ab,kw OR 'ca 153':ti,ab,kw OR ca153:ti,ab,kw OR thyroglobulin:ti,ab,kw OR calcitonin:ti,ab,kw OR chromogranin:ti,ab,kw OR enolase:ti,ab,kw OR 'phosphopyruvate hydratase':ti,ab,kw	535072
#1	(((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28637

Ovid/Medline

#	Searches	Results
8	6 and 7 SR	29
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	630173
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	896
5	limit 3 to yr="2010 -Current"	920
4	1 and 3	2104
3	1 and 2	2104
2	exp Tumor Markers, Biological/ or alpha-Fetoproteins/ or (AFP or "alpha fetoprotein\$").tw. or exp Chorionic Gonadotropin/ or (HCG or "chorionic gonadotropin").tw. or Carcinoembryonic Antigen/ or (CEA or "carcinoembryonic antigen\$").tw. or "carbohydrate antigen\$".tw. or ("CA 125" or CA125).tw. or ("CA 199" or CA199).tw. or Prostate-Specific Antigen/ or (PSA or "prostate specific antigen\$").tw. or ("CA 153" or CA153).tw. or Thyroglobulin.tw. or Thyroglobulin/ or Calcitonin.tw. or Calcitonin/ or Chromogranin\$.tw. or Chromogranins/ or Phosphopyruvate Hydratase/ or (NSE or "neuron specific enolase").tw.	465109
1	((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	19343

Module 2.3 Pathologisch onderzoek, (immuno)histochemische markers

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de beste diagnostische strategie in histopathologisch onderzoek (morfologie, histochemie, immunohistochemie) naar **tumortype** en **primaire origine** bij patiënten met voorlopig PTO?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10 1. Hoe omgaan met meerdere bipten? In 1 cassette of verdelen om iets over te houden?
2. Welke histochemische en immunohistochemische markers zijn richtinggevend bij het zoeken naar tumortype en primaire origine bij patiënten met een metastase van een PTO?
- 15 3. Welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?

Inleiding

- 20 Een van de kerntaken van de patholoog is het bepalen van tumortype (adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, etc.) en primaire origine. In de praktijk wordt per casus bepaald welke immunohistochemische en histochemische markers in de context passend lijken. Er zijn echter heel veel verschillende markers beschikbaar en de keuze van markers en teststrategie (synchroon vs. sequentieel; breed vs. beperkt) is zowel afhankelijk van de klinische context als de morfologie. Hierdoor is de overdracht van voldoende klinische achtergrondinformatie vanuit de aanvrager naar de patholoog van groot belang (zie module 1). In deze context komt het soms voor dat niet alle relevante markers meegenomen worden. Verder, bij sequentieel inzet van beperkt aantal immunohistochemische markers komt het ook voor dat het materiaal sneller op is, dus verdient de verdeling van naaldbipten over cassettes overweging.
- 25 In deze module worden deze aspecten van de diagnostiek in het perspectief van voorlopige primaire tumor onbekend (PTO) gehandeld, vanaf het aanvraagformulier tot pathologieverslag.
- 30

Search and select

- 35 The questions about the content of the pathology referral (sub question 1) and pathology report (sub question 4) and the use of multiple biopsies (sub question 2) are answered based on expert opinion. A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Which immunohistochemic markers are distinctive for a particular tumor type and primary origin of a cancer of unknown primary?

- 40 P: patients with cancer of unknown primary undergoing an initial diagnostic workup
I: immunohistochemistry

Search and select (Methods)

- 45 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1 February 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 533 hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) full text publication in English or Dutch, published since the previous search for the guideline in 2010; (2) involving patients with cancer of unknown primary; and (3) reporting immunohistochemical markers that can contribute to the identification of the primary origin. 106 studies were initially selected based on title and
- 50

abstract screening. After reading the full text, 61 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). The remaining 45 studies contained relevant information that was used to underpin the recommendations about tumor markers.

5 Literature summary

No formal summary of the literature was written, relevant findings from the identified studies are described in the considerations.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

10

Deelvraag 1: Hoe omgaan met meerdere biopten? In 1 cassette of verdelen om iets over te houden?

15

Naast immunohistochemie hoort ook brede moleculaire diagnostiek (zie module 6) [LINK] tot de mogelijkheden door de diagnostiek bij deze tumorgroep. Optimalisatie van het ingeleverde materiaal is van essentieel belang bij de PTO-vraagstelling. Naar aanleiding van de morfologie kunnen meerdere ronden van immunohistochemisch onderzoek volgen ter typering van de tumor. Ook dient er bedacht te worden of er eventueel FFPE-materiaal nodig zal zijn voor moleculair onderzoek. *Weefselmanagement* hoort dus ook bij de (predictieve) diagnostiek van PTOs. In de meest ideale situatie wordt er materiaal afgenomen voor zowel diagnostiek als vriesmateriaal voor eventuele WGS analyse. In geval er geen vriesmateriaal aanwezig is moet nog steeds strategisch worden omgegaan met het weefsel aangezien er een indicatie kan zijn voor brede moleculaire analyse op formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) materiaal.

25

Er werd geen wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp gevonden. In een richtlijn van College of American Pathologists (CAP) over het verwerken van weefsel staat dat bij naaldbiopten 1 of maximaal enkele fragmenten (minder dan 5) per cassette worden ingesloten. (Lott 2023) In een consensus statement van de Spaanse vereniging van pathologie en oncologie van 2018 wordt dit onderwerp ook besproken. Daar wordt het verdelen van materiaal over meerdere cassettes/paraffineblokjes geadviseerd; met het doel om materiaal voor verschillende bepalingen te kunnen gebruiken. (Losa 2018) In dezelfde richtlijn wordt het maken van blanco's voor immunohistochemie ook geadviseerd. In Britse pathologierichtlijn RCPATH van 2024 wordt het verdelen van biopten over enkele weefselblokjes en het maken van blanco coupes voor immunohistochemie in het algemeen besproken maar worden er geen specifieke adviezen gegeven. (Schofield 2024)

35

Deelvraag 2: Welke histochemische en immunohistochemische markers zijn richtinggevend bij het zoeken naar tumortype en primaire origine bij patiënten met een metastase van een PTO?

40

Primaire tumor onbekend, PTO, is de Nederlandse vertaling van cancer of unknown primary, CUP. In verschillende internationale richtlijnen en reviewpapers wordt gespecificeerd dat PTOs "epitheliale tumoren" omvatten. Daarmee worden deze twee histologische tumortypen bedoeld: *carcinoom* en *ongedifferentieerde maligne neoplasie* (e. undifferentiated malignant neoplasm of poorly differentiated neoplasm). Dit houdt in dat bepaalde andere tumortypen niet onder het begrip PTO vallen, waaronder met name de volgende tumortypen: neuroendocriene tumor (NET), mesothelioom, kiemceltumoren, melanoom, sarcoom en lymfoom. Het laatste omdat voor deze tumortypen er specifieke behandelingen bestaan, ook als de exacte plaats van origine niet duidelijk is. Zie hieromtrent ook module 1 voor definitie van (voorlopige/definitieve) PTO [LINK MODULE 1].

50

De histologische subtypering van carcinoom van onbekende origine omvat in essentie alle carcinoomsubtypen maar in de meeste gevallen zal het om een adenocarcinoom gaan (60%), en minder frequent ongedifferentieerde carcinoom (30%), plaveiselcelcarcinoom/urotheelcelcarcinoom (5-8%), of een neuro-endocrine carcinoom (2-4%) (Loffler, 2014; Qaseem, 2019). Voor discussie omtrent kleincellig carcinoom en grootcellig neuroendocrien carcinoom binnen het begrip PTO, zie discussie in module 1.

Met de diagnose *ongedifferentieerde maligne neoplasie* wordt bedoeld het uitblijven van een tumortype ondanks histologisch en immunohistochemisch onderzoek. Soms is het tumortype geheel onduidelijk, en soms betreft het een differentiaaldiagnose, bijvoorbeeld carcinoom versus sarcoom, carcinoom versus mesothelioom, etc. (Greco 2015) De morfologie van tumoren in deze categorie is variabel, o.a. betreft het epithelioide, rondcellige, spoelvormige of niet specifieke celmorfologie of een combinatie van groeipatronen (Elsheikh, 2019; Zaun, 2018).

Het stappenplan in de PA-diagnostiek van een (mogelijke) PTO is hetzelfde zoals bij alle PA diagnostiek en bevat 3 onderdelen, welke de volgende vragen beantwoorden:

- 1) Wat is de klinische context?
- 2) Kan het tumortype o.b.v. de HE worden vastgesteld? Of zijn hiervoor kleuringen nodig?
- 3) Wat zijn de differentiaal diagnostische overwegingen m.b.t. primaire origine? Welke panel van immunohistochemische kleuringen zijn daarbij behulpzaam?

Bij *onderdeel 2* kunnen zowel histochemie (bijv. PAS-D, Alcian Blue) als immuunhistochemie een rol spelen. Deze stap houdt ook in, zo nodig op grond van de morfologie, bevestiging van een carcinoom en exclusie van een melanocytair, hematologische, wekedelen, mesotheel of kiemcel origine. Als het tumortype een carcinoom betreft is subtypering van het carcinoom in plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, (grootcellig/kleincellig) neuroendocrien carcinoom, ongedifferentieerd carcinoom (ook genoemd weinig gedifferentieerd carcinoom), etc. geïndiceerd. Het subtype carcinoom is heel relevant voor de differentiaaldiagnose met betrekking tot primaire origine.

In *onderdeel 3* gaat het om een orgaan origine proberen te achterhalen (indien mogelijk). Het uitzoeken van 2 en 3 kan natuurlijk ook simultaan plaatsvinden afhankelijk van de situatie en morfologie.

De immunohistochemische panel(s) voor de diagnose van PTO kunnen heel variabel zijn. Er zijn meerdere review papers (Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalaf, 2016), websites en online tools welke gebruikt kunnen worden voor typering van de tumoren met panels. De pre-analytische, analytische en post-analytische variabelen welke de sensitiviteit en specificiteit (bijv. antilichaam kloon, fixatie, cut-off) van de panels kunnen beïnvloeden vallen buiten de beschouwing van deze module.

Immunohistochemische work-up van PTO met HE-morfologie als uitgangspunt

1. HE-morfologie: duidelijk adenocarcinoom

Adenocarcinomen zijn het meest voorkomende histologische type bij PTO. (Loffler 2016, Massard 2011, Neben 2008) In de PTO literatuur wordt CK7/CK20 immuunprofiel vaak als

uitgangspunt in een stapsgewijs proces gebruikt, d.w.z. als eerste stap, en daarna verdere uitbreiding van immuno's. Deze benadering komt vanuit de tijd toen er minder immunohistochemische kleuringen waren dan hedendaags beschikbaar zijn. In de huidige praktijk is het efficiënter om meerdere immuno's als eerste stap (initiele panel) bij adenocarcinomen tegelijkertijd in te zetten, inclusief de CK7/CK20. Dit lijkt een praktische benadering, vanwege besparing van materiaal en tijdsbesparing, en vanwege beperkte specificiteit van een CK7/CK20 profiel. Als de tumorlokalisaties/metastaseringspatroon bekend is, kan dat de keuze van een initieel immunopanel sturen. Als deze informatie niet aanwezig is, of als het metastaseringspatroon niet specifiek is, dan zou het volgende initiele panel bij een morfologisch *duidelijk adenocarcinoom* kunnen worden overwogen: CK7, CK20, TTF1, CDX2, PAX8, NKX3.1/PSA, GATA3, waarbij afhankelijk van de context de volgende markers deels of in de 2e ronde kunnen worden meegenomen: ER, PR, HER2, SOX10, AR, WT1, BAP1, SATB2, napsine A, SMAD4, TRPS1.

Hieronder is een tabel met prototypische immuunprofielen van *morfologisch duidelijke adenocarcinomen* en tips/pitfalls. Bij enige twijfel of het een adenocarcinoom betreft is een bredere benadering van toepassing (zie onder benadering voor weinig gedifferentieerde carcinomen).

Tabel 1.1: morfologisch duidelijk adenocarcinoom, bijhorend prototypisch immuunprofiel en tips/pitfalls

Systeem	Origine	Prototypisch immuunprofiel	Tips/pitfalls
Upper GE	Slokdarm / maag	CK7 en CK20: de aankleuring van deze 2 markers is hier heel variabel en kan variëren van negatief tot uitgebreid positief met alles daartussen. CDX2: meestal deels (zwak) aankleurend, typisch 30-40%, soms tot 100%	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 3+ kan in de passende context suggestief zijn maar is niet specifiek. - SATB2: kan heterogene zwakke aankleuring laten zien.
Upper/lower overgang	Dunne darm	CK7, CK20, CDX2 en SATB2: heterogeen, veranderend van proximaal naar distaal.	
Lower GE	Colorectum en appendix	Positief: CK20, CDX2 SATB2. Negatief: CK7.	<ul style="list-style-type: none"> - MSI tumoren: CK20 is vaak negatief en soms ook CDX2 en SATB2. - CEA: vaak diffuus positief. - De specificiteit van gering/partieel positief SATB2 is laag. - De combinatie van CK20, CDX2 en SATB2 positiviteit samen met CK7 negativiteit pleit sterk voor dikke darm of

			appendix, met als dd: urachus, enteric type adenocarcinoom van urotheliale tractus, teratoma-associated ovarieel tumor en dunne darm.
HPB	Pancreas	CK7: meestal grotendeels sterk positief. CDX2: regelmatig partiele geringe positiviteit	<ul style="list-style-type: none"> - Soms een beperkte p63 positiviteit. - Heel typisch KRAS en TP53 co-mutatie. - SMAD4: verlies van expressie bij 40-50%. Echter weinig specifiek voor pancreas origine. - BAP1 verlies: zeer zeldzaam.
	Galwegen / galblaas	CK7: meestal grotendeels positief. CK19: meestal grotendeels positief. CK20: variabel, regelmatig enkele cellen positief of negatief. CDX2: vaak partieel, zwak positief	<ul style="list-style-type: none"> - BAP1 verlies: typisch voor intrahepatisch. - cholangiocarcinoom (12%). - Regelmatig geringe p63 positiviteit.
	Hepatocellular	Positief: Arginase 1, hep par1, CD10 (canaliculair), glypican-3, AFP Negatief: CK7, CK20, CDX2, monoclonaal CEA.	<ul style="list-style-type: none"> - CK7 en CK19 zijn positief in circa 10% van HCC. - Bij slechte differentiatie neemt de hep par1 aankleuring af en de AFP aankleuring toe. - Reticuline kleuring kan ook helpen.
Onderste luchtwegen	Long	Positief: TTF1, napsine A, CK7 Negatief: SATB2	<ul style="list-style-type: none"> - TTF1 negatieve adenocarcinomen van de long zijn typisch grotendeels CK7 positief en in variabele mate CDX2 positief - Mucineus adenocarcinoom (vaak negatief voor TTF1 en napsinA, CK7 positief met co-expressie van CK20 en/of CDX2) - GATA3 is vaak heterogeen positief in adenocarcinomen van de long.
KNO	Speekselklieren	Adenoid cystic carcinoma:	<ul style="list-style-type: none"> - Er zijn meerdere bifasische speekselkliertumoren dus wees heel voorzichtig met het

		Luminale cellen: CK7+, CAM5.2+ Abluminale cellen: p63/p40+ Beide celtypen positief: SOX10+	afgeven van een definitieve diagnose op cytologie (gebruik hierbij de Milan classificatie) of biopsie materiaal - Gebruik beta-catenine voor het onderscheid met een basaalceladenoom (kernaankleuring aanwezig)
Mamma		Hormoonpositief: CK7+, ER/PR/AR+, GATA3+, TRPS1+ HER2 positief: CK7+, HER2+, AR+/-, TRPS1+ Triple negatief (TNBC): CK7+, GATA3+, SOX10+, TRPS1+ CDX2: negatief.	- GATA3 is vooral indicatief voor mamma indien diffuus sterk positief (heterogeen GATA3 is weinig specifiek). - Diffuus sterke aankleuring van zowel GATA3 als TRPS1 pleit nog meer voor mamma - AR is vaak handig maar wordt vaak vergeten - SOX10 is een handige marker bij een subgroep triple negatief borstcarcinoom (dan is een positief keratine ook een eis). - Positieve CDX2 pleit tegen mamma. - Huidadnexcarcinomen hebben soms precies hetzelfde immuunprofiel als de verschillende soorten van mammacarcinomen.
Urogenitaal	Urotheliale tractus	Positief: CK7, p63/p40, CK5/6, GATA3.	- CDX2 en CK20 zijn met regelmaat deels positief - Specificiteit van heterogeen positief GATA3 is laag en komt voor in verschillende tumorsoorten.
	Urachus	Twee typen: UCC-profiel: zie boven. Adenocarcinoom met lage tractus digestivus profiel: zie boven.	
	Prostaat	Positief: NKX3.1, PSA, AR, PSMA. Negatief: CK7, CK20	- Na behandeling kan het immuunprofiel veranderen en gaat meer op niet-specifiek GE profiel lijken of een neuroendocriene differentiatie tonen. - Treatment-naive prostaatcarcinomen hebben

			meestal standaard immuunprofiel.
Gynecologisch	Ovarium	<p>Hooggradig sereus carcinoom: Positief: PAX8+, ER+, WT1+, CK7+, CA125+</p> <p>Clear cell carcinoom: Positief: CK7, PAX8, HNF1beta, napsine A Negatief: WT1, ER, PR</p> <p>Mucineus adenocarcinoom: Positief: CK7, CK20 (variabel) Negatief: SATB2 (meestal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vergeet niet MMR kleuringen indien verdenking op endometrium en HER2 indien verdenking op ovarium. - Als nieroriginein de dd is, dan is CA125 een handige onderscheidende marker. - In mucineus adenocarcinoom is CK7>CK20 positief. - Specificiteit van gering/partieel positief SATB2 is heel laag - PAX8 is positief in circa 10% van UCC van de bovenste urinewegen.
	Endometrium	<p>Endometrioid: Positief: PAX8, CK7, ER/PR, vimentin Negatief: CEA, CK20</p> <p>Sereus: Positief: PAX8, p16 (vaak diffuus positief), WT1 (Soms deels positief) Negatief: ER/PR, CK20. P53: overexpressie.</p>	
	Endocervicaal adenocarcinoom	<p>Positief: CK7, CEA (monoclonaal), p16 (bij HPV+ variant). Negatief: vimentine, CDX2, CK20.</p>	
Huid	Huid-adnexcarcinoom	Positief: CK7	<ul style="list-style-type: none"> - p63 toont soms abluminale aankleuring. - sommige varianten van huidadnexcarcinomen lijken exact op mammacarcinomen (ER positief, HER2 positief of triple negatief).

Indien RCC, adrenocorticaal carcinoom of schildklier carcinoom in dd, zie onder.
(Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Lin, 2014; Oien, 2012, Selves, 2018; Wang, 2017, Lin, 2014; Shan, 2021; Kei, 2020; Chiesa-Vottero, 2020; Zhao, 2019; Cox, 2018; Berg, 2017; Ash-Kendrick, 2016; Conner, 2015; Chen, 2015; Roma, 2014; Reuter, 2014; Rabban, 2013; Kim, 2010).

5

Het is soms behulpzaam om naar differentiaal diagnoses vanuit CK7/CK20 profiel te kijken. In tabel 2 zijn de differentiaaldiagnoses bij bepaalde CK7/CK20 patronen weergegeven. Let op dat de mate van positiviteit varieert van beperkt tot uitgebreide positiviteit. Verder is het van belang dat CK7 kan niet als een adenocarcinoom-marker worden beschouwd want CK7 positiviteit wordt in wisselende mate in allerlei tumortypen gezien, zoals o.a. ongedifferentieerd carcinoom, neuroendocrien carcinoom, plaveiselcelcarcinoom, urotheelcelcarcinoom, mesothelioom, bepaalde kiemceltumoren en synoviosarcoom. (Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012, Pauli, 2021; Selves, 2018; Losa, 2021; Santoro, 2022; Mokhtari, 2022).

10

Tabel 1.2: Tabel met CK7/CK20 immuunprofielen en bijbehorende prototypische differentiaaldiagnoses (inclusief niet carcinomen) ongeacht van mate van positiviteit.

Primaire markers	Mogelijke origine
CK7+/ CK20+	Urotheel Mucineus ovariumcarcinoom Pancreas Galwegen
CK7+/CK20-	Long Mamma Schildklier Endometrium Cervix Speekselklier Galwegen Pancreas Hooggradig sereus ovariumcarcinoom
CK7-/CK20+	Colorectaal
CK7-/CK20-	Hepatocellulair carcinoom Heldercellig niercelcarcinoom Prostaat Plaveiselcelcarcinoom Melanoom Lymfoom Kiemcel tumor Sarcomatoid mesothelioom
CK7-/+ en CK20 -/+ (“dot-like” patroon in Merkel cel carcinoom)	Neuroendocrien carcinoom (inclusief kleincellig carcinoom)

15 **2. HE-morfologie: duidelijk of vermoedelijk plaveiselcelcarcinoom (PCC)**

Ongeveer 5% van PTO's zijn plaveiselcelcarcinomen. (Hainsworth 2024) Plaveiselcelcarcinomen hebben enige morfologische variatie (verhoornend, niet-verhoornend, ongedifferentieerd of kleincellige morfologie) met beperkte immunohistochemische profielen. Bij een diagnose van plaveiselcelcarcinoom is de primaire origine vaak wat moeizamer te achterhalen, maar niet altijd onmogelijk. Hieronder zijn enkele tips voor de diagnostiek van deze tumoren:

20

Tips bij het identificeren van een (vermoedelijk) PCC:

- De p40 is iets specifieker voor plaveiselceldifferentiatie dan p63 (Chen 2022, Bishop 2014).
- p63 is een tumor suppressorgen en (partiele) expressie komt voor of kan voorkomen in niet-plaveiselcelcarcinomen zoals bijvoorbeeld urotheelcelcarcinoom, myoepitheliale/basale cellen en diffuus grootcellig B-cellymfoom. (Moreno 2023)
- CK5/6 is in meestal positief.
- CK7 kan soms best wat positiviteit laten zien (zie tabel 2.1).

10 Tabel 2.1 Markers voor *origine* in plaveiselcelcarcinomen

Marker	Tips
P16	<ul style="list-style-type: none"> - suggestief voor HPV+, duidend op KNO-gebied of anogenitaal gebied. - p16 moet diffuus sterk aankleurend zijn (> 70%). Grotendeels positief maar van wisselende sterkte is veel minder indicatief. - Het kan raadzaam zijn om HPV met een moleculaire test te bevestigen. - Hr-HPV positieve carcinomen tonen meestal p53 en RB1 wild type aankleuringspatroon. RB1 inactivatie leidt vaak tot p16 overexpressie en veroorzaakt dus ook p16 positiviteit zonder HPV-associatie.
EBER	- nasofarynxcarcinoom.
Moleculair	<ul style="list-style-type: none"> - UV-signature pleit voor origine in de huid. - Sterke/prominente smoking signature pleit met name voor origine in de onderste luchtwegen (long). Het is onbekend hoe veel smoking signature bij rokers in de bovenste luchtwegen voorkomt.
CK7	- Niet uitsluitend een adenocarcinoom marker maar kan ook positief zijn in PCC van de cervix, long, slokdarm en huid.

Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalaf, 2016

15 Tabel 2.2: Pitfalls/ differentiaal diagnostische overwegingen bij plaveiselcelcarcinomen

NUT carcinoom	- Typische morfologie met abrupte verhoorning, met name hoofd-hals (40%) en thorax/ mediastinum (50%) origine
SWI/ SNF deficiënte carcinomen	- INI1, BRG1 (SMARCA4) uitgevallen markers bij de SWI/ SNF deficiënte

	<p>carcinomen welke variabele positiviteit met p63 kunnen tonen</p>
Adenosquameus carcinoom	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomen met deze gemengde differentiatie zijn soms niet direct in de HE coupes te herkennen en worden soms o.b.v. p63/p40 kleuring PCC genoemd. Tips om adenosquameus carcinoom te herkennen: <ul style="list-style-type: none"> o Niet diffuse p40/p63 aankleuring. o Relatief veel CK7 aankleuring. o Slijmkleuringen (PAS-D en alcian blue) zijn hier het meest behulpzaam, d.w.z. om de adeno-differentiatie aan te tonen. - Let op dat bij een adenosquameus carcinoom is de differentiaal diagnose m.b.t. primaire origine anders is dan bij puur PCC en daarom is het onderscheid tussen PCC en adenosquameus carcinoom relevant. - Adenosquameus carcinoom lijkt iets vaker in deze organen voor te komen: long, pancreas, galwegen/galblaas, en slokdarm.
Basaalcelcarcinoom (BCC).	<ul style="list-style-type: none"> - Zeer zeldzaam metastaseert een BCC's, en presenteert het als een lymfkliermetastase (syndchroon of metachroon na resectie van de primaire tumor). Metastasen van BCC's worden soms in eerste instantie niet als zodanig herkend en worden dan gemisclassificeerd als (basaloid) PCC. Dat gebeurt eerder als het een BCC met deels squameuze differentiatie betreft. Het herkennen van gemetastaseerd BCC en onderscheiden van PCC is echter belangrijk omdat er specifieke doelgerichte behandelingen bestaan voor gemetastaseerd BCC, o.a. vismodegib. (Richtlijn BCC, richtlijndatabase). Tips om BCC te herkennen: <ul style="list-style-type: none"> o Voorgeschiedenis van BCC, lymfkliermetastase in bij passende lymfklierstation.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Clonaliteitsanalyse. ○ Immuprofiel: Ber-EP4, MOC31, BCL2 (meestal zwak of negatief in plaveiselcelcarcinomen). CK20 kan verlies van intratumorale Merkel cellen tonen. P63 is niet behulpzaam. ○ Mutaties: aangetoonde mutaties in de genen van de Hedghog pathway, d.w.z. PTCH1, PTCH2, SMO en GLI. BCC. PTCH1 mutaties worden in meer dan 90% van BCC gevonden. (Pellegrini 2017)
Urotheelcelcarcinoom	- Urotheelcelcarcinomen (UCC) zijn prototypisch p63, p40 en CK5/6 positief (naast CK7 en GATA3) en kunnen ook wisselende mate van squameuze differentiatie tonen. Een UCC is dus niet altijd goed van PCC te onderscheiden. Het volgende kan soms helpen: diffuse en sterke CK7 en GATA3 positiviteit wordt typisch in UCC gezien. CK7 en GATA3 is ook vaak positief in PCC maar in beperkte mate en heterogeen.
Thymuscarcinoom	- CD5, CD117, PAX8 (polyclonale antilichaam).
Sarcomen	- Vaak wordt p63 aankleuring als argument voor PCC boven sarcoom beschouwd. De specificiteit hiervan is echter onzeker, zeker als keratines negatief zijn. (Jo 2011, Bishop 2014)

Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalaf, 2016

5 *3. HE-morfologie: grootcellig carcinoom of grootcellig epithelioïdcellig maligniteit maar verdere differentiatie niet zeker*

Grootcellig carcinoom, ongedifferentieerd carcinoom en weinig gedifferentieerd carcinoom worden hier als synoniemen beschouwd.

10

In dit geval is een wat bredere benadering nodig dan wanneer het een heel duidelijk adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom betreft. Er zijn namelijk twee vragen welke beantwoord dienen te worden:

- 15 1) Wat is het tumortype?
 2) Wat is de origine?

Voor de eerste vraag is het nodig om overzicht te hebben en een wat breder panel in te zetten, waarbij natuurlijk ook aan de klinische/ morfologische context moet worden gedacht. Zie hiervoor tabel 3.1.

- 5 Bij een carcinoom zonder duidelijke differentiatie/ een weinig gedifferentieerd carcinoom, kan er toch naar typische markers van mogelijke tumortypes worden gekeken. Zie hiervoor tabel 3.2 en tabel 3.3.

Tabel 3.1: is het een carcinoom of andere tumortype?

Tumortype	Prototypische markers	Tips
Carcinoom	Positief: Pankeratine (CK AE1/3), CAM5.2	- Keratine-expressie kan ook in andere tumortypen worden gezien, zie hieronder.
Melanoom	Positief: SOX10, melanA, S100, HMB45, PRAME, BRAF VE1.	- Mutatieanalyse en clonaliteitsanalyse is hier vaak behulpzaam. - Melanomen kunnen keratine positief of synaptofysine positief zijn. - Let op dat SOX10 positief is in sommige carcinomen: in wisselende mate in speekselkliertumoren (met name adenoid cysteus carcinoom), sommige triple negatieve mammacarcinomen en huidadnexcarcinomen maar dan samen met sterke keratine-expressie.
Kiemceltumor	Positief: SALLA4 Dooierzaktumor: Positief: AFP, glypican-3 Negatief: D2-40, OCT3/4, CD30, inhibine-alpha, calretinine Embryonaal carcinoom: Positief: CD30, CK AE1/3 Negatief: Glypican-3, inhibine-alpha, calretinine, EMA Seminoom/dysgerminoom: Positief: OCT3/4, PLAP, CD117 Negatief: CK AE1/3	
Hematologische maligniteiten	B- of T-cellymfoom: CD45, CD3, CD79a	- CD3, CD79a en CD30 zijn handige screenende markers.

	<p>Anaplastisch T-cel lymfoom: Positief: CD30</p> <p>Plasmacel neoplasie: Positief: CD138, kappa, lambda, CD79a (wisselend)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lymfomen en plasma cel neoplasieën kunnen keratine positief zijn. - EMA positiviteit wordt ook in plasmacel neoplasieën en B- en T cel lymfomen soms gezien - CD138 is vaak positief in carcinomen - CD5 is positief in thymuscarcinomen
Mesothelioom	<p>Positief: CAM5.2, WT1, calretinine, D2-40, EMA. Negatief: BerEp4 (EpCAM), CEA, slijmkleuringen. Verlies van expressie: BAP1, MTAP, homozygote deletie van CDKN2A (p16) FISH</p>	
Sarcomen/weke delen tumoren met variabele keratine-expressie of EMA expressie (van gering/geen tot diffuus)	<p>Synoviosarcoom (SS18-SSX fusie): Positief: keratine, CK7, SS18-SSX immuno, TLE1, CD99, CD56, EMA. Negatief: CD34.</p> <p>Desmoplastic small round cell tumor (EWS-WT1 fusie): Positief: keratine, desmine (soms negatief), WT1 (alleen bepaalde clone).</p> <p>Myoepitheliaal carcinoom van de weke delen (EWSR1 of FUS fusie): Positief: CK AE1/3, EMA, p63, S100.</p> <p>Myoepithelioom van de weke delen: Positief: S100, SOX10, pankeratine, EMA.</p> <p>Epithelioid sarcoom: Positief: keratine, CD34 (50%), soms ERG Verlies van expressie: INI1</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Andere weke delen tumoren met (soms) geringe tot uitgebreide keratineexpressie: Ewing sarcoom, sarcomen met EWSR1/FUS::CREB1/ATF1/CREM fusie, inflammatoire myofibroblastaire tumor, pseudomyogenic hemangioendothelioom, leiomyosarcoom, GIST (zelden), MPNST met glandulaire differentiatie. - Myoepitheliomen/ carcinomen kunnen zowel epitheliode als sarcomatoide morfologie hebben en kunnen keratine tot expressie brengen. Vergeet niet dat myoepitheliomen naast het hoofd-hals gebied ook in de wekedelen voor kunnen voorkomen. - CD34 positiviteit pleit in principe sterk tegen adenocarcinoom maar kan bij uitzondering in weinig gedifferentieerde longcarcinomen en hepatocellulaire carcinomen worden gezien.

	<p>Maligne rhabdoïde tumor: Positief: keratine. Negatief: CD34. Verlies van expressie: INI1.</p> <p>Epithelioid hemangioendothelium: Positief: keratines, ERG, CD31, CD34</p> <p>Angiosarcoom Positief: ERG, CD31. Variabel: CD34.</p> <p>Chordoom Positief: keratines, Brachyury</p> <p>Spoelcellig rhabdomyosarcoom Positief: keratines, desmine</p>	
--	--	--

Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Duxtader, 2018; Kandalaf, 2016

5 **Tabel 3.2. Handige kleuringen bij carcinoom zonder duidelijke differentiatie**

Subtype/variant	Typische markers	Tips
Mogelijk adenocarcinoom	Alcian blue en PASD. Deze kleuringen worden vaak vergeten maar zijn zeer handig.	- CK7 is niet een specifieke adeno-marker en wordt bijvoorbeeld ook in UCC en in wisselende mate in PCC gezien. CK7 is bovendien negatief in veel adenocarcinomen, bijvoorbeeld van het colon, prostaat, etc. Zie verder tabel 1.2 en bijhorende tekst.
Mogelijk plaveiselcelcarcinoom	p40, p63, CK5/6	- Zie verder tekst over PCC - Let op pitfalls, zie boven (tabellen 2.1 en 2.2).
Mogelijk neuroendocrien carcinoom	Syntpofysine, chromogranine p53 en RB1	- Synaptofysine is sensitiever dan chromogranine en dus beter voor het screenen naar

		<p>neuroendocriene differentiatie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grootcellige NEC's hebben vaak mutant p53 aankleuringspatroon maar RB1 is vaak normaal aankleurend. - Kleincellige NEC's hebben vaak zowel mutant p53 als RB1 aankleuringspatroon. - Diffuus p16 positiviteit in kleincellige carcinomen wordt door RB1 inactivatie veroorzaakt. - CD56 wordt bij primaire long-origine als neuroendocriene marker beschouwd maar niet bij NEC in de tractus digestivus. - Een pheochromocytoma/ paraganglioom kan ook overwogen worden bij een PTO
Slecht gedifferentieerd MMR deficient (microsatelliet instabiel) carcinoom	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6	- dMMR carcinomen zijn regelmatig slecht gedifferentieerd.
Lymfoepitheliaal carcinoom / carcinoom met prominent lymfoïd stroma	EBER	- EBV positieve carcinomen zijn soms morfologisch slecht gedifferentieerd
Carcinoom met SMARCA4 inactivatie	SMARCA4 (BRG1)	- SMARCA4 inactivatie wordt geassocieerd met slechte differentiatie.

Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalaf, 2016

5 **Tabel 3.3: Origine bij weinig gedifferentieerd carcinoom:**

Origine	Typische markers	Tips
Adenocarcinoom	Zie tabel 1 en 3 hierboven.	
Adrenocorticaal carcinoom	Positief: SF1, inhibine, melana, synaptofysine Variabel: CAM5.2	- Regelmatig weinig of geen keratine-positiviteit

Slecht gedifferentieerd hepatocellulair carcinoom	Positief: AFP, glypican-3, Hep par-1, Arginase Negatief: CK7, CK20	<ul style="list-style-type: none"> - CK7 is positief in ca. 10% van gevallen - Glypican-3 is sensitief maar weinig specifiek - Bij slechte differentiatie wordt meer AFP positiviteit gezien en minder Hep par-1 of Arginase aankleuring gezien. - Arginase is sensitiever dan Hep par-1.
Niercelcarcinoom (RCC)	Positief: PAX8.	<ul style="list-style-type: none"> - CK7 is positief in papillair RCC en andere varianten - CD117 is positief in chromofoob RCC - CA125 helpt bij het onderscheid met ovariumcarcinoom.
Schildkliercarcinoom	Positief: TTF1, PAX8, TG. Medullair schildkliercarcinoom: Positief: calcitonin, CEA, synaptofysine, chromogranine, (TTF1, PAX8)	<ul style="list-style-type: none"> - Calcitonine expressie is ook bij neuroendocriene tumoren beschreven (Llewellyn 2021)

Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalaf, 2016

- 5 Als er bij een carcinoom geen bepaalde differentiatie aangetoond kan worden, dan betreft het een ongedifferentieerd carcinoom (undifferentiated carcinoma), ook genoemd weinig gedifferentieerd carcinoom (poorly differentiated carcinoma) en soms grootcellig carcinoom. De diagnose niet-kleincellig carcinoom wordt soms voor weinig gedifferentieerde/ongedifferentieerde carcinomen gebruikt. De diagnose niet-kleincellig carcinoom is echter slecht gedefinieerd en is voor PTO diagnostiek onhandig (betekent in essentie alle carcinoomtypen behalve kleincellig carcinoom maar het wisselt per patholoog wat er exact bedoeld wordt en wat is wel of niet uitgesloten), en wordt derhalve in de context van PTO afgeraden.

