

Cancer utan känd primärtumör, CUP

Nationellt vårdprogram

2021-03-23 Version: 5.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning	5
Kapitel 2	
Inledning	6
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	6
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	6
2.2.1 Mars 2021.....	6
2.2.2 Mars 2020.....	6
2.3 Standardiserat vårdförlopp	7
2.4 Lagstöd	7
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet.....	8
Kapitel 4	
Bakgrund och orsaker	9
4.1 Epidemiologi	9
4.2 Prognos	10
4.3 Etiologi.....	11
Kapitel 5	
Symtom och tidig utredning	12
Kapitel 6	
Diagnostik.....	14
6.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	14
6.2 Basutredning	15
6.2.1 Anamnes och status	15
6.2.2 Blodprover – tumörmarkörer.....	16
6.2.3 Radiologi	17
6.2.4 Vävnadsprov.....	18
6.2.5 Vårdnivå	18
6.3 Utökad utredning.....	18
6.3.1 Riktade undersökningar.....	19
6.4 Diagnosbesked	20
Kapitel 7	
Kategorisering av tumören.....	22
7.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	22
7.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	22
7.3 Anamnestisk remissinformation	22
Kapitel 8	
Multidisciplinär konferens	23

Kapitel 9	
Primär behandling.....	24
9.1 Cytostatikabehandling.....	24
9.2 Målinriktad behandling	26
9.3 Strålbehandling	27
9.3.1 Intrakraniella metastaser	27
9.3.2 Medullakompression.....	28
9.3.3 Övriga metastaser	28
9.4 Kirurgisk behandling.....	29
9.4.1 Kirurgi vid levermetastaser	29
9.4.2 Kirurgi vid lungmetastaser	29
9.4.3 Kirurgi vid lymfkörtelmetastaser.....	30
Kapitel 10	
Palliativ vård och insatser	31
10.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande	31
10.2 Informerande samtal med patient och närstående	32
10.2.1 Samtalstips	33
Kapitel 11	
Omvårdnad och rehabilitering.....	34
11.1 Fatigue.....	34
11.2 Nutrition	35
11.3 Nutrition i livets slutskede.....	35
11.4 Fysisk aktivitet.....	35
11.5 Kontaktsjuksköterska	36
11.6 Min vårdplan	36
11.7 Aktiva överlämningar.....	36
11.8 Löpande cancerrehabilitering	36
11.8.1 Barn som närstående	37
11.8.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	37
11.8.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	37
Kapitel 12	
Egenvård.....	38
12.1 Nationella riktlinjer.....	38
12.2 Rökning.....	38
12.3 Komplementär och alternativ medicin	38
12.4 Alkohol.....	39
Kapitel 13	
Uppföljning	40
Kapitel 14	
Underlag för nivåstrukturering.....	41
Kapitel 15	
Kvalitetsregister	42
15.1 Cancerregistret	42

Kapitel 16	
Referenser	43
Kapitel 17	
Vårdprogramgruppen.....	51
17.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	51
17.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	51
17.3 Jäv och andra bindningar	52
17.4 Vårdprogrammets förankring.....	52
Bilaga 1	
KVAST CUP – cancer utan känd primärtumör.....	53
Inledning.....	53
I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	54
II. Anamnestisk remissinformation	54
III. Utskärningsanvisningar	54
IV. Analyser	55
V. Information i remissens svarsdel	55
VI. Klassificering av tumören	55
VII. Rekommendationer för utformning av svarstext	55
VIII. Administrativt	56
Referenser.....	56
IX. Övrigt	56
Bilaga 1 – Histopatologisk / cytopatologisk diagnostik av CUP	56
BILAGA 2 –Patologisk diagnostik vid CUP / Molekylär diagnostik.....	64
CUP-KVAST-gruppen.....	65
Medlemmar.....	65
Bilaga 2	
Patientinformation.....	66
Till dig som har fått diagnosen CUP- Cancer utan känd primärtumör	66
Vad betyder cancer utan känd primärtumör?.....	66
Varför kan man inte hitta primärtumören?	66
Hur kan man behandla min cancer?	66
Vad händer nu?	66
Vart kan jag vända mig?	67

KAPITEL 1

Sammanfattning

Cancer utan känd primärtumör, CUP, är ett samlingsnamn för cancer som debuterar med metastaser och där man trots omfattande utredning inte kan fastställa ursprunget. Man räknar med att 1–2 % av all cancer faller under denna grupp, vilket innebär cirka 800 fall per år i Sverige. Incidensen är sjunkande, framför allt beroende på förbättrad patologisk och radiologisk diagnostik. Medianåldern vid diagnos är 60–70 år och rökare är överrepresenterade.