15 **4. HE-morfologie: small blue round celltumoren**

- 20 De small blue round celltumoren vallen onder de morfologische varianten van PTO met een eigen differentiaaldiagnose, en dienen derhalve apart benoemd te worden. Het betreffen sheets en eilandjes van relatief kleine en vaak cohesieve cellen met donkere nuclei en veel apoptotische cellichamen. Zie tabel 4 voor de differentiaal diagnostische overwegingen van de small blue round celltumoren.

Tabel 4. Differentiaaldiagnose bij small blue round celtumoren en handige screenende markers.

	Type	Screenende markers
Sarcoom	Ewing sarcoom	CD99, NKX2.2
	Desmoplastic small round cell tumor	Keratines, desmine (soms negatief), WT1 (bepaalde clone)
	Rhabdomyosarcoom	Desmine, myogenine/Myf4
Carcinoom	Kleincellig carcinoom	Keratines, synaptofysine
	Merkelcelcarcinoom	Keratines, synaptofysine, chromogranine, CK20,
Lymfoom	Kleincellig non-Hodgkin lymfoom	CD45 (CD3, CD79a), TdT
Blastomen	Hepatoblastoom Neuroblastoom Nefroblastoom	

5 Bellizzi, 2020; Cimino-Mathews, 2021; Ferreira, 2022; Kandukuri, 2017; Lin, 2014; Oien, 2012; Overby, 2019; Pauli, 2021; Rassy, 2020; Selves, 2018; Wang, 2017; Van der Strate, 2023; Wang, 2023; Jhala, 2022; Sangati, 2019; Habermehl, 2019; Sundling, 2018; Doxtader, 2018; Kandalajt, 2016

5. HE-morfologie: sarcomatoide en pleiomorfe tumoren

10 Sarcomatoide tumoren hebben een heel brede histomorfologische presentatie met vaak discohesieve cellen, cellen welke in sheets zijn gelegen of spoelcellen.

De volgende diagnostische problemen kunnen zich voordoen bij sarcomatoide tumoren in het kader van PTO:

15 1. Zowel sarcomen, carcinomen als melanomen kunnen een sarcomatoide morfologie tonen. Primaire presentatie van een gemetastaseerde carcinoom, melanoom of lymfoom als mimicker van een sarcoom is een wel eens voorkomende fenomeen (Leinung 2007).

20 2. Er moet altijd rekening gehouden worden dat gemetastaseerde carcinomen en melanomen veel vaker voorkomen dan gemetastaseerde sarcomen. Wees hier bedachtzaam van het volgende:

25 a. De voorgeschiedenis van de patient (resectie van eerdere tumor).
b. Sarcomen hebben relatief zelden hun eerste presentatie als een metastase van elders.
c. De primaire tumor van een sarcomatoid carcinoom is meestal goed zichtbaar, d.w.z. niet occulte tumor.

3. Bij carcinomen zijn de pan-keratine markers (bv. CKAE1/3) typisch positief in zowel de spoelcellige component als epitheloide component (indien bifasisch) in tegenstelling tot sarcomen waar de keratines vaak alleen positief zijn in de epitheloide component van sarcomen.

30 Carcinomen, mesotheliomen, sarcomen en melanomen kunnen allen een bifasisch (epitheloid en sarcomatoid) groeipatroon tonen.

6. Overige overwegingen

35 - Kiemceltumoren moeten altijd overwogen worden bij PTOs in het mediastinum, retroperitoneum of gonaden.

- 5 - Het aanvragen van mogelijke clonale verwantschap tussen een PTO en eerdere maligniteit hoort tot de taken van de patholoog. Een eerdere maligniteit wordt in ca. 25% van PTO-patiënten gezien. (Bochtler 2019) Er is slechts weinig data aanwezig over de opbrengst betreffende de clonale verwantschap van PTOs en eerdere maligniteiten, echter moet hier wel aan gedacht worden afhankelijk van individuele klinische scenario's.

Welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?

- 10 Met het pathologieverslag tracht de patholoog om informatie over histologisch type en origine op heldere manier door te geven, ook zoveel mogelijk met integratie van de klinisch-radiologische context. Tevens bevat het pathologieverslag moleculaire bevindingen, die geïntegreerd dienen te worden in een conclusie (zie hiervoor module 6 en 7). Het is raadzaam om laagdrempelig contact met de aanvrager te nemen voor extra klinische informatie en integratie van informatie.
- 15

Aanbevelingen

- 20 **Aanbeveling 1: Hoe omgaan met meerdere biopten? In 1 cassette of verdelen om iets over te houden?**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 25 Weefselpreservatie is een belangrijke component in het diagnostische proces van PTOs. Hierbij wordt het insluiten van biopsie materiaal in meerdere cassettes, en het snijden van lintjes en blanco's sterk aanbevolen aangezien naast brede immunohistochemische panels ook moleculaire diagnostiek aan bod komt. Het grote nadeel hiervan zijn de kosten (gebruik van meer materiaal) en de inefficiëntie op het lab (insluiten in meerdere cassettes en snijden van meerdere coupes). Echter is hiertegen de mogelijke schade welke aan de patiënt voorkomen kan worden als gevolg van meerdere en herhaalde biopten.
- 30

Het meteen invriezen van materiaal bij een PTO-vraagstelling kan overwogen worden. De logistiek hiervan moet goed met de kliniek besproken worden gezien de extra lasten en kosten welke dit met zich mee kan brengen (extra personeel en andere lab gebonden kosten).

- 35 Vanwege de gemetastaseerde setting en complexe diagnostische logistiek van PTO-patiënten zijn snelle doorlooptijden de norm bij een PTO-vraagstelling voor de patholoog. Het is daarom ook raadzaam om PTO immunohistochemische panels te gebruiken voor een zo efficiënt mogelijk verloop van de diagnostiek.

- Overweeg bij meerdere biopten om elk biopt in een aparte cassette in te sluiten voor materiaal preservatie.
- Overweeg (in overleg met kliniek) een deel van het materiaal in te vriezen (voor eventueel WGS) en een deel voor FFPE te gebruiken voor de histopathologische diagnostiek.
- Tracht om tegelijkertijd kleuringen in te zetten voor zowel histologisch type als origine.
- Overweeg snijden van lintjes/blanco coupes om weefselverlies bij meerdere immunohistochemische rondes te voorkomen.

Aanbeveling 2: Welke histochemische en immunohistochemische markers zijn richtinggevend bij het zoeken naar tumortype en primaire origine bij patiënten met een metastase van een PTO?

5

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 Het gebruik van specifieke immunohistochemische panels is afhankelijk van de ervaring van de patholoog met de specifieke morfologie, antilichamen en klinische context bij ook een specifieke PTO-vraagstelling. Er zijn te veel factoren welke invloed kunnen hebben in deze fase van de diagnostiek voor de patholoog. Ook kan het repertoire van antilichamen van pathologisch lab tot pathologisch lab zeer variabel zijn zonder dat dit de kwaliteit van PTO-diagnostiek negatief beïnvloed. De aanbevolen panels in deze richtlijn zijn derhalve zwakke aanbevelingen welke gebruikt kunnen worden als ondersteuning in de praktijk van deze complexe diagnostiek.

15

- Gebruik immuunhistochemische panels (eventueel stapsgewijs) op basis van de klinische/ pathologische context met de volgende panels als mogelijk uitgangspunt:
 - In HE duidelijk adenocarcinoom: in ieder geval CK7, CK20, TTF1, CDX2, PAX8, NKX3.1/PSA en GATA3; afhankelijk van klinische context eventueel ook ER, PR, HER2, SOX10, AR, WT1, BAP1, SATB2, SMAD4, TRPS1. Zie verder tabel 1.1 en 1.2.
 - In HE vermoedelijk plaveiselcelcarcinoom: p16, EBER. Neem hier ook mee de differentiaal diagnoses met deze tumortype (zie tabel 2.1 en 2.2).
 - In HE mogelijk/vermoedelijk carcinoom maar type en origine onzeker: pankeratine/CAM5.2, alcian blue/PASD, synaptofysine, SMARCA4, MMR kleuringen, SOX10/S100, desmine, CD3, CD79a, CD30, OCT3/4, AFP (zie verder tabel 3.1-3.3).
 - In HE small blue round cell tumor: CD99, NKX2.2, desmine, myogenine/Myf4, CD45, TdT synaptophysine, breed-spectrum keratine (zie verder tabel 4).
 - In HE sarcomatoid/pleiomorf beeld: zie Immunohistochemische work-up van PTO met HE-morfologie als uitgangspunt thema 5.
- Wees voorzichtig met de interpretatie van focale / beperkte aankleuring, neem hier de sensitiviteit en specificiteit mee alsook bekendheid van het antilichaam.
- Neem laagdrempelig contact op met de aanvrager voor extra klinische-radiologische informatie zo dat optimale integratie van informatie en stelling van differentiaaldiagnosen kan plaats vinden.

Aanbeveling 3: Welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?

20

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

25 Het wordt sterk aanbevolen om in het pathologisch verslag tenminste de termen te includeren welke passen in het PALGA-systeem. Verder moet er na analyse van de morfologie en immuunhistochemie in de klinische context, in de differentiaaldiagnose richting worden gegeven naar een specifiek orgaansysteem, een hiërarchie van geprefereerde orgaansystemen of kan er helemaal geen specifieke locatie van primaire origine worden

aangegeven. Het wordt sterk aanbevolen heel duidelijk de differentiaal diagnostische overwegingen aan te geven waarna deze in een (PTO) MDO besproken kan worden. Het pathologisch verslag moet makkelijker te interpreteren zijn voor pathologen welke de coupes niet meteen voorhanden hebben (bijv. als de patiënt verwezen wordt naar een PTO-centrum) in verband met de efficiëntie en complexiteit van het gehele PTO diagnostische en behandel traject.

Rapporteer ten minste de volgende items in het pathologieverslag voor PTO:

- Specimen type (bv. punctie, biopt, resectie).
- Topografie specimenafname.
- Tumortype (zo specifiek mogelijk, bijvoorbeeld adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, etc.). Vermijd vage terminologie zoals niet-kleincellig carcinoom.
- Differentiaal diagnostische overwegingen m.b.t. primaire origine. Tracht een hiërarchische differentiaaldiagnose van waarschijnlijke primaire origine te rapporteren, zover dat o.b.v. de bestaande informatie mogelijk is.

Overweeg, waar van toepassing, duidelijk aan te geven dat het een *primaire tumor onbekend* betreft.

Kennislacunes

10 Er ontbreekt onderzoek naar weefselmanagement (biopten over weefselblokjes verdelen).

Literatuur

1. Horakova, M., et al., *FNA diagnostics of secondary malignancies in the salivary gland: Bi-institutional experience of 36 cases*. Diagn Cytopathol, 2021. **49**(2): p. 241-251.
2. Vyas, M. and D. Jain, *A practical diagnostic approach to hepatic masses*. Indian J Pathol Microbiol, 2018. **61**(1): p. 2-17.
3. Kubecek, O., et al., *The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review*. Clin Exp Metastasis, 2017. **34**(5): p. 295-307.
4. Lee, M.S. and H.K. Sanoff, *Cancer of unknown primary*. BMJ, 2020. **371**: p. m4050.
5. Loffler, H., et al., *Patients with cancer of unknown primary: a retrospective analysis of 223 patients with adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(27-28): p. 481-7.
6. Qaseem, A., et al., *Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site*. Cureus, 2019. **11**(9): p. e5552.
7. Elsheikh, T.M. and J.F. Silverman, *Fine needle aspiration and core needle biopsy of metastatic malignancy of unknown primary site*. Mod Pathol, 2019. **32**(Suppl 1): p. 58-70.
8. Zaun, G., et al., *CUP Syndrome-Metastatic Malignancy with Unknown Primary Tumor*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(10): p. 157-162.
9. Bellizzi, A.M., *An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin*. Adv Anat Pathol, 2020. **27**(3): p. 114-163.
10. Cimino-Mathews, A., *Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls*. Mod Pathol, 2021. **34**(Suppl 1): p. 62-77.

11. Ferreira, I., et al., *Primary de-differentiated, trans-differentiated and undifferentiated melanomas: overview of the clinicopathological, immunohistochemical and molecular spectrum*. *Histopathology*, 2022. **80**(1): p. 135-149.
12. Kandukuri, S.R., et al., *Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach*. *Arch Pathol Lab Med*, 2017. **141**(8): p. 1014-1032.
13. Lin, F. and H. Liu, *Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin*. *Arch Pathol Lab Med*, 2014. **138**(12): p. 1583-610.
14. Oien, K.A. and J.L. Dennis, *Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling*. *Ann Oncol*, 2012. **23 Suppl 10**: p. x271-7.
15. Overby, A., et al., *Carcinoma of Unknown Primary Site (CUP) With Metastatic Renal-Cell Carcinoma (mRCC) Histologic and Immunohistochemical Characteristics (CUP-mRCC): Results From Consecutive Patients Treated With Targeted Therapy and Review of Literature*. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. **17**(1): p. e32-e37.
16. Pauli, C., et al., *A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience*. *Oncologist*, 2021. **26**(5): p. e769-e779.
17. Rassy, E. and N. Pavlidis, *The diagnostic challenges of patients with carcinoma of unknown primary*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020. **20**(9): p. 775-783.
18. Selves, J., et al., *Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site*. *Cancers (Basel)*, 2018. **10**(4).
19. Wang, H.L., et al., *Practical Immunohistochemistry in Neoplastic Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. *Arch Pathol Lab Med*, 2017. **141**(9): p. 1155-1180.
20. van der Strate, I., et al., *International consensus on the initial diagnostic workup of cancer of unknown primary*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023. **181**: p. 103868.
21. Wang, J.D., et al., *An Appraisal of Immunohistochemical Stain Use in Hepatic Metastasis Highlights the Effectiveness of the Individualized, Case-Based Approach: Analysis of Data From a Tertiary Care Medical Center*. *Arch Pathol Lab Med*, 2023. **147**(2): p. 185-192.
22. Jhala, N., A. Arriola, and L. Pantanowitz, *Serous cavity metastasis: Evaluation of unknown primary*. *Cytojournal*, 2022. **19**: p. 16.
23. Sangati, L., et al., *A clinicopathologic study of surgically resected metastatic lesions of brain: A single institutional experience*. *Neurol India*, 2019. **67**(3): p. 749-754.
24. Habermehl, G. and J. Ko, *Cutaneous Metastases: A Review and Diagnostic Approach to Tumors of Unknown Origin*. *Arch Pathol Lab Med*, 2019. **143**(8): p. 943-957.
25. Sundling, K.E. and E.S. Cibas, *Ancillary studies in pleural, pericardial, and peritoneal effusion cytology*. *Cancer Cytopathol*, 2018. **126 Suppl 8**: p. 590-598.
26. Doxtader, E.E. and D.J. Chute, *Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary on Cytologic Specimens*. *Surg Pathol Clin*, 2018. **11**(3): p. 545-562.
27. Kandalaft, P.L. and A.M. Gown, *Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site*. *Arch Pathol Lab Med*, 2016. **140**(6): p. 508-23.
28. Oien, K.A., *Pathologic evaluation of unknown primary cancer*. *Semin Oncol*, 2009. **36**(1): p. 8-37.
29. Losa, F., et al., *SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021)*. *Clin Transl Oncol*, 2022. **24**(4): p. 681-692.
30. Santoro, F., et al., *Clinical-Pathological Evaluation and Prognostic Analysis of 228 Merkel Cell Carcinomas Focusing on Tumor-Infiltrating Lymphocytes, MCPYV Infection and ALK Expression*. *Endocr Pathol*, 2022. **33**(2): p. 289-303.

31. Mokhtari, M., et al., *Carcinoma of Unknown Primary Origin: Application of Immunohistochemistry With Emphasis to Different Cytokeratin 7 and 20 Staining Patterns*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2022. **30**(9): p. 623-634.
32. Shan, A., et al., *p16 immunohistochemistry for primary tumor detection in HPV-positive squamous cell carcinoma of unknown primary*. Am J Otolaryngol, 2021. **42**(5): p. 103015.
33. Kei, S. and O.A. Adeyi, *Practical Application of Lineage-Specific Immunohistochemistry Markers: Transcription Factors (Sometimes) Behaving Badly*. Arch Pathol Lab Med, 2020. **144**(5): p. 626-643.
34. Chiesa-Vottero, A., *CDX2, SATB2, GATA3, TTF1, and PAX8 Immunohistochemistry in Krukenberg Tumors*. Int J Gynecol Pathol, 2020. **39**(2): p. 170-177.
35. Zhao, L.H., et al., *Value of SATB2, ISL1, and TTF1 to differentiate rectal from other gastrointestinal and lung well-differentiated neuroendocrine tumors*. Pathol Res Pract, 2019. **215**(7): p. 152448.
36. Cox, R.M., C. Magi-Galluzzi, and J.K. McKenney, *Immunohistochemical Pitfalls in Genitourinary Pathology: 2018 Update*. Adv Anat Pathol, 2018. **25**(6): p. 387-399.
37. Berg, K.B. and D.F. Schaeffer, *SATB2 as an Immunohistochemical Marker for Colorectal Adenocarcinoma: A Concise Review of Benefits and Pitfalls*. Arch Pathol Lab Med, 2017. **141**(10): p. 1428-1433.
38. Asch-Kendrick, R. and A. Cimino-Mathews, *The role of GATA3 in breast carcinomas: a review*. Hum Pathol, 2016. **48**: p. 37-47.
39. Conner, J.R. and J.L. Hornick, *Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry*. Adv Anat Pathol, 2015. **22**(3): p. 149-67.
40. Chen, Z.E. and F. Lin, *Application of immunohistochemistry in gastrointestinal and liver neoplasms: new markers and evolving practice*. Arch Pathol Lab Med, 2015. **139**(1): p. 14-23.
41. Roma, A.A. and E. Downs-Kelly, *Reliability of PAX8 in clinical practice to accurately determine primary site of origin in female pelvic or abdominal lesions*. Ann Diagn Pathol, 2014. **18**(4): p. 227-31.
42. Reuter, V.E., et al., *Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(8): p. e35-49.
43. Rabban, J.T. and C.J. Zaloudek, *A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 71-88.
44. Kim, J.H., et al., *Utility of thyroid transcription factor-1 and CDX-2 in determining the primary site of metastatic adenocarcinomas in serous effusions*. Acta Cytol, 2010. **54**(3): p. 277-82.
45. Bochtler, T., et al., *Comparative genetic profiling aids diagnosis and clinical decision making in challenging cases of CUP syndrome*. Int J Cancer, 2019. **145**(11): p. 2963-2973.
- Lott, R., et al., *Practical Guide to Specimen Handling in Surgical Pathology*. College of American Pathologists. Version 11.0, September 2023. Accessed 02-10-2024.
<https://cap.objects.frb.io/documents/practical-guide-specimen-handling.pdf>
- Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, de la Cruz-Merino L, Concha Á, Balañá C, Matías-Guiu X. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. Clin Transl Oncol. 2018 Nov;20(11):1361-1372. doi: 10.1007/s12094-018-1899-z. Epub 2018 May 28. PMID: 29808414; PMCID: PMC6182632.

- Schofiel, J.B., et al. Dataset for histopathological reporting of cancer of unknown primary and malignancy of unknown origin. Document number G167. Version 2. Accessed 02-10-2024. <https://www.rcpath.org/static/555302b1-8b11-4d8a-a24431d0693d3287/G167-Dataset-for-histopathological-reporting-of-cancer-of-unknown-primary-and-malignancy-of-unknown-primary-origin.pdf>
- 5
- Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther.* 2015 Apr;19(2):91-7. doi: 10.1007/s40291-015-0133-8. PMID: 25758902.
- 10
- Neben K, Hübner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the Absence of a Primary Tumor: Advances in the Diagnosis and Treatment of CUP Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Oct;105(43):733-40. doi: 10.3238/arztebl.2008.0733. Epub 2008 Oct 24. PMID: 19623297; PMCID: PMC2696976.
- 15
- Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin-- diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Nov 1;8(12):701-10. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.158. PMID: 22048624.
- 20
- Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, Folprecht G, Stenzinger A, Dietel M, Weichert W, Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget.* 2016 Jul 12;7(28):44322-44329. doi: 10.18632/oncotarget.10035. PMID: 27322425; PMCID: PMC5190099.
- 25
- Hainsworth JD, Greco FA. UpToDate. Squamous cell carcinoma of unknown primary site. Accessed 02-10-2024. https://www.uptodate.com/contents/squamous-cell-carcinoma-of-unknown-primary-site?topicRef=4878&source=see_link
- 30
- Chen H, Katakura S, Horita N, Namkoong H, Kato I, Hara Y, Kobayashi N, Fujii S, Kaneko T. Immunohistochemical markers to diagnose primary squamous cell carcinoma of the lung: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Feb 2;14:17588359211065152. doi: 10.1177/17588359211065152. PMID: 35126682; PMCID: PMC8814972.
- 35
- Richtlijn Basaalcelcarcinoom. Basaalcelcarcinoom – Systemische medicamenteuze therapie BCC. Date of document: 25-07-2016. Accessed 02-10-2024. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/basaalcelcarcinoom/systemische_medicamenteuze_therapie_bcc.html
- 40
- Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 22;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485. PMID: 29165358; PMCID: PMC5713451.
- 45
- Bishop JA, Montgomery EA, Westra WH. Use of p40 and p63 immunohistochemistry and human papillomavirus testing as ancillary tools for the recognition of head and neck sarcomatoid carcinoma and its distinction from benign and malignant mesenchymal processes. *Am J Surg Pathol.* 2014 Feb;38(2):257-64. doi: 10.1097/PAS.000000000000119. PMID: 24418859; PMCID: PMC4313886.
- 50
- Jo VY, Fletcher CD. p63 immunohistochemical staining is limited in soft tissue tumors. *Am J Clin Pathol.* 2011 Nov;136(5):762-6. doi: 10.1309/AJCPXNUC7JZSKWEU. PMID: 22031315.
- 55
- Moreno JCA, Bahmad HF, Aljamal AA, Delgado R, Salami A, Guillot C,

Castellano-Sánchez AA, Medina AM, Sriganeshan V. Prognostic Significance of p53 and p63 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Institution Experience. *Curr Oncol.* 2023 Jan 17;30(2):1314-1331. doi: 10.3390/curroncol30020102. PMID: 36826063; PMCID: PMC9955855.

5

Llewellyn DC, Srirajaskanthan R, Vincent RP, Guy C, Drakou EE, Aylwin SJB, Grossman AB, Ramage JK, Dimitriadis GK. Calcitonin-secreting neuroendocrine neoplasms of the lung: a systematic review and narrative synthesis. *Endocr Connect.* 2021 Apr 26;10(4):447-461. doi: 10.1530/EC-21-0071. PMID: 33764887; PMCID: PMC8111313.

10

Leinung S, Möbius C, Udelnow A, Hauss J, Würfl P. Histopathological outcome of 597 isolated soft tissue tumors suspected of soft tissue sarcoma: a single-center 12-year experience. *Eur J Surg Oncol.* 2007 May;33(4):508-11. doi: 10.1016/j.ejso.2006.09.023. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17081724.

15

Bijlagen bij module 2.3

Indicatoren

20

Er worden voor deze module geen indicatoren opgeleverd.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e							
2 ^e							
etc							

25

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

30

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

35

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de

ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

5 Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: NVVP – Primaire tumor onbekend	
Uitgangsvraag: Wat zijn de belangrijkste immunohistochemische markers per tumororigine die kunnen bijdragen aan het opsporen van de primaire tumor bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 1-2-2023
Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: PTO EN immunohistochemistry</p> <p>Van de 12 sleutelartikelen worden er twee niet gevonden omdat deze niet over PTO gaan. De optie om alleen met immunohistochemistry of immunohistochemistry EN kanker te zoeken, leverde te veel referenties. Ook het totaal aantal referenties in combinatie met PTO is vrij groot. Omdat 9 van de 12 sleutelartikelen gevonden worden in de systematische, narrative en algemene reviews, is ervoor gekozen om deze in eerste instantie aan te bieden in Rayyan.</p> <p>De sleutelartikelen die niet worden gevonden in de basisstrategie zijn:</p> <p>Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. Mod Pathol. 2021 Jan;34(Suppl 1):62-77. doi: 10.1038/s41379-020-00697-3. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33110239.</p> <p>Wang HL, Kim CJ, Koo J, Zhou W, Choi EK, Arcega R, Chen ZE, Wang H, Zhang L, Lin F. Practical Immunohistochemistry in Neoplastic Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Arch Pathol Lab Med. 2017 Sep;141(9):1155-1180. doi: 10.5858/arpa.2016-0489-RA. PMID: 28854347.</p> <p>Het artikel dat niet wordt aangetroffen in de set van de reviews is:</p> <p>Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. Ann Oncol. 2012 Sep;23</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase en Ovid/Medline is op 1-2-2023 met relevante zoektermen gezocht naar systematische, narrative en algemene reviews over PTO EN immunohistochemistry. De literatuurzoekactie leverde 533 unieke treffers op.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	503	191	533
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal			

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#32	#28 NOT #30 1 sleutelartikel niet in de set SR, reviews	1
#31	#30 NOT #28	0
#30	#8 AND #27	9
#29	#27 NOT #28 2 sleutelartikelen niet gevonden	2
#28	#14 AND #27	10
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 sleutelartikelen	12
#26	'diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling'	1
#25	'an algorithmic immunohistochemical approach to define tumor type and assign site of origin'	1
#24	'application of immunohistochemistry in undifferentiated neoplasms: a practical approach'	1
#23	'metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry' NOT gosse	1
#22	'practical immunohistochemistry in neoplastic pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract, and pancreas'	1
#21	'a challenging task: identifying patients with cancer of unknown primary (cup) according to esmo guidelines: the cupisco trial experience'	1
#20	'primary de- differentiated, trans-differentiated and undifferentiated melanomas: overview of the clinicopathological, immunohistochemical and molecular spectrum'	1
#19	'novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls'	1
#18	'immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site' NOT vega	1
#17	'the diagnostic challenges of patients with carcinoma of unknown primary'	1
#16	'carcinoma of unknown primary site (cup) with metastatic renal-cell carcinoma (mrcc) histologic and immunohistochemical characteristics (cup-mrcc): results from consecutive patients treated with targeted therapy and review of literature'	1

#15	'immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin'	1
#14	#8 OR #12 OR #13	1131
#13	#7 AND (#10 OR #11)	771
#12	#7 AND #9	141
#11	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13806297
#10	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR	6767914

	studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#9	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#8	#5 AND #7 SR	503
#7	#3 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp) NOT 'human'/exp)	1281
#6	#4 AND #5	4718
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab OR narrative:ti,ab,kw OR review*:ti,ab,kw	3705535
#4	#2 AND [1-1-2015]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp) NOT 'human'/exp)	202122
#3	#1 AND #2	4225
#2	'immunohistochemistry'/exp OR 'antigen staining':ti,ab,kw OR 'immunohisto*':ti,ab,kw OR 'immunostain*':ti,ab,kw OR ((immuno NEAR/2 (histo* OR stain*)):ti,ab,kw)	917672
#1	(((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined OR undifferentiat* OR uncertain OR 'no detectable') NEAR/6 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta*	33362

	OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	
--	--	--

Ovid/Medline

#	Searches	Results
14	12 not 11 not 10	276
13	11 not 10	56
12	5 and (8 or 9)	364
11	5 and 7	70
10	5 and 6 SR	191
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multigent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5357587
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross	4365195

	sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2553963
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf. or review.ti,ab,kf. or narrative.ti,ab,kf.	2316268
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1054
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	1086
3	1 and 2	2333
2	exp Immunohistochemistry/ or antigen staining.ti,ab,kf. or immunohisto*.ti,ab,kf. or immunostain*.ti,ab,kf. or (immuno adj2 (histo* or stain*)).ti,ab,kf.	894254
1	(((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*)).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or	19537

	malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*)).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	
--	--	--

Module 2.4 Moleculaire diagnostiek voor identificatie primaire origine

Leeswijzer:

- 5 Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

10

Uitgangsvraag

Wat zijn de aanbevolen moleculaire bepalingen voor het opsporen van een primaire tumor bij patiënten met voorlopige PTO?

15

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke moleculaire analyses zijn beschikbaar die kunnen bijdragen aan het opsporen van de primaire origine?
2. Welke test wordt geadviseerd om in te zetten?

20

Inleiding

Op dit moment is er nog veel praktijkvariatie wat betreft moleculaire diagnostiek voor PTO-patiënten in Nederland. Voor een deel van de patiënten zal geen moleculaire analyse worden verricht, soms wordt een klein NGS (Next-Generation Sequencing) panel gedaan en voor enkele patiënten wordt er gebruik gemaakt van uitgebreide DNA en RNA-gebaseerde NGS panels of WGS (Whole Genome Sequencing). Daarnaast kunnen andere testen als expressieprofiling en methylatieprofiling mogelijk ook een aanwijzing geven voor een primaire origine. De meerwaarde en beschikbaarheid van deze verschillende testen die kunnen bijdragen bij het bepalen van de primaire origine is nog onvoldoende in kaart gebracht. Zie module 1 voor de plaats van brede moleculaire diagnostiek in het diagnostische traject bij patiënten met PTO ([hyperlink](#)). Zie module 7 voor moleculaire diagnostiek t.b.v. behandel targets ([hyperlink](#)).

30

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

35

What is the diagnostic yield, in terms of finding an indication for primary origin, of different comprehensive molecular analyses compared to no molecular analyses in patients with provisional CUP where the initial diagnostic work up has not led to the identification of the primary tumor?

40

- P: patients with provisional PTO where the initial diagnostic work up has not led to the identification of the primary tumor
- I: whole genome sequencing (WGS), or alternatively, other comprehensive molecular analyses (including methylation profiling, expression profiling and comprehensive NGS panels)
- 45 C: no molecular analysis to identify primary origin
- R: follow-up
- O: indication for primary origin

50

The definition of 'initial diagnostic work up' is provided elsewhere in this guideline ([hyperlink naar module 1](#)).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered indication for primary origin as a critical outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measure listed above but used the definitions used in the studies.

5

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 9 January 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 636 hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) full text publication in English or Dutch, published since the previous search for the guideline in 2010; (2) population and intervention according to the PICO. 77 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 60 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). For question 1, the review by Rassy (2020) provided a table with an overview of comprehensive molecular analyses used to identify the tissue of origin. This table was used as a starting point to create an overview of comprehensive molecular analyses available. For question 2, 16 original studies provided relevant information about the diagnostic yield of comprehensive molecular analyses.

10

15

20 **Summary of literature**

International guidelines

In the current national and international guidelines for CUP, advice on performing molecular analyses to identify the primary origin is often lacking or only briefly described. In the Dutch CUP guideline from 2012 it was mentioned that RNA expression profiling could help to identify the primary origin, however this was not yet recommended because the applicability was unclear. In several international guidelines molecular analyses are briefly mentioned. In the 'NCCN Guideline - Occult primary (2021)', and the 'NICE Clinical guideline - Metastatic malignant disease of unknown primary origin (2010-2017)' it is mentioned that gene expression profiling may help to identify the primary origin. Both guidelines mention that the clinical benefit is still unclear, therefore the NICE guideline only recommends gene expression profiling in a research setting. In the 'SEOM 2021 guideline (from Spain)' (Losa, 2022) gene expression, microRNA expression and methylation profiling are described as possible techniques to identify the primary tumor. However, in their recommendations they mention that molecular profiling is recommended not so much to identify the most likely primary tumor, but to characterize genomic alterations (using mutation profiling) that may be associated with personalized targeted therapy. In the 'clinical practice guidance for NGS in clinical cancer diagnosis and treatment - 2018' from Japan (Sunami, 2018), a general statement is made (not specifically for CUP) that NGS gene panels can help to support the diagnosis.

25

30

35

40

Results

Question 1 'Which molecular analyses are available to identify the tissue of origin?'

45

Description of studies

The review by Rassy (2020) includes an overview of the different assays developed to identify the tissue of origin. This overview was adapted based on the results from our systematic search, using the overviews in the reviews combined with the information from the selected original studies.

50

Table 1 shows an overview of molecular tests that can help to identify the primary origin. For each test, the table also indicates which tissue type can be used and whether the test is available in the Netherlands for CUP.

5 Results

Table 1: Overview of molecular tests available to predict the primary origin (based on Table 3 in Rassy 2020 in combination with information from original articles)

Method*	Type of tissue	Analyte	References	Available in NL for CUP
Gene expression profiling (whole transcriptome)	FF	RNA	Vibert, 2021; Möhrmann, 2022	No (only for childhood cancers)
Gene expression profiling (gene panel)	FF / FFPE	RNA	Qi, 2022; Ye, 2020; Thomas, 2018; Greco, 2010; Greco, 2013, Greco, 2015; Hainsworth, 2013; Monzon, 2010; Morawietz, 2010; Posner, 2023	No
miRNA expression profiling (panel)	FF / FFPE	miRNA	Pentheroudakis, 2013; Varadhachary, 2011	No
Methylation profiling	FF / FFPE	DNA	Moran, 2016; Möhrmann, 2022	No (only for classifying specific tumor types e.g. sarcoma, central nervous system tumors)
NGS RNA-based fusion gene-analysis	FF / FFPE / cytology	RNA	expert opinion. e.g. Archer	Yes
NGS DNA-analysis (gene panel > 1Mb)	FF / FFPE / cytology	DNA	Posner, 2023; Moon, 2023 [#]	Yes
Whole exome sequencing (WES)	FF / FFPE / cytology	DNA	Expert opinion	Yes
Whole genome sequencing (WGS)	FF	DNA	Schipper 2022	Yes

*Different bio-informatic algorithms can be used to classify the tumor using the obtained data

[#]Published after literature search

Abbreviations:

- 5 CUP, cancer of unknown primary;
 FF, fresh frozen;
 FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded;
 miRNA, microRNA;

10

Question 2 'Which molecular analysis should be used for a particular patient?'

Description of studies

5 Sixteen studies were included in the analysis of the literature. These studies reported on the diagnostic yield in terms of indication for primary origin found. Studies were divided into five categories, based on the type of comprehensive molecular analysis used:

1. Gene-expression based assays (n=10)
2. Micro-RNA based assays (n=2)
- 10 3. DNA sequencing assays (n=1)
4. DNA methylation assays (n=1)
5. Combination or comparison of different assays (n=2)

Important study characteristics and results are summarized in Table 2.

15 Results

Most studies reported results for one type of analysis, however the study by Posner (2023) compared the results from RNA and DNA tests and concluded that DNA sequencing was more informative than gene expression profiling (GEP).

20

2.1 Gene-expression based assays

Ten studies reported results for indication of primary origin using gene-expression based assays (Qi, 2022; Vibert, 2021; Ye, 2020; Thomas, 2018; Greco, 2015; Greco, 2013; Hainsworth, 2013; Greco, 2010; Monzon, 2010; Morawietz, 2010). These studies included a total of 1288 patients (range 21-444) and were conducted in China (n=2), the USA (n=6), France (n=1) and Germany (n=1).