Prognosen är ofta dålig med en genomsnittsoverlevnad på cirka 4–5 månader efter diagnos, men det finns definierade undergrupper med bättre till god prognos, där vissa patienter till och med kan botas. Dessa grupper och individer ska identifieras och behandlas på särskilda sätt.

Symtomen vid CUP är mångskiftande och kan variera från lokala besvär med smärtor till mer allmänna symtom såsom oförklarlig matleda, viktnedgång och trötthet. Det är viktigt att god symtomlindring sätts in redan under utredningsperioden, även om diagnosen inte hunnit fastställas.

Misstänkt CUP ska utredas på ett strukturerat sätt, där den basala utredningen bör omfatta en grundlig anamnes och status, radiologisk utredning med DT torax-buk och ett adekvat vävnadsprov. Den fortsatta utredningsstrategin styrs av histopatologisk undergrupp, tumörens spridningssätt och symtom. Utredningen kräver ofta ett multidisciplinärt omhändertagande med kompetens från flera olika specialiteter.

Att inte hitta primärsprunget är frustrerande både för patienten och vården och kan leda till ett långdraget och påfrestande sökande efter möjlig primärtumör. Det är viktigt att de undersökningar som kan och bör göras hela tiden ställs i relation till möjlig nytta för patienten. Ett syfte med vårdprogrammet är att ge ökad kunskap och stöd för att undvika både under- och överutredning för patienter med CUP.

Många patienter med CUP har ett nedsatt allmäntillstånd, stor tumörbörda och hög ålder. Som grundregel rekommenderas cytostatikabehandling endast till de patienter som är uppegående största delen av dagen och har någorlunda bevarade organfunktioner.

Vid lokaliserad CUP bör man överväga potentiell radikalbehandling med kirurgi, strålbehandling eller annan lokal ablation.

Om primärtumören lokaliseras eller histopatologisk undersökning avslöjar en sannolik tumörtyp, ges en specifik behandling mot den relevanta tumörgruppen.

För många patienter med CUP är kontakt med ett tvärprofessionellt team eller palliativt team en fördel och den bör aktualiseras tidigt i sjukdomsförloppet.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram gäller utredning och behandling av cancer utan känd primärtumör hos vuxna. Programmet riktar sig till läkare, sjuksköterskor, paramedicinare och övrig vårdpersonal i primärvård och sjukhusvård som har ansvar för utredning och omhändertagande av dessa patienter.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen för Cancer utan känd primärtumör, CUP och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2021-03-23. Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Sydöst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
Maj 2009	Första versionen av vårdprogrammet
Juni 2011	Revidering av vårdprogram
December 2016	Revidering av vårdprogram
Februari 2018	Justerat enligt ny mall, uppdatering av referenser
Mars 2020	Revidering av vårdprogram
Mars 2021	Revidering av bilagor

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

2.2.1 Mars 2021

- Ett nytt Kvast-dokument är tillagt som bilaga 1. Detta ersätter de två tidigare bilagorna för histopatologisk resp. patologisk analys. Dessa är inarbetade i det nya Kvastdokumentet.
- Patientinformation är tillagd som bilaga 2.

2.2.2 Mars 2020

De huvudsakliga förändringarna jämfört med föregående vårdprogram (2016) är följande:

- Uppdatering av incidens för CUP som visar minskning av antalet CUP-fall.
- Det har gjorts ett förtydligande med uppdelning i basutredning och utökad utredning i överensstämmelse med SVF-CUP. Som i föregående vårdprogram poängteras vikten av en strukturerad och individanpassad utredningsgång för att undvika både under- och överutredning.
- Rekommendationer för behandling med läkemedel är uppdaterat.

Patologidelen är inte justerad i denna version av vårdprogrammet. Ett KVAST dokument för CUP kommer att tas fram under 2020 och därefter ersätta nuvarande bilaga 1 och 2.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För CUP finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/okand-primartumor/>

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt och information om möjlighet att få en ny medicinsk bedömning, även i en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt och åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (2017:30, 5 kap. 7 §).