25

The proportion of patients with reportable results ranged from 71% to 100%. In one study, the analysis was performed two to five years after biopsies were taken, resulting in a lower proportion of patients with reportable results (57%). Among patients with reportable results, the proportion of patients for whom the test resulted in an indication for primary origin ranged between 76-100% (Qi, 2022; Vibert, 2021; Thomas, 2018; Greco, 2015; Greco, 2013; Hainsworth, 2013; Greco, 2010; Monzon, 2010). Results were consistent or compatible with clinicopathologic features in 72% of patients (Ye, 2020) and 62% of patients (Monzon, 2010). In 15/20 patients (75%), predictions were correct, corresponding to the actual latent primary sites identified after the initial diagnosis of CUP (Greco, 2010). In 11 out of 16 patients, additional immunohistochemistry (IHC) and genetic testing supported the diagnosis provided by the molecular cancer classifier assay (Greco, 2015). In 13/24 patients (54%), IHC and GEP yielded the same indication for primary origin that was also supported by the clinical findings (Morawietz, 2010).

30

35

40

2.2 Micro-RNA based assays

Two studies reported results for indication of primary origin using micro-RNA based assays (Pentheroudakis, 2013; Varadhachary, 2011). These studies included 92 and 87 patients, for a total of 179 patients, and were conducted in Greece and the USA.

45

The proportion of patients with reportable results was 85% and 91%, respectively. In one study, results from the microRNA based assay was in accordance with the clinical diagnosis after patient management in 70% of patients, and was in accordance with the final clinical diagnosis reached with supplemental immunohistochemical stains in 92% of patients (Pentheroudakis, 2013). In the other study, results from the assay were consistent or compatible with clinicopathologic features in 84% of patients with reportable results.

50

2.3 DNA sequencing assays

5 One study reported results for indication of primary origin using DNA sequencing assays (Schipper, 2022). This study included 72 patients and was conducted in the Netherlands. The proportion of patients with cancer of unknown primary origin with reportable results was not described in the paper. The CUPPA algorithm using whole genome sequencing identified a primary tumor type for 49 out of 72 patients (68%).

2.4 DNA methylation assays

10 One study reported results for indication of primary origin for DNA methylation assays (Moran, 2016). This study included 216 patients and was conducted in the USA, Spain, Germany, Italy, and Australia. The proportion of patients with reportable results was not described in the paper. The DNA methylation assay identified a primary tumor type for 188 out of 216 patients (87%).

15 2.5 Combination or comparison of different assays

20 One study reported results for indication of primary origin for a combination or comparison of different assays (Posner, 2023). This study included 215 patients and was conducted in Australia. The proportion of patients with reportable results was not described in the paper. RNA and DNA tests provided high confidence to medium confidence predictions for 80% of patients, and 94% of predictions were concordant with pathology (Posner, 2023).

25 One study reported results for indication of primary origin for four molecular testing methods (Möhrmann, 2022). This study included 70 patients and was conducted in Germany. All patients underwent transcriptome or methylome analysis, the proportion of reportable results for both tests was 79%. Transcriptome and methylome analysis provided evidence for the underlying entity in 62/70 (89%) patients. In 48 patients, classification was possible by both transcriptome and methylome analysis, however in only 20 patients the same entity was predicted by both methods.

30

Table 2: Overview of studies providing results on indication of origin for various comprehensive molecular analyses

	Study reference	Study characteristics (Aim, design, country)	Definition of CUP used	Type of analysis Number of tumor types in classification system	Type of material	Number of CUP patients		Outcomes	Comments
						Total	Number with reportable results (%)		
Gene-expression based assays									
1	Qi, 2022	To describe the clinicopathological, molecular, and prognostic characteristics of Chinese CUP patients Retrospective single center study China	Definition according to ESMO Patients clinically diagnosed with CUP with histopathologically confirmed metastatic tumors without a detectable tumor tissue of origin after standard evaluation (medical history, physical examination, blood counts, chest-abdomen-pelvis computed tomography scans, and directed assessment of all symptomatic areas	90-gene expression assay 21 tumor types	FFPE	58	53 (91%)	In 53 out of 58 patients (and 100% of patients with reportable results), a primary site was identified. The most common diagnoses were: breast (N = 9, 17%) gastroesophageal (N = 7, 13%) ovary (N = 6, 11%) colorectum (N = 6, 11%) lung (N = 6, 11%)	<u>Authors' conclusion</u> Cancer of unknown primary remains a difficult cancer to diagnose and manage. Our findings improve our understanding of Chinese CUP patient characteristics, leading to improved care and outcomes for CUP patients.
2	Vibert, 2021	To develop and evaluate a classifier tool based on the training of a variational autoencoder to predict tissue of origin based on RNA-sequencing data. Retrospective single center study France	Diagnostic workup included standard biological and radiological procedures to search for the primary tumor, as well as appropriate extensive pathologic examination and immunohistochemistry (IHC) testing.	RNA sequencing (TransCUPtomics) 39 tumor types	Fresh frozen	48	48 (100%)*	The tissue of origin (TOO) could be identified in 38 (79%) of 48 CUP patients.	<u>Authors' conclusion</u> TransCUPtomics confidently predicted TOO for CUP and enabled tailored treatments leading to significant clinical responses.

3	Ye, 2020	To develop a gene expression assay for tumor molecular classification and integrate it with clinicopathologic evaluations to identify the tissue origin for cancer of uncertain primary Retrospective multicenter study China	Population not clearly described. Physical examination, imaging, light microscopy, and immunohistochemical (IHC) staining were done at each participating center.	90-gene expression assay 21 tumor types	FFPE	157	141 (90%)	In a real-life cohort of 141 CUP patients, predictions by the 90-gene expression signature were consistent or compatible with the clinicopathologic features in 71.6% of patients (101/141). The most common diagnoses were: breast cancer (26; 18%), lung cancer (14; 10%), pancreatic cancer (11; 8%), hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma (10; 7%), head and neck carcinoma (9; 6%), colorectal carcinoma (9; 6%), and gastroesophageal carcinoma (8; 6%).	<u>Authors' conclusion</u> Findings suggest that this novel gene expression assay could efficiently predict the primary origin for a broad spectrum of tumor types and support its diagnostic utility of molecular classification in difficult-to-diagnose metastatic cancer. Additional studies are ongoing to further evaluate the clinical utility of this novel gene expression assay in predicting primary site and directing therapy for CUP patients.
4	Thomas, 2018	To assess the clinical impact of the 92-gene assay on diagnostic and treatment decisions for patients with unknown or uncertain diagnoses. Prospective multicenter study USA	Factors that contributed to an oncologist's decision to order the 92-gene assay were multidisciplinary and included the following: no primary site of origin after clinical review and imaging (42%), a pathology report that indicated a differential diagnosis (21%) or that indicated an unknown primary site (20%), and distinguishing between new cancer versus recurrence (16%). Data that were collected to	92-gene expression assay (CancerTYPE ID) 50 tumor types	Not reported?	444	397 (89%)	Of the 397 patients with sufficient tissue and RNA for a reportable result, the 92-gene assay provided a molecular-based tumor type and histologic subtype diagnosis in 379 patients (95.5%), whereas 4.5% had an indeterminate molecular diagnosis. Across all submitted cases, the assay predicted 22 different tumor types. The most common diagnoses were pancreaticobiliary (21.9%), squamous cell carcinoma (10.1%), lung adenocarcinoma (9.3%), and intestinal (8.6%) type tumors.	<u>Authors' conclusion</u> This study demonstrated that the 92-gene assay affected diagnosis and treatment selection in a significant proportion of patients, which supports the clinical utility of the assay as a standardized molecular approach to help streamline additional diagnostic testing in patients with metastatic cancer with unknown or uncertain diagnoses.

			<p>better characterize the sequence of diagnostic testing demonstrated that 72% of physicians responded that patients had pathology and IHC studies performed before the 92-gene assay, 14% of samples were submitted for pathology and IHC evaluation and the 92-gene assay concurrently, and approximately 14% of samples were submitted without an indication of the diagnostic sequence. The most common imaging tests were computed tomography scans (86%), fusion positron emission tomography/computed tomography scans (57%), magnetic resonance imaging (29%), ultrasound (28%), regular film radiographs (11%), or mammogram (11%; data not shown). For pathologists, inconclusive IHC (50%) was the most common reason for ordering the 92-gene assay. In these cases, 90% were submitted for 92-gene assay testing after the</p>						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

			first set of IHC stains were performed. The mean number of IHC stains performed before the molecular assay was ordered was 10 (median, nine; range, zero to 23; data not shown).						
5	Greco, 2015	To identify CUP patients with undifferentiated neoplasms seen at our referral center, and perform gene expression profiling on archived biopsy tissue in an attempt to accurately identify the tumor lineage. Retrospective multicenter study USA	Twenty-eight of 30 patients presented with advanced cancers (two patients had single-site lesions) and had no anatomical primary site detected after a standard work-up for CUP.	92-gene expression assay (CancerTYPE ID) Number of tumor types not described	FFPE	30	29 (97%)	Lineage diagnoses were made by MCCA in 25 of 30 (83 %) patients, including ten carcinomas (three germ cell, two neuroendocrine, five others), eight sarcomas [three peritoneal mesotheliomas, one primitive neuroectodermal tumor (PNET), four others], five melanomas, and two lymphomas. Additional IHC and genetic testing [BRAF, i(12)p] supported the MCCA diagnoses in 11 of 16 tumors.	<u>Authors' conclusion</u> The MCCA provided a specific lineage diagnosis and tissue of origin in most patients with PDNs unclassifiable by standard pathologic evaluation. Earlier use of MCCA will expedite diagnosis and direct appropriate first-line therapy, which is potentially curative for several of these tumor types.
6	Greco, 2013	To better define the accuracy of the molecular tumor profiling assay and its role in the diagnostic evaluation of cancer of unknown primary patients Prospective (n=151) and retrospective (n=20) single center study USA	Patients where no anatomical primary site was detected after an evaluation consisting of complete history; physical examination; complete blood count; chemistry profile; prostate specific antigen (PSA) in men; urinalysis; computed tomography scans of chest, abdomen, and pelvis; mammography	92-gene expression assay (CancerTYPE ID) 26 tumor types	FFPE	171	149 (87%)	In five patients, the assay was successful but was not diagnostic of a single tissue of origin (unclassifiable). In 144 of 149 patients with adequate tumor specimens, a single diagnosis was rendered (96%). Twenty-three tumor types were predicted. Eighteen of 24 patients with latent primaries	<u>Authors' conclusion</u> The diagnostic accuracy of this MTP assay was supported by a high level of agreement with identified latent primaries (75%), single IHC diagnoses (77%), and additional directed IHC and/or clinical/histologic findings (74%) prompted by the MTP diagnoses. MTP complements

			in women; and appropriate additional targeted evaluation of any specific signs or symptoms.					discovered months to years later had correct diagnoses by MTP (75%), and these diagnoses compared favorably with IHC. Single IHC diagnoses matched MTP diagnoses in 40 of 52 patients (77%). IHC predictions of 2 or more possible primaries compared poorly with MTP diagnoses. However, additional targeted IHC and clinical/histologic evaluation supported the MTP diagnosis in 26 of 35 patients (74%). Clinical features were usually consistent with MTP diagnoses (70%).	standard pathologic evaluation in determining the tissue of origin in patients with CUP, particularly when IHC is inconclusive.
7	Hainsworth, 2013	To evaluate the clinical value of molecular tumor profiling to determine the tissue of origin in patients with carcinoma of unknown primary site Prospective trial at 14 sites in the Sarah Cannon Oncology Research Consortium USA	Eligible patients had a diagnosis of CUP after a standard evaluation (medical history, physical examination, blood counts, chemistry profile, chest/ abdomen computed tomography scans, positron emission tomography scan, and directed evaluation of all symptomatic areas).	92-gene expression assay (CancerTYPE ID) Type I of the assay: 26 tumor types (n=61) Type II of the assay: 50 tumor types (n=228)	FFPE	289	252 (89%)	The molecular profiling assay predicted a tissue of origin in 247 (98%) of 252 patients. Twenty-six different tissues of origin were predicted. The four most commonly predicted tissues of origin were biliary tract, urothelium, colorectal, and non-small-cell lung cancer (NSCLC); these sites accounted for 55% of all patients. One hundred nineteen assay predictions (48%) were made with 80% probability, whereas 128 (52%) were made with less than 80% probability.	<u>Authors' conclusion</u> In this large prospective trial, molecular tumor profiling predicted a tissue of origin in most patients with CUP. The median survival time of 12.5 months for patients who received assay-directed site-specific therapy compares favorably with previous results using empiric CUP regimens. Patients with CUP predicted to have more responsive tumor types had longer survival compared with patients with less responsive tumor types. Molecular tumor profiling contributes to

									the management of patients with CUP and should be a part of their standard evaluation.
8	Greco, 2010	To evaluate the accuracy of tissue-of-origin prediction by molecular profiling in patients with carcinoma of unknown primary site Retrospective multicenter study USA	All patients fulfilled our definition of CUP and had no detectable primary site after a diagnostic evaluation consisting of: a complete history, physical examination, CBC, chemistry profile, and computed tomography (CT) scans of the chest, abdomen, and pelvis; mammography in women; and evaluation of serum prostate-specific antigen (PSA) in men.	92-gene expression assay (Cancer Type ID) 39 tumor types	FFPE	28	20 (71%)	In 18 out of 20 patients (90%) a prediction of the site of origin was available. Fifteen of the 20 assay predictions (75%) were correct (95% confidence interval, 60%–85%), corresponding to the actual latent primary sites identified after the initial diagnosis of CUP. Primary sites correctly identified included breast (four patients), ovary/primary peritoneal (four patients), non-small cell lung (three patients), colorectal (two patients), gastric (one patient), and melanoma (one patient). Three predictions were incorrect (intestinal, testicular, sarcoma) in patients with gastro-esophageal, pancreatic, and non-small cell lung cancer, respectively, and two were unclassifiable in patients with non-small cell lung cancer.	<u>Authors' conclusion</u> These data validate the reliability of this assay in predicting the primary site in CUP patients and may form the basis for more successful site-directed therapy, when used in concert with clinicopathologic data.
9	Monzon, 2010	To evaluate the clinical utility of the TOO test (a microarray-based gene expression test) in identifying the primary site in specimens from patients diagnosed with CUP	Most patients whose specimens were included had received a complete history, physical, and full clinical, laboratory, imaging, and pathologic workups,	Pathwork® TOO Test (gene expression test of 1550 genes) 15 tumor types	Fresh-frozen	21	21 (100%)	The TOO Test yielded a clear single positive call for the primary site in 16 of 21 (76%) specimens and was indeterminate in 5 (24%). The positive results were consistent with clinicopathologic	<u>Authors' conclusion</u> The Pathwork TOO Test reduced diagnostic uncertainty in all CUP cases and could be a valuable addition or alternative to current diagnostic methods for

		Retrospective study using specimens from several tissue banks USA	including standard histologic and IHC examination, prior to their designation as CUP.					suggestions in 10 of the 16 cases (62%). In the remaining six cases the positive results were considered plausible based on clinical information. Positive calls included colorectal (5), breast (4), ovarian (3), lung (2), and pancreas (2). The TOO Test ruled out an average of 11 primary tissues in each CUP specimen.	classifying uncertain primary cancers.	
10	Morawietz, 2010	To compare results and feasibility of GEP with results from an experienced histopathological institute utilizing a broad spectrum of immunohistochemical markers on patients with true CUP syndrome. Prospective multicenter study (analysis of samples from patients who participated in a randomized phase II trial) Germany	Complete history, physical examination, chest X-ray, CT scan of chest and abdomen, upper intestinoscopy, colonoscopy, mammography (in women), PSA, AFP, and hCG (in men), and directed workup of symptomatic areas were mandatory before inclusion in the RCT.	Gene expression profiling (CupPrint array, 495 genes) 49 tumor types	FFPE	42	24 (57%)	In 13 out of the remaining 24 cases (54%), the same primary was proposed by IHC and GEP and was supported by the clinical findings, furthermore leading to the doubtless identification of the primary in four out of these. In seven cases, there was discordance between IHC and GEP, with the clinical picture being more in line with IHC in three and with GEP in four cases. Four cases had to remain undecided because the primary tumors suggested by IHC and GEP were not supported.	<u>Authors' conclusion</u> Overlap between IHC and GEP results and the clinical presentation was noted in the majority of those true CUP cases that were evaluable with both techniques. Therefore, GEP can be a complementary diagnostic technique assisting immunohistochemical profiling of cancer biopsies with unknown primary.	
Micro-RNA based assays										
11	Pentheroudakis, 2013	To test the performance of a microRNA-based assay in formalin-fixed paraffin-embedded samples from 84 CUP patients	Patients diagnosed with CUP according to a standardized clinico-pathologic diagnostic algorithm	64 microRNA assay 42 tumor types	FFPE	92	84 (91%)	The microRNA based assay agreed with the clinical diagnosis at presentation in 70% of patients; it agreed with the clinical diagnosis obtained after patient management,	<u>Authors' conclusion</u> This novel microRNA-based assay shows high accuracy in identifying the final clinical diagnosis in a real-life CUP patient cohort and	

		Retrospective multicenter study Greece						taking into account response and outcome data, in 89% of patients; it agreed with the final clinical diagnosis reached with supplemental immunohistochemical stains in 92% of patients, indicating a 22% improvement in agreement from diagnosis at presentation to the final clinical diagnosis. In 18 patients the assay disagreed with the presentation diagnosis and was in agreement with the final clinical diagnosis, which may have resulted in the administration of more effective chemotherapy. In three out of four discordant cases in which supplemental IHC was performed, the IHC results validated the assay's molecular diagnosis.	could be a useful tool to facilitate administration of optimal therapy.
12	Varadhachary, 2011	To prospectively evaluate the clinical utility of ToO predictions generated by this micro-RNA-based assay for metastases in CUP patients in the context of currently available immunohistochemistry (IHC) and clinicopathologic "working diagnoses" Prospective single center study	All patients were diagnosed with CUP at presentation, in that a primary cancer was not detected after a complete history and physical examination, detailed laboratory studies, imaging, and when indicated, invasive studies including endoscopy and colonoscopy as	microRNA-based assay (48 microRNAs) 25 tumor types	FFPE	87	74 (85%)	The assay result was consistent or compatible with the clinicopathologic features in 84% of cases processed successfully (71% of all samples attempted). In 65 patients, pathology and immunohistochemistry (IHC) suggested a diagnosis or (more often) a differential diagnosis. Out of those, the assay was consistent or compatible	<u>Authors' conclusion</u> In this prospective study, the microRNA diagnosis was compatible with the clinicopathologic picture in the majority of cases. Comparative effectiveness research trials evaluating the added benefit of molecular profiling in appropriate CUP subsets are warranted. MicroRNA profiling may

		USA	directed by symptoms, signs, and pathology.					with the clinicopathologic presentation in 55 (85%) cases. Of the 9 patients with noncontributory IHC, the assay provided a ToO prediction that was compatible with the clinical presentation in 7 cases.	be particularly helpful in patients in whom the IHC profile of the metastasis is nondiagnostic or leaves a large differential diagnosis.
DNA sequencing assays									
13	Schipper, 2022	To investigate the clinical value of whole genome sequencing (WGS) in terms of primary tumor identification and detection of actionable events, in the routine diagnostic work-up of CUP patients. Retrospective single center study The Netherlands	Patients with a clinical diagnosis of CUP, for whom extensive pathological, radiological, and endoscopic modalities failed to identify a primary tumor type	WGS (CUPPA algorithm) 29 tumor types	Fresh frozen	72	72 (100%)*	When integrated in the diagnostic work-up of CUP patients, CUPPA could identify a primary tumor type for 49/72 patients (68%).	<u>Authors' conclusion</u> Genome-based tumor type prediction can predict cancer diagnoses with high accuracy when integrated in the routine diagnostic work-up of patients with metastatic cancer. With identification of the primary tumor type in the majority of patients and detection of actionable events, WGS is a valuable diagnostic tool for patients with CUP.
DNA methylation assays									
14	Moran, 2016	To examine the feasibility of using DNA methylation profiles to determine the occult original cancer in cases of cancer of unknown primary. Retrospective and prospective multicenter study USA, Spain, Germany, Italy, Australia	Cancers of unknown primary was defined following the European Society of Medical Oncology guidelines as metastatic tumours for which the standardised diagnostic work-up failed to identify the site of origin at the time of diagnosis. Each health center had their own cancer of unknown primary	DNA methylation based assay 38 tumor types	FFPE or fresh frozen	216	216 (100%)*	DNA methylation profiling predicted a primary cancer of origin in 188 (87%) of 216 patients with cancer with unknown primary. The six most commonly predicted tissues of origin were non-small-cell lung carcinoma (NSCLC; 39 [21%] of 188), head and neck squamous cell carcinoma (18 [10%]), breast carcinoma (17 [9%]), colon carcinoma (16	<u>Authors' conclusion</u> We show that the development of a DNA methylation based assay can significantly improve diagnoses of cancer of unknown primary and guide more precise therapies associated with better outcomes. Epigenetic profiling could be a useful approach to unmask the original primary tumour

			institutional diagnostic work-up. Molecular screening of alterations in the main oncogenes, and immunohistochemical stainings routinely analysed in clinical care were done at each participating centre.					[9%], hepatocellular carcinoma (14 [7%]), and pancreatic carcinoma (14 [7%]).	site of cancer of unknown primary cases and a step towards the improvement of the clinical management of these patients.
Combination or comparison of different assays									
15	Posner, 2023	To compare the diagnostic utility of RNA and DNA tests in 215 CUP patients (82% received both tests) in a prospective Australian study Prospective multicenter study Australia	Patients presenting with carcinoma of no confirmed primary site and who had a preliminary diagnostic workup including, but not limited to, a detailed clinical assessment; a CT scan of the chest, abdomen, and pelvis; pathological review of tumour tissue; and other gender-appropriate diagnostic tests;	RNA and DNA tests RNA: microarray [CUPGuide, number of tumor types unknown] or custom Nanostring 18-class GEP test (18 tumor types) DNA: Comprehensive DNA panel sequencing of 386 cancer-related genes (22 tumor types)	FFPE tumour blocks or unstained sections, blood	215	215 (100%)*	Classification performance in clinicopathology-resolved CUPs: 80% had high-medium predictions and 94% were concordant with pathology. Notably, only 56% of the clinicopathology-unresolved CUPs had high-medium confidence GEP predictions. Among the clinicopathology-unresolved CUPs, mutations and mutational signatures provided additional diagnostic evidence in 31% of cases. GEP classification was useful in only 13% of cases and oncoviral detection in 4%. Among CUPs where genomics informed TOO, lung and biliary cancers were the most frequently identified types, while kidney tumours were another identifiable subset. We showed that DNA and RNA tests help to resolve a third of CUP cases where	<u>Authors' conclusion</u> In conclusion, DNA and RNA profiling supported an unconfirmed TOO diagnosis in one-third of CUPs otherwise unresolved by clinicopathology assessment alone. DNA mutation profiling was the more diagnostically informative assay.

								<p>clinicopathological data alone were insufficient to designate a likely TOO diagnosis. Importantly, despite GEP being the most commonly explored molecular diagnostic test for CUP to date, we found that DNA sequencing may be of greater diagnostic value, as many CUP tumours appear to have an atypical transcriptional profile yet retain identifiable and compelling diagnostic mutational features.</p>	
16	Möhrmann, 2022	<p>To describe a cohort of 70 CUP patients characterized by comprehensive molecular profiling within the MASTER program of the National Center for Tumor Diseases and the German Cancer Consortium (NCT/DKTK) combining whole-exome/genome sequencing, transcriptome and methylome analysis in a clinical workflow to identify therapeutic targets.</p> <p>Retrospective multicenter study</p> <p>Germany</p>	<p>Seventy CUP patients were included of whom 61 met the criteria defined by the ESMO clinical practice guideline. In the remaining nine cases documentation of necessary initial imaging procedures was lacking (such as CT scans of thorax, abdomen and pelvis).</p>	<p>RNA sequencing (n=70, 100%)</p> <p>Methylome analysis (n=70, 100%)</p>	<p>Fresh frozen, FFPE, peripheral blood</p>	70	<p>RNA sequencing: 55 (79%)</p> <p>Methylome analysis: 55 (79%)</p>	<p>Transcriptome and methylome analysis provided evidence for the underlying entity in 62/70 (89%) patients. In 48 patients, classification was possible by both transcriptome and methylome analysis, however in only 20 patients the same entity was predicted by both methods</p>	<p><u>Authors' conclusion</u></p> <p>Our findings indicate that comprehensive molecular analysis of CUP patients can be highly beneficial even at late stages or following several rounds of prior treatment. We provide valuable insight into the heterogenic genomic, transcriptomic and epigenetic landscape of CUP and show potentially actionable alterations in a large proportion of patients. Further prospective clinical studies to assess the impact of genomics-based personalized cancer therapy are warranted.</p>

* No failed analyses are reported in the paper, however it is not clear whether only successfully analyzed patients are included in the study

CUP: Cancer of unknown primary

FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

TOO: Tissue of Origin

Level of evidence of the literature

The level of evidence was not assessed since 15 out of 16 studies did not have a comparative design.

5

Conclusions

	<p>There are indications that comprehensive molecular analyses (gene-expression based assays, micro-RNA based expression assays, DNA sequencing assays, and DNA methylation assays) can identify the primary origin in the majority of patients with provisional cancer of unknown primary where the initial diagnostic work up has not led to the identification of the primary tumor.</p> <p><i>Source: Greco, 2010; Greco, 2013; Greco, 2015; Hainsworth, 2013; Möhrmann, 2022; Monzon, 2010; Moran, 2016; Morawietz, 2010; Pentheroudakis, 2013; Posner, 2023; Schipper, 2022; Thomas, 2018; Qi, 2022; Varadhachary, 2011; Vibert, 2021; Ye, 2020.</i></p>
--	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de verschillende moleculaire bepalingen en de kwaliteit van het bewijs

- 5 Het belangrijkste voordeel van het uitvoeren van een moleculaire test voor het bepalen van de primaire origine is dat wanneer een origine wordt gevonden de patiënt volgens het protocol van het betreffende tumortype kan worden behandeld. Op deze manier krijgt de patiënt de meest passende behandeling en prognose. Tevens neemt het een beetje onrust bij patiënt en familie weg wanneer ze meer duidelijkheid hebben over de ziekte; dit zal
- 10 bijdragen aan een betere kwaliteit van leven. Nadelen van het uitvoeren van een extra moleculaire test zijn:
- 1) Soms zal een nieuw (vries)biopt moeten worden afgenomen wat zorgt voor extra belasting voor de patiënt.
 - 2) Er zal niet altijd een aanwijzing worden gevonden voor de primaire origine.
 - 15 3) De test zal extra directe kosten met zich meebrengen. Daar tegenover staat dat het uiteindelijk mogelijk weer kan leiden tot kostenbesparing, doordat bij het vinden van de primaire origine een passende behandeling kan worden gegeven en geen geld verloren gaat aan onjuiste behandeling/overbehandeling.
- 20 Bij het selecteren van een test kunnen de volgende factoren worden meegenomen:
- Beschikbaarheid van de test in Nederland.
 - De opbrengst van de test.
 - Het type weefsel dat beschikbaar is / te verkrijgen is bij de patiënt.
 - Het tegelijkertijd kunnen gebruiken van de test voor het identificeren van
- 25 therapietargets.

- In de literatuursamenvatting zijn 16 studies opgenomen die rapporteren over de opbrengst van de verschillende testen. Deze artikelen kunnen een indicatie geven van de te verwachten opbrengst. Er zijn echter vrijwel geen vergelijkende studies beschikbaar die de
- 30 keuze voor een test kunnen onderbouwen.
- Met de testen die op dit moment beschikbaar zijn in Nederlandse pathologie laboratoria, WGS of uitgebreide DNA + RNA panels, zal naar alle waarschijnlijkheid een aanwijzing voor de origine kunnen worden gevonden in >40% van de patiënten (Moon, 2023; Schipper, 2022). Het voordeel is dat deze testen tegelijkertijd gebruikt kunnen worden voor het
- 35 identificeren van therapietargets.
- Daarnaast kunnen andere testen als expressie profiling en methylatie profiling mogelijk een aanwijzing geven voor de primaire origine. Deze testen zijn echter (nog) niet beschikbaar in Nederland voor PTO vraagstellingen. Uitsturen naar het buitenland zou mogelijk zijn, echter wordt dit niet geadviseerd omdat 1) dit zal zorgen voor langere doorlooptijden en 2) deze
- 40 testen minder goed in staat zijn om therapietargets te detecteren.
- De meerwaarde van reguliere ('site-directed') behandeling bij een voorlopige PTO patiënt waarbij de primaire origine gevonden is met behulp van moleculaire diagnostiek, is nog onduidelijk; sommige studies tonen geen meerwaarde aan, terwijl andere studies wel een gunstig effect laten zien, waaronder de gerandomiseerde fase 2 CUPISCO studie (Hayashi,
- 45 2019; Hainsworth, 2012; Ding, 2022; De origine is in deze studies veelal bepaald met expressie profiling of methylatie profiling. Meer onderzoek is nodig om de meerwaarde in kaart te brengen van gerichte behandeling na het vinden van de primaire origine met WGS of uitgebreide DNA en RNA analyses.

- 50 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Het is wenselijk om tot een gezamenlijke beslissing te komen met patiënt en naasten met betrekking tot zorg, diagnostiek (waaronder moleculaire analyse voor het bepalen van de primaire origine) en behandeling. Ook kan gezamenlijk worden besproken of een patiënt fysiek naar een specialistisch centrum voor PTO wil worden doorverwezen of dat de casus daar alleen wordt besproken inclusief het inzetten van moleculaire diagnostiek en bespreken van de resultaten hiervan. Gezien het veelal snelle ziektebeloop, heeft het de voorkeur dat de moleculaire diagnostiek zo snel mogelijk en eventueel gelijktijdig wordt ingezet met andere aanvullende diagnostiek. Voor patiënten met lage gezondheidsvaardigheden is het moeilijk om in te schatten wat de voor- en nadelen zijn van een moleculaire test. Een goed gesprek waarin uitleg gegeven wordt over de moleculaire test, inclusief de mogelijkheid tot het vinden van mogelijke aanwijzing voor erfelijke aanleg is daarom erg belangrijk. Zie voor verdere informatie en beleid: (1) [Startpagina - Moleculaire tumordiagnostiek - Richtlijn - Richtlijnen-database](#), (2) [Leidraad voor verwijzing na DNA onderzoek in \(tumor\)weefsel](#). In dit gesprek moet tevens genoeg ruimte zijn voor patiënt en naasten om vragen te stellen en twijfels te bespreken. Ten slotte zal er bij keuzes rekening moeten worden gehouden met de wensen van de patiënt met betrekking tot geloofsovertuigingen.

Kosten (middelenbeslag)

Aangezien de prognose voor patiënten met PTO doorgaans slecht is, is het van belang om zo snel mogelijk de therapiemogelijkheden in kaart te brengen. Voor patiënten met PTO kan het identificeren van de origine en het vinden van mogelijke aanknopingspunten voor doelgerichte therapie beide leiden tot een betere (op maat) behandeling voor de patiënt. Kostentechnisch is het het meest wenselijk om zowel de origine als therapie-targets met 1 test te kunnen onderzoeken. De kosten van WGS en een combinatie van een uitgebreid DNA + RNA panel liggen ongeveer in dezelfde orde van grootte. De verwachting is dat de kosten voor sequencing de komende jaren zullen afnemen. Voor de patiënten waarbij de conditie zo slecht is dat ze waarschijnlijk niet meer in aanmerking komen voor de meeste behandelmogelijkheden, wegen de voordelen mogelijk niet op tegen de nadelen (extra kosten, afname vriesbiopt indien nodig) en wordt dan ook geadviseerd om geen extra moleculaire analyses in te zetten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Uitgebreide moleculaire DNA en RNA analyses worden in steeds meer (grotere) Nederlandse pathologie-laboratoria standaard uitgevoerd. Daarnaast kan WGS uitgevoerd worden; deze test wordt door de zorgverzekeraar vergoed voor patiënten met PTO. WGS is de meest uitgebreide moleculaire test waarbij middels een ingebouwde predictie-tool (CUPPA) een uitspraak wordt gedaan over de mogelijke primaire origine. Met name de mogelijkheid om deze predictie-tool toe te kunnen passen, maakt dat WGS de voorkeur heeft over andere brede DNA panels. Voor WGS moet bloed en vers ingevroren weefsel (fresh frozen) met minimaal 20% neoplastische cellen beschikbaar zijn om de analyse uit te voeren. Indien vers ingevroren weefsel beschikbaar is, blijkt WGS in 93% van de gevallen succesvol te kunnen worden uitgevoerd (van Putten, 2023) Vers ingevroren weefsel zal echter niet voor alle patiënten beschikbaar zijn, en soms is extra afname van vers weefsel niet mogelijk vanwege de locatie van de tumor en/of conditie van de patiënt. Indien er enkel bestaand FFPE of cytologisch materiaal beschikbaar is, kan gebruik worden gemaakt van andere uitgebreide DNA panels met kankergelateerde genen (>1Mb) of whole exome sequencing (WES), bij voorkeur gecombineerd met een uitgebreide RNA analyse om een breed scala aan (tumor-type specifieke) fusiegenen te kunnen detecteren. Ondanks dat de CUPPA predictie-tool niet kan worden toegepast, kunnen de resultaten van deze uitgebreide DNA en RNA analyses op basis van literatuur, en in combinatie met de pathologie en kliniek (met name

beeldvorming), aanknopingspunten geven voor de primaire origine. Vanuit de ziekenhuizen zonder PTO zorgpad en Moleculaire Tumor Board, zullen PTO patiënten bij een specialistisch centrum kunnen worden aangemeld en/of besproken, waarna binnen het PTO zorgpad kan worden bepaald of en welke moleculaire analyse zal worden ingezet.

5

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 Bij het formuleren van aanbevelingen is met name rekening gehouden met de beschikbaarheid van verschillende testen in Nederland. Daarnaast is er ook rekening
15 gehouden met het type materiaal dat beschikbaar is voor de analyse; vriesweefsel zal niet voor alle patiënten beschikbaar zijn, dus is er ook gekeken naar testen geschikt voor bestaand FFPE/cytologisch materiaal. Indien vriesmateriaal beschikbaar is heeft WGS de voorkeur boven andere brede DNA panels, omdat middels de ingebouwde predictie-tool (CUPPA) een uitspraak kan worden gedaan over de mogelijke primaire origine. Om de kosten acceptabel te houden is meegewogen dat bij voorkeur testen worden gebruikt waarbij ook
20 therapietargets kunnen worden geïdentificeerd. Tevens is er rekening gehouden met de conditie van de patiënt; indien de conditie zo slecht is dat een patiënt waarschijnlijk niet meer in aanmerking komt voor de meeste behandelingsmogelijkheden, wegen de voordelen niet op tegen de nadelen (extra kosten, afname nieuw (vries)biopt indien nodig).

Voor de plaats van moleculaire diagnostiek in het traject en de definitie voorlopige PTO, zie module 1 ([hyperlink](#))

Aanbevelingen:

Indien het een voorlopige PTO patiënt betreft waarbij ingeschat wordt dat de conditie therapie toelaat:

- Verricht WGS analyse indien vriesmateriaal beschikbaar is of kan worden afgenomen met minimaal 20% neoplastische cellen.
- Verricht uitgebreide moleculaire analyse middels een uitgebreid DNA-panel (>1 Mb kankergelateerde genen), bij voorkeur gecombineerd met uitgebreide RNA fusiegen-analyse, indien alleen bestaand FFPE of cytologisch materiaal beschikbaar is en/of het percentage neoplastische cellen te laag is in het vriesmateriaal (<20%).
- Informeer de patiënt vooraf dat er een mogelijkheid is tot het vinden van aanwijzingen voor een mogelijke erfelijke aanleg, zie voor verdere informatie en beleid:
 - [Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek](#)
 - [Leidraad voor verwijzing na DNA onderzoek in \(tumor\)weefsel](#)

Indien het een voorlopige PTO-patiënt betreft, waarbij ingeschat wordt dat de conditie de meeste behandelingsmogelijkheden niet meer toelaat:

- Verricht geen moleculaire analyse omdat de voordelen niet opwegen tegen de nadelen.

Kennislacunes

25 1. Vergelijkend onderzoek welke moleculaire test het beste in staat is de primaire origine te bepalen.

2. Uitkomst van patiënten met voorlopige PTO waarbij de diagnose is gevonden middels moleculaire diagnostiek en bijpassende origine-gerichte behandeling is gestart.

5 Literatuur

- Ding Y, Jiang J, Xu J, Chen Y, Zheng Y, Jiang W, Mao C, Jiang H, Bao X, Shen Y, Li X, Teng L, Xu N. Site-specific therapy in cancers of unknown primary site: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2):100407. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100407. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248824; PMCID: PMC8897579.
- 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. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0328. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427384; PMCID: PMC3227979.
- Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):782-90. doi: 10.1093/jnci/djt099. Epub 2013 May 2. PMID: 23641043.
- Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther*. 2015 Apr;19(2):91-7. doi: 10.1007/s40291-015-0133-8. PMID: 25758902.
- Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG, Haines DW 3rd, Greco FA. A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Jun;11(2):112-8. doi: 10.1016/j.clcc.2011.08.001. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22000811.
- Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, Greco FA. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):217-23. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3755. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23032625.
- Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, Matsumoto K, Onoe T, Mukai H, Matsubara N, Minami H, Toyoda M, Onozawa Y, Ono A, Fujita Y, Sakai K, Koh Y, Takeuchi A, Ohashi Y, Nishio K, Nakagawa K. Randomized Phase II Trial Comparing Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*. 2019 Mar
- Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, de Menezes JJ, Pazo-Cid RA, Losa F, Robbrecht DG, Tomášek J, Arslan C, Özgüroğlu M, Stahl M, Bigot F, Kim SY, Naito Y, Italiano A, Chalabi N, Durán-Pacheco G, Michaud C, Scarato J, Thomas M, Ross JS, Moch H, Mileschkin L. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):527-539. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00814-6. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096924.
- Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P, Iglesias L, Longo F, Nogales E, Sánchez A, Soler G. SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022 Apr;24(4):681-692. doi: 10.1007/s12094-022-02806-x. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35320504; PMCID: PMC8986666.
- Möhrmann L, Werner M, Oleś M, Mock A, Uhrig S, Jahn A, Kreutzfeldt S, Fröhlich M, Hutter

- B, Paramasivam N, Richter D, Beck K, Winter U, Pfütze K, Heilig CE, Teleanu V, Lipka DB, Zapatka M, Hanf D, List C, Allgäuer M, Penzel R, Rüter G, Jelas I, Hamacher R, Falkenhorst J, Wagner S, Brandts CH, Boerries M, Illert AL, Metzeler KH, Westphalen CB, Desuki A, Kindler T, Folprecht G, Weichert W, Brors B, Stenzinger A, Schröck E, Hübschmann D, Horak P, Heining C, Fröhling S, Glimm H. Comprehensive genomic and epigenomic analysis in cancer of unknown primary guides molecularly-informed therapies despite heterogeneity. *Nat Commun.* 2022 Aug 2;13(1):4485. doi: 10.1038/s41467-022-31866-4. PMID: 35918329; PMCID: PMC9346116.
- 5
- Monzon FA, Medeiros F, Lyons-Weiler M, Henner WD. Identification of tissue of origin in carcinoma of unknown primary with a microarray-based gene expression test. *Diagn Pathol.* 2010 Jan 13;5:3. doi: 10.1186/1746-1596-5-3. PMID: 20205775; PMCID: PMC2823680.
- 10
- Moon I, LoPiccolo J, Baca SC, Sholl LM, Kehl KL, Hassett MJ, Liu D, Schrag D, Gusev A. Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):2057-2067. doi: 10.1038/s41591-023-02482-6. Epub 2023 Aug 7. Erratum in: *Nat Med.* 2023 Nov 15;: PMID: 37550415.
- 15
- Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-Gonzalez A, Moutinho C, Heyn H, Diaz-Lagares A, de Moura MC, Stella GM, Comoglio PM, Ruiz-Miró M, Matias-Guiu X, Pazo-Cid R, Antón A, Lopez-Lopez R, Soler G, Longo F, Guerra I, Fernandez S, Assenov Y, Plass C, Morales R, Carles J, Bowtell D, Mileschkin L, Sia D, Tothill R, Tabernero J, Llovet JM, Esteller M. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1386-1395. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30297-2. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27575023.
- 20
- Morawietz L, Floore A, Stork-Sloots L, Folprecht G, Buettner R, Rieger A, Dietel M, Huebner G. Comparison of histopathological and gene expression-based typing of cancer of unknown primary. *Virchows Arch.* 2010 Jan;456(1):23-9. doi: 10.1007/s00428-009-0867-y. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20012089.
- 25
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guideline. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1.2022 – September 2, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
- 30
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline [CG104]. Published 2010, last updated 2023. Metastatic malignant disease of of unknown primary origin in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104>
- 35
- Pentheroudakis G, Pavlidis N, Fountzilas G, Krikelis D, Goussia A, Stoyianni A, Sanden M, St Cyr B, Yerushalmi N, Benjamin H, Meiri E, Chajut A, Rosenwald S, Aharonov R, Spector Y. Novel microRNA-based assay demonstrates 92% agreement with diagnosis based on clinicopathologic and management data in a cohort of patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Cancer.* 2013 Jun 10;12:57. doi: 10.1186/1476-4598-12-57. PMID: 23758919; PMCID: PMC3695805.
- 40
- Posner A, Prall OW, Sivakumaran T, Etemadamoghadam D, Thio N, Pattison A, Balachander S, Fisher K, Webb S, Wood C, DeFazio A, Wilcken N, Gao B, Karapetis CS, Singh M, Collins IM, Richardson G, Steer C, Warren M, Karanth N, Wright G, Williams S, George J, Hicks RJ, Boussioutas A, Gill AJ, Solomon BJ, Xu H, Fellowes A, Fox SB, Schofield P, Bowtell D, Mileschkin L, Tothill RW. A comparison of DNA sequencing and gene expression profiling to assist tissue of origin diagnosis in cancer of unknown primary. *J Pathol.* 2023 Jan;259(1):81-92. doi: 10.1002/path.6022. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36287571; PMCID: PMC10099529.
- 45
- 50
- Van Putten J, Koster R, Snaebjornsson P, van Wezel T, Bosch LJW, Cuppen E, Monkhorst K.

- 1249P Whole genome sequencing-based cancer diagnostics in routine clinical practice: An interim analysis of two years of real-world data. *Ann Oncol.* 2023. 34(Supplement 2), S727.
- 5 Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Sep;17(9):541-554. doi: 10.1038/s41571-020-0359-1. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350398.
- 10 Schipper LJ, Samsom KG, Snaebjornsson P, Battaglia T, Bosch LJW, Lalezari F, Priestley P, Shale C, van den Broek AJ, Jacobs N, Roepman P, van der Hoeven JJM, Steeghs N, Vollebergh MA, Marchetti S, Cuppen E, Meijer GA, Voest EE, Monkhorst K. Complete genomic characterization in patients with cancer of unknown primary origin in routine diagnostics. *ESMO Open.* 2022 Dec;7(6):100611. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100611. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36463731; PMCID: PMC9808446.
- 15 Sunami K, Takahashi H, Tsuchihara K, Takeda M, Suzuki T, Naito Y, Sakai K, Dosaka-Akita H, Ishioka C, Kodera Y, Muto M, Wakai T, Yamazaki K, Yasui W, Bando H, Fujimoto Y, Fukuoka S, Harano K, Kawazoe A, Kimura G, Koganemaru S, Kogawa T, Kotani D, Kuboki Y, Matsumoto H, Matsumoto S, Mishima S, Nakamura Y, Sawada K, Shingaki S, Shitara K, Umemoto K, Umemura S, Yasuda K, Yoshino T, Yamamoto N, Nishio K; Japanese Society of Medical Oncology; Japan Society of Clinical Oncology; Japanese Cancer Association. Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (Edition 1.0). *Cancer Sci.* 2018 Sep;109(9):2980-2985. doi: 10.1111/cas.13730. PMID: 30187675; PMCID: PMC6125473.
- 20 Thomas SP, Jacobson LE, Victorio AR, Operaña TN, Schroeder BE, Schnabel CA, Braithe F. Multi-Institutional, Prospective Clinical Utility Study Evaluating the Impact of the 92-Gene Assay (CancerTYPE ID) on Final Diagnosis and Treatment Planning in Patients With Metastatic Cancer With an Unknown or Unclear Diagnosis. *JCO Precis Oncol.* 2018 Nov;2:1-12. doi: 10.1200/PO.17.00145. PMID: 35135112.
- 25 Qi P, Sun Y, Liu X, Wu S, Wo Y, Xu Q, Wang Q, Hu X, Zhou X. Clinicopathological, molecular and prognostic characteristics of cancer of unknown primary in China: An analysis of 1420 cases. *Cancer Med.* 2023 Jan;12(2):1177-1188. doi: 10.1002/cam4.4973. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35822433; PMCID: PMC9883567.
- 30 Varadhachary GR, Spector Y, Abbruzzese JL, Rosenwald S, Wang H, Aharonov R, Carlson HR, Cohen D, Karanth S, Macinkas J, Lenzi R, Chajut A, Edmonston TB, Raber MN. Prospective gene signature study using microRNA to identify the tissue of origin in patients with carcinoma of unknown primary. *Clin Cancer Res.* 2011 Jun 15;17(12):4063-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2599. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21531815.
- 35 Vibert J, Pierron G, Benoist C, Gruel N, Guillemot D, Vincent-Salomon A, Le Tourneau C, Livartowski A, Mariani O, Baulande S, Bidard FC, Delattre O, Waterfall JJ, Watson S. Identification of Tissue of Origin and Guided Therapeutic Applications in Cancers of Unknown Primary Using Deep Learning and RNA Sequencing (TransCUPtomics). *J Mol Diagn.* 2021 Oct;23(10):1380-1392. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.009. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325056.
- 40 Ye Q, Wang Q, Qi P, Chen J, Sun Y, Jin S, Ren W, Chen C, Liu M, Xu M, Ji G, Yang J, Nie L, Xu Q, Huang D, Du X, Zhou X. Development and Clinical Validation of a 90-Gene Expression Assay for Identifying Tumor Tissue Origin. *J Mol Diagn.* 2020 Sep;22(9):1139-1150. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.06.005. Epub 2020 Jun 28. Erratum in: *J Mol Diagn.* 2023 Feb;25(2):132. PMID: 32610162.
- 45
- 50

Bijlagen bij Module 'Moleculaire diagnostiek voor identificatie primaire origine'

Indicatoren

Bij deze module zullen geen indicatoren worden opgeleverd.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e							
2 ^e							
etc							

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis).

10 Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

15 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

20 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Reviews	
Binder C, Matthes KL, Korol D, Rohrmann S, Moch H. Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. <i>Cancer Med.</i> 2018 Sep;7(9):4814-4824. doi: 10.1002/cam4.1689. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30019510; PMCID: PMC6144156.	More recent review available (Rassy, 2020), more focused on treatment then origin
Kato S, Alsafar A, Walavalkar V, Hainsworth J, Kurzrock R. Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era. <i>Trends Cancer.</i> 2021 May;7(5):465-477. doi: 10.1016/j.trecan.2020.11.002. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516660; PMCID: PMC8062281.	More comprehensive overview available (Rassy, 2020)
Dermawan JK, Rubin BP. The role of molecular profiling in the diagnosis and management of metastatic undifferentiated cancer of unknown primary☆: Molecular profiling of metastatic cancer of unknown primary. <i>Semin Diagn Pathol.</i> 2021 Nov;38(6):193-198. doi: 10.1053/j.semdp.2020.12.001. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33309276.	More comprehensive overview available (Rassy, 2020)
Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. <i>Virchows Arch.</i> 2014 Apr;464(4):393-402. doi: 10.1007/s00428-014-1545-2. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24487792.	More recent review available (Rassy, 2020)
Economopoulou P, Mountzios G, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown Primary origin in the genomic era: Elucidating the dark box of cancer.	More recent review available (Rassy, 2020)

Cancer Treat Rev. 2015 Jul;41(7):598-604. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.010. Epub 2015 May 28. PMID: 26033502.	
Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin--diagnosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Nov 1;8(12):701-10. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.158. PMID: 22048624.	More recent review available (Rassy, 2020)
Meleth S, Whitehead N, Evans TS, Lux L. Technology Assessment on Genetic Testing or Molecular Pathology Testing of Cancers with Unknown Primary Site to Determine Origin [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Feb 20. PMID: 25855837.	More recent review available (Rassy, 2020)
Greco FA. Cancer of unknown primary site: evolving understanding and management of patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Aug;10(8):518-24. PMID: 23073050.	More recent review available (Rassy, 2020)
Greco FA, Oien K, Erlander M, Osborne R, Varadhachary G, Bridgewater J, Cohen D, Wasan H. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):298-304. doi: 10.1093/annonc/mdr306. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709138.	More recent review available (Rassy, 2020)
Varadhachary GR. Carcinoma of unknown primary: focused evaluation. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Dec;9(12):1406-12. doi: 10.6004/jnccn.2011.0119. PMID: 22157558.	More recent review available (Rassy, 2020)
Wittmann J, Jäck HM. Serum microRNAs as powerful cancer biomarkers. Biochim Biophys Acta. 2010	More recent review available (Rassy, 2020)

Dec;1806(2):200-7. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.07.002. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20637263.	
Igbokwe A, Lopez-Terrada DH. Molecular testing of solid tumors. Arch Pathol Lab Med. 2011 Jan;135(1):67-82. doi: 10.5858/2010-0413-RAR.1. PMID: 21204713.	More recent review available (Rassy, 2020)
Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. Arch Pathol Lab Med. 2010 Feb;134(2):216-24. doi: 10.5858/134.2.216. PMID: 20121609.	More recent review available (Rassy, 2020)
Greco FA. Cancer of unknown primary site: improved patient management with molecular and immunohistochemical diagnosis. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013:175-81. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.175. PMID: 23714493.	More recent review available (Rassy, 2020)
Stella GM, Senetta R, Cassenti A, Ronco M, Cassoni P. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. J Transl Med. 2012 Jan 24;10:12. doi: 10.1186/1479-5876-10-12. PMID: 22272606; PMCID: PMC3315427.	More recent review available (Rassy, 2020)
Monzon FA, Dumur CI. Diagnosis of uncertain primary tumors with the Pathwork tissue-of-origin test. Expert Rev Mol Diagn. 2010 Jan;10(1):17-25. doi: 10.1586/erm.09.75. PMID: 20014919.	More recent review available (Rassy, 2020)
Hendifar AE, Ramirez RA, Anthony LB, Liu E. Current Practices and Novel Techniques in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary. Pancreas. 2019 Oct;48(9):1111-1118. doi: 10.1097/MPA.0000000000001391. PMID: 31609931; PMCID: PMC6830950.	Narrative review on neuroendocrine tumours only

<p>Krawczyk P, Jassem J, Wojas-Krawczyk K, Krzakowski M, Dziadziuszko R, Olszewski W. New Genetic Technologies in Diagnosis and Treatment of Cancer of Unknown Primary. <i>Cancers (Basel)</i>. 2022 Jul 14;14(14):3429. doi: 10.3390/cancers14143429. PMID: 35884492; PMCID: PMC9318615.</p>	<p>More comprehensive overview available (Rassy, 2020)</p>
<p>Dolled-Filhart MP, Rimm DL. Gene expression array analysis to determine tissue of origin of carcinoma of unknown primary: cutting edge or already obsolete? <i>Cancer Cytopathol</i>. 2013 Mar;121(3):129-35. doi: 10.1002/cncy.21228. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22927160.</p>	<p>More recent review available (Rassy, 2020)</p>
<p>Berghoff AS, Bartsch R, Wöhrer A, Streubel B, Birner P, Kros JM, Brastianos PK, von Deimling A, Preusser M. Predictive molecular markers in metastases to the central nervous system: recent advances and future avenues. <i>Acta Neuropathol</i>. 2014 Dec;128(6):879-91. doi: 10.1007/s00401-014-1350-7. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25287912.</p>	<p>More recent review available (Rassy, 2020)</p>
<p>Doxtader EE, Chute DJ. Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary on Cytologic Specimens. <i>Surg Pathol Clin</i>. 2018 Sep;11(3):545-562. doi: 10.1016/j.path.2018.04.006. PMID: 30190140.</p>	<p>More recent review available (Rassy, 2020)</p>
<p>Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. <i>BMJ</i>. 2020 Dec 7;371:m4050. doi: 10.1136/bmj.m4050. PMID: 33288500.</p>	<p>More comprehensive overview available (Rassy, 2020)</p>
<p>Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. <i>Semin Diagn Pathol</i>. 2018 May;35(3):199-206.</p>	<p>More recent review available (Rassy, 2020)</p>

doi: 10.1053/j.semdp.2017.11.013. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29203116.	
Bhatt A, Mishra S, Glehen O. Histopathological Evaluation and Molecular Diagnostic Tests for Peritoneal Metastases with Unknown Primary Site-a Review. Indian J Surg Oncol. 2023 Jun;14(Suppl 1):15-29. doi: 10.1007/s13193-022-01612-9. Epub 2022 Aug 4. PMID: 37359927; PMCID: PMC10284789.	More comprehensive overview available (Rassy, 2020)
Green AC. Cancer of unknown primary: does the key lie in molecular diagnostics? Cytopathology. 2015 Feb;26(1):61-3. doi: 10.1111/cyt.12235. PMID: 25683360.	More recent review available (Rassy, 2020)
Batistatou, A. and Pentheroudakis, G. and Pavlidis, N. Cancer of unknown primary site: The pathologist's point of view. Journal of OncoPathology. 2013. 1(1):47-54.	More recent review available (Rassy, 2020)
Stevenson M, Potti A. A pathway-based approach to identify molecular biomarkers in cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Jul;19 Suppl 3:S620-4. doi: 10.1245/s10434-011-1855-4. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22048630.	More recent review available (Rassy, 2020)
Rassy E, Pavlidis N. The diagnostic challenges of patients with carcinoma of unknown primary. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Sep;20(9):775-783. doi: 10.1080/14737140.2020.1807948. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32779501.	More comprehensive overview available (Rassy, 2020)
Natoli C, Ramazzotti V, Nappi O, Giacomini P, Palmeri S, Salvatore M, Landriscina M, Zilli M, Natali PG, Tinari N, Iacobelli S. Unknown primary tumors. Biochim Biophys Acta. 2011 Aug;1816(1):13-24. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.02.002. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21371531.	More recent review available (Rassy, 2020)

Takei H, Monzon FA. Gene-expression assays and personalized cancer care: tissue-of-origin test for cancer of unknown primary origin. <i>Per Med.</i> 2011 Jul;8(4):429-436. doi: 10.2217/pme.11.37. PMID: 29783334.	More recent review available (Rassy, 2020)
Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. <i>Lancet.</i> 2012 Apr 14;379(9824):1428-35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22414598.	More recent review available (Rassy, 2020)
Original studies	
Vikeså J, Møller AK, Kaczkowski B, Borup R, Winther O, Henao R, Krogh A, Perell K, Jensen F, Daugaard G, Nielsen FC. Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. <i>BMC Cancer.</i> 2015 Mar 19;15:151. doi: 10.1186/s12885-015-1128-x. PMID: 25885340; PMCID: PMC4404593.	Wrong outcome (comparison with metastases of known origin)
Saeed OAM, Armutlu A, Cheng L, Longe HO, Saxena R. Tumor Genomic Profiling to Determine Tissue Origin of Cancers of Unknown Primary: A Single Institute Experience With its Utility and Impact on Patient Management. <i>Appl Immunohistochem Mol Morphol.</i> 2022 Oct 1;30(9):592-599. doi: 10.1097/PAI.0000000000001057. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36083154.	Intervention not clearly described
Kim M, Jeong JY, Park NJ, Park JY. Clinical Utility of Next-generation Sequencing in Real-world Cases: A Single-institution Study of Nine Cases. <i>In Vivo.</i> 2022 May-	Population not clearly described

Jun;36(3):1397-1407. doi: 10.21873/invivo.12844. PMID: 35478134; PMCID: PMC9087115.	
Kang, S., Jeong, J.H., Yoon, S. et al. Real-world data analysis of patients with cancer of unknown primary. <i>Sci Rep</i> 11, 23074 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-02543-1	No relevant outcomes, focus on treatment
Lawrence L, Kunder CA, Fung E, Stehr H, Zehnder J. Performance Characteristics of Mutational Signature Analysis in Targeted Panel Sequencing. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 2021 Nov 1;145(11):1424-1431. doi: 10.5858/arpa.2020-0536-OA. PMID: 33571361.	Wrong intervention (no real CUP classifier)
Bochtler T, Wohlfromm T, Hielscher T, Stichel D, Pouyiourou M, Kraft B, Neumann O, Endris V, von Deimling A, Stenzinger A, Krämer A. Prognostic impact of copy number alterations and tumor mutational burden in carcinoma of unknown primary. <i>Genes Chromosomes Cancer.</i> 2022 Sep;61(9):551-560. doi: 10.1002/gcc.23047. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35430765.	No relevant outcomes, focus on treatment
Bochtler T, Endris V, Leichsenring J, Reiling A, Neumann O, Volckmar AL, Kirchner M, Allgäuer M, Schirmacher P, Krämer A, Stenzinger A. Comparative genetic profiling aids diagnosis and clinical decision making in challenging cases of CUP syndrome. <i>Int J Cancer.</i> 2019 Dec 1;145(11):2963-2973. doi: 10.1002/ijc.32316. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30963573.	No relevant outcomes. Focus on CUP patients with documented prior malignancies.

<p>Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. <i>Eur J Cancer</i>. 2018 May;94:179-186. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.021. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29571084.</p>	<p>No relevant outcomes, focus on treatment</p>
<p>Bae JM, Ahn JY, Lee H, Jang H, Han H, Jeong J, Cho NY, Kim K, Kang GH. Identification of tissue of origin in cancer of unknown primary using a targeted bisulfite sequencing panel. <i>Epigenomics</i>. 2022 May;14(10):615-628. doi: 10.2217/epi-2021-0477. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35473295.</p>	<p>Wrong population (no CUP cohort, only tumours with known origin)</p>
<p>Stella GM, Benvenuti S, Gramaglia D, Scarpa A, Tomezzoli A, Cassoni P, Senetta R, Venesio T, Pozzi E, Bardelli A, Comoglio PM. MET mutations in cancers of unknown primary origin (CUPs). <i>Hum Mutat</i>. 2011 Jan;32(1):44-50. doi: 10.1002/humu.21374. Epub 2010 Nov 9. PMID: 20949619.</p>	<p>Wrong intervention (no CUP classifier, only MET mutations)</p>
<p>Grenert JP, Smith A, Ruan W, Pillai R, Wu AH. Gene expression profiling from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue for tumor diagnosis. <i>Clin Chim Acta</i>. 2011 Jul 15;412(15-16):1462-4. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.001. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21497155.</p>	<p>Wrong population (no CUP cohort, only tumours with known origin)</p>
<p>Azueta A, Maiques O, Velasco A, Santacana M, Pallares J, Novell A, Llombart-Cussac A, Gonzalez-Tallada X, Mozos</p>	<p>Wrong population (limited to 7 gynecological tumours, no IHC performed yet)</p>

<p>A, Prat J, Pillai R, Mata M, Matias-Guiu X. Gene expression microarray-based assay to determine tumor site of origin in a series of metastatic tumors to the ovary and peritoneal carcinomatosis of suspected gynecologic origin. <i>Hum Pathol.</i> 2013 Jan;44(1):20-8. doi: 10.1016/j.humpath.2012.04.018. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22939961.</p>	
<p>Dumur CI, Fuller CE, Blevins TL, Schaum JC, Wilkinson DS, Garrett CT, Powers CN. Clinical verification of the performance of the pathwork tissue of origin test: utility and limitations. <i>Am J Clin Pathol.</i> 2011 Dec;136(6):924-33. doi: 10.1309/AJCPDQPFO73SSNFR. PMID: 22095379.</p>	<p>Wrong study design (only 7 patients with CUP)</p>
<p>Laprovitera N, Riefolo M, Porcellini E, Durante G, Garajova I, Vasuri F, Aigelsreiter A, Dandachi N, Benvenuto G, Agostinis F, Sabbioni S, Berindan Neagoe I, Romualdi C, Ardizzoni A, Trerè D, Pichler M, D'Errico A, Ferracin M. MicroRNA expression profiling with a droplet digital PCR assay enables molecular diagnosis and prognosis of cancers of unknown primary. <i>Mol Oncol.</i> 2021 Oct;15(10):2732-2751. doi: 10.1002/1878-0261.13026. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34075699; PMCID: PMC8486570.</p>	<p>Population not clearly described</p>
<p>Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, Zepeniuk M, Klinke E, Edmonston TB, Werner M, Lass U, Barshack I, Feinmesser M, Huszar M, Fogt F, Ashkenazi K, Sanden M, Goren E, Dromi N, Zion O, Burnstein I, Chajut A, Spector Y, Aharonov R. A second-generation microRNA-based assay</p>	<p>Population not clearly described</p>

for diagnosing tumor tissue origin. <i>Oncologist</i> . 2012;17(6):801-12. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0466. Epub 2012 May 22. PMID: 22618571; PMCID: PMC3380879.	
Ferracin M, Pedriali M, Veronese A, Zagatti B, Gafà R, Magri E, Lunardi M, Munerato G, Querzoli G, Maestri I, Ulazzi L, Nenci I, Croce CM, Lanza G, Querzoli P, Negrini M. MicroRNA profiling for the identification of cancers with unknown primary tissue-of-origin. <i>J Pathol</i> . 2011 Sep;225(1):43-53. doi: 10.1002/path.2915. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630269; PMCID: PMC4325368.	Population not clearly described
Mueller WC, Spector Y, Edmonston TB, St Cyr B, Jaeger D, Lass U, Aharonov R, Rosenwald S, Chajut A. Accurate classification of metastatic brain tumors using a novel microRNA-based test. <i>Oncologist</i> . 2011;16(2):165-74. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0305. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21273512; PMCID: PMC3228095.	Population not clearly described
Chen K, Zhang F, Yu X, Huang Z, Gong L, Xu Y, Li H, Yu S, Fan Y. A molecular approach integrating genomic and DNA methylation profiling for tissue of origin identification in lung-specific cancer of unknown primary. <i>J Transl Med</i> . 2022 Apr 5;20(1):158. doi: 10.1186/s12967-022-03362-2. PMID: 35382836; PMCID: PMC8981640.	Wrong population (lung-specific CUP) and wrong study design (n=16)
Fusco MJ, Knepper TC, Balliu J, Del Cueto A, Laborde JM, Hooda SM, Brohl AS, Bui MM, Hicks JK. Evaluation of Targeted Next-Generation Sequencing for the	Population not clearly described

Management of Patients Diagnosed with a Cancer of Unknown Primary. <i>Oncologist</i> . 2022 Feb 3;27(1):e9-e17. doi: 10.1093/oncolo/oyab014. PMID: 35305098; PMCID: PMC8842368.	
Abraham J, Heimberger AB, Marshall J, Heath E, Drabick J, Helmstetter A, Xiu J, Magee D, Stafford P, Nabhan C, Antani S, Johnston C, Oberley M, Korn WM, Spetzler D. Machine learning analysis using 77,044 genomic and transcriptomic profiles to accurately predict tumor type. <i>Transl Oncol</i> . 2021 Mar;14(3):101016. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101016. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465745; PMCID: PMC7815805.	Population not clearly described
Cobain EF, Wu YM, Vats P, Chugh R, Worden F, Smith DC, Schuetze SM, Zalupski MM, Sahai V, Alva A, Schott AF, Caram MEV, Hayes DF, Stoffel EM, Jacobs MF, Kumar-Sinha C, Cao X, Wang R, Lucas D, Ning Y, Rabban E, Bell J, Camelo-Piragua S, Udager AM, Cieslik M, Lonigro RJ, Kunju LP, Robinson DR, Talpaz M, Chinnaiyan AM. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. <i>JAMA Oncol</i> . 2021 Apr 1;7(4):525-533. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7987. PMID: 33630025; PMCID: PMC7907987.	Population not clearly described
Posner A, Prall OWJ, Sivakumaran T, Etemadamoghadam D, Thio N, Pattison A, Balachander S, Fisher K, Webb S, Wood C, DeFazio A, Wilcken N, Gao B, Karapetis CS, Singh M, Collins IM, Richardson G, Steer C, Warren M, Karanth N, Wright G, Williams S, George J, Hicks RJ,	Duplicate, pre-print of Posner (2023)

<p>Boussioutas A, Gill AJ, Solomon BJ, Xu H, Fellowes A, Fox SB, Schofield P, Bowtell D, Mileshkin L, Tothill RW. DNA sequencing and gene-expression profiling assists in making a tissue of origin diagnosis in cancer of unknown primary. Preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2022.06.24.22276729</p>	
<p>Tothill RW, Shi F, Paiman L, Bedo J, Kowalczyk A, Mileshkin L, Buela E, Klupacs R, Bowtell D, Byron K. Development and validation of a gene expression tumour classifier for cancer of unknown primary. <i>Pathology</i>. 2015 Jan;47(1):7-12. doi: 10.1097/PAT.000000000000194. PMID: 25485653.</p>	<p>Population not clearly described</p>
<p>Moiso E, Farahani A, Marble HD, Hendricks A, Mildrum S, Levine S, Lennerz JK, Garg S. Developmental Deconvolution for Classification of Cancer Origin. <i>Cancer Discov</i>. 2022 Nov 2;12(11):2566-2585. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1443. PMID: 36041084; PMCID: PMC9627133.</p>	<p>Wrong population</p>
<p>Tessier-Cloutier B, Grewal JK, Jones MR, Pleasance E, Shen Y, Cai E, Dunham C, Hoang L, Horst B, Huntsman DG, Ionescu D, Karnezis AN, Lee AF, Lee CH, Lee TH, Twa DD, Mungall AJ, Mungall K, Naso JR, Ng T, Schaeffer DF, Sheffield BS, Skinnider B, Smith T, Williamson L, Zhong E, Regier DA, Laskin J, Marra MA, Gilks CB, Jones SJ, Yip S. The impact of whole genome and transcriptome analysis (WGTA) on predictive biomarker discovery and diagnostic accuracy of advanced malignancies. <i>J Pathol Clin Res</i>. 2022 Jul;8(4):395-407. doi: 10.1002/cjp2.265. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35257510; PMCID: PMC9161328.</p>	<p>Wrong population</p>

<p>Tohill RW, Li J, Mileskin L, Doig K, Sigankis T, Cowin P, Fellowes A, Semple T, Fox S, Byron K, Kowalczyk A, Thomas D, Schofield P, Bowtell DD. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. <i>J Pathol.</i> 2013 Dec;231(4):413-23. doi: 10.1002/path.4251. PMID: 24037760.</p>	<p>Wrong population (purposive selection of a spectrum of common CUP clinical presentations), small sample (n=16)</p>
<p>Laouri M, Halks-Miller M, Henner WD, Nystrom JS. Potential clinical utility of gene-expression profiling in identifying tumors of uncertain origin. <i>Per Med.</i> 2011 Nov;8(6):615-622. doi: 10.2217/pme.11.65. PMID: 29776206.</p>	<p>Population not clearly described</p>
<p>Zhang Y, Xia L, Ma D, Wu J, Xu X, Xu Y. 90-Gene Expression Profiling for Tissue Origin Diagnosis of Cancer of Unknown Primary. <i>Front Oncol.</i> 2021 Oct 7;11:722808. doi: 10.3389/fonc.2021.722808. PMID: 34692498; PMCID: PMC8529103.</p>	<p>Population not clearly described</p>
<p>Chauhan A, Farooqui Z, Silva SR, Murray A, Hodges KB, Yu Q, Myint ZW, Raajeseekar AK, Weiss H, Arnold S, Evers BM, Anthony L. Integrating a 92-Gene Expression Analysis for the Management of Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2019 Jan 25;20(1):113-116. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.113. PMID: 30678389; PMCID: PMC6485590.</p>	<p>Population not clearly described, only neuroendocrine tumors of unknown primary</p>

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Primaire Tumor Onbekend	
Uitgangsvraag: UV6 Pathologie – moleculaire diagnostiek voor identificatie primaire origine	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 9-1-12023
Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: Primaire tumor onbekend EN moleculaire diagnostiek Van de zeven sleutelartikelen wordt 1 publicatie niet gevonden omdat het een conference paper betreft. Schipper LJSP, et al. 1133P Whole genome sequencing can classify diagnostically challenging tumors ESMO congress 2021 abstract book. Ann Oncol 2021; 32: S924–S925. (conference paper) Het artikel van Schipper is inmiddels gepubliceerd en wordt gevonden. Complete genomic characterization in patients with cancer of unknown primary origin in routine diagnostics Schipper L.J.; Samsom K.G.; Snaebjornsson P.; Battaglia T.; Bosch L.J.W.; Lalezari F.; Priestley P.; Shale C.; van den Broek A.J.; Jacobs N.; Roepman P.; van der Hoeven J.J.M.; Steeghs N.; Vollebergh M.A.; Marchetti S.; Cuppen E.; Meijer G.A.; Voest E.E.; Monkhorst K. ESMO open (2022) 7:6 (100611). Date of Publication: 1 Dec 2022	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 9-1-2023 systematisch gezocht naar studies over de moleculaire diagnostiek voor de identificatie primaire origine. De literatuurzoekactie leverde 636 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	20	11	25
RCTs	79	26	83
Observationele studies	240	127	271
Overig	228	247	257
Totaal			636

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#28	#12 AND #28 Artikel Schipper gevonden	1
#27	'complete genomic characterization in patients with cancer of unknown primary origin in routine diagnostics'	1
#26	schipper AND whole AND genome AND sequencing	20
#25	#12 NOT #21 NOT #20 NOT #19 Overige	228
#24	#19 OR #20 OR #21	339
#23	#21 NOT #20 NOT #19 OBS	240
#22	#20 NOT #19RCT	79
#21	#12 AND (#17 OR #18)	302
#20	#12 AND #16	79
#19	#12 AND #15 SR	20
#18	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR 'longitudinal*':ti,ab,kw OR 'prospective*':ti,ab,kw OR 'retrospective*':ti,ab,kw OR 'observational*':ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR 'cross-sectional*':ti,ab,kw OR 'multicent*':ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR 'consecutive*':ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13679059
#17	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR	6767914

	studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#16	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#15	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#14	#8 NOT #12	1
#13	#8 AND #12	6
#12	#11 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	567
#11	#9 AND #10	1053
#10	'rna sequencing'/exp OR 'molecular diagnostics'/exp/mj OR 'molecular diagnosis'/exp/mj OR 'gene expression profiling'/exp OR 'whole genome sequencing'/exp OR 'high throughput sequencing'/de OR 'wes analys*':ti,ab,kw OR (((exom* OR genome* OR 'high throughput' OR 'next generation') NEAR/2 (sequenc* OR profil* OR landscape*)):ti,ab,kw) OR 'wgs analys*':ti,ab,kw OR 'comprehensive genomic profiling'/exp OR (((expres* OR product* OR set) NEAR/3 gene* NEAR/3 (analys* OR profile* OR kit OR test OR testing OR tests)):ti,ab,kw) OR 'mutational profil*':ti,ab,kw OR 'rna seq*':ti,ab,kw OR rnaseq*:ti,ab,kw OR (((methylation OR epigen*) NEAR/3 profil*):ti,ab,kw) OR tso500:ti,ab,kw OR 'tso 500':ti,ab,kw OR ((molecular NEAR/2 (diagnos* OR genetic*)):ti,ab,kw) OR 'somatic mutation':ti,ab,kw	721096
#9	(((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28709

#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 sleutelartikelen	7
#7	mining AND mutation AND contexts AND across AND the AND cancer AND genome AND to AND map AND tumor AND site AND of AND origin	1
#6	evaluating AND dna AND methylation, AND gene AND expression, AND somatic AND mutation, AND their AND combinations AND in AND inferring AND tumor AND 'tissue of origin'	1
#5	molecular AND gene AND expression AND profiling AND to AND predict AND tissue AND origin AND direct AND 'site specific' AND therapy AND in AND patients AND with AND carcinoma AND unknown AND primary AND site AND a AND prospective AND trial AND of AND the AND sarah AND cannon AND research AND institute AND hainsworth NOT scri	1
#4	tumortracer AND method AND to AND identify AND tissue AND origin AND from AND the AND somatic AND mutations AND of AND a AND tumor AND specimen	1
#3	a AND tool AND for AND inferring AND cancer AND tissue AND of AND origin AND molecular AND subtype AND using AND rna AND 'gene expression' AND data AND artificial AND intelligence	1
#2	whole AND genome AND sequencing AND can AND classify AND diagnostically AND challenging AND tumors AND schipper	1
#1	machine AND 'learning based' AND tissue AND origin AND classification AND for AND cancer AND of AND unknown AND primary AND diagnostics AND using AND 'genome wide' AND mutation AND features NOT schipper	1

Ovid/Medline

5

#	Searches	Results
15	5 not 12 not 11 not 10 Overige	247
14	12 not 11 not 10 OBS	127
13	11 not 10 RCT	26
12	5 and (8 or 9)	143
11	5 and 7	27
10	5 and 6 SR	11
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or	5324402

	masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4330206
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1574889
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or (((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or	639972

	database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	411
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	435
3	1 and 2	548
2	High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or Sequence Analysis, RNA/ or Pathology, Molecular/ or exp Gene Expression Profiling/ or exp Whole Genome Sequencing/ or wes analys*.ti,ab,kf. or ((exom* or genome* or high throughput or next generation) adj2 (sequenc* or profil* or landscape*).ti,ab,kf. or wgs analys*.ti,ab,kf. or ((expres* or product* or set) adj3 gene* adj3 (analys* or profile* or kit or test or testing or tests)).ti,ab,kf. or mutational profil*.ti,ab,kf. or rna seq*.ti,ab,kf. or rnaseq*.ti,ab,kf. or ((methylation or epigen*) adj3 profil*).ti,ab,kf. or tso500.ti,ab,kf. or tso 500.ti,ab,kf. or (molecular adj2 (diagnos* or genetic*).ti,ab,kf. or somatic mutation.ti,ab,kf.	551643
1	(((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	19443

5

Module 2.5 Biomarkers voor doelgerichte behandeling en immuuntherapie

Uitgangsvragen

5

1. Waaruit bestaat en wat is de plaats van immunohistochemisch onderzoek voor doelgerichte behandeling en immuuntherapie bij patiënten met voorlopige PTO?
2. Waaruit bestaat en wat is de plaats van moleculaire diagnostiek voor doelgerichte behandeling en immuuntherapie bij patiënten met voorlopige PTO?