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

- Uppdatera och öka kunskapsnivån om CUP för att förbättra omhändertagandet av patienter med misstänkt eller bekräftad CUP-diagnos.
- Skapa en strukturerad och individanpassad utredningsgång som tidigt beaktar det palliativa förhållningssättet.
- Tydliggöra utredningsgången för att undvika både under- och överutredning.
- Ge adekvata behandlingsrekommendationer.

KAPITEL 4

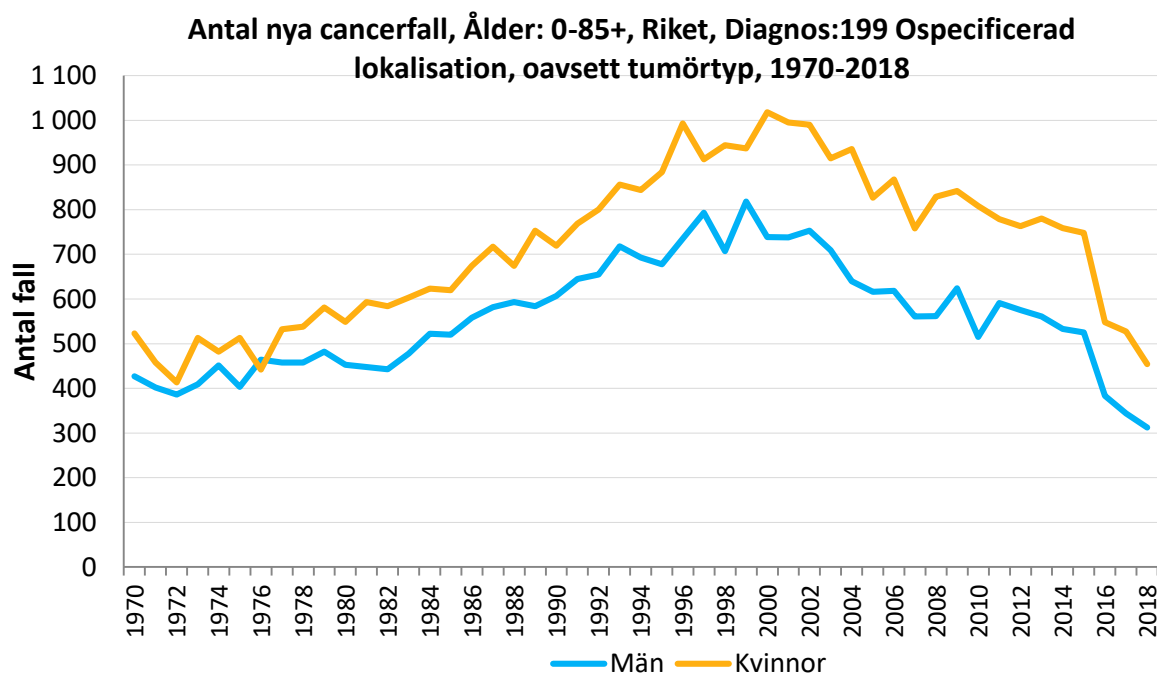
Bakgrund och orsaker

CUP är en heterogen sjukdomsgrupp av morfologisk bekräftad metastatisk cancer där primärtumören förblir okänd trots adekvat utredning.

Utredningen omfattar: utförlig anamnes och status, DT torax-buk-bäcken och adekvat vävnadsprov för histopatologisk typning. C80.9 är den diagnoskod som bör användas.