10

Inleiding

Op dit moment wordt niet voor alle PTO patiënten uitgebreide immunohistochemische en moleculaire analyses verricht voor doelgerichte behandeling. De praktijkvariatie is vrij groot: soms worden nauwelijks analyses ingezet voor doelgerichte therapie, terwijl voor andere patiënten grote Next Generation Sequencing (NGS) panels of zelfs Whole Genome Sequencing (WGS) wordt ingezet, vaak in combinatie met enkele immunohistochemische bepalingen. Er is behoefte aan meer duidelijkheid over wanneer welke immunohistochemische en moleculaire testen het beste kunnen worden ingezet met betrekking tot het identificeren van markers voor doelgerichte behandeling.

20

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

Question 1: immunohistochemical analysis

25

What is the diagnostic yield, in terms of finding a target for treatment, of immunohistochemical analysis (MMR, NTRK, HER2) compared with no immunohistochemical analysis in patients with provisional or confirmed cancer of unknown primary?

30

- P: patients with provisional/confirmed cancer of unknown primary
I: MMR, NTRK, HER2 immunohistochemical analysis
C: no immunohistochemical analysis
O: % of patients for whom a treatment target is identified

Question 2: comprehensive genomic profiling

35

What is the diagnostic yield, in terms of findings a target for treatment, of comprehensive genomic profiling compared with less comprehensive genomic profiling or no genomic profiling?

40

- P: patients with provisional/confirmed cancer of unknown primary
I: comprehensive genomic profiling (including but not restricted to mutations, CNVs, translocations, MSI status and TMB): WGS of TSO500 + Archer or other comprehensive DNA/RNA gene panels
C1: comprehensive analyses as described under 'I' versus less comprehensive analyses: no molecular analyses or a small NGS panel
45 C2: comparison of different types of comprehensive genomic profiling (e.g. WGS versus TSO500 + Archer)
O: % of patients for whom a treatment target is identified

50

Relevant outcome measures

The guideline development group considered identification of targets for treatment as a critical outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the

outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group defined no minimal cut-of as clinically (patient) important difference since finding a treatment target is of such importance for this patient group in whom promising treatment options are missing.

5

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1 February 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1180 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) full text publication in English or Dutch, published between 2018-

10

2023; (2) population and intervention according to PICO 1 and/or 2. 26 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 15 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 11 studies were included. For question 1, about the diagnostic yield of immunohistochemical analysis, one relevant study (Mauri, 2018) was included. For question 2, about the diagnostic yield of comprehensive genomic profiling, a systematic review by Lombardo (2020) was found, as well as nine original studies that were published after the search by Lombardo (2020).

15

Results

20

Eleven studies were included in the analysis of the literature. For question 1, the study of Mauri (2018) was summarized. For question 2, the review of Lombardo (2020) was included as well as nine original studies published after the search by Lombardo). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

25

Summary of literature

30 1. Immunohistochemistry (IHC)

International guidelines

The NCCN Guideline 'Occult primary' (2021) describes microsatellite instability (MSI) /mismatch repair (MMR) testing to be indicated for patients with CUP, although the incidence of this feature within this patient group is low (1.8%). Both immunohistochemistry or polymerase chain reaction (PCR) can be used to determine this feature. TRK protein testing by immunohistochemistry is stated to be performed by per physician's choice. Furthermore, the NCCN guideline reports that IHC analyses (such as RAS, HER2 and ALK) can be used to test for tumor biomarkers that might inform treatment decisions.

40

The ESMO guideline 'Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up' (2023) states that determination of MSI and PD-L1 is generally recommended when immune checkpoint inhibition (ICI) is being considered. Especially, since MSI is considered to be a predictive marker for response to ICI in a tissue-agnostic manner.

45

Similarly, NTRK-inhibitors have tumor-agnostic approval and therefore testing the presence of NTRK-fusion (most of the time starting with IHC) is recommended. Additional genetic alterations (potentially found by IHC) that are targeted by compounds licensed in non-CUP entities are described to be an option for patients with CUP harboring these alterations. However, the guideline does not state if or which alterations should be tested.

50

Description of studies

- 5 Mauri (2018) performed a cohort study of Tropomyosin-related kinase A (TRKA) expression, encoded by the NTRK1 gene in various solid tumours. This study was performed at a single cancer center in Italy, within the context of a phase I clinical trial (the AKA-001 trial) evaluating entrectinib. Patients were eligible for this trial if they had: (1) a histologically or cytologically confirmed diagnosis of relapsed or refractory advanced/metastatic solid tumour
- 10 for which no alternative effective standard therapy was available or for which standard therapy was considered unsuitable or intolerable; (2) a performance status ≤ 2 ; (3) a life expectancy of ≥ 3 months; and (4) adequate organ function. The cohort included a total of 1043 samples, of which 49 samples were from patients with a cancer of unknown primary. No definition of 'cancer of unknown primary' was provided.
- 15 FFPE samples were tested for TRKA expression using IHC staining. Samples showing weak, moderate or strong IHC staining in at least 10% of cells were analysed by fluorescence in situ hybridization to assess whether NTRK1 gene alterations were present.

Results

- 20 In the study by Mauri (2018), out of 49 samples of CUP patients analysed, 1 sample (6%) was characterized by TRKA IHC expression. One sample (2%) displayed NTRK1 copy number gain (3 to 9 copies).

Level of evidence of the literature

- 25 The study by Mauri (2018) does not meet the criteria for a GRADE assessment.

Conclusions

	<p>There are indications from one small study, not specifically focused on patients with cancer of unknown primary, that immunohistochemical analysis (NTRK) can identify targets for treatment in a small percentage of patients with provisional cancer of unknown primary where the initial diagnostic work up has not led to the identification of the primary tumor.</p> <p><i>Source: Mauri (2018)</i></p>
--	---

30

2. Comprehensive genomic profiling

International guidelines

5 The NCCN Guideline (2021) states that TMB should be determined by a validated and/or FDA approved assay and labels this as a category 2B recommendation. The guideline considers next generation sequencing (NGS) after an initial determination of histology if it would guide therapeutic decision-making.

10 The ESMO guideline (2023) states that determination of tumor mutational burden (TMB) is generally recommended, as the presence of high TMB is considered to be predictive for response to ICI in a tissue-agnostic manner. Likewise, BRAF V600E and the RET proto-oncogene are mentioned as cancer type-agnostic targets. However, the guideline does not mention testing these features as mandatory.
15 Similarly, NTRK-inhibitors have tumor-agnostic approval and therefore testing the presence of NTRK-fusion is recommended.

As mentioned above, identifying additional genetic alterations could lead to compounds targeting these alterations. However, the guideline does not state if or which alterations should be tested.

20 The more general ESMO guideline on NGS for metastatic cancer (Mosele 2020) states that while there is no level I evidence multigene sequencing ('large gene panels') could be used in patients with CUP.

Description

25

Lombardo (2020) performed a systematic review of patients with CUP who underwent next generation sequencing (NGS) to evaluate the frequency and type of genomic alterations for which targeted treatment is available. A systematic search was performed in June 2019 in PubMed, the ASCO meeting library and clinicaltrials.gov. English-language publications were eligible if they described a study performed in patients with cancer of unknown primary who underwent NGS. The review also included case reports and abstracts about patients with cancer of unknown primary treated with targeted treatment based on the results of NGS, but these studies are beyond the scope of this literature analysis. Eleven publications (9 full-text publications and two abstracts) were related to genomic alterations. The number of patients included in these studies ranged between 16 and 1806, for a total of 3161 patients. The number of genes included in the panel ranged between 47 genes and 701 genes.

40 **Yang (2022)** performed a retrospective study of 35 patients with cancer of unknown primary from multiple hospitals across China. CUP was defined as follows: 'a histologically proven metastatic malignant tumour whose primary site cannot be identified during pretreatment evaluation. Patient follow-up has also been performed to confirm that the primary tumours remained unknown until the time of this study'. It is not clear from this definition which initial diagnostic tests were performed. Next generation sequencing was performed with a target gene panel of 416 genes on peripheral blood, FFPE tumour tissue or fresh tumour tissues.

50 **Kang (2021)** performed a retrospective study to assess the efficacy of NGS and targeted therapy in 218 patients with CUP from the Asan Medical Center in Seoul, South Korea. These patients had undergone medical history taking, physical examination, baseline blood and biochemistry analyses, imaging studies including chest and abdomen-pelvis computed tomography (CT), and biopsy. Furthermore, 206 patients (94%) had also undergone (PET)/CT

as part of the diagnostic work-up. Out of 218 patients, 22 (10%) underwent NGS. Tissues used for NGS includes lymph nodes (59%), bone (18%), and lung (9%). The results reported included level 1, 2,3 and 4 alterations (level of clinical actionability according to OncoKB) and the number of patients that received targeted therapy based on the NGS results.

5

Hayashi (2020) performed a multicentre phase II trial including 111 patients with cancer of unknown primary from multiple hospitals in Japan. CUP was defined as ‘histologically confirmed metastatic cancer for which identification of the primary site is not possible after an appropriate diagnostic approach’, after a standard evaluation (medical history, physical examination, blood cell counts, chemistry profile, chest-abdomen-pelvis computed tomography scans, positron emission tomography scan, and directed assessment of all symptomatic areas. Next generation sequencing (NGS) was performed using FFPE tumour tissue and included analysis of 257 genes.

10

Bochtler (2020) performed a cohort (partly prospective, partly retrospective) study of 252 patients with cancer of unknown primary in Germany. CUP was defined according to the ESMO guideline. Targeted next-generation sequencing was performed using FFPE. 104 genes were included in the analysis. Outcomes included genetic alterations and oncogenic activations.

15

Bochtler (2022) performed a prospective cohort study of 74 patients with CUP in Heidelberg, Germany. The diagnosis of CUP was made according to the European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines. Chromosomal aberrations and chromothripsis were detected by methylation-based copy number variation (CNV) analysis, whereas TMB and MSI were calculated based on large next-generation sequencing (NGS) panels. OS and DFS rates were assessed.

20

Posner (2023) performed a prospective comparative study of the diagnostic utility of RNA and DNA tests in 183 patients with cancer of unknown primary in Australia. Patients were eligible if: (1) they presented with carcinoma of no confirmed primary site and had undergone a preliminary diagnostic workup including, but not limited to, a detailed clinical assessment, a CT scan of the chest, abdomen and pelvis, pathological review of tumour tissue, and other gender-appropriate diagnostic tests; and (2) they had not started treatment yet or had started treatment within six months before recruitment. Patients were excluded if they were under 18 years of age or had an ECOG performance status ≥ 3 . The DNA test involved a comprehensive DNA panel sequencing of 386 cancer-related genes. DNA sequencing was performed on matched blood and tumour DNA.

25

Möhrmann (2022) performed a cohort study of 70 patients with cancer of unknown primary characterized by comprehensive molecular profiling in Germany. Most (61/70; 87%) patients met the criteria defined by the ESMO clinical practice guideline for CUP. To determine the molecular landscape whole exome sequencing or whole genome sequencing was performed for all patients and RNA analysis in 79% of the patients

30

Es (2021) performed a retrospective study using the AACR Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange (GENIE) database including 1709 CUP samples to identify druggable targets by genomic mutation and copy number alteration analysis.

35

40

Results

In the review by **Lombardo (2020)**, the mean number of patients with a potentially targetable genomic alteration was 43.7%. The most frequent targetable alterations included TP53 (mean 42%; matched drug APR-246), KRAS (19%; matched drugs MEK-i, KRAS G12C), CDKN2A (9%; CDK4/6-i (e.g., abemaciclib), and PIK3CA (9%; matched drugs alpelisib, AKT-i, mTOR-i).

5

In the retrospective study by **Yang (2022)**, 37 patients were enrolled and two patients were excluded because of lack of evaluable tumour tissue and plasma, and due to use of a different sequencing panel. Targetable mutations (according to the OncoKB database) were found in 8 out of 35 patients (23%) and included KRAS G12C (n=3; 9%), PIK3CA E545K (n=2; 6%), PIK3CA E542K (n=1; 3%), BRAF V600L (n=1; 3%), EML4-ALK (n=1; 3%), and ALK L1196M (n=1; 3%). The median tumor mutational burden (TMB) was 12.5 mutations/Mb. For all 26 patients, microsatellite instability (MSI) analysis showed that all tissue specimens were microsatellite stable.

10

In the retrospective study by **Kang (2021)**, 10 out of 22 patients showed level 1, 2 or 3 alterations, which is the level of clinical actionability according to OncoKB (table 2). Targeted therapy was offered to two out of 22 patients (9%) who underwent NGS. This included one patient with an NTRK fusion who received entrectinib and one patient who had an AKT2 activating mutation and received ipatasertib.

20

In the nonrandomized phase II study by **Hayashi (2020)**, of the 111 enrolled patients, fourteen patients (12.6%) did not receive the trial therapy, therefore the efficacy analysis was performed for 97 patients. Genetic alterations were evaluated by targeted sequencing in all 97 patients in the efficacy analysis. The most common genetic alterations were in TP53 (45 [46.4%]), KRAS (19 [19.6%]), and CDKN2A (18 [18.6%]). Several genetic driver mutations with implications for treatment selection were also detected, including those affecting EGFR and KRAS.

25

In the cohort study by **Bochtler (2020)** 28/198 (14.1%) patients displayed at least one targetable mutation, including BRAF (n = 7), BRCA1/2 (n = 7), ATM (n = 7), IDH1 (n = 2) and PALB2 (n = 1), ALK-, RET and NUTM1 translocations (n = 1 each) as well as MET amplification (n = 1).

30

In the prospective cohort study by **Bochtler (2022)**, 11/74 (14.9%) patients were found to fall into the TMB-high category (≥ 12 mutations/Mb). Two CUP tumors were found to be MSI (2/74)..

35

In the study by **Posner (2023)**, the median tumour mutation burden (TMB) was 4.4 mutations/Mb (range 0.5-149 mutations/Mb). The most frequently mutated genes were TP53 (55%), LRP1B (20%), PIK3CA (17%), KMT2D (15%), KRAS (12%), ARID1A (11%), and SMARCA4 (11%). Out of 215 patients, 86 patients with cancer of unknown primary (40%) had actionable mutations, as defined by the CUPISCO trial criteria.

40

In the study by **Möhrmann (2022)**, 3 out of 70 samples showed a high TMB (≥ 10 mutations per megabase), all samples that could be tested for microsatellite instability were microsatellite stable. With RNA sequencing in 17 patients relevant fusions were found: FGFR2 (6 cases), EML4-ALK (3 cases), BRAF (3 cases) and EWSR1-WT1 (2 cases). Genomics-guided treatment could be provided in 20 out of 70 patients (29%).

45

Es (2021) reported that in 1709 CUP samples, 52 significant mutated genes were identified, of which 13 (25%) were potentially targetable with approved drugs or drugs evaluated in clinical trials..

50

Level of evidence

Non of above-mentioned studies meet the GRADE criteria.

5

Conclusions

	<p>There are indications that comprehensive genomic profiling (of which next generation sequencing was most often used) can identify molecular aberrations that are potential targets for treatment in almost 23-50% of patients with provisional cancer of unknown primary where the initial diagnostic work up has not led to the identification of the primary tumor. Furthermore, 0-2% had a microsatellite instable tumor and 4-14% of the tested patients with CUP had a high tumor mutational burden.</p> <p><i>Source: Lombardo (2020), Yang (2022), Kang (2021), Hayashi (2020), Bochtler (2020), Bochtler (2022), Mohrmann (2022)</i></p>
--	--

	Study reference	Study characteristics (Aim, design, country)	Definition of CUP used	Type of analysis Number of genes	Type of material	Number of CUP patients		Outcomes	Comments
						Total	Number with reportable results (%)		
Next generation sequencing									
1	Review Lombardo (2020) including 11 original studies: 1. Tohill (2013) 2. Gatalica (2014) 3. Ross (2015) 4. Löffler (2016) 5. Kato (2017) 6. Subbiah (2017) 7. Varghese (2017) 8. Clynick (2018) 9. Gatalica (2018) 10. Varghese (2015) 11. Chandler (2016)	To systematically review the genomic alterations that could be targeted with approved/off-label/in clinical trials drugs in patients with cancer of unknown primary. Systematic review (search performed in June 2019) Italy	No definition provided	Next generation sequencing (NGS) Number of genes ranged between 47 and 701	Not reported in review, apart from one study that used circulating tumor DNA (ctDNA)	3130 (range 16-1806)	Not reported in review	A targetable alteration was identified in a mean of 47.3% of patients with cancer of unknown primary. The most frequent alterations included TP53 (41.9%), KRAS (18.8%), CDKN2A (8.8%) and PIK3CA (9.3%).	The search does not meet the criteria for a comprehensive and systematic search: only one database, and limited number of search terms. Relevant studies may have been missed. No assessment of scientific quality of included studies. <u>Authors' conclusions:</u> Results of this systematic review from nine published studies and two abstracts show 47.3% of patients with CUP present a potentially targetable alteration for which approved/off-label/in clinical trials drugs are available. The most frequent alterations were found in <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>PIK3CA</i> ; interestingly none of the patients had two identical molecular profiles underlying the assumption that CUPs are an individually heterogeneous molecular and clinical entity. NGS represents a chance, although not

									validated by clinical trials, to improve diagnosis and matched treatment of potential actionable molecular alterations.
2	Yang (2022)	To use targeted gene sequencing to provide more insights into treatment options for patients with cancer of unknown primary Retrospective multicenter study China	CUP was defined as follows: 'a histologically proven metastatic malignant tumour whose primary site cannot be identified during pretreatment evaluation. Patient follow-up has also been performed to confirm that the primary tumours remained unknown until the time of this study'. Note: It is not clear from this definition which initial diagnostic tests were performed.	Next generation sequencing (NGS) Target gene panel of 416 genes	Peripheral blood, FFPE tumour tissue or fresh tumour tissues	35	Results reported for 35 patients. Two patients were excluded due to the lack of evaluable tumor tissue and plasma or the difference in the targeted sequencing panel used.	<i>Targetable mutations</i> Targetable mutations (according to the OncoKB database) were found in 8 out of 35 patients (23%) and included: KRAS G12C (n=3; 9%) PIK3CA E545K (n=2; 6%) PIK3CA E542K (n=1; 3%) BRAF V600L (n=1; 3%) EML4-ALK (n=1; 3%) ALK L1196M (n=1; 3%) <i>Copy number variation (CNVs)</i> MYC amplification was the most frequently observed CNV (23%), while other frequently observed CNVs included CDKN2A deletion (15%) and ZNF217 amplification (15%). In one patient, a EML4-ALK fusion was identified. <i>Tumor mutational burden</i> For the 26 patients with tumor tissue available, the median tumor mutational burden	<u>Authors' conclusion:</u> The genomic landscape of Chinese CUP patients was similar to the Western population with high frequent alterations in TP53 and KRAS. Interestingly, the incidence of SMAD4 alteration (23% in tissue, 14% in plasma) was higher in the Chinese population compared to the Western cohort (6%) (8). The enrichment of TP53, RTK- RAS, and PI3K signaling pathways indicated the possibility of targeted therapies such as RTK and PI3K inhibitors in CUP patients. Further study is warranted to validate our observation and evaluate the efficiency of target therapy and immunotherapy in CUP cohort besides the standard chemotherapy.

								(TMB) was 12.5 mutations/Mb. <i>Microsatellite instability</i> For all 26 patients, microsatellite instability (MSI) analysis showed that all tissue specimens were microsatellite stable.	
3	Kang (2021)	To examine the clinical and molecular characteristics, treatment patterns, survival outcomes, and efficacy of NGS and targeted therapy in patients with CUP in a real-world setting Retrospective study South Korea	All patients had undergone medical history taking, physical examination, baseline blood and biochemistry analyses, imaging studies including chest and abdomen-pelvis computed tomography (CT), and biopsy. Additionally, 206/218 patients (94%) had undergone (PET)/CT.	Next generation sequencing (NGS) Approximately 300 cancer-related genes	Lymph nodes (59%) Bone (18%) Lung (9%)	218 out of which 22 (10%) underwent NGS	Level 1/2/3/4 alterations level of clinical actionability according to OncoKB 2/22 (9% patients received targeted therapy based on the NGS results (NTRK fusion – entrectinib and AKT2 gain mutation – ipatasertib)		
4	Hayashi (2020)	To assess the clinical use of site-specific treatment, including molecularly targeted therapy based on NGS results, for patients with CUP Phase II multi-centre non-randomized clinical trial Japan	Eligibility criteria included a diagnosis of unfavorable CUP after mandatory examinations, including pathological evaluation by immunohistochemistry, chest-abdomen-pelvis computed tomography scans, and a positron emission tomography scan.	Next generation sequencing (NGS) 257 genes	FFPE tumor tissue samples	111	111 (100%)	Out of 111 patients, 97 received site-specific therapy. Among these 97 patients, the most common genetic alterations were: TP53 (n=45; 46%), KRAS (n=19; 20%), CDKN2A (n=18; 19%) Several genetic driver mutations with implications for	<u>Authors' conclusion</u> This study's findings suggest that site-specific treatment, including molecularly targeted therapy based on profiling gene expression and gene alterations by NGS, can contribute to treating patients with the unfavorable subset of CUP.

								treatment were also detected, including those affecting EGFR and KRAS (geen verdere data gepresenteerd)	
4	Bochtler, 2020	To analyse the prognostic role of mutations and copy number variations (CNVs) detected in CUP specimens in the context of a comprehensive clinicopathological risk assessment and a meticulous collection of clinical follow-up data. Partly prospective, partly retrospective single center cohort study Germany	The diagnosis of CUP was revisited in each patient according to ESMO guideline	Targeted next generation sequencing (NGS) Number of genes? Verschillende panels gebruikt	FFPE tumor tissue samples	252, including 181 (72%) of patients with unfavorable CUP according to ESMO guidelines	Not reported?	Most frequent genetic alterations were mutations/deletions of: TP53 (n=125/252, 50%) CDKN2A (n=48/252, 19%) NOTCH1 (n=33/234, 14%) BAP1 (n=13/165, 8%) STK11 (n=20/252, 8%) SMAD4 (n=16/222, 7%) RB (n=16/252, 6%) PTEN (n=16/252, 6%) TSC2 (n=11/95, 6%) as well as oncogenic activation of: KRAS (n=59/252, 23%) FGFR4 (n=28/188, 15%) PIK3CA (n=27/252, 11%) MYC (n=15/188, 8%) TERT (n=12/177, 7%) AKT1 (n=14/234, 6%) CCND1 (n=11/188, 6%) ERBB2 (n=14/252, 6%)	<u>Authors conclusion</u> Besides the identification of drug targets, panel sequencing in CUP is prognostically relevant, with RAS activation and CDKN2A deletion emerging as novel independent risk factors in a comprehensive assessment with clinicopathological data.
5	Bochtler, 2022	To characterize the chromosomal aberration pattern in CUP depending on histological and clinical features and to assess its prognostic impact together with chromothripsis, tumor mutational burden	Diagnosis of CUP was made according to the ESMO guidelines	Next generation sequencing (NGS) 500 genes?	Not reported	74	For 74 patients TMB values were reported In 59/74 patients, material for CNV was available	<i>Tumor mutational burden (TMB)</i> TMB values displayed a wide heterogeneity ranging from 0 to 77.58 mutations/Mb with a median of 4.71 mutations/Mb.	<u>Authors conclusion</u> Overall, CNV, chromothripsis, TMB, and MSI profiles in CUP are reminiscent of biological characteristics known from other cancer entities without a unifying CUP-specific

		(TMB), microsatellite instability (MSI), and mutational profiles as potential prognostic biomarkers						<p>Low (<6 mutations/MB): n=45 (61%)</p> <p>Intermediate (≥6 to <12 mutations/Mb): n=18 (24%)</p> <p>High (≥12 mutations/Mb): n=11 (15%)</p> <p><i>Copy number variation (CNVs)</i> The median amount of CNV gains and losses was 168 Mb (range: 0–1217) and 282 Mb (range: 0–1983), respectively.</p>	signature. Markedly, high-level CNV loss is an adverse predictive biomarker in localized but not disseminated chemotherapy-treated CUP. This implies that chromosomal losses drive CUP progression, but also increase susceptibility to chemotherapy, with both effects apparently leveling out in disseminated CUP.
6	Posner (2023)	<p>To compare the diagnostic utility of RNA and DNA tests in 215 CUP patients (82% received both tests) in a prospective Australian study</p> <p>Prospective multicenter study</p> <p>Australia</p>	<p>Patients presenting with carcinoma of no confirmed primary site and who had a preliminary diagnostic workup including, but not limited to, a detailed clinical assessment; a CT scan of the chest, abdomen, and pelvis; pathological review of tumour tissue; and other gender-appropriate diagnostic tests;</p>	<p>RNA and DNA tests</p> <p>RNA: microarray [CUPGuide, number of tumor types unknown] or custom Nanostring 18-class GEP test (18 tumor types)</p> <p>DNA: Comprehensive DNA panel sequencing of 386 cancer-related genes (22 tumor types)</p>	FFPE tumour blocks or unstained sections, blood	215	215 (100%)*	<p>Classification performance in clinicopathology-resolved CUPs: 80% had high–medium predictions and 94% were concordant with pathology. Notably, only 56% of the clinicopathology-unresolved CUPs had high–medium confidence GEP predictions. Among the clinicopathology-unresolved CUPs, mutations and mutational signatures provided additional diagnostic evidence in 31% of cases. GEP classification was useful</p>	<p><u>Authors' conclusion</u></p> <p>In conclusion, DNA and RNA profiling supported an unconfirmed TOO diagnosis in one-third of CUPs otherwise unresolved by clinicopathology assessment alone. DNA mutation profiling was the more diagnostically informative assay.</p>

								in only 13% of cases and oncoviral detection in 4%. Among CUPs where genomics informed TOO, lung and biliary cancers were the most frequently identified types, while kidney tumours were another identifiable subset. We showed that DNA and RNA tests help to resolve a third of CUP cases where clinicopathological data alone were insufficient to designate a likely TOO diagnosis. Importantly, despite GEP being the most commonly explored molecular diagnostic test for CUP to date, we found that DNA sequencing may be of greater diagnostic value, as many CUP tumours appear to have an atypical transcriptional profile yet retain identifiable and compelling diagnostic mutational features.	
7	Möhrmann (2022)	To describe a cohort of 70 CUP patients characterized by comprehensive molecular profiling within the MASTER program of the National Center for Tumor Diseases and the	Seventy CUP patients were included of whom 61 met the criteria defined by the ESMO clinical practice guideline. In the remaining nine cases documentation of necessary initial	RNA sequencing (n=70, 100%) Methylome analysis (n=70, 100%)	Fresh frozen, FFPE, peripheral blood	70	RNA sequencing: 55 (79%) Methylome analysis: 55 (79%)	Transcriptome and methylome analysis provided evidence for the underlying entity in 62/70 (89%) patients. In 48 patients, classification was possible by both transcriptome and methylome analysis,	<u>Authors' conclusion</u> Our findings indicate that comprehensive molecular analysis of CUP patients can be highly beneficial even at late stages or following several rounds of prior treatment.

		<p>German Cancer Consortium (NCT/DKTK) combining whole-exome/ genome sequencing, transcriptome and methylome analysis in a clinical workflow to identify therapeutic targets.</p> <p>Retrospective multicenter study</p> <p>Germany</p>	<p>imaging procedures was lacking (such as CT scans of thorax, abdomen and pelvis).</p>					<p>however in only 20 patients the same entity was predicted by both methods</p>	<p>We provide valuable insight into the heterogenic genomic, transcriptomic and epigenetic landscape of CUP and show potentially actionable alterations in a large proportion of patients. Further prospective clinical studies to assess the impact of genomics-based personalized cancer therapy are warranted.</p>
8	Es (2021)	<p>To analyse a large database of CUP samples to identify genomic mutations and copy number alterations to determine potentially druggable targets</p> <p>Retrospective study</p> <p>Iran/sponsored by the American Association of Cancer Research</p>	<p>Any metastatic epithelial tumour where, following extensive clinical history, physical examination, radiological studies and histopathological investigations, failed to identify the primary site of tumours</p>	<p>Mutation profile analysis: the genomic mutations and copy number alterations of 1709 CUP samples were analyzed, data form a public source.</p> <p>52 significant mutated genes (SMGs) were identified.</p>	<p>Part of the GENIE project. Not specified in this paper.</p>	1709		<p>We identified 52 significant mutated genes (SMGs) among CUP samples, in which 13 (25%) of SMGs were potentially targetable with either drugs are approved for the know primary tumour or undergoing clinical trials. The most variants detected were TP53 (43%), KRAS (19.90%), KMT2D (12.60%), and CDKN2A (10.30%). Additionally, using pan-cancer analysis, we found similar variants of TERT promoter in CUP and NSCLC samples, suggesting that these mutations may serve as a diagnostic marker for identifying the primary tumour in CUP.</p>	

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 In deze module wordt besproken wanneer welke immunohistochemische en moleculaire testen het beste kunnen worden ingezet bij patiënten met een primaire tumor onbekend voor het identificeren van markers voor doelgerichte behandeling en immuuntherapie.

10 Wat betreft immunohistochemische testen (MMR, NTRK, HER2) werd slechts één studie op het gebied van NTRK gevonden. Het ging om een studie gebaseerd op een pan-cancer populatie in een klinische trial (n=1043), waarvan data werden gerapporteerd voor een subgroep patiënten met een primaire tumor onbekend (n=29), waarbij geen definitie van 'primaire tumor onbekend' werd gegeven. Bij 1 patiënt (6%) werd door middel van immunohistochemische analyse TRKA expressie aangetoond, wat leek te gaan om een gene copy number gain (en geen genfusie).

15 Ten aanzien van de NTRK bepaling geldt dat er tumor agnostische goedkeuring is voor entrectinib en larotrectinib voor patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie. Hierbij is het advies van Zorginstituut Nederland om niet langer te screenen middels immunohistochemie, maar direct moleculaire analyse in te zetten voor detectie van NTRK-fusiegenen (RNA-analyse of WGS). Derhalve is hierbij het advies om een moleculaire
20 bepaling uit te voeren voor detectie van NTRK fusies, bij voorkeur als onderdeel van de uitgebreide moleculair diagnostiek naar de primaire origine ([hyperlink module 2.4](#)).

Ten aanzien van MMR-status geldt dat, hoewel de incidentie van MMR-deficiënte/MSI tumoren in deze patiëntenpopulatie laag lijkt, de immunohistochemische test simpel en
25 goedkoop is. Daarbij voorspelt het vinden van deze eigenschap voor respons op immunotherapie ongeacht tumor type. Heden is er goedkeuring voor anti-PD1 immunotherapie in de vorm van nivolumab voor patiënten met een MSI tumor waarvoor geen standaardbehandeling bestaat, wat geldt voor patiënten met CUP. Derhalve wordt het
30 bepalen van de MMR/MSI-status middels immuunhistochemie geadviseerd zodra de diagnose voorlopige PTO wordt vastgesteld.

Hoewel de incidentie van HER2-positiviteit (op basis van immunohistochemie) laag lijkt en er
weinig over bekend is bij patiënten met PTO, geldt ook hiervoor dat het een simpele
35 bepaling betreft. Daarbij breidt het arsenaal aan behandelmogelijkheden zich uit voor deze tumoreigenschap, zijn er vaak meerdere studie-opties voor handen en zijn er aanwijzingen dat met de komst van antibody drugconjugates ook deze eigenschap tumor-agnostisch zou kunnen zijn. Daarnaast is er geen volledige overlap tussen HER2-positiviteit op basis van immunohistochemie en detectie van een gen amplificatie middels moleculaire diagnostiek. Derhalve is het advies om laagdrempelig HER2 expressie middels immunohistochemie te
40 bepalen.

Wat betreft moleculaire testen (WGS of andere uitgebreide DNA+ RNA panels) voor het vinden van markers voor doelgerichte therapie of immuuntherapie (onder andere mutaties, CNVs, translocaties, TMB en MSI status), was meer literatuur beschikbaar. Als uitgangspunt
45 is de systematische review van Lombardo (2020) gebruikt en deze is aangevuld met recente publicaties uit de search.

Hoewel er veel literatuur werd gevonden, betreffen het over het algemeen retrospectieve, beschrijvende studies waarbij de gebruikte testen onderling sterk varieerden. Op basis van deze uitkomsten is de precieze meerwaarde van moleculaire testen voor het
50 opsporen van moleculaire aberraties voor doelgerichte behandeling of immuuntherapie voor patiënten met PTO niet goed te bepalen. In 23-50% van de patiënten werd een

mogelijk actionable afwijking gevonden. Dit percentage kan echter behoorlijk variëren afhankelijk van de gebruikte moleculaire test en de klinische studies die op dat moment lopen. Desondanks is de werkgroep van mening dat moleculaire analyses conform **module 2.4 (LINK)** wel degelijk zouden moeten plaatsvinden bij patiënten met PTO waarbij de

- 5 conditie behandeling toelaat en er een behandelwens is, om de volgende redenen:
- 1) Er zijn zeer beperkte behandelmogelijkheden voor deze patiëntengroep waarbij dergelijke aberraties aanvullende opties, al dan niet in studieverband, kunnen bieden.
 - 2) Deze analyse kan tezamen worden gedaan met de moleculaire analyses die reeds
- 10 plaatsvinden in het kader van opsporen van de primaire origine (module 6)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten)

Het is wenselijk om tot een gezamenlijke beslissing te komen met patiënt en naasten met betrekking tot zorg, diagnostiek (waaronder immunohistochemie en moleculaire analyse

15 voor het bepalen van de primaire origine of doelgerichte therapie) en behandeling. Ook kan gezamenlijk worden besproken of een patiënt fysiek naar een specialistisch centrum voor PTO wil worden doorverwezen of dat de casus daar alleen wordt besproken inclusief het inzetten van moleculaire diagnostiek en bespreken van de resultaten hiervan. Gezien het

20 veelal snelle ziektebeloop, heeft het de voorkeur dat de moleculaire diagnostiek zo snel mogelijk en eventueel gelijktijdig wordt ingezet met andere aanvullende diagnostiek. Voor patiënten met lage gezondheidsvaardigheden is het moeilijk om in te schatten wat de voor- en nadelen zijn van een moleculaire test. Een goed gesprek waarin uitleg gegeven wordt over de moleculaire test, inclusief de mogelijkheid tot het vinden van mogelijke aanwijzing voor erfelijke aanleg is daarom erg belangrijk. Zie voor verdere informatie en beleid: (1)

25 [Startpagina - Moleculaire tumordiagnostiek - Richtlijn - Richtlijndatabase](#), (2) [Leidraad voor verwijzing na DNA onderzoek in \(tumor\)weefsel](#). In dit gesprek moet tevens genoeg ruimte zijn voor patiënt en naasten om vragen te stellen en twijfels te bespreken. Ten slotte zal er bij keuzes rekening moeten worden gehouden met de wensen van de patiënt met betrekking tot geloofsovertuigingen.

Kosten (middelenbeslag)

Aangezien de prognose voor patiënten met PTO doorgaans slecht is, is het van belang om zo snel mogelijk de therapiemogelijkheden in kaart te brengen. Voor patiënten met PTO kan het identificeren van de origine en het vinden van mogelijke aanknopingspunten voor

35 doelgerichte therapie beide leiden tot een betere (op maat) behandeling voor de patiënt. Kostentechnisch is het het meest wenselijk om zowel de origine als therapie-targets met 1 test te kunnen onderzoeken. De kosten van WGS en een combinatie van een uitgebreid DNA + RNA panel liggen ongeveer in dezelfde orde van grootte. De verwachting is dat de kosten voor sequencing de komende jaren zullen afnemen.

40 Voor de patiënten waarbij de conditie zo slecht is dat ze waarschijnlijk niet meer in aanmerking komen voor de meeste behandelmogelijkheden, wegen de voordelen mogelijk niet op tegen de nadelen (extra kosten, afname vriesbiopt indien nodig) en wordt dan ook geadviseerd om geen extra moleculaire analyses in te zetten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Immunohistochemische testen (MMR, HER2) zijn eenvoudige en relatief goedkoop, waardoor deze testen op ieder pathologie laboratorium kunnen worden uitgevoerd. Uitgebreide moleculaire DNA en RNA analyses worden in steeds meer (grotere) Nederlandse pathologie-laboratoria standaard uitgevoerd. Daarnaast kan WGS uitgevoerd worden; deze

50 test wordt door de zorgverzekeraar vergoed voor patiënten met PTO. Voor WGS moet bloed en vers ingevroren weefsel (fresh frozen) met minimaal 20% neoplastische cellen

beschikbaar zijn om de analyse uit te voeren. Indien vers ingevroren weefsel beschikbaar is, blijkt WGS in 93% van de gevallen succesvol te kunnen worden uitgevoerd (van Putten, 2023). Vers ingevroren weefsel zal echter niet voor alle patiënten beschikbaar zijn, en soms is extra afname van vers weefsel niet mogelijk vanwege de locatie van de tumor en/of
5 conditie van de patiënt. Indien er enkel bestaand FFPE of cytologisch materiaal beschikbaar is, kan gebruik worden gemaakt van andere uitgebreide DNA panels met kankergerelateerde genen (>1Mb) of whole exome sequencing (WES), bij voorkeur gecombineerd met een uitgebreide RNA analyse om een breed scala aan (tumor-type specifieke) fusiegenen te
10 kunnen detecteren. Vanuit de ziekenhuizen zonder PTO zorgpad en Moleculaire Tumor Board, zullen PTO patiënten bij een specialistisch centrum kunnen worden aangemeld en/of besproken, waarna binnen het PTO zorgpad kan worden bepaald of en welke moleculaire analyse zal worden ingezet.

Aanbevelingen

15 Aanbeveling-1 (immunohistochemische analyses)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij het formuleren van de aanbevelingen heeft met name meegewogen dat deze patiëntengroep zeer beperkte behandelmogelijkheden heeft en een kort ziektebeloop. Het voordeel van immunohistochemische bepalingen (voor bepalen van MMR status en HER2
20 expressie) is dat deze relatief snel en goedkoop kunnen worden uitgevoerd, waarbij het resultaat directe consequenties kan hebben voor de behandeling.

Vanwege de beperkte behandelmogelijkheden is het daarnaast van meerwaarde om moleculaire afwijkingen in kaart te brengen, welke aanvullende behandelopties (evt in studieverband) kunnen bieden. Om de kosten acceptabel te houden is meegewogen dat bij
25 voorkeur testen worden gebruikt die ook kunnen helpen bij de identificatie van de primaire origine (module 6) en wordt geadviseerd om deze testen alleen in te zetten als wordt ingeschat dat de conditie van de patiënt therapie toelaat.

Tekst:

30 *Beschrijf hier kort de gemaakte afweging door in verhalende vorm antwoord te geven op vragen onder punten 1-2. De aanbeveling moet 'automatisch' volgen uit deze weging van voor- en nadelen. Tip: het formuleren van een eerste concept-aanbeveling kan het schrijven van de rationale vergemakkelijken, alle elementen van de aanbeveling moeten worden onderbouwd.*

Indien het een voorlopige PTO patiënt betreft waarbij ingeschat wordt dat de conditie therapie toelaat:

- Bepaal middels immunohistochemie de MMR-status en HER2 expressie.
- Verricht moleculaire analyses conform aanbevelingen in module 2.4 (LINK), voor het detecteren van moleculaire aberraties welke aanknopingspunten kunnen bieden voor doelgerichte behandeling of immuuntherapie.
- Neem ook de tumor-agnostische KNT-lijst in acht (plus link naar de laatste versie).

35

Kennislacunes

40 Opbrengst immunohistochemische analyses specifiek bij PTO.

45

Literatuur

- Bochtler T, Reiling A, Endris V, Hielscher T, Volckmar AL, Neumann O, Kirchner M, Budczies J, Heukamp LC, Leichsenring J, Allgäuer M, Kazdal D, Löffler H, Weichert W, Schirmacher P, Stenzinger A, Krämer A. Integrated clinicomolecular characterization identifies RAS activation and CDKN2A deletion as independent adverse prognostic factors in cancer of unknown primary. *Int J Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3053-3064. doi: 10.1002/ijc.32882. Epub 2020 Mar 11. PMID: 31970771.
- Bochtler T, Wohlfromm T, Hielscher T, Stichel D, Pouyiourou M, Kraft B, Neumann O, Endris V, von Deimling A, Stenzinger A, Krämer A. Prognostic impact of copy number alterations and tumor mutational burden in carcinoma of unknown primary. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022 Sep;61(9):551-560. doi: 10.1002/gcc.23047. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35430765.
- Es HA, Mahdizadeh H, Asl AAH, Totonchi M. Genomic alterations and possible druggable mutations in carcinoma of unknown primary (CUP). *Sci Rep*. 2021 Jul 23;11(1):15112. doi: 10.1038/s41598-021-94678-4. PMID: 34302033; PMCID: PMC8302572.
- Hayashi H, Takiguchi Y, Minami H, Akiyoshi K, Segawa Y, Ueda H, Iwamoto Y, Kondoh C, Matsumoto K, Takahashi S, Yasui H, Sawa T, Onozawa Y, Chiba Y, Togashi Y, Fujita Y, Sakai K, Tomida S, Nishio K, Nakagawa K. Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site: A Nonrandomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Dec 1;6(12):1931-1938. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4643. PMID: 33057591; PMCID: PMC7563669.
- Kang S, Jeong JH, Yoon S, Yoo C, Kim KP, Cho H, Ryoo BY, Jung J, Kim JE. Real-world data analysis of patients with cancer of unknown primary. *Sci Rep*. 2021 Nov 29;11(1):23074. doi: 10.1038/s41598-021-02543-1. PMID: 34845302; PMCID: PMC8630084.
- Lombardo R, Tosi F, Nocerino A, Bencardino K, Gambi V, Ricotta R, Spina F, Siena S, Sartore-Bianchi A. The Quest for Improving Treatment of Cancer of Unknown Primary (CUP) Through Molecularly-Driven Treatments: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2020 May 8;10:533. doi: 10.3389/fonc.2020.00533. PMID: 32457826; PMCID: PMC7225282.
- Mauri G, Valtorta E, Cerea G, Amatu A, Schirru M, Marrapese G, Fiorillo V, Recchimuzzo P, Cavenago IS, Bonazzina EF, Motta V, Lauricella C, Veronese S, Tosi F, Maiolani M, Rospo G, Truini M, Bonoldi E, Christiansen J, Potts SJ, Siena S, Sartore-Bianchi A. TRKA expression and *NTRK1* gene copy number across solid tumours. *J Clin Pathol*. 2018 Oct;71(10):926-931. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205124. Epub 2018 May 25. PMID: 29802225.
- Möhrmann L, Werner M, Oleś M, Mock A, Uhrig S, Jahn A, Kreutzfeldt S, Fröhlich M, Hutter B, Paramasivam N, Richter D, Beck K, Winter U, Pfütze K, Heilig CE, Teleanu V, Lipka DB, Zapatka M, Hanf D, List C, Allgäuer M, Penzel R, Rüter G, Jelas I, Hamacher R, Falkenhorst J, Wagner S, Brandts CH, Boerries M, Illert AL, Metzeler KH, Westphalen CB, Desuki A, Kindler T, Folprecht G, Weichert W, Brors B, Stenzinger A, Schröck E, Hübschmann D, Horak P, Heining C, Fröhling S, Glimm H. Comprehensive genomic and epigenomic analysis in cancer of unknown primary guides molecularly-informed therapies despite heterogeneity. *Nat Commun*. 2022 Aug 2;13(1):4485. doi: 10.1038/s41467-022-31866-4. PMID: 35918329; PMCID: PMC9346116.
- Posner A, Prall OW, Sivakumaran T, Etemadamoghadam D, Thio N, Pattison A, Balachander S, Fisher K, Webb S, Wood C, DeFazio A, Wilcken N, Gao B, Karapetis CS, Singh M, Collins IM, Richardson G, Steer C, Warren M, Karanth N, Wright G, Williams S, George J, Hicks RJ, Boussioutas A, Gill AJ, Solomon BJ, Xu H, Fellowes A, Fox SB,

Schofield P, Bowtell D, Mileskin L, Tothill RW. A comparison of DNA sequencing and gene expression profiling to assist tissue of origin diagnosis in cancer of unknown primary. *J Pathol.* 2023 Jan;259(1):81-92. doi: 10.1002/path.6022. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36287571; PMCID: PMC10099529.

5 Vibert J, Pierron G, Benoist C, Gruel N, Guillemot D, Vincent-Salomon A, Le Tourneau C, Livartowski A, Mariani O, Baulande S, Bidard FC, Delattre O, Waterfall JJ, Watson S. Identification of Tissue of Origin and Guided Therapeutic Applications in Cancers of Unknown Primary Using Deep Learning and RNA Sequencing (TransCUPtomics). *J Mol Diagn.* 2021 Oct;23(10):1380-1392. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.009. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325056.

10 Yang Z, Cui W, Yu R, Dong X, Zhao J, Dai L, Ou Q, Bao H, Wu X, Wu C, Lai J. Altered Signaling Pathways Revealed by Comprehensive Genomic Profiling in Patients With Unknown Primary Tumors. *Front Oncol.* 2022 Mar 24;12:753311. doi: 10.3389/fonc.2022.753311. PMID: 35402276; PMCID: PMC8991684.

15

Bijlagen

Indicatoren

- 5 Bij deze module worden geen indicatoren opgeleverd.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e							
2 ^e							
etc							

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis).

- 10 Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

- 15 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 20 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.
- 25

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
<p>Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E, Tkachuk K, Fong CJ, Nguyen B, Erakky A, Cadoo K, Liu Y, Carlo MI, Latham A, Zhang H, Kundra R, Smith S, Galle J, Aghajanian C, Abu-Rustum N, Varghese A, O'Reilly EM, Morris M, Abida W, Walsh M, Drilon A, Jayakumaran G, Zehir A, Ladanyi M, Ceyhan-Birsoy O, Solit DB, Schultz N, Berger MF, Mandelker D, Diaz LA Jr, Offit K, Robson ME. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced Cancers. <i>J Clin Oncol</i>. 2021 Aug 20;39(24):2698-2709. doi: 10.1200/JCO.20.03661. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34133209; PMCID: PMC8376329.</p>	<p>No clear definition of patient population provided</p>
<p>Li Y, Chen Z, Wu L, Tao W. Novel tumor mutation score versus tumor mutation burden in predicting survival after immunotherapy in pan-cancer patients from the MSK-IMPACT cohort. <i>Ann Transl Med</i>. 2020 Apr;8(7):446. doi: 10.21037/atm.2020.03.163. PMID: 32395490; PMCID: PMC7210182.</p>	<p>No clear definition of patient population provided</p>
<p>Wang S, Chen R, Tang Y, Yu Y, Fang Y, Huang H, Wu D, Fang H, Bai Y, Sun C, Yu A, Fan Q, Gu D, Yi X, Li N. Comprehensive Genomic Profiling of Rare Tumors: Routes to Targeted Therapies. <i>Front Oncol</i>. 2020 Apr 21;10:536. doi: 10.3389/fonc.2020.00536. PMID: 32373528; PMCID: PMC7186305.</p>	<p>No clear definition of patient population provided</p>
<p>Rassy E, Boussios S, Pavlidis N. Genomic correlates of response and resistance to immune checkpoint inhibitors in carcinomas of unknown primary. <i>Eur J Clin Invest</i>. 2021 Sep;51(9):e13583. doi: 10.1111/eci.13583. Epub 2021 May 10. PMID: 33970501.</p>	<p>No clear definition of patient population provided</p>
<p>Kato S, Weipert C, Gumas S, Okamura R, Lee S, Sicklick JK, Saam J, Kurzrock R. Therapeutic Actionability of Circulating Cell-Free DNA Alterations in Carcinoma of Unknown Primary. <i>JCO Precis Oncol</i>. 2021 Nov 3;5:PO.21.00011. doi: 10.1200/PO.21.00011. PMID: 34778692; PMCID: PMC8585281.</p>	<p>Wrong index test (liquid biopsy cfDNA)</p>
<p>Raghav K, Overman M, Poage GM, Soifer HS, Schnabel CA, Varadhachary GR. Defining a Distinct Immunotherapy Eligible Subset of Patients with Cancer of Unknown Primary Using Gene Expression Profiling with the 92-Gene Assay. <i>Oncologist</i>. 2020 Nov;25(11):e1807-e1811. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0234. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32893931; PMCID: PMC7648339.</p>	<p>Wrong population</p>
<p>Pentheroudakis G, Kotteas EA, Kotoula V, Papadopoulou K, Charalambous E, Cervantes A, Ciuleanu T, Fountzilas G, Pavlidis N. Mutational</p>	<p>Wrong index test</p>

profiling of the RAS, PI3K, MET and b-catenin pathways in cancer of unknown primary: a retrospective study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Clin Exp Metastasis. 2014 Oct;31(7):761-9. doi: 10.1007/s10585-014-9666-1. Epub 2014 Jul 5. PMID: 24997156.	
Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, Chiba Y, Sawada T, Sakai K, Fujita Y, Togashi Y, Tanizaki J, Kawakami H, Ito A, Nishio K, Nakagawa K. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. J Immunother Cancer. 2019 Sep 13;7(1):251. doi: 10.1186/s40425-019-0720-z. PMID: 31519206; PMCID: PMC6743146.	No relevant outcomes
Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. Eur J Cancer. 2018 May;94:179-186. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.021. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29571084.	Included in the review by Lombardo (2020)
Clynick B, Dessauvagie B, Sterrett G, Harvey NT, Allcock RJN, Saunders C, Erber W, Meehan K. Genetic characterisation of molecular targets in carcinoma of unknown primary. J Transl Med. 2018 Jul 4;16(1):185. doi: 10.1186/s12967-018-1564-x. PMID: 29973234; PMCID: PMC6032776.	Included in the review by Lombardo (2020)
Varghese AM, Arora A, Capanu M, Camacho N, Won HH, Zehir A, Gao J, Chakravarty D, Schultz N, Klimstra DS, Ladanyi M, Hyman DM, Solit DB, Berger MF, Saltz LB. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(12):3015-3021. doi: 10.1093/annonc/mdx545. PMID: 29045506; PMCID: PMC5834064.	Included in the review by Lombardo (2020)
Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC, De P, Williams K, Williams C, Leyland-Jones B, Lippman SM, Lanman RB, Kurzrock R. Utility of Genomic Analysis In Circulating Tumor DNA from Patients with Carcinoma of Unknown Primary. Cancer Res. 2017 Aug 15;77(16):4238-4246. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0628. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28642281; PMCID: PMC5729906.	Included in the review by Lombardo (2020)
Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, Folprecht G, Stenzinger A, Dietel M, Weichert W, Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. Oncotarget. 2016 Jul 12;7(28):44322-44329. doi: 10.18632/oncotarget.10035. PMID: 27322425; PMCID: PMC5190099.	Included in the review by Lombardo (2020)
Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, Palmer G, Yelensky R, Lipson DM, Chmielecki J, Erlich RL, Rankin AN, Ali SM, Elvin JA, Morosini D, Miller VA,	Included in the review by Lombardo (2020)

<p>Stephens PJ. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. JAMA Oncol. 2015 Apr;1(1):40-49. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.216. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Aug 1;5(8):1232. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2894. PMID: 26182302.</p>	
<p>Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S, Bender R, Basu GD, Voss A, Von Hoff DD. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. Oncotarget. 2014 Dec 15;5(23):12440-7. doi: 10.18632/oncotarget.2574. PMID: 25415047; PMCID: PMC4322997.</p>	<p>Included in the review by Lombardo (2020)</p>

Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: NVVP – Primaire tumor onbekend	
Uitgangsvraag: Pathologie – biomarkers voor doelgerichte behandeling	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 17-1-2023, 1-2-2023
Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting:	
1-2-2023	
Naar aanleiding van de feedback van de voorzitter is de terminologie aangepast en is immunohistochemistry en alle synoniemen daarvan verwijderd uit de strategie. Daarnaast is ervoor gekozen om naast de RCTs ook de clinical trials aan te bieden. Eventueel kunnen de overige studies op een later moment worden gescreend.	
Voor deze vraag is gekozen om te zoeken met de volgende concepten:	
PTO AND (biomarker OR MMR OR NTRK OR molecular targeted therapy)	
Alle sleutelartikelen worden gevonden in de totaal set. Bij de indeling op studiedesign wordt het artikel van Kato gemist omdat het een overzichtsartikel betreft.	
17-1-2023	
Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten:	
PTO AND (biomarkers OR immunohistochemistry OR MMR OR NTRK OR molecular targeted therapy)	
Alle sleutelartikelen worden gevonden	
Vraag aan de werkgroep: klopt de terminologie? In totaal worden vanaf 2010, 2917 referenties gevonden in 1 database. Daar komt nog ca. 30% bij.	
Gebruikte trefwoorden. Zijn deze correct? Wordt iets gemist?	
'tumor marker'/exp OR 'biological marker'/exp OR 'immunohistochemistry'/exp OR 'molecularly targeted therapy'/exp OR 'mismatch repair'/exp OR 'epidermal growth factor receptor 2'/exp OR 'neurotrophic tyrosine receptor kinase'/exp OR 'brain derived neurotrophic factor receptor'/exp	
Gebruikte synoniemen. Wordt iets gemist?	
OR 'her-2':ti,ab,kw OR her2:ti,ab,kw OR 'mis-match repair':ti,ab,kw OR ((mismatch* NEAR/3 repair*):ti,ab,kw) OR mmr:ti,ab,kw OR ((target* NEAR/2 therap*):ti,ab,kw) OR immunocyto*:ti,ab,kw OR immunohisto*:ti,ab,kw OR 'antigen staining':ti,ab,kw OR 'immunohistochemistry':ti,ab,kw OR 'immunostaining':ti,ab,kw OR (((tumor* OR tumour* OR bio*) NEAR/2 marker*):ti,ab,kw) OR archer*:ti,ab,kw OR biomarker*:ti,ab,kw	

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:
 In de databases Embase en Ovid/Medline is op 1-2-2023 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2010- naar systematische reviews, clinical trials, RCTs en observationele studies over De literatuurzoekactie leverde 1180 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	55	49	77
RCTs	230	129	307
Observationele studies	676	440	796
Overig			
Totaal			1180

5 Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#21	#19 NOT #18 NOT #17 OBS	676
#20	#18 NOT #17 Clinical trials, RCT	230
#19	#11 AND (#15 OR #16)	894
#18	#11 AND #14	242
#17	#11 AND #13 SR	55
#16	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR	13808268

	match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multigent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#15	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#14	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#13	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	606845
#12	#7 AND #11 sleutelartikelen gevonden	6
#11	#10 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2917
#10	#8 AND #9	6135
#9	'biological marker'/exp OR 'tumor marker'/exp OR 'molecularly targeted therapy'/exp OR 'mismatch repair'/exp OR 'epidermal growth factor receptor 2'/exp OR 'neurotrophic tyrosine receptor kinase'/exp OR 'brain derived neurotrophic factor receptor'/exp OR 'her-2':ti,ab,kw OR her2:ti,ab,kw OR 'mis-match repair':ti,ab,kw OR ((mismatch* NEAR/3 repair*):ti,ab,kw) OR mmr:ti,ab,kw OR ((target* NEAR/2 therap*):ti,ab,kw) OR (((tumor* OR tumour* OR	1490642

	bio*) NEAR/2 marker*):ti,ab,kw) OR archer*:ti,ab,kw OR biomarker*:ti,ab,kw	
#8	((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28709
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 sleutelartikelen	6
#6	clinical AND molecular AND characterization AND patients AND with AND cancer AND of AND unknown AND primary AND in AND the AND modern AND era	1
#5	comprehensive AND genomic AND profiling AND carcinoma AND of AND unknown AND primary AND site AND new AND routes AND to AND targeted AND therapies AND ross AND 2015	1
#4	comprehensive AND genomic AND epigenomic AND analysis AND in AND cancer AND of AND unknown AND primary AND guides AND 'molecularly informed' AND therapies AND despite AND heterogeneity	1
#3	the AND quest AND for AND improving AND treatment AND cancer AND of AND unknown AND primary AND cup AND through AND 'molecularly driven' AND treatments	1
#2	comprehensive AND genomic AND profiling AND carcinoma AND of AND unknown AND primary AND origin AND retrospective AND molecular AND classification AND considering AND the AND cupisco AND study AND design AND ross	1
#1	cancer AND of AND unknown AND primary AND in AND the AND molecular AND era AND kato AND 2021	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
14	12 not 11 not 10 OBS	440
13	11 not 10 Clinical trials RCTs	129
12	5 and (8 or 9)	551
11	5 and 7	142
10	5 and 6 SR	49
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-	5357587

	<p>blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*) .ti,ab. or (versus or vs or compar*) .ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multigent* or 'multi-cent*' or consecutive*) .ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*) .ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))</p>	
8	<p>Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]</p>	4365195
7	<p>exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.</p>	2553963
6	<p>meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or</p>	649558

	"structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1254
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	1303
3	1 and 2	2498
2	exp Biomarkers/ or Molecular Targeted Therapy/ or DNA Mismatch Repair/ or Brain-Derived Neurotrophic Factor/ or her-2.ti,ab,kf. or her2.ti,ab,kf. or mis-match repair.ti,ab,kf. or (mismatch* adj3 repair*).ti,ab,kf. or mmr.ti,ab,kf. or (target* adj2 therap*).ti,ab,kf. or ((tumor* or tumour* or bio*) adj2 marker*).ti,ab,kf. or archer*.ti,ab,kf. or biomarker*.ti,ab,kf.	1398731
1	(((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	19537

Module 2.6 Endoscopisch onderzoek

Uitgangsvraag

Wat is de plaats voor standaard diagnostiek middels

- 5
1. bronchoscopie of endo-bronchiale echo (EBUS)
 2. gastroscopie en-of colonoscopie
 3. endoscopische echografie (EUS)

in de work-up van een patiënt met een primaire tumor onbekend?

- 10
- Afbakening: in deze module wordt endoscopisch onderzoek bij patiënten met een primaire tumor onbekend beschreven, uitgezonderd endoscopisch onderzoek van de bovenste lucht- en slikwegen bij patiënten met halskliermetastasen, dit wordt beschreven in Hoofdstuk 3 (Hyperlink).

15 Inleiding

Het is onduidelijk wat de plaats is voor standaard diagnostiek middels

1. bronchoscopie of endo-bronchiale echo (EBUS)
2. gastroscopie en-of colonoscopie
3. endoscopische echografie (EUS)

- 20
- in de work-up van een patiënt met een primaire tumor onbekend.

Zoeken en selecteren

To answer the clinical questions in this module, the working group used the previous guideline text and scientific publications (since 2012) on endoscopic examination to identify the primary tumour.

25

To answer the clinical questions, the working group searched for literature to answer the following research question:

What is the diagnostic accuracy of standard endoscopic examination (EBUS, EUS, gastroscopy, colonoscopy) for identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary?

30

P: patients with cancer of unknown primary

I: endoscopic examination as part of the standard work-up

C: N/A

Reference standard: diagnosis of primary tumour unknown after a full diagnostic work-up including whole-genome sequencing (WGS).

35

O: false positives, false negatives, true positives, true negatives.

Search and Select (Method)

On 28 September 2022, the Embase and Ovid/Medline databases were searched with relevant search terms from 2011 onwards for diagnostic studies on endoscopic examination (EBUS, EUS) in patients with cancer of unknown primary. On 13 February 2023, an additional search was made for 'gastroscopy' and 'colonoscopy'. The literature search yielded a total of 465 unique hits. The search justification is displayed under the Accountability tab. The working group selected studies based on their relevance to the sub-questions of this guideline (broader than the PICO, because the working group expected that there would be no studies that exactly answer the search question).

40

45

Results

Initially, 41 studies were pre-selected based on title and abstract. After consulting the full text, the working group then selected 7 studies on EBUS, 1 guideline and 2 studies on gastroscopy/colonoscopy and 1 guideline and 2 studies on EUS.

50

The relevant guidelines are: 'Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up' (Krämer, 2023) and 'Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017' (Dumonceau, 2017).

The relevant studies found (original research) are all retrospective studies. Various methodological shortcomings in this type of study limit the quality and value of the findings. A detailed analysis of these research findings was not considered useful by the working group and the working group therefore chose to describe these studies narratively and, where possible, using quantitative data. There are no evidence tables, risk of bias tables, meta-analyses or full GRADE assessment. If studies with a better research design and higher evidential value become available in the future, this literature summary will be updated.

Summary of the literature

EBUS

In 7 out of the 10 publications found in the search, the paper was relevant for the question whether EBUS should be performed standardly in the work-up of cancer of unknown origin. In three studies (Luo, 2013; Zhao, 2012; Yasufuku, 2011) the studied cohort of patients was having mediastinal or hilar lymph nodes without intrathoracic masses and unknown origin with a suspicion of cancer. Luo (2013) described 128 patients in a retrospective analysis from a single centre in Southern China. Zhao (2012) described 73 patients from China and Yasufuku (2011) described a cohort of 140 patients, however the setting was not clear due to the fact that only the abstract was available. The diagnostic yield for EBUS in this group was 93.0-98.6%.

The study of Nambirajan (2019) found that in patients where an extra-pulmonary malignancy (EPM) was suspected, EBUS confirmed a malignancy in 50% of cases. Among 28 cases with EPM of unknown primary for 21 cases the malignant diagnosis could be confirmed and in 6 of those cases the origin could not be determined.

In the retrospective study of Guarize (2018), in 9/1891 patients a malignancy with unknown primary was detected. The accuracy of EBUS in the total group of patients was 93.6%. However for the group of patients with unknown primary this has not been described.

In the retrospective analysis of Aljohaney (2018) 1 patient with a CUP was found. However the EBUS did not clarify the origin of the tumour. The diagnostic yield of the EBUS in general was 75-100% for malignant diseases.

Park (2011) performed a retrospective analysis of 59 patients with either extrathoracic malignancies or suspected metastases of unknown origin. The overall sensitivity and specificity were 81.0%, and 100%, respectively.

Gastro- and/or colonoscopy

The working group considered two studies relevant to mention in this literature summary: one cross-sectional study and one partly retrospective and partly prospective study (Usmani, 2013; Saliminejad, 2013). A primary tumour was found in only 1% (n=2) and 7% (n=3), respectively. In addition, this had no treatment consequence in most patients.

EUS

In two retrospective studies found, obtaining cytology by EUS proved useful and safe with a sensitivity, specificity, and accuracy of EUS-FNA of 89.7, 98.3, and 93.5%, respectively (Korenblit, 2012). Ultimately, it led to a diagnosis in 21% of the cases (Eloubeidi, 2012).

Evidence of the literature

5 The evidence of the studies on the diagnostic accuracy of standard endoscopic examination (EBUS, EUS, gastroscopy, colonoscopy) for identifying the primary tumour in patients with an unknown primary tumour is very low. Among other things, methodological limitations in the retrospective studies and a small number of patients are the basis for this. The working group found that there is currently no evidence-based research for the use of EBUS, EUS, gastroscopy or colonoscopy in the standard work-up of patients with an unknown primary.

Conclusions

Very low GRADE	<p>There is no evidence that an EBUS should be fitted as standard for patients with a CUP.</p> <p>An EBUS in mediastinal lymph nodes of unknown origin may lead to a correct diagnosis.</p> <p><i>Sources: Nambirajan, 2019; Guarize, 2018; Aljohaney, 2018; Luo, 2013; Zhao, 2012; Yasufuku, 2011; Park, 2011</i></p>
-----------------------	--

10

	<p>There is no evidence that a gastroscopy and/or colonoscopy should be performed as standard in patients with a CUP.</p> <p><i>Source: ESMO-guideline (Krämer, 2023)</i></p>
--	---

	<p>There is no evidence that an EUS standard should be performed in patients with a CUP.</p> <p>An EUS in lymphadenopathy of unclear origin may be useful if this cannot be done easily via superficial route (ultrasound or CT guided) and has the potential to influence the patient's treatment.</p> <p><i>Source: ESGE-guideline (Dumonceau, 2017)</i></p>
--	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

15 **EBUS**

Er is gezien de huidige literatuur geen reden om te stellen dat er standaard een EBUS moet worden verricht bij patiënten met een PTO.

Er lijkt wel een aanwijzing te zijn op basis van retrospectieve analyses dat bij patiënten met alleen mediastinale klieren (zonder andere extrathoracale massa's of een vermoeden op metastasen van elders) de accuraatheid van de EBUS hoog is. Dat betekent concreet dat er overwogen moet worden bij die patiëntengroep een EBUS te verrichten. Echter middels deze methode kan alleen cytologie verkregen worden. Wanneer een blokje gemaakt wordt van dit materiaal kan daar over het algemeen een goede analyse op worden gedaan door de patholoog en kan eventueel moleculaire diagnostiek worden ingezet. Bij een vraagstelling voor whole genome sequencing (WGS) kan dit materiaal op dit moment echter niet goed gebruikt worden.

Gastro- en/of colonoscopie

30 Bij een hernieuwde literatuur search en beoordeling van de literatuur op basis waarvan in de vorige richtlijnen uitspraken zijn gedaan vindt de werkgroep geen bewijs om standaard een

gastro- en/of colonoscopie te verrichten bij een PTO. Dit is ook conform de ESMO-guideline (Krämer, 2023) waar endoscopie niet wordt genoemd in de standaard work-up van PTO.

Endoscopische echografie (EUS)

5 Er is gezien de huidige literatuur geen reden om te stellen dat er standaard een EUS moet worden verricht bij patiënten met een PTO. De werkgroep sluit aan bij de ESGE-richtlijn (Dumonceau, 2017). EUS (of EBUS) lijkt aangewezen bij lymfadenopathie van onduidelijk origine als dit niet makkelijk via oppervlakkige route (echo of CT geleid) kan en het potentieel de behandeling van de patiënt beïnvloedt.

10

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 De werkgroep raadt op basis van expert opinion af om standaard endoscopisch onderzoek te verrichten bij patiënten met een primaire tumor onbekend. Er is geen wetenschappelijk bewijs om dit wel standaard te doen.

Bronchoscopie, EBUS

Verricht niet standaard een bronchoscopie of EBUS bij patiënten met primaire tumor onbekend.

Verricht alleen een bronchoscopie of EBUS indien daarmee weefsel verkregen kan worden in het kader van de diagnostische work-up.

Gastroscopie en colonoscopie

Verricht niet standaard een gastro- en/of colonoscopie bij patiënten met een primaire tumor onbekend

Overweeg alleen een gastro- en/of colonoscopie te verrichten op basis van verdenking op een tumor in het gastrointestinale stelsel op basis van anamnese, beeldvorming, histopathologie/immunohistochemie of eventuele andere testen.

Endoscopische echografie (EUS)

Verricht niet standaard een EUS bij patiënten met een primaire tumor onbekend.

Verricht alleen een EUS als daarmee weefsel kan worden verkregen in het kader van de diagnostische work-up.

20

Endoscopisch onderzoek van bovenste lucht- en slikwegen

25

Voor de aanbevelingen over endoscopisch onderzoek van de bovenste lucht- en slikwegen verwijst de werkgroep naar de aanbevelingen over diagnostische chirurgische procedures in de module 'Diagnostische strategie halskliermetastasen'. [\(hyperlink toevoegen\)](#)

Er lijken voldoende aanwijzingen te zijn dat standaard endoscopie zoals benoemd in deze module niet veel zal bijdragen aan de identificatie van de primaire tumor. De werkgroep raadt geen verder onderzoek aan.