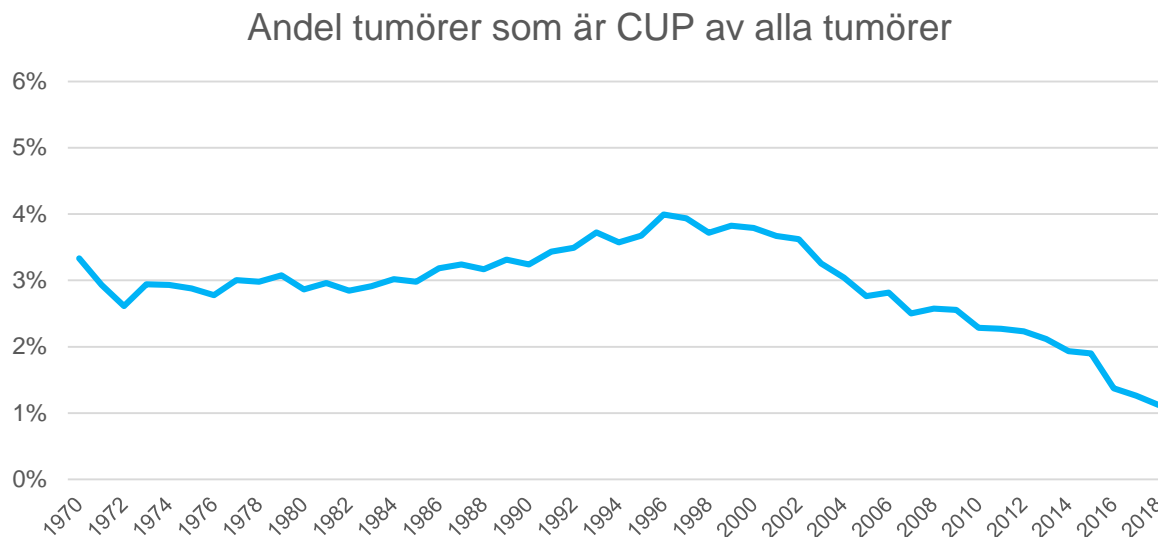
I vissa fall tillåter inte patientens allmäntillstånd provtagning med biopsi, alternativt patienten avböjer ytterligare diagnostik. Omfattningen av utredningen bör vara individuell och relateras till den eventuella nytta som patienten kan ha av ytterligare åtgärder. Om patienten ändå inte förväntas klara av möjlig behandling faller indikationen för ytterligare diagnostik. Det är viktigt att involvera patienten i besluten om vilka undersökningar som kan och bör göras, och att informera patienten om syftet och eventuell nytta med utredningen.

Figur 1. Antal nya cancerfall CUP.



4.1 Epidemiologi

Cancer utan känd primärtumör anges utgöra cirka 1-2 % av all malignitet. Diagnosen är dock dåligt definierad, vilket kan medföra risk för felrapportering [1, 2].

Figur 2. Andel tumörer som är CUP av samtliga tumörer.

Skillnader i incidens kan bero på definitioner, utredningsrutiner, befolkningssammansättning och variationer som rör socioekonomisk nivå, obduktionsfrekvens och osäkerhet i rapporteringen.

I Sverige insjuknar årligen cirka 800 individer. Tidigare ökade antalet fall i Sverige, mest bland äldre. De senaste åren har dock incidensen sjunkit [3], vilket antas delvis bero på minskat tobaksbruk och en mer strukturerad utredning med förbättrad patologisk och radiologisk diagnostik. Det finns inga större regionala incidensskillnader [3].

Histopatologiskt är adenokarcinom är vanligast. Därefter kommer skivepitelcancer, lågt differentierad inte typningsbar malignitet och neuroendokrina tumörer. Melanom och sarkom utan primärtumör räknas inte in i CUP. Om primärtumören senare upptäcks, hittas den oftast i lunga eller bukspottkörteln [4].

4.2 Prognos

Prognosen för CUP är varierande med 1-årsöverlevnad på cirka 20 % [3, 6]. Det finns undergrupper med relativt god prognos och ibland potentiellt botbar sjukdom. Dessa måste identifieras och behandlas (se kapitel 6). I denna undergrupp ses drygt 10 % långtidsöverlevnad [4]. Gynnsamma prognosfaktorer är gott allmäntillstånd, singel-oligo-metastasering eller enstaka lymfkörtelmetastaser. Patienter med papillär peritoneal metastasering eller neuroendokrina tumörer har bäst prognos. Negativa prognosfaktorer är hög ålder, levermetastaser, förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och laktatdehydrogenas (LD), hypoalbuminemi, multipla hjärn-, lung- eller skelettmetastaser och karcinom av typen icke-papillärt adenokarcinom [5] [7].

4.3 Etiologi

Sammanfattning:

CUP omfattar många olika malignitetstyper utan gemensamma genetiska eller molekylära särdrag.

CUP kan förklaras av subklinisk primärtumör som satt metastaser, bortopererad malignitet (primärtumör) som är tolkad som benign, spontan regress av primärtumör, ovanlig primärtumör som är feltolkad som CUP, tumörer utgångna från abnorm vävnad och förändrad histologisk bild efter tumörprogression.

Det finns en del hypoteser kring uppkomsten av CUP [8-11]. Inga säkra faktorer är kända, men allt mer data indikerar att även CUP är en rökningssrelaterad cancer. Sjukdomen är vanligare hos rökare [12], och i de fall där man så småningom finner primärtumören är rökningssrelaterade cancersjukdomar starkt överrepresenterade, såsom lungcancer och cancer i bukspottkörteln. Trenden i Sverige med sjunkande incidens av rökningssrelaterade cancersjukdomar följer samma mönster som CUP.

CUP-tumörerna är heterogena och det saknas gemensamma cytogenetiska eller molekylärbiologiska drag. Molekylärbiologisk karaktärisering används för att påvisa likheter med kända tumörformer och på det sättet ge en sannolik diagnos [13].

Det kan finnas flera skäl till att ett sannolikt ursprung inte kan fastställas. En förmodad metastas kan vara primär på platsen. Tumörens ursprung kan vara normal vävnad på platsen, t.ex. vid lågt differentierade tumörer, eller småcelliga tumörer som kan uppstå i de flesta organ [14].

Organanlagsrester från fostertiden, såsom mjölklist eller Müllersk gång hos män, kan ge upphov till oväntade tumörer. Gemensamt embryologiskt ursprung förklarar äggstockscancerliknande primära peritoneala karcinom. Andra avvikande vävnader är teratom, struma ovarii, extragonadala germinalceller, vävnad i bukspottkörteln och malignifierat skivepitel i urinblåsan.

Tumörprogression omvandlar någon gång vanliga tumörer i prostata, bröst, tarm och urinblåsa till mer ovanliga cancertyper såsom småcellig cancer [14].

Det händer att malign tumör missas i samband med kirurgi, vilket kan handla om att man i samband med en patologisk anatomisk diagnos (PAD) angett tumören som godartad/benign eller att man kliniskt inte uppmärksammat den maligna tumören (t.ex. vid nevi, bröstreduktioner, GI-polyper och malignt melanom). Dessa tumörer kan förstås över tid metastasera men bör upptäckas vid noggrann anamnes och eftergranskning av eventuellt preparat.

En subklinisk primärtumör kan växa långsamt, inte växa alls eller ha gått i spontan regress medan metastaserna växer snabbare. En primärtumör kan alltså metastasera i samma takt som den tillväxer. En klassisk teori är att tumörers "unit characteristics" varierar oberoende av varandra, exempelvis förmågan till okontrollerad växt, invasion och metastasering [15, 16]. Metastasering utan påvisbar primärtumör skulle då förklaras av att metastaseringsförmågan överstigit primärtumörens tendens till lokal växt, som dock ökat hos metastaserna. Beskriven mikroskopisk metastasering vid bröstcancer in situ kan vara i linje med hypotesen [17].

KAPITEL 5

Symtom och tidig utredning

Rekommendationer

- Utredning enligt standardiserat vårdförlopp är indicerat vid misstanke på CUP
- Vid nedsatt allmäntillstånd och utbredd metastasering är den förväntade överlevnaden kort och man bör överväga om vidare utredning är meningsfull
- Vid misstänkt CUP är det viktigt att det finns en utsedd läkare/läkarteam som ansvarar för patienten under utredningen

Symtombilden som föregår diagnosen CUP är mångfacetterad och ibland svårtolkad.

Diagnosen kan ställas i samband med accidentellt upptäckta röntgenfynd, vid allmänna symtom såsom anorexi, viktnedgång och trötthet eller lokala symtom från en metastas. Isolerade metastaser kan debutera som synliga och/eller palpabla förändringar i flera olika organ: hud, ögon och lymfkörtlar. Lokalisationen av CUP vid diagnos är i 75 % av fallen under diafragma [18].

Drygt 20 % av patienterna debuterar med symtom från skelettmetastaser [4, 19]. Även metastaser i centrala nervsystemet (CNS) är en vanlig debut. I 15 % av de CNS-metastaserade fallen hittas ingen primärtumör. Multipla metastaser är vanligast, men cirka 40 % av patienterna har begränsad sjukdom med enstaka metastaser vid diagnos [4, 18].

Paramaligna symtom kan finnas, såsom hyperkalcemi och dermatomyosit samt neurologisk sjukdomsbild såsom limbisk encefalopati och cerebellär degeneration.