5

Literatuur

- Aljohaney AA. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with mediastinal and hilar lymphadenopathy: Western region experience. *Ann Thorac Med.* 2018 Apr-Jun;13(2):92-100. doi: 10.4103/atm.ATM_317_17. PMID: 29675060; PMCID: PMC5892095.
- Dumonceau JM, Deprez PH, Janssens C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, Aithal GP, Arcidiacono PG, Bastos P, Carrara S, Czakó L, Fernández-Esparrach G, Fockens P, Ginès À, Havre RF, Hassan C, Vilmann P, van Hooft JE, Polkowski M. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017 Jul;49(7):695-714. doi: 10.1055/s-0043-109021. Epub 2017 May 16. PMID: 28511234.
- Eloubeidi MA, Khan AS, Luz LP, Linder A, Moreira DM, Crowe DR, Eltoun IA. Combined use of EUS-guided FNA and immunocytochemical stains discloses metastatic and unusual diseases in the evaluation of mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Ann Thorac Med.* 2012 Apr;7(2):84-91. doi: 10.4103/1817-1737.94527. PMID: 22558013; PMCID: PMC3339209.
- Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, Diotti C, Vanoni N, Romano R, Casadio C, Brambilla D, Maisonneuve P, Petrella F, Spaggiari L. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. *Can Respir J.* 2018 Mar 4;2018:4269798. doi: 10.1155/2018/4269798. PMID: 29686741; PMCID: PMC5857308.
- Korenblit J, Anantharaman A, Loren DE, Kowalski TE, Siddiqui AA. The role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (eus-fna) for the diagnosis of intra-abdominal lymphadenopathy of unknown origin. *J Interv Gastroenterol.* 2012 Oct;2(4):172-176. doi: 10.4161/jig.23742. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23687604; PMCID: PMC3655389.
- Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, Mileschkin L, Moch H, Oien K, Olivier T, Patrikidou A, Wasan H, Zarkavelis G, Pentheroudakis G, Fizazi K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):228-246. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563965. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/cancers-of-unknown-primary-site/cancers-of-unknown-primary-site>
- Luo GY, Cai PQ, He JH, Li JJ, Li Y, Shan HB, Zhang R, Gao XY, Lao XM, Xu GL. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of mediastinal and hilar lymphadenopathy without intrapulmonary mass: experience from the largest cancer center of southern China. *Cell Biochem Biophys.* 2013;67(3):1533-8. doi: 10.1007/s12013-013-9657-x. PMID: 23723003.
- Nambirajan A, Longchar M, Madan K, Mallick SR, Kakkar A, Mathur S, Jain D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology in patients with known or suspected extra-pulmonary malignancies: A cytopathology-based study. *Cytopathology.* 2019 Jan;30(1):82-90. doi: 10.1111/cyt.12656. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30444548.

- NICE. Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2010 Jul. PMID: 22259823. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13044/49864/49864.pdf>
- 5 Park J, Jang SJ, Park YS, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Choi CM. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy. *J Korean Med Sci.* 2011 Feb;26(2):274-8. doi: 10.3346/jkms.2011.26.2.274. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21286021; PMCID: PMC3031014.
- 10 Usmani MT, Bin Khalid A, Ali Shah SH, Ahmad T, S Hamid S, Wasim Jafri SM. Yield of esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in cancer of unknown primary. *Pak J Med Sci.* 2013 Apr;29(2):523-7. doi: 10.12669/pjms.292.3212. PMID: 24353569; PMCID: PMC3809229.
- 15 Saliminejad M, Bemanian S, Ho A, Spiegel B, Laine L. The yield and cost of colonoscopy in patients with metastatic cancer of unknown primary. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(6):628-33. doi: 10.1111/apt.12429. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23869398.
- 20 Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91(3):831-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.032. PMID: 21353007.
- 25 Zhao H, Wang J, Zhou ZL, Li Y, Bu L, Yang F, Sui XZ, Chen KZ, Li X, Liu J, Li JF, Jiang GC. [Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of isolated mediastinal lesions]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012 Feb 18;44(1):147-50. Chinese. PMID: 22353919.

Bijlagen

Evidencetabellen

n.v.t.

5

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Özgül, 2013	Only abstract; not clear whether there are findings of CUP
Brundyn, 2013	Out of scope
Chhajed, 2011	Out of scope

Zoekverantwoording

10

Algemene informatie

Richtlijn: NVVP – Primaire tumor onbekend	
Uitgangsvraag: Wat is de diagnostische opbrengst van endoscopisch onderzoek bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 28-9-2022, 13-2-2023
Periode: 2011-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: (Endosonography OR fine needle biopsy) AND unknown primary AND sensitiviteit, specificiteit Op 13 februari 2023 is aanvullend gezocht naar gastroscopie of colonoscopie.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 28-9-2022 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2011 naar diagnostische studies over endosonography of fine needle biopsy bij patiënten met een onbekende primaire tumor. Op 13-2-2023 is de zoekstrategie aangevuld met diagnostische studies over gastroscopie, colonoscopie. De literatuurzoekactie leverde in totaal 465 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

Gastroscopie, colonoscopie	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 28-9-2023
SRs	10	2	8
Observationele studies	50	19	48
Overige	60	37	67

Totaal			465
Endosonography fine needle	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	20	11	21
Observationele studies	178	49	185
Overige	106	123	136
Totaal			342

Zoekstrategie

Embase

Embase session results (13 Feb 2023)

No.	Query	Results
#14	#6 NOT #12 NOT #8 Overige	60
#13	#12 NOT #8 OBS	50
#12	#6 AND #11	187
#11	#9 OR #10	15249329
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross	13485820

	sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#8	#6 AND #7 SR	10
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	900453
#6	#4 AND #5	120
#5	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	9400601

#4	#3 AND [1-1-2011]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	378
#3	#1 AND #2	1027
#2	'gastrointestinal endoscopy'/exp OR (((gi OR gastrointestin* OR intestin*) NEAR/2 endoscop*):ti,ab,kw) OR gastroscop*:ti,ab,kw OR colonoscop*:ti,ab,kw OR coloscop*:ti,ab,kw	205367
#1	((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28453

Embase 28-9-2023

No.	Query	Results
#16	#8 NOT #14 NOT #10 Overige	106
#15	#14 NOT #10 OBS	178
#14	#8 AND #13	187
#13	#11 OR #12	15249329
#12	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age	13485820

No.	Query	Results
	<p>OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))</p>	
#11	<p>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>	6767914
#10	#8 AND #9 SR	20
#9	<p>'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab</p>	862086

No.	Query	Results
	OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#8	#6 AND #7	304
#7	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	9400601
#6	#5 AND [1-1-2011]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	640
#5	#1 AND #4	1467
#4	#2 OR #3	115938
#3	'fine needle aspiration biopsy'/exp OR fnab:ti,ab,kw OR fnac:ti,ab,kw OR (((fine OR ultrasound OR ultrasonic) NEAR/3 needle NEAR/3 (biop* OR aspirat*)):ti,ab,kw) OR 'usfna':ti,ab,kw OR 'usfnab':ti,ab,kw OR 'usfnac':ti,ab,kw OR 'ultrasound-guided fna':ti,ab,kw OR 'ultrasound-guided fnab':ti,ab,kw OR 'ultrasound-guided fnac':ti,ab,kw	74809
#2	'endobronchial ultrasonography'/exp OR 'endoscopic ultrasonography'/exp OR ebus:ti,ab,kw OR (((endobronch* OR endoscop*) NEAR/3 (echo* OR ultraso*)):ti,ab,kw) OR endosonograph*:ti,ab,kw	54931
#1	(((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumo*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumo* OR carcinoma* OR adeno* OR me tasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma * OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28453

Ovid/Medline

13-2-2023 Gastroscopie, colonoscopie

#	Searches	Results
14	7 not 12 not 11	37
13	12 not 11	19
12	7 and (10 or 11)	21
11	7 and 8	2
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5353991
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4362583
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf.	647997

	or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
7	5 and 6	58
6	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	7706559
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	184
4	limit 3 to yr="2011 -Current"	185
3	1 and 2	395
2	exp Endoscopy, Gastrointestinal/ or (((gastrointestin\$ or intestin\$) adj endoscop\$) or (gi adj endoscop\$)).tw. or gastroscop*.tw. or colonoscop*.tw. or coloscop*.tw.	125352
1	(((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*)).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*)).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	19528

28-9-2023

#	Searches	Results
16	9 not 14 not 13 Overige	123
15	14 not 13 OBS	49
14	9 and (12 or 13)	60
13	9 and 10 SR	11
12	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or	5258943

	<p>placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))</p>	
11	<p>Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]</p>	4259097
10	<p>meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.</p>	621260
9	7 and 8	183
8	<p>exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/</p>	7546420

7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	345
6	limit 5 to yr="2011 -Current"	350
5	1 and 4	791
4	2 or 3	64401
3	exp Biopsy, Fine-Needle/ or fnab.ti,ab,kf. or fnac.ti,ab,kf. or ((fine or ultrasound or ultrasonic) adj3 needle adj3 (biop* or aspirat*)).ti,ab,kf. or usfna.ti,ab,kf. or usfnab.ti,ab,kf. or usfnac.ti,ab,kf. or ultrasound-guided fna.ti,ab,kf. or ultrasound-guided fnab.ti,ab,kf. or ultrasound-guided fnac.ti,ab,kf.	44109
2	Endosonography/ or ebus.ti,ab,kf. or ((endobronch* or endoscop*) adj3 (echo* or ultraso*)).ti,ab,kf. or endosonograph*.ti,ab,kf.	27517
1	((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*).ti,ab,kf. or Neoplasms, Unknown Primary/	19253

Module 2.7 Exploratieve chirurgie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van diagnostische of exploratieve chirurgie bij patiënten met PTO (buiten het hoofd-hals gebied)?

Deelvragen:

- 10 1. Wat is de plaats van diagnostische of exploratieve chirurgie ten opzichte van niet-invasieve diagnostiek bij patiënten met PTO (buiten het hoofd-hals gebied)?
2. Wat is de plaats van diagnostische of exploratieve chirurgie ten opzichte van minimaal invasieve diagnostiek bij patiënten met PTO (buiten het hoofd-hals gebied)?

15 Inleiding

De diagnostiek bij patiënten met een PTO bestaat bij voorkeur vooral uit niet-invasieve of minimaal invasieve diagnostiek. Er is een zeer beperkte rol voor exploratieve chirurgie in het diagnostische proces bij patiënten met een PTO. Er zijn enkele specifieke diagnostische scenario's waarbij exploratieve chirurgie wel een rol kan spelen.

20

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- 25 What is the diagnostic yield, in terms of finding an indication for primary origin, of diagnostic or explorative surgery compared to non-invasive diagnostic tests or minimally invasive diagnostic tests in patients with a metastasis (not in the head-neck area) of a (provisional) cancer of unknown primary?

30 P: patients with a metastasis (not in the head-neck area) of a (provisional) cancer of unknown primary

I (intervention): explorative surgery

C (comparison): non-invasive diagnostic tests or minimally invasive diagnostic tests

R (reference standard): follow-up

O (outcome measure): indication for origin of the primary tumour

- 35 Timing and setting: when physical examination, imaging and endoscopy have not confirmed the origin of the primary tumour

Relevant outcome measures

- 40 The guideline development group considered indication for primary origin as a critical outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measure 'indication for origin of the primary tumour' but used the definitions used in the studies.

45 Search and select (Methods)

Initially, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for systematic reviews until 28 August 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 339 hits.

Additionally, the database Medline was searched with relevant search terms until December 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 362 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 5 • Systematic reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available) or randomized controlled trials;
- Studies published after 2000;
- Full-text English language publication;
- 10 • Studies according to the PICO.

No studies were selected based on title and abstract screening.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

15

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag wat betreft de diagnostische opbrengst van diagnostische of exploratieve chirurgie ten opzichte van niet-invasieve of minimaal invasieve diagnostiek beantwoorden. Gezien de afwezigheid van evidence voor invasieve diagnostiek en de risico's die dergelijke procedures met zich meebrengen, is er een zeer beperkte rol voor exploratieve chirurgie. De mogelijkheid voor invasieve diagnostiek is ook afhankelijk van de fitheid van de patiënt. De voorkeur zal uitgaan naar minimaal invasieve chirurgische opties. De keuze voor het inzetten van exploratieve chirurgie in het diagnostisch traject bij patiënten met PTO moet per casus in een multidisciplinair overleg (MDO) en met de patiënt worden besproken. Daarbij dient vooraf meegewogen te worden op welke manier het te verkrijgen weefsel verwerkt dient te worden (denk hierbij aan materiaal voor WGS, zie module 1 en 5 [hyperlink])

20

25

Er zijn scenario's te bedenken waarbij exploratieve chirurgie een toegevoegde waarde heeft. Hieronder worden vier scenario's genoemd, dit is geen uitputtende lijst.

30

Scenario 1: Exploratieve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery)

Beeldvorming kan vaak richting geven naar de origine van longmetastasen, echter vaak is er histologisch onderzoek nodig. De voorkeur heeft om dit percutaan of bronchoscopisch te verrichten. Mochten er enkel intrapulmonale nodules zijn welke niet goed bereikbaar zijn via bronchoscopie of percutaan, kan een exploratieve VATS een optie zijn om alsnog histologische bipten te verkrijgen. Er zijn perioperatieve risico's bij VATS met een mortaliteit van 0-2% (Lin, 1999; Imperatori 2008).

35

40

Scenario 2: Mediastinoscopie

Wanneer de te onderzoeken laesies mediastinaal gelegen zijn, en technieken zoals percutane bipten, EBUS of EUS onvoldoende materiaal of geen adequate weefseldiagnose opleveren kan overwogen worden een mediastinoscopie te verrichten.

45

Scenario 3: Laparoscopische peritoneumbiopen/exploratieve laparotomie

Wanneer er ascites aanwezig is bij patiënten met een PTO, is de eerste stap een ascitespunctie waarbij cytologisch onderzoek met immunohistochemie kan worden ingezet. De kans dat hierbij een definitieve diagnose kan worden gesteld is 57-87%. Een percutaan

50

5 biopt van het peritoneum geeft een kans op definitieve diagnose van 93-97%, echter het biopt moet in 3-7% van de patiënten worden herhaald in verband met onvoldoende materiaal. Er is een zeer beperkte rol voor het inzetten van laparoscopie voor peritoneumbiopten. Echter bij patiënten met forse ascites is er wel een kans op postoperatieve asciteslekkage van 1-2%. Ook andere complicaties zoals darmperforaties en nabloedingen worden beschreven (Bedioui, 2007; Chu 1994).

10 Er werd één retrospectieve studie gevonden waarbij diagnostische opbrengst van exploratieve laparotomie bij peritoneale metastasen van onbekende origine werd beschreven. (Sugarabaker, 2020) In deze studie betrof het 25 patiënten waarbij de immunohistochemie suggestief was voor origine in de tractus digestivus. In 9 van de 25 patiënten (36%) werd origine in de appendix laparoscopisch herkend, in 7 was adequate exploratie niet mogelijk en bij de overige 9 patiënten was de appendix normaal.

15 *Scenario 4: Chirurgisch excisie biopt bij oligometastasen*

Wanneer een beperkte diagnostische chirurgische ingreep ook een therapeutisch doel kan hebben, bijvoorbeeld bij het kunnen verwijderen van alle ziekte bij oligometastasen, is dit een overweging. (Zie hoofdstuk locoregionale behandeling [hyperlink])

20 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Op basis van de beschikbare literatuur is het niet mogelijk een patiëntencategorie aan te wijzen waarbij invasieve diagnostische procedures een meerwaarde hebben. De te verwachten winst in uitkomstmaten dient afgewogen te worden tegen de te verwachten risico's op complicaties en morbiditeit in de vorm van Samen Beslissen. (Zie ook module 1 [hyperlink]. Wanneer mogelijk doorverwijzen naar PTO-centrum waar alle opties mogelijk zijn). Verkrijgen van materiaal voor WGS kan meegenomen worden in besluitvorming.

30 Kosten (middelenbeslag)

Het is niet mogelijk een kosteneffectiviteitsanalyse te geven voor de verschillende maten van invasieve diagnostische procedures. De kosten dienen per casus afgewogen te worden door het MDO en chirurgisch team, ten opzichte van de te verwachte diagnostische winst van de procedure. Hierin zijn op basis van de literatuur geen subgroepen aan te wijzen waarvoor andere argumenten gelden.

35 Naar verwachting zullen de aanbevelingen geen grote impact hebben op kosten, het aantal patiënten dat geopereerd wordt zal niet significant wijzigen. Het verkrijgen van weefsel door middel van chirurgie kan leiden tot kostbare diagnostiek (WGS) en meer gericht inzetten van behandeling (dure medicatie). De impact van het verkrijgen van biopten is veel groter dan die van chirurgie (dus als we het bij chirurgie noemen, dan ook bij biopten laten terugkomen). Het gaat om kleine aantallen patiënten per jaar, dus de impact is beperkt.

40 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De mogelijkheden tot het verkrijgen van non-invasieve en invasieve diagnostische procedures kunnen per instituut verschillen. In het MDO dient een afweging gemaakt te worden welke minst-invasieve methode tot de beste gezondheidswinst kan leiden. Mocht deze methode niet beschikbaar zijn in het centrum, dient overwogen te worden patiënt hiervoor te verwijzen naar een centrum waar dit wel mogelijk is.

50 **Aanbevelingen**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- Er is geen wetenschappelijk bewijs gevonden wat betreft de opbrengst van diagnostische of exploratieve chirurgie in vergelijking met niet-invasieve of minimaal invasieve diagnostische testen bij patiënten met een primaire tumor onbekend (uitgezonderd het hoofd-halsgebied). Als er een minder invasieve optie voor diagnostiek is, heeft dit altijd de voorkeur. Als een dergelijke optie niet beschikbaar is of niet het gewenste resultaat heeft opgeleverd kan er toch een rol zijn voor diagnostische of exploratieve chirurgie. In een aantal geselecteerde scenario's geeft chirurgische diagnostische of exploratieve chirurgie een lage kans op complicaties. De keuze voor het inzetten van exploratieve chirurgie in het diagnostisch traject bij patiënten met PTO moet per casus in een MDO en met de patiënt worden besproken.

Verricht geen diagnostische of exploratieve chirurgie bij patiënten met PTO, tenzij er geen enkele andere optie (biopten, waaronder beeldgestuurde naaldbiopten en endoscopische biopten) mogelijk is om adequaat weefsel te verkrijgen voor pathologisch en/of moleculair pathologisch onderzoek.

In dat geval is het aan het MDO om te bepalen welke techniek het beste geschikt is en gepaard gaat met de minste morbiditeit om weefsel te verkrijgen.

Kennislacunes

- 15 Er is geen relevante literatuur gevonden wat betreft diagnostische of exploratieve chirurgie ten opzichte van niet-invasieve diagnostiek of minimaal invasieve diagnostiek bij patiënten met PTO (buiten het hoofd-hals gebied).
- 20 What is the diagnostic yield, in terms of finding an indication for primary origin, of diagnostic or explorative surgery compared to non-invasive diagnostic tests or minimally invasive diagnostic tests in patients with a metastasis (not in the head-neck area) of a (provisional) cancer of unknown primary?
- 25 P: patients with a metastasis (not in the head-neck area) of a (provisional) cancer of unknown primary
I (intervention): explorative surgery
C (comparison): non-invasive diagnostic tests or minimally invasive diagnostic tests
R (reference standard): follow-up
O (outcome measure): indication for origin of the primary tumour
- 30 Timing and setting: when physical examination, imaging and endoscopy have not confirmed the origin of the primary tumour

Literatuur

- 35 Bedioui H, Ksantini R, Nouira K, Mekni A, Daghfou A, Chebbi F, Rebai W, Fteriche F, Jouini M, Kacem M, Ben Mami N, Filali A, Bensafta Z. Role of laparoscopic surgery in the etiologic diagnosis of exsudative ascites: a prospective study of 90 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 Dec;31(12):1146-9. doi: 10.1016/s0399-8320(07)78354-9. PMID: 18176376.
- 40 Chu CM, Lin SM, Peng SM, Wu CS, Liaw YF. The role of laparoscopy in the evaluation of ascites of unknown origin. *Gastrointest Endosc.* 1994 May-Jun;40(3):285-9. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70057-5. PMID: 8056229.

- Imperatori A, Rotolo N, Gatti M, Nardecchia E, De Monte L, Conti V, Dominioni L. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). *Int J Surg.* 2008;6 Suppl 1:S78-81. doi: 10.1016/j.ijssu.2008.12.014. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19186114.
- 5 Lin JC, Wiechmann RJ, Swerc MF, Hazelrigg SR, Ferson PF, Naunheim KS, Keenan RJ, Yim AP, Rendina E, DeGiacomo T, Coloni GF, Venuta F, Macherey RS, Bartley S, Landreneau RJ. Diagnostic and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. *Surgery.* 1999 Oct;126(4):636-41; discussion 641-2. PMID: 10520909.

Bijlagen bij module 2.7 Diagnostische of exploratieve chirurgie

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e							
2 ^e							
etc							

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: NVvP Primaire tumor onbekend (PTO)	
Uitgangsvraag: Oriënterende search	
Database(s): Embase	Datum: 16-8-2022, 25-8-2022
Periode: nvt	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze zoekopdrachten is alleen oriënterend gezocht met het concept: cancer of unknown primary site Alleen de SRs worden aangeboden in Rayyan Op 25 augustus is een aanvullende strategie uitgevoerd in Ovid/Medline voor de SRs. De aantallen voor Embase waren op dat moment hetzelfde als op 16-8-2022, nl. 255	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 25-8-2022 met relevante zoektermen oriënterend gezocht naar systematische reviews over onbekende primaire tumoren. De literatuurzoekactie leverde 339 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	255	222	335
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal			

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#8	#4 AND #7 Sensitiviteit en specificiteit	2517
#7	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation	9325667

No.	Query	Results
	study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	
#6	#2 AND #4 RCT	269
#5	#1 AND #4 SR	255
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6693
#3	'cancer of unknown primary site'/exp OR 'occult primar*':ti,ab,kw OR 'unknown primar*':ti,ab,kw	9811
#2	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1945704
#1	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409

OVID/Medline

#	Searches	Results
4	2 and 3 SR	222
3	1 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	7758
2	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*)	613099

	adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
1	Neoplasms, Unknown Primary/ or ((occult* or unknown) adj3 primar*).ti,ab,kf.	8410

Additional search specifically for diagnostic or explorative surgery:

5

#	Searches	Results
4	1 AND 2 AND 3	362
3	clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])	
2	("explorat*" [All Fields] or "diagn*" [All Fields]) AND "surg*" [All Fields])	
1	((("primaries" [All Fields] OR "primary" [All Fields]) AND ("unknown" [All Fields] OR "unknowns" [All Fields]) AND ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields])	

Hoofdstuk 3 Diagnostiek bij (geïsoleerde) halskliermetastasen

Module 3.1 Klinisch en pathologisch onderzoek

Uitgangsvraag

- 5 Deze module omvat de volgende deelvragen:
1. Wat doe je bij een zwelling in de hals?
Is het een maligniteit? Welke moleculaire diagnostiek is er mogelijk? Hoe vaak moet je doorgaan met punctie? Is het eruit halen van de klier wel de aangewezen route?
 - 10 2. Indien het om een halskliermetastase gaat, welke diagnostiek zet je dan vervolgens in naar de primaire tumor?

Inleiding

- 15 De patiënt met een primaire tumor onbekend (PTO) 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. Voor een PTO met halskliermetastase geldt dat deze in meerderheid in opzet curatief kunnen worden behandeld. Hierin verschilt een halskliermetastase van een onbekende primaire
- 20 tumor van een andere tumorlocatie.
De diagnostische strategie kan niet los worden gezien van de therapeutische strategie en kan deels ook onderdeel van de therapie zijn.

- 25 Er moet onderscheid gemaakt worden tussen het *plaveiselcelcarcinoom* en het *adenocarcinoom*. Voor het beantwoorden van de deelvragen over de diagnostische strategie bij het plaveiselcelcarcinoom in deze lymfkliermetastasen module heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de gepubliceerde ASCO-richtlijn uit 2020 (Maghami 2020). De ASCO-richtlijn betreft alleen het plaveiselcelcarcinoom. Voor het veel zeldzamere adenocarcinoom halsklier onbekende primaire tumor werd besloten een aparte aanbeveling te geven en te
- 30 zoeken naar literatuur over de prevalentie van de locaties van de primaire tumor.

- Voor deze ASCO-richtlijn is de literatuur systematisch geanalyseerd tot 2020, de bewijskracht van de literatuur is per deelvraag aangegeven. De bewijskracht is voor de meeste deelvragen beperkt, veel aanbevelingen zijn expert-based. De ASCO-richtlijn kan ook leidend zijn voor de
- 35 therapeutische strategie. De werkgroep heeft medische databases doorzocht naar systematische reviews over dit onderwerp, gepubliceerd vanaf 2020.
Voor de aanbeveling met betrekking tot de cytologie en histologie heeft een update plaats gevonden van de literatuur tot 2022.
De meest recente update met betrekking tot de diagnostiek en de mogelijke waarde van trans-orale chirurgie is verschenen in 2022 (Van Weert, 2022).
- 40

Zoeken en selecteren

- In 2012 constateerde de richtlijnwerkgroep voor PTO dat de literatuur vrijwel geen bruikbaar onderzoek bleek te leveren voor de vraagstelling welke diagnostische strategie het meest
- 45 effectief is bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. Voor de richtlijnherziening in 2023 heeft de werkgroep wetenschappelijke literatuur en gepubliceerde richtlijnen (gepubliceerd ná 2012) beoordeeld op relevante bevindingen voor de modules 3.1, 3.1, 3.3 en 3.4. De zoekverantwoording van deze modules is opgenomen als bijlage bij module 3.4.

50

Overwegingen

Algemeen:

- 5 De ASCO-richtlijn (Maghami, 2020) over diagnose en therapie is gebaseerd op 100 studies met 8 systematische reviews, 19 prospectieve observationele studies en 71 retrospectieve studies, periode 2008-2019. De aangehaalde studies zijn gebaseerd op AJCC 7^e staging. Voor de diagnostische strategie is dit niet van belang. In de AJCC 8^e staging wordt onderscheid gemaakt tussen HPV+ en HPV-, en voor HPV- tumoren is de N staging aangepast. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de therapeutische strategie.
- 10 In de review van Van Weert e.a. (2023) wordt aangegeven dat het erop lijkt dat het aantal PTO halsklieren stijgt en met name het percentage positief voor HPV: dit moet dan als HPV positief oropharynx PCC worden gediagnosticeerd. In de 8^e TNM-classificatie wordt dit uitgeboekt als een T0 orofarynxcarcinoom. Het vinden van de primaire tumor is van belang omdat dit leidt tot de-intensivering van de therapie en daardoor minder kans op bijwerkingen. De gevonden
- 15 betere prognose bij het vinden van de primaire, ten opzichte van niet vinden, kan berusten op de selectie van HPV+ tumoren (met een bekende betere prognose) versus HPV-.

Klinisch onderzoek

- 20 Bij een patiënt met een voor maligniteit verdachte klier in de hals moet bij het zoeken naar een primaire tumor uitgebreide inspectie plaats vinden van gelaat en (behaarde) hoofdhuid, evenals de slijmvliezen van bovenste lucht- en voedselweg, inclusief de proximale oesophagus. Dit onderzoek dient plaats te vinden door een KNO-arts en/of hiervoor opgeleide hoofd-hals chirurg. De dermatoloog kan in consult worden geroepen om te zoeken naar de locatie van een huid maligniteit als primaire origine, zoals plaveiselcelcarcinoom, melanoom
- 25 en Merkelcelcarcinoom.

Welk pathologisch onderzoek verricht je bij een zwelling in een halsklier, OPT?

- In het algemeen wordt een FNA-cytologische punctie uit de klier genomen. Als de punctie, ook bij herhaling, niet tot een diagnose leidt, volgt een dikke naaldbiopsie. Een dikke
- 30 naaldbiopsie uit de halsklier is een betrouwbaar alternatief voor FNA. Dit verhoogt de kans op uitzaaiing niet, maar geeft een hogere accuratesse van de p16 immunohistochemie en Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs (EBER) in situ hybridisatie (Civantos, 2020). Mocht dit alsnog niet tot een diagnose leiden dan kan, in uitzonderlijke gevallen of bij verdenking op een maligne lymfoom, een excisie van de klier volgen. Een incisiebiopsie wordt
- 35 bij verdenking op een halskliermetastase afgeraden.

Op basis van een punctie kan de patholoog bepalen of er sprake is van een carcinoom. In geval van verdenking van een hematologische maligniteit is histologisch onderzoek gewenst, en wordt dus een histologisch onderzoek op lymfeklierbiopsie of een lymfeklierexcisie door de patholoog geadviseerd.

- 40 Indien er een carcinoom in het biopsie zit wordt er onderscheid gemaakt tussen plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom of eventuele andere soort maligniteit.

- Fine needle aspiration (FNA) en biopsie materiaal van plaveiselcelcarcinoom metastasen van onbekende origine in het hoofd-hals gebied moeten getest worden voor High Risk Humaan papilloma virus (HR-HPV), waarbij de aanwezigheid van HR-HPV een orofarynx origine
- 45 suggereert (Gelwan, 2017). Ook moet op Epstein Barr virus (EBV) getest worden waarbij positiviteit voor EBV, eventueel middels EBER, een nasofarynx origine suggereert (Lo, 1999;

Shotelersuk, 2000; Lin, 2001; Chan, 2002; Nicholls, 2019). Echter is dit niet persé nasopharynxcarcinoom specifiek (Wei jie Lou, 2019).

Er bestaan momenteel geen richtlijnen in Nederland als HR-HPV testing op FNA en biopsie materiaal gedaan moet worden middels immunohistochemie dan wel PCR.

5

Cytologie en histologie (dikke naaldbiopt), p16 immunohistochemie en HR-HPV

Op formaline gefixeerd paraffine embedded (FFPE) histologisch materiaal kan p16 immunohistochemie eventueel in combinatie met p53 prima als een surrogaat gebruikt worden voor HPV PCR vanwege de efficiëntie en snelheid vergeleken met HPV PCR met name in de setting van plaveiselcelcarcinomen van onbekende origine van het Hoofd-Hals gebied **in levels II en III** (Lewis, 2018; Maghami, 2020). Additionele HR-HPV moet worden overwogen bij morfologisch verhoornende plaveiselcelcarcinomen of wanneer de metastase gelokaliseerd is buiten regio's II en III, of wanneer er niet bevestigd kan worden dat de metastase zich in regio's II en III bevinden (met name op echografie kunnen levels III en IV soms niet goed worden onderscheiden). Indien p16 negatief is op histologisch FFPE materiaal hoeft er niet verder getest te worden voor HR-HPV aangezien een negatieve p16 een HPV geassocieerde tumor excludeert (Gao, 2013; Mirghani, 2015; Rooper, 2016).

Bij uitsluitend aanwezigheid van acellulair cystevocht in het cytologisch materiaal kan er overwogen worden om toch een HPV PCR uit te voeren bij hoge klinische verdenking (Yasui, 2014). Een positieve HPV PCR maakt het beeld cytologisch sterk verdacht voor metastase van een oropharynxcarcinoom.

p16 immunohistochemie op FNA-materiaal is een punt van discussie. p16 op cytologisch bewerkt materiaal kan moeilijk te interpreteren zijn, en de cutoff van 70% bij histologisch bewerkt materiaal kan lager liggen op cytologisch bewerkt materiaal (Jalaly, 2015; Lewis, 2018; Jalaly, 2020; Abi-Raad, 2021; Song, 2021; Wang, 2021). Tevens kan p16 minder sensitief zijn in cytologie aangezien laterale hals cysten ook positief kunnen zijn (Cao, 2010). Bij een positieve interpretatie van p16 op cytologisch materiaal dient dus extra rekening gehouden te worden met de klinische context. De aanbeveling is om HR-HPV PCR te verrichten op cytologisch bewerkt materiaal tenzij p16 in het desbetreffende pathologisch laboratorium (inclusief de cutoff voor een positieve beoordeling) gevalideerd is als surrogaat voor HR-HPV PCR (Lewis, 2018).

Cervicale (hals)lymfkliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom van een oro- en nasopharynx worden in Nederland in een minderheid door een virus veroorzaakt. Naast de oro- en nasopharynx worden als origine van de cervicale metastasen de hogere tractus aerodigestivus, speekselklieren, schildklier, huid en overig hoofd-hals gebied (inclusief adenocarcinomen en hooggradige neuroendocrien carcinomen) gezien.

Centraal in de hals kunnen zich met name lymfkliermetastasen van papillaire schildklieradenocarcinomen voordoen (Wang, 2021). Cervicale lymfkliermetastasen bij folliculair schildklieradenocarcinomen zijn ongewoon (slechts 8-13% van de gevallen), en wanneer aanwezig zijn ze meestal histologisch van de Hurthle cell variant (Abi-Raad, 2021).

Ongeveer 1 % van geïsoleerde hals kliermetastasen doen zich primair voor in de lagere een derde van de hals en supraclaviculair (inclusief plaveiselcelcarcinomen). In de meeste gevallen zullen deze afkomstig zijn van een primaire infraclaviculaire origine (onder andere

thymus, long, mamma, colon, prostaat, slokdarm, cervix, ureteren of maligne lymfomen)
(Cao, 2010; Noji, 2018; Filauro, 2018)

5 In geval van een geïsoleerde laag cervicale en/of supraclaviculaire halsklier met onbekende primaire tumor plaveiselcelcarcinoom kan de primaire origine vanuit de mediastinale/thoracale organen komen. Hiervoor dient dus naast p16, EBER, p40 ook nog pax8, OCT3/4, NUT en CD117 immunohistochemisch bepaald te worden.

10 In de toekomst zou ook moleculaire diagnostiek een rol kunnen spelen bij het detecteren van cervicale en parotidale plaveiselcelcarcinoom metastasen met een occulte huid primaire origine; middels detectie van een moleculaire UV signature zou een huid origine gesuggereerd kunnen worden (Furlan, 2024; Hutchens, 2024). Dit dient echter verder onderzocht te worden voordat een sterke aanbeveling af gegeven kan worden.

Aanbevelingen klinisch en pathologisch onderzoek halskliermetastase:

- Inspecteer het gelaat en (behaarde) hoofd en gehoorgang, evenals de slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselweg, waaronder mond- en neusholte. Overweeg een consult dermatoloog.
- Verricht als eerste onderzoek voor het verkrijgen van materiaal voor pathologisch onderzoek een cytologische punctie (FNA).
- Overweeg een dikke naaldbiopsie uit de halsklier, mocht FNA bij herhaling (advies: tweemaal) niet tot diagnose leiden.
- Verricht alleen in uitzonderlijke gevallen, zoals verdenking op lymfoom, een klierexcisie.
- Verricht hoog-risico (HR) -HPV testen in ieder geval bij metastasen plaveiselcelcarcinoom in klieren op level II/III. Als de klinische verdenking groot is eventueel ook bij andere positieve klierstations.
- Bepaal bij HPV negatieve halskliermetastasen en/of level V metastasen de EBV via EBER.
- Overweeg, omwille van de logistiek, HPV en EBV simultaan te bepalen.
- Verricht HR-HPV PCR op cytologisch bewerkte materiaal tenzij p16 in het desbetreffende pathologisch *laboratorium* (inclusief de cutoff voor een positieve beoordeling) gevalideerd is op cytologisch materiaal als surrogaat voor HR-HPV PCR
- Verricht immunohistochemisch onderzoek in geval van geïsoleerde laag cervicale/supraclaviculaire metastase carcinoom met squameuze differentiatie zoals beschreven in module Immunohistochemische markers ([+hyperlink](#)).

15

Module 3.2 Beeldvormend onderzoek bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom

Inleiding

5 Met een diagnostische CT-scan van de hals en thorax met contrast (volgens het hoofd-hals tumor protocol) kan zowel de N-stadiëring worden vastgesteld: grootte klieren, extranodale groei, lokalisaties, als een mogelijke primaire tumor worden opgespoord. Het voordeel van de combinatie met een CT-thorax is het tegelijkertijd opsporen van long metastasen en/of primaire longtumor.

10

Zoeken en selecteren

In 2012 constateerde de richtlijnwerkgroep voor PTO dat de literatuur vrijwel geen bruikbaar onderzoek bleek te leveren voor de vraagstelling welke diagnostische strategie het meest effectief is bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. Voor de richtlijnherziening in 2023 heeft de werkgroep wetenschappelijke literatuur en gepubliceerde richtlijnen (gepubliceerd ná 2012) beoordeeld op relevante bevindingen voor de modules 3.1, 3.1, 3.3 en 3.4. De zoekverantwoording van deze modules is opgenomen als bijlage bij module 3.4.