Vid utredning av diffus sjukdom med trötthet, viktnedgång, smärtor och patologiska blodprover har man vid diagnostiska centrum funnit malignitet i 15–20 % av fallen. Efter slutförd utredning av denna grupp får 10 % diagnosen CUP [20].

Vid gott allmäntillstånd, begränsad tumörbörda och singel- eller oligometastasering är utredning enligt ett standardiserat vårdförlopp indicerat. Performance status 0–1 och avsaknad av levermetastaser är goda prognostiska faktorer [21]. Vid nedsatt allmäntillstånd och utbredd metastasering är den förväntade överlevnaden kort och man måste ta ställning till om vidare utredning är meningsfull för patienten.

Patienter upplever ofta cancer som ett större hot än andra allvarliga sjukdomar, och det är vanligt med oro, nedstämdhet och vanmakt. Patienter som utreds för CUP bör få kontakt med kontaktsjuksköterska och erbjudas kuratorskontakt redan i utredningsskedet. Patienter med CUP konfronteras med ett plötsligt besked om både cancer och spridd sjukdom, utan möjlighet att som andra cancerpatienter hinna acceptera sin diagnos. Detta kan göra att patienter får svårt att mobilisera tillräckliga psykologiska resurser för att hantera sin livssituation. Vid CUP ses därför signifikant högre grad av depression och andra psykiska besvär än vid annan metastaserad cancer [22]. Ovissheten om primärtumörens ursprung kan också vara en påfrestning för både patienter och närstående, vilket förstärks om det är oklart vilken läkare och avdelning som ska ansvara för patienten. Detta behöver därför bestämmas tidigt i utredningsförloppet. Ansvarig läkare ska vara sjukhusbaserad, vanligen en internmedicinare, kirurg eller onkolog..

KAPITEL 6

Diagnostik

Rekommendationer

Patientens symtom, tumörens spridningsmönster och PAD styr utredningen.

Utredande läkare ska värdera om patienten kommer att kunna orka med planerad tumörbehandling.

Vid prognostiskt ogynnsamma faktorer är det viktigt att värdera i vad mån fortsatt utredning gagnar patienten.

Palliativa insatser är ofta nödvändiga och bör sättas parallellt med utredning.

6.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Vid välgrundad misstanke om CUP ska patienten, enligt lokala rutiner, remitteras för utredning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF). Välgrundad misstanke om CUP föreligger vid fynd av en eller flera metastasmissänkta förändringar där primärtumören inte är känd och där det inte finns kliniska symtom eller fynd som tyder på organspecifik cancertyp.

Det standardiserade vårdförloppet för CUP anger vilka undersökningar som ska ingå i utredningen, och det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan.

Majoriteten av de patienter som utreds enligt SVF för CUP kommer att få en organspecifik diagnos. Endast 10 % [23] av de utredda patienterna får slutdiagnosen CUP, som är en uteslutningsdiagnos, när utredningen inte kunnat fastställa en organspecifik diagnos.

För aktuell version av det standardiserade vårdförloppet, se

<http://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/okand-primartumor/vardforlopp-okand-primartumor/>

6.2 Basutredning

Rekommendationer

Basutredning bör omfatta:

- Anamnes och klinisk status
- Adekvat blodprovtagning
- DT torax-buk
- Vävnadsprov för histopatologisk diagnos.

Utredningen vid CUP syftar dels till att fastställa diagnosen, dels till att om möjligt diagnostisera specifikt behandlingsbara tillstånd. Det är viktigt att tidigt utse patientansvarig läkare och kontaktsjuksköterska som håller i utredningen. Ibland leder utredningen till att primärtumören hittas. Då ska patienten hänvisas till respektive cancerprocess.

6.2.1 Anamnes och status

En grundläggande utredning innehåller en noggrann anamnes, status, en radiologisk utredning med DT torax-buk samt en biopsi eller cytologi för att identifiera malign sjukdom och om möjligt få vägledning om tumörtyp. I somatiskt status bör man särskilt beakta bröstkörtlar (även män), rektum, prostata, testiklar, yttre genitalia, lymfkörtlar och hudkostym.

All ytterligare utredning bör göras efter värdering av symtom och utredningsfynd samt efter värdering av vilken nytta patienten har av utredningen. Värderingen bör göras tillsammans med patienten, så att hen förstår syftet och den eventuella vinsten med utredningen. Värderingen är viktig under hela utredningen eftersom det finns risk för både under- och överutredning.

Allmäntillståndet, alltså patientens fysiska ork, är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för hur länge hen kommer att leva, men också för hur väl patienten kommer att orka med och svara på antitumoral behandling [24-26]. Vid utredning och behandling av CUP måste därför allmäntillståndet ständigt beaktas för att man ska kunna hitta den optimala omfattningen av utredning och behandling.

De vanligast förekommande skalorna för att mäta allmäntillstånd är WHO performance status, ECOG-skala och Karnofsky performance status. De två förstnämnda är identiska och anses mer lätthanterliga eftersom skalstegen är färre och tydligare definierade.

ECOG/WHO performance status [27].

0. Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1. Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2. Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
3. Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
4. Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.



Är allmäntillståndet 3 eller 4 mätt med WHO performance status (WHO PS) finns en stor risk att utredning eller behandling gör mer skada än nytta, och alla planerade åtgärder måste noga värderas tillsammans med patienten. Detta förutsätter dock att man kan utesluta att det dåliga allmäntillståndet har en reversibel orsak.

Vid bedömningen av allmäntillståndet räcker det inte att betrakta hur patienten förflyttar sig från väntrummet till undersökningsrummet. Det centrala är att fråga ”hur stor del av dagen har du vilat under de senaste dagarna?”. Vila innebär inte bara att man sovit liggande i en säng utan innefattar också att man suttit och vilat eller dåsat i en stol eller soffa. Ofta kan närstående ge värdefull kompletterande information. Den centrala frågan är ofta om patienten vilat mer än halva dagen (WHO PS = 3) eller mindre (WHO PS = 2). Det saknas vetenskapligt underlag för behandlingseffekt av antitumoral behandling av patienter med WHO PS 3 eller 4, och de flesta studier är gjorda på patienter med WHO PS 0 och 1, alltså de patienter som orkar lika mycket som friska eller näst intill friska.

Ytterligare en viktig parameter i bedömningen är takten i försämringen av allmäntillståndet. Blir allmäntillståndet märkbart sämre för varje dag, vecka eller månad som går? Risken är överhängande att takten håller i sig. Vid snabb försämringstakt är det orealistiskt att patienten gagnas av ytterligare utredningar eller annan behandling än palliativmedicinsk lindring.

6.2.2 Blodprover – tumörmarkörer

Blodprover med specifika tumörmarkörer har i de flesta fall en begränsad betydelse i utredningen av CUP.

En tumörmarkör identifierar i idealfallet en viss tumörsjukdom och upplyser om prognos och behandlingssvar. Detta är dock sällsynt för markörer i serum eller andra kroppsvätskor [21, 54-56]. Beträffande vävnadsmarkörer, se [bilaga 1](#).

Vissa markörer bildas normalt i tumörernas ursprungsvävnad och kan vara vävnads- men inte tumörspecifika, såsom hormoner, prostataspecifikt antigen (PSA) eller tyreoglobulin. Andra är tumörspecifika, såsom monoklonalt immunglobulin vid plasmacellsproliferation. Många vanliga markörer saknar dock vävnads- och tumörspecificitet och är dåligt lämpade för diagnostik och behandlingsvärdering. Tumörmarkörer varierar i regel även i relation till andra patologiska tillstånd än vid tumörer, varför deras diagnostiska sensitivitet och specificitet är låg.

PSA bör analyseras hos män med skelettmetastaser eller vid annan misstanke om prostatacancer. Som nämns i avsnittet om behandling har det föreslagits att män med metastatisk CUP och förhöjda PSA-nivåer ska kunna provbehandlas med regimer för prostatacancer.

Alfafetoprotein (AFP) (fosterlivets albuminersättning som är förhöjt under graviditet och hos nyfödda) tas vid misstanke om primär levercancer eller vid tumör i medellinjen som talar för germinalcellscancer. Höga nivåer kan tyda på cancer. Måttligt förhöjda nivåer kan ses vid exempelvis kronisk leversjukdom utan malignitet eller andra tumörformer.

Beta-hCG (den specifika betakedjan i humant koriogonadotropin) tas vid misstanke om germinalcellscancer. Värdet är förhöjt även vid mola-koriokarcinom och vid graviditet.