15

20 Overwegingen

Wanneer bij de diagnostische CT geen primaire tumor wordt gevonden is de volgende stap een **FDG-PET-CT**. FDG-PET-CT spoort 25-40% van de primaire origine op (van Weert, 2023). De radiotherapeut maakt voor zijn intekening en bestralingsplan gebruik van imaging in het bestralingsmasker. Wanneer de diagnostische FDG-PET-CT in het bestralingsmasker wordt gemaakt, kan deze ook voor de meestal geïndiceerde radiotherapie worden ingezet. Dit bespaart tijd en kosten (geen herhaling FDG-PET-CT nodig). Meestal wordt gekozen voor een high dose CT-PET combinatie, waarbij kan worden overwogen de eerste stap (diagnostische CT-hals-thorax) over te slaan. Voor de logistiek is hierbij goede planning tussen de radiodiagnostiek en radiotherapie vereist.

25

30

MRI is ten opzichte van CT superieur voor het opsporen van retropharyngeale klieren. Hoewel de kosten van een MRI lager zijn dan van een FDG-PET-CT heeft een FDG-PET-CT als voordeel het afbeelden van het gehele lichaam, op zoek naar een primaire tumor en/of afstand metastasen. Toevoegen van MRI aan FDG-PET-CT leidt niet tot een hogere kans op opsporen van de primaire tumor (van Weert, 2023). Wanneer een FDG-PET-CT niet beschikbaar is, is een (diffusie gewogen) MRI een goed alternatief (Noji, 2018).

35

Narrow-Band-Imaging is een vrij nieuwe techniek die kan worden toegepast tijdens de endoscopie al dan niet onder narcose (zie ook diagnostische chirurgische procedures). Met behulp van blauw en groen licht met verschillende golflengten kunnen veranderingen in mucosale micro-vasculaire patronen, suggestief voor o.a. maligniteit, worden vastgesteld (van Weert, 2023). Tot in 35% kan er een primaire tumor worden gevonden (Filauro, 2018).

40

45

Aanbevelingen beeldvorming bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom:

Afhankelijk van welke diagnostiek al is uitgevoerd:

- Overweeg als eerste diagnostische stap een CT-hals-thorax met contrast.

- Vervaardig een FDG-PET-CT als de vorige stappen geen primaire tumoren hebben opgeleverd. Overweeg deze FDG-PET-CT te verrichten in het radiotherapiemasker, zodat deze ook voor de radiotherapie intekening en planning kan worden gebruikt.
- Overweeg de eerste stap (CT-hals-thorax met contrast) over te slaan wanneer de mogelijkheid bestaat om bij de FDG-PET een diagnostische high-dose CT-scan te verrichten.
- Overweeg narrow band imaging wanneer na de gangbare stappen geen tumor wordt gevonden. Dit onderzoek is echter niet breed inzetbaar en kan alleen worden ingezet door teams met een brede ervaring.

Module 3.3 Diagnostische chirurgische procedures bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom

Uitgangsvraag

- 5 Welke diagnostische chirurgische procedures bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom zijn geïndiceerd?

Zoeken en selecteren

- 10 In 2012 constateerde de richtlijnwerkgroep voor PTO dat de literatuur vrijwel geen bruikbaar onderzoek bleek te leveren voor de vraagstelling welke diagnostische strategie het meest effectief is bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. Voor de richtlijnherziening in 2023 heeft de werkgroep wetenschappelijke literatuur en gepubliceerde richtlijnen (gepubliceerd ná 2012) beoordeeld op relevante bevindingen voor de modules 3.1, 3.1, 3.3 en 3.4. De zoekverantwoording van deze modules is opgenomen als
15 bijlage bij module 3.4.

Scopie onder narcose:

- 20 Tijdens scopie onder narcose wordt de mondholte, farynx, larynx en (cervicale) oesophagus geïnspecteerd. Verdachte laesies worden gebiopteerd. Dit geldt eveneens voor locaties die op basis van de verrichte imaging als suspect werden aangeduid. Bij voldoende ervaring kan narrow-band imaging worden gebruikt.

- In het verleden werd als overweging meegegeven om blinde bipten te nemen uit vb tongbasis en nasofarynx. In een studie van Tanzler (2016) bij 156 patiënten met een PTO van de hoofd-hals regio, leverde het nemen van at random blinde bipten uit de nasofarynx, sinus piriformis en contralaterale tonsil, één tumor positief resultaat op, in **0% tpv de** nasopharynx en sinus piriformis (Tanzler, 2016). Het nemen van blinde bipten lijkt dus obsoleet.

Indicaties voor tonsillectomie:

- 30 In de hierboven aangehaalde studie werd eveneens een tonsillectomie verricht (Tanzler, 2016). Na ipsilaterale, bilaterale tonsillectomie werd bij respectievelijk 39%, en 6% de primaire tumor gevonden (Tanzler, 2016).

- De adviezen tot het verrichten van een tonsillectomie zijn gebaseerd op retrospectieve studies, er bestaan geen gerandomiseerde studies. Na ipsilaterale tonsillectomie stijgt het percentage gevonden primaire tumoren naar 30-50% (Maghami 2020). Er bestaat geen
35 literatuur waaruit kan worden geconcludeerd dat voor HPV negatieve tumoren een tonsillectomie kan worden weggelaten. In de review van Farooq e.a. werden 5 studies aangehaald met in 90% HPV positieve tumoren (Farooq, 2019). In 30% werd een tumor gevonden bij tonsillectomie, in 53% in de tongbasis bij aanvullende mucosectomie van de tongbasis. Het aantal ligt lager bij HPV negatieve tumoren, maar exacte getallen zijn moeilijk
40 te vinden. Bij unilaterale positieve halsklieren wordt de kans op een contralaterale tumor in de tonsil laag geschat, het zou een metachrone tumor kunnen betreffen. Bij een klinisch onverdachte contralaterale tonsil kan in dat geval worden volstaan met een unilaterale tonsillectomie. Bij een primaire tumor in de mondbodem, mobiele tong, tongbasis zachte gehemelte, achterwand oro- en hypofarynx, nasofarynx, supraglottische larynx en postcricoïd
45 regio worden bilateraal positieve klieren frequenter gezien (Maghami 2020). Een tonsillectomie aan de zijde van de grootste klier is in dat geval aanbevolen. Er is geen bewijs dat een bilaterale tonsillectomie leidt tot een betere tumorcontrole (Maghami 2020).

Indicaties voor mucosectomie van de tongbasis:

- 50 De detectie graad van de primaire origine blijft, na scopie met bipten en tonsillectomie in het algemeen onder de 50% (Van Weert, 2023).

Wanneer tonsillectomie en andere gerichte bipten tumor negatief zijn: wat is dan de volgende stap?

5 Als na uitgebreide analyse, inclusief tonsillectomie, de primaire tumor nog niet is gevonden, kan transorale mucosectomie worden overwogen dan wel worden besloten tot electief bestralen van de mucosa (zie behandelrichtlijn halskliermetastasen met OPT).

10 Met behulp van laser of trans-orale robot chirurgie (TORS) kan een mucosectomie worden verricht van de tongbasis. Bij radicale resectie van de gevonden primaire tumor kan dan de faryngeale as bestraling achterwege worden gelaten. Nadeel van deze optie is de acute toxiciteit (pijn, tijdelijke sondevoeding) en mogelijk alsnog (chemo) radiatie bij niet radicale resectie, en de kosten. De beschreven literatuur betreft meestal kleine series en geselecteerde patiëntenpopulaties. In een meta-analyse van Al-lami e.a. (Al-Lami, 2022) wordt benadrukt dat de kwaliteit van de studies matig is, met veel heterogeniteit van de data. Dit beperkt het trekken van conclusies, en vraagt om grote multicentrische studies (Al-Lami, 15 2022). Een stapsgewijze aanpak (eerst tonsillectomie, bij negatieve tonsillectomie mucosectomie van de tongbasis) kost meer tijd. Daarnaast betekent dit voor de patiënt een 2^e narcose.

20 Wanneer er al, op basis van de N-status, een indicatie bestaat voor (chemo)radiatie kan dit mede een rol spelen bij de selectie van het meest optimale beleid. Een ander nadeel is dat de chirurgische ingreep kan resulteren in een latere start van de (chemo)radiatie.

Trans-orale chirurgie: Laser vs. TORS

25 Trans-orale laser mucochirurgie (TLM) of TORS (van Weert, 2020) kan worden gebruikt voor mucosectomie van de tongbasis, bij voorkeur na een negatieve tonsillectomie (Farooq, 2019). Het voordeel van TLM is zijn betere beschikbaarheid en lagere kosten, echter de tongbasis is beter benaderbaar met TORS. Het grootste voordeel wordt gezien bij HPV positieve patiënten, (25-100%, gemiddeld 73% opsporen van de primaire origine) (van Weert, 2020). Voor HPV negatieve patiënten wordt mucosectomie van de tongbasis afgeraden (13% positief in Kubik, 2021).

30 In geval van een HPV positieve N1 halsklier, kan worden volstaan met unilaterale mucosectomie van de tongbasis. Farooq (2019) toonde in een review aan dat in 97% de gevonden primaire tongbasis tumor ipsilateraal zat. Wanneer er sprake is van bilaterale halsklier pathologie is, met name bij klieren op niveau II en/of III, de kans op een primaire origine uit de tongbasis groot (Maghami 2020). De keuze kan worden gemaakt om te starten met een mucosectomie van de zijde van de grootste klierpathologie, en, indien negatief bij 35 **intra-operatief vries coupe analyse**, een contralaterale resectie te verrichten (Maghami 2020).

Intra-operatief vriescoupe onderzoek:

40 Wanneer tijdens vriescoupe analyse de primaire tumor wordt gevonden kan de diagnostische procedure worden omgezet in een therapeutische resectie, waarbij een radicale resectie moet worden nagestreefd (vriescoupe analyse). De chirurg moet dan tijdens de operatie beslissen dat chirurgie de behandeling van voorkeur is. Dit moet dan voor de operatie binnen het MDO en met de patiënt besproken zijn. Een patholoog zal kunnen aangeven of er een tumor wordt 45 gevonden tijdens vriescoupe onderzoek. Er is momenteel nog onvoldoende bewijs van superioriteit van dit beleid op basis van vriescoupe onderzoek. Daarnaast is het qua logistiek in Nederland vaak niet mogelijk de diagnostische fase uit te breiden naar een therapeutische fase. Na overleg binnen het MDO kan daarna het therapeutisch beleid worden bepaald en eventueel een 2^e instantie een chirurgische therapie volgen.

50

Bij HPV negatieve hals klieren wordt geadviseerd om geen mucosectomie van de tongbasis te verrichten.

Aanbevelingen diagnostische chirurgische procedures bij halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom:

5

Endoscopie:

- Vervaardig scopie onder narcose van mondholte, farynx en larynx, bij laag cervicale klieren tevens scopie van de (cervicale) oesofagus indien poliklinisch onderzoek inclusief de flexibele scopie van de bovenste lucht en slikwegen geen verdenking op een primaire tumor liet zien.
- Biopteer suspecte locaties en suspecte locaties gezien bij imaging.
- Verricht geen blinde biopten.
- Overweeg intra-operatieve nieuwe visualisatie technieken toe te passen (zoals narrow band imaging, zie bij imaging).

Tonsillectomie:

- Verricht bij unilaterale positieve halsklieren een unilaterale tonsillectomie
- Verricht bij bilateraal positieve klieren een unilaterale tonsillectomie aan de zijde van de grootste klier. Verricht alleen een bilaterale tonsillectomie bij klinische suspectie.

Mucosectomie van de tongbasis

- Overweeg bij unilateraal HPV positieve klieren een ipsilaterale mucosectomie van de tongbasis.
- Overweeg bij bilaterale HPV positieve klieren aan de zijde van de evident grootste klieren een unilaterale mucosectomie te verrichten. Overweeg een mucosectomie van de contralaterale tongbasis indien deze klinisch suspect is, en/of er geen sprake is van een significant verschil in klier grootte tussen beide zijden van de hals.
- Verricht geen mucosectomie bij een HPV negatieve klier pathologie.
- Er zijn momenteel onvoldoende aanwijzingen dat trans-orale robot chirurgie (TORS) superieur is aan trans-orale laser mucosectomie. Houd bij de keuze rekening met de kosten (hoger bij TORS), de beperkte beschikbaarheid van TORS, en de ervaring van het behandelend centrum aan de ene kant versus (hogere) bloedingsrisico bij laserchirurgie aan de andere kant.
- Neem bij de overwegingen voor wel/ geen tongbasis mucosectomie de volgende aspecten mee:
 - als er geen indicatie is voor (chemo)radiatie op basis van de klierpathologie (N1 hals) kan een aanvullende chirurgische behandeling curatief zijn en postoperatieve (chemo) radiatie niet geïndiceerd zijn, en zo leiden tot minder toxiciteit.
 - als er al een indicatie bestaat voor (chemo)radiatie kan de tongbasis in het bestralingsveld worden opgenomen, en worden overwogen geen tongbasis mucosectomie te verrichten.
 - de tongbasis mucosectomie leidt tot acute toxiciteit, en kan de start van (chemo) radiatie vertragen.
 - TORS kan leiden tot hogere kosten.

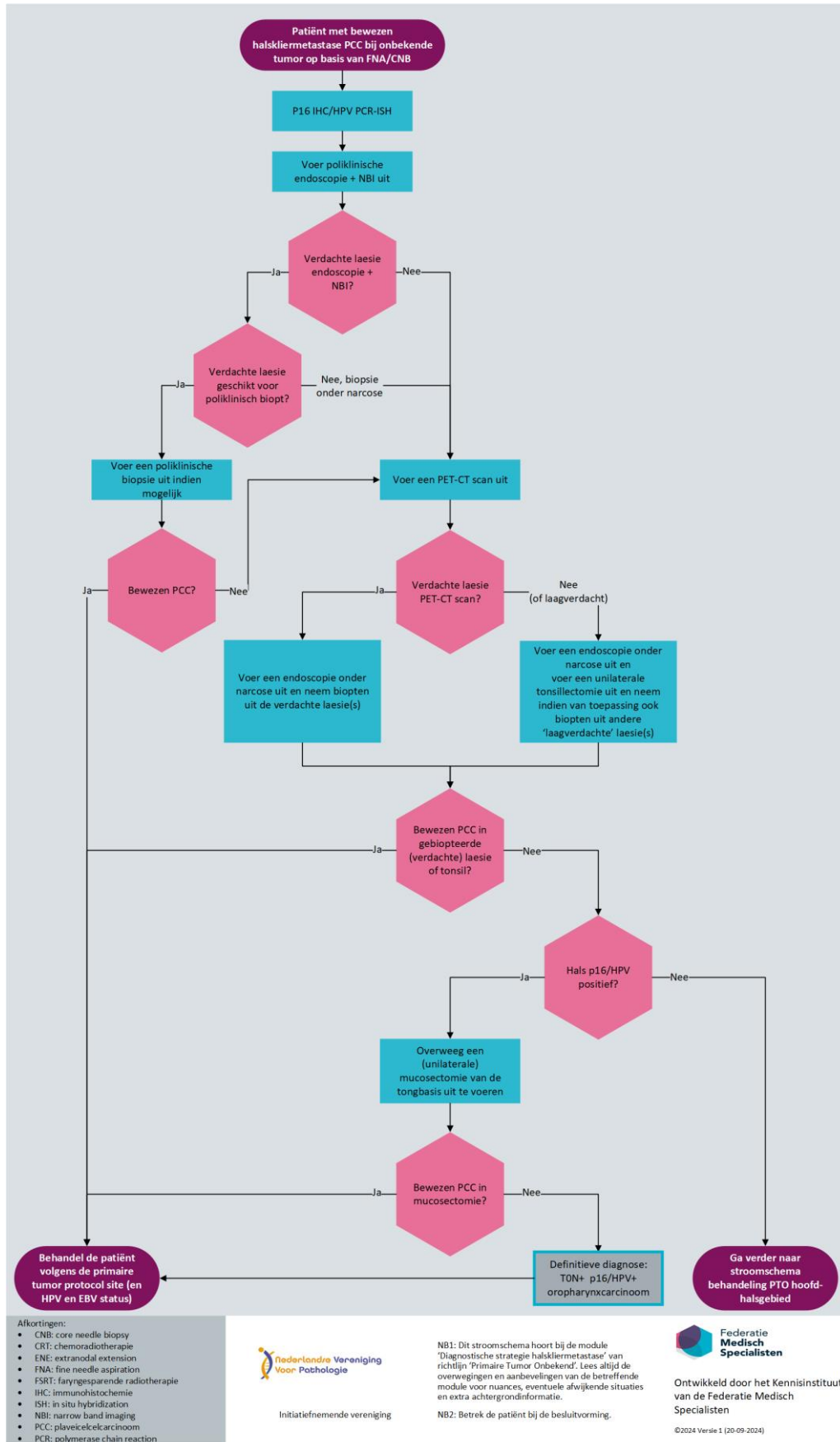
Pathologisch onderzoek operatie specimen:

- Al het weefsel genomen tijdens de scopie moet worden aangeleverd voor pathologisch onderzoek, en na een eventuele resectie moet de tumorvrije marge worden vastgesteld. p16 immunohistochemie moet worden verricht in geval van atypisch of gecauteriseerd weefsel om, indien positief, HPV PCR te verrichten.

Intra-operatief vriescoupe onderzoek:

- Overweeg om met behulp van intra-operatieve vriescoupes de verwijderde tonsillen te evalueren. Het verwijderde weefsel dient in totaal te worden opgestuurd naar de patholoog en analyse van de resectie randen dient plaats te vinden.

Figuur 1: Stroomschema diagnostiek halskliermetastase plaveiselcelcarcinoom (Op basis van Van Weert, 2023):



Module 3.4 Halskliermetastase adenocarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische strategie voor halskliermetastase van een adenocarcinoom?

5

Inleiding

Het meerendeel van (geïsoleerde) halskliermetastasen zijn plaveiselcelcarcinomen. Voor overzichtelijkheid is het handig om halskliermetastasen van adenocarcinomen separaat van plaveiselcelcarcinomen te behandelen, daarom deze aparte korte module hiervoor. Voor halskliermetastase adenocarcinoom wordt voor details verwezen naar modules 3.1.1-3.1.8 in deze richtlijn. Voor het bespreken van prevalentie van locaties van de primaire tumor in en buiten het hoofd-halsgebied, zie module 3.2.1 onder “Cytologie en histologie (dikke naaldbiops), p16 immunohistochemie en HR-HPV”.

10

15 Zoeken en selecteren

In 2012 constateerde de richtlijnwerkgroep voor PTO dat de literatuur vrijwel geen bruikbaar onderzoek bleek te leveren voor de vraagstelling welke diagnostische strategie het meest effectief is bij patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor. Voor de richtlijnherziening in 2023 heeft de werkgroep wetenschappelijke literatuur en gepubliceerde richtlijnen (gepubliceerd ná 2012) beoordeeld op relevante bevindingen voor de modules 3.1, 3.1, 3.3 en 3.4. De zoekverantwoording van deze modules is opgenomen als bijlage bij module 3.4.

20

Overwegingen

In de literatuur bleek beperkte evidence over specifiek geïsoleerde halskliermetastase adenocarcinoom. De diagnostische strategie voor dit tumortype wordt behandeld in deze richtlijn binnen **module 2.1-2.7**. Wel kan worden genoemd dat bij geïsoleerde klieren op level I, II en III wordt scopie onder narcose aanbevolen, zie hieromtrent details van literatuursearch en overwegingen onder **2.2**.

30

Aanbeveling bij halskliermetastase adenocarcinoom:

- Volg in het geval van adenocarcinoom overige modules van deze richtlijn: modules 2.1 t/m 2.7.
- Bij geïsoleerde klieren op level I, II en III en Va verricht een KNO onderzoek en zo nodig aanvullende beeldvorming (speekselklieren, neus(bij)holtes).

35

Kennislacunes

Er is behoefte aan uitgebreide multicentrische studies naar het diagnostisch (en therapeutisch) beleid bij een onbekende primaire tumor, plaveiselcelcarcinoom, in de hals. Gezien de lage incidentie zijn gerandomiseerde studies geen reële optie. De lacunes
5 betreffen met name de rol van HPV, en de waarde van uni- vs. bilaterale tonsillectomie en de waarde van mucosectomie middels laser of TORS.

Het adenocarcinoom is nog zeldzamer, grote studies lijken niet uitvoerbaar.

In de toekomst zou ook een moleculaire UV signature een rol kunnen spelen bij het
10 detecteren van cervicale en parotidale plaveiselcelcarcinoom metastasen met een occulte huid primaire origine. Dit dient echter verder onderzocht te worden voordat een sterke aanbeveling af gegeven kan worden.

Literatuur Modules 3.1 – 3.4

15 **Abi-Raad R, Prasad ML, Gilani S, Garritano J, Barlow D, Cai G, Adeniran AJ. Quantitative assessment of p16 expression in FNA specimens from head and neck squamous cell carcinoma and correlation with HPV status. *Cancer Cytopathol.* 2021 May;129(5):394-404. doi: 10.1002/cncy.22399. PMID: 33369885; PMCID: PMC8875293.**

20 **Al-Lami A, Gao C, Saddiq M, Al Zuhir N, Simo R, Arora A, Jeannon JP. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of transoral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol.* 2022 Mar;126:105748. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105748. PMID: 35144209.**

25 **Cao D, Begum S, Ali SZ, Westra WH. Expression of p16 in benign and malignant cystic squamous lesions of the neck. *Hum Pathol.* 2010 Apr;41(4):535-9. doi: 10.1016/j.humpath.2009.09.006. PMID: 20004950.**

30 **Chan KC, Lo YM. Circulating EBV DNA as a tumor marker for nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002 Dec;12(6):489-96. doi: 10.1016/s1044579x02000913. PMID: 12450734.**

35 **Civantos FJ, Vermorken JB, Shah JP, Rinaldo A, Suárez C, Kowalski LP, Rodrigo JP, Olsen K, Strojan P, Mäkitie AA, Takes RP, de Bree R, Corry J, Paleri V, Shaha AR, Hartl DM, Mendenhall W, Piazza C, Hinni M, Robbins KT, Tong NW, Sanabria A, Coca-Pelaz A, Langendijk JA, Hernandez-Prera J, Ferlito A. Metastatic Squamous Cell Carcinoma to the Cervical Lymph Nodes From an Unknown Primary Cancer: Management in the HPV Era. *Front Oncol.* 2020 Nov 10;10:593164. doi: 10.3389/fonc.2020.593164. PMID: 33244460; PMCID: PMC7685177.**

40 **Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, Moore D, Nankivell PC, Sharma N, Almeida JR, Winter SC, Simon C, Paleri V, De M, Siddiq S, Holsinger C, Ferris RL, Mehanna H. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019 Apr;91:97-106. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018. PMID: 30926070.**

45 **Filauro M, Paderno A, Perotti P, Marchi F, Garofolo S, Peretti G, Piazza C. Role of narrow-band imaging in detection of head and neck unknown primary squamous cell**

carcinoma. *Laryngoscope*. 2018 Sep;128(9):2060-2066. doi: 10.1002/lary.27098. PMID: 29392723.

- 5 Furlan KC, Saeed-Vafa D, Mathew TM, Saller JJ, Tabbara SO, Boyle TA, Wenig BM, Hernandez-Prera JC. Utility of UV Signature Mutations in the Diagnostic Assessment of Metastatic Head and Neck Carcinomas of Unknown Primary. *Head Neck Pathol*. 2024 Feb 23;18(1):11. doi: 10.1007/s12105-024-01620-x. PMID: 38393464; PMCID: PMC10891032.
- 10 Gao G, Chernock RD, Gay HA, Thorstad WL, Zhang TR, Wang H, Ma XJ, Luo Y, Lewis JS Jr, Wang X. A novel RT-PCR method for quantification of human papillomavirus transcripts in archived tissues and its application in oropharyngeal cancer prognosis. *Int J Cancer*. 2013 Feb 15;132(4):882-90. doi: 10.1002/ijc.27739. PMID: 22821242; PMCID: PMC3498587.
- 15 Gelwan, E., et al. (2017). "Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective." *Am J Surg Pathol* 41(12): 1722-1728.
- 20 Hutchens T, Thorstad W, Wang X, Li Y, Duncavage EJ, Sun L, Chernock RD. Head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary: Can ancillary studies help identify more primary tumor sites? *Exp Mol Pathol*. 2024 Aug;138:104915. doi: 10.1016/j.yexmp.2024.104915. Epub 2024 Jul 3. PMID: 38964052.
- 25 Jalaly JB, Hosseini SM, Shafique K, Baloch ZW. Current Status of p16 Immunohistochemistry and HPV Testing in Fine Needle Aspiration Specimens of the Head and Neck. *Acta Cytol*. 2020;64(1-2):30-39. doi: 10.1159/000496158. PMID: 30783052.
- 30 Jalaly JB, Lewis JS Jr, Collins BT, Wu X, Ma XJ, Luo Y, Bernadt CT. Correlation of p16 immunohistochemistry in FNA biopsies with corresponding tissue specimens in HPV-related squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Cancer Cytopathol*. 2015 Dec;123(12):723-31. doi: 10.1002/cncy.21600. PMID: 26242494.
- 35 Kubik MW, Channir HI, Rubek N, Kim S, Ferris RL, von Buchwald C, Duvvuri U. TORS Base-of-Tongue Mucosectomy in Human Papilloma Virus-Negative Carcinoma of Unknown Primary. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):78-81. doi: 10.1002/lary.28617. PMID: 32239774.
- 40 Lee NK, Byers RM, Abbruzzese JL, Wolf P. Metastatic adenocarcinoma to the neck from an unknown primary source. *Am J Surg*. 1991 Oct;162(4):306-9. doi: 10.1016/0002-9610(91)90137-3. PMID: 1951879.
- 45 Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, Moncur JT, Rocco JW, Schwartz MR, Seethala RR, Thomas NE, Westra WH, Faquin WC. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 May;142(5):559-597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP. PMID: 29251996.

- Lin JC, Chen KY, Wang WY, Jan JS, Liang WM, Tsai CS, Wei YH. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2607-15. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2607. PMID: 11352952.
- 5
- Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, Zhang J, Chan AT, Lee JC, Hjelm NM, Johnson PJ, Huang DP. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999 Mar 15;59(6):1188-91. PMID: 10096545.
- 10
- Luo WJ, Feng YF, Guo R, Tang LL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Liu X, Sun Y, Lin AH, Ma J, Mao YP. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:7-12. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.012. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30926066.
- 15
- Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, Gross N, Haughey B, Paul D, Rodriguez C, Sher D, Stambuk HE, Waldron J, Witek M, Caudell J. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2570-2596. doi: 10.1200/JCO.20.00275. PMID: 32324430.
- 20
- Mirghani H, Casiraghi O, Amen F, He M, Ma XJ, Saulnier P, Lacroix L, Drusch F, Ben Lakdhar A, Saint Guily JL, Badoual C, Scoazec JY, Vielh P. Diagnosis of HPV-driven head and neck cancer with a single test in routine clinical practice. *Mod Pathol*. 2015 Dec;28(12):1518-27. doi: 10.1038/modpathol.2015.113. PMID: 26403782.
- 25
- Nicholls JM, Lee VH, Chan SK, Tsang KC, Choi CW, Kwong DL, Lam KO, Chan SY, Tong CC, So TH, Leung TW, Luk MY, Khong PL, Lee AW. Negative plasma Epstein-Barr virus DNA nasopharyngeal carcinoma in an endemic region and its influence on liquid biopsy screening programmes. *Br J Cancer*. 2019 Oct;121(8):690-698. doi: 10.1038/s41416-019-0575-6. PMID: 31527689; PMCID: PMC6888810.
- 30
- Noij DP, Martens RM, Zwezerijnen B, Koopman T, de Bree R, Hoekstra OS, de Graaf P, Castelijns JA. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging and 18F-FDG-PET/CT for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients presenting with cervical metastasis. *Eur J Radiol*. 2018 Oct;107:20-25. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.08.009. PMID: 30292267.
- 35
- Pepper C, Pai I, Hay A, Deery A, Wilson P, Williamson P, Pitkin L. Investigation strategy in the management of metastatic adenocarcinoma of unknown primary presenting as cervical lymphadenopathy. *Acta Otolaryngol*. 2014 Aug;134(8):838-42. doi: 10.3109/00016489.2014.884726. PMID: 24847947.
- 40
- Rooper LM, Gandhi M, Bishop JA, Westra WH. RNA in-situ hybridization is a practical and effective method for determining HPV status of oropharyngeal squamous cell carcinoma including discordant cases that are p16 positive by immunohistochemistry but HPV negative by DNA in-situ hybridization. *Oral Oncol*. 2016 Apr;55:11-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.008. PMID: 27016012.
- 45

- Shotelersuk K, Khorprasert C, Sakdikul S, Pornthanakasem W, Voravud N, Mutirangura A. Epstein-Barr virus DNA in serum/plasma as a tumor marker for nasopharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. 2000 Mar;6(3):1046-51. PMID: 10741733.
- 5 Song SJ, Jalaly JB. Correlation of p16 immunostaining in cell-blocks with corresponding tissue specimens for squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Cytopathology*. 2021 Jan;32(1):100-107. doi: 10.1111/cyt.12911. PMID: 32886831.
- 10 Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the workup of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):578-81. doi: 10.1002/hed.23931. PMID: 25488125.
- 15 van Weert S, Rijken JA, Plantone F, Bloemena E, Vergeer MR, Lissenberg-Witte BI, Leemans CR. A systematic review on Transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable? *Clin Otolaryngol*. 2020 Sep;45(5):732-738. doi: 10.1111/coa.13565. PMID: 32369264; PMCID: PMC7496155.
- 20 van Weert, S., Hendrickx, J.J., Leemans, C.R. (2023). Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostics and the Potential of Transoral Surgery. In: Vermorken, J.B., Budach, V., Leemans, C.R., Machiels, J.P., Nicolai, P., O'Sullivan, B. (eds) *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23175-9_12
- 25 Wang Q, Zhou F, Snow JT, Simsir A, Hernandez O, Levine P, Szeto O, Sun W, Givi B, Brandler TC. p16 immunostaining in fine-needle aspirations of the head and neck: determining the optimal positivity threshold in HPV-related squamous cell cancer. *J Am Soc Cytopathol*. 2021 Nov-Dec;10(6):592-600. doi: 10.1016/j.jasc.2021.06.008. PMID: 34326027.
- 30 Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, Todo T, Inohara H. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4):e95364. doi: 10.1371/journal.pone.0095364. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(12):e116030. PMID: 24752007; PMCID: PMC3994055.
- 35 Zuur CL, van Velthuysen ML, Schornagel JH, Hilgers FJ, Balm AJ. Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Mar;28(2):147-52. doi: 10.1053/ejso.2001.1222. PMID: 11884050.
- 40

45 **Zoekverantwoording Modules 3.1 – 3.4**

Algemene informatie

Richtlijn: NVVP – Richtlijn Primaire Tumor Onbekend

Uitgangsvraag: Indien het om een halskliermetastase gaat, welke diagnostiek dient ingezet te worden? Wat leveren de verschillende diagnostische instrumenten (PET-CT, MRI, pathologie, (robot)chirurgie, narrow-band imaging) op (voor bewezen PTO)?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum:17-1-2023
Periode: nvt	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: Hoofd- halstumoren EN primaire tumor onbekend EN chirurgie Het sleutelartikel wordt gevonden	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 17-1-2023 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCTs over de plaats van chirurgie in de diagnostiek bij patiënten met onbekende primaire hoofd- halstumoren. De literatuurzoekactie leverde 217 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	88	90	121
RCTs	75	68	96
Observationele studies			
Overig			
Totaal			217

5 Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#13	#11 NOT #10 RCT	75
#12	#5 AND #10 sleutelartikel gevonden	1
#11	#7 AND #9	91
#10	#6 AND #9 SR	88
#9	#8 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2117
#8	#3 AND #4	2870
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2006039

#6	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	606845
#5	'transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: systematic review and meta-analysis' sleutelartikel	1
#4	'surgery'/exp OR 'surgical patient'/exp OR 'surgical risk'/exp OR 'perioperative period'/exp OR 'surgery'/lnk OR surgic*:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative:ti,ab,kw OR laparoscop*:ti,ab,kw OR laryngectom*:ti,ab,kw OR microsurg*:ti,ab,kw OR ((tongue* NEAR/4 mucosectom*):ti,ab,kw) OR tonsillectom*:ti,ab,kw OR tors:ti,kw	7349412
#3	#1 AND #2	5055
#2	'head'/exp OR 'neck'/exp OR 'head and neck cancer'/exp OR 'head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR (((head OR neck OR eye* OR face OR jaw OR jaws OR larynx OR lip OR lips OR mouth OR nose OR orbit OR pharynx OR 'salivary gland*' OR tongue OR tonsil*) NEAR/4 (cancer OR neoplasm* OR tumor* OR carcinom* OR adeno* OR malignan* OR lymphom* OR sarcom* OR melanom*)):ti,ab,kw) OR 'hn-scc':ti,ab,kw OR 'hnscc':ti,ab,kw OR laschn:ti,ab,kw OR scchn:ti,ab,kw OR head:ti,kw OR neck:ti,kw	987309
#1	((((unknown OR undetermined OR unidentified OR undefined) NEAR/2 (primar* OR origin*)):ti,ab,kw) AND ('cancer'/exp OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR metasta*:ti,ab,kw OR micrometasta*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR lymphoma*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR melanoma*:ti,ab,kw) OR 'cancer of unknown primary site'/exp OR ((occult NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma* OR adeno* OR metasta* OR micrometasta* OR malignan* OR lymphoma* OR sarcoma* OR melanoma*)):ti,ab,kw)	28709

Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	10 not 9 RCT	68
10	6 and 8	81
9	6 and 7SR	90
8	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1578690

7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	642861
6	5 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2275
5	3 and 4	2325
4	exp Surgical Procedures, Operative/ or exp Specialties, Surgical/ or su.fs. or surgic*.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or operation*.ti,ab,kf. or operative.ti,ab,kf. or laryngectom*.ti,ab,kf. or microsurg*.ti,ab,kf. or (tongue* adj4 mucosectom*).ti,ab,kf. or tonsillectom*.ti,ab,kf. or tors.ti,kf.	5350644
3	1 and 2	3802
2	exp Head/ or exp Neck/ or exp Eye Neoplasms/ or exp "Head and Neck Neoplasms"/ or ((head or neck or eye* or face or jaw or jaws or larynx or lip or lips or mouth or nose or orbit or pharynx or 'salivary gland*' or tongue or tonsil*) adj4 (cancer or neoplasm* or tumo* or carcinom* or adeno* or malignan* or lymphom* or sarcom* or melanom*)).ti,ab,kf. or 'hn-scc'.ti,ab,kf. or 'hnscc'.ti,ab,kf. or laschn.ti,ab,kf. or scchn.ti,ab,kf. or head.ti,kf. or neck.ti,kf.	740965
1	exp Neoplasms, Unknown Primary/ or (((unknown or undetermined or unidentified or undefined) adj2 (primar* or origin*)).ti,ab,kf. and (exp Neoplasms/ or cancer*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or tumo*.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or adeno*.ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or malignan*.ti,ab,kf. or lymphoma*.ti,ab,kf. or sarcoma*.ti,ab,kf. or melanoma*.ti,ab,kf.)) or (occult adj3 (cancer* or	19463

	neoplasm* or tumo* or carcinoma* or adeno* or metasta* or micrometasta* or malignan* or lymphoma* or sarcoma* or melanoma*)).ti,ab,kf.	
--	--	--