Fraktionerade proteiner i serum och urin eller fria lätta kedjor i serum (FLC) kan påvisa plasmacellsmalignitet men kan också vara avvikande vid flera andra tillstånd. Ibland fångas en plasmacellsmalignitet inte av fraktionerade proteiner i serum, utan enbart genom att analysera lätta kedjor i urinen. Provet bör tas vid isolerad skelettmetastasering.

CA125 och CEA kan vara av nytta vid diagnostiken av kvinnor med peritonealkarcinos.

CA125, CEA, CA19-9, CA15-3, CA72-4 och neuronspecifikt enolas (NSE), S100 har för låg specificitet och sensitivitet för att vägleda vid utredning och behandling av CUP.

Kromogranin-A bör tas vid misstanke om neuroendokrin tumör. Observera att falskt förhöjda värden kan förekomma vid samtidig behandling med protonpumpshämmare (PPI). För säkert utfall bör PPI vara utsatt i 2 veckor före provtagningstillfället.

6.2.3 Radiologi

Rekommendation

Utförd DT torax-buk är ett krav för att diagnosen CUP ska kunna ställas.

Vid tumörer på halsen eller skivepitelcancer ovan diafragma bör DT hals utföras.

Mammografi är indicerat på både kvinnor och män med metastas av adenokarcinom i axill eller närliggande lymfkörtelstationer.

MR-mammografi bör utföras som komplement vid axillära adenokarcinommetastaser hos kvinnor när mammografi och ultraljudsundersökning av bröstet är negativa.

PET-DT med fluorodeoxyglukos bör utföras tidigt i utredningen av patienter i gott allmäntillstånd när det finns möjlighet till behandling i botande syfte, exempelvis vid begränsad spridning till lymfkörtlar, lunga eller lever.

Ofta har patienten genomgått flera avbildande undersökningar innan de fått diagnosen CUP. Innan fler utredningar planeras bör man beakta att ytterligare utredning kan gagna patienten och att hen klarar antitumoral behandling.

Vid utredning av patienter med CUP är det viktigt att veta att omfattande radiologi lokaliserar primärtumören i bara 11–27 % av fallen. Vid obduktion påvisas primärtumören i endast 30–67 %. Variationen är dock stor och en översiktsartikel anger 0–48 % respektive 0–85 % [28].

Man kan vänta sig större framgång i att fastställa primärtumör med DT. Utan sådan upptäcktes primärtumören i 11–26 % av fallen men senare, med DT torax-buk, i upp till 33 % [29, 30].

Den snabba multidetektor-DT-tekniken är i dag väl etablerad och torde ge högre siffror eftersom de millimetertunna snitten ger hög rumsupplösning och medger reformatering av bildvolymerna i olika anatomiska plan och tredimensionellt. Intravenösa kontrastmedel kan också utnyttjas bättre än tidigare; exempelvis kan man vid behov framställa väl kärlförsörjda tumörer, t.ex. leverlesioner i både sen artärfas och venfas. De undersökningar som är gjorda före CUP-diagnosen måste kvalitetsgranskas för att bl.a. säkerställa att adekvat kontrastmedelsteknik användes vid multidetektor-DT.

Bild- och funktionsmedicinsk undersökning bör omfatta DT torax-buk, som i Sverige också omfattar bäckenet. DT hals bör tilläggas om det finns patologiska lymfkörtlar på halsen eller skivepitelcancer ovanför diafragma, eller om huvudmassan av tumören sitter högt i torax.



6.2.4 Vävnadsprov

För att kunna ge en aktiv antitumörbehandling behövs ett vävnadsprov för histopatologisk undersökning eller åtminstone cytologi. I första hand bör mellannålsbiopsi eftersträvas. Cytologi kan ha ett värde i utvalda situationer, t.ex. för att verifiera malign sjukdom, göra enklare diagnostik och göra differentialdiagnostik. Vid exsudat, punktion via endobronkiellt ultraljud (EBUS) och liknande provtagningar bör man sträva efter att formera cellblock eftersom det ger möjlighet till immuncytologiska undersökningar. Invasiva undersökningar med ultraljud eller DT-ledda punktioner är vanligt. Ibland krävs det specialundersökningar för att få adekvat biopsi. Lokala förhållanden avgör vilka specialister och vilka undersökningar man kan tillgå. Här följer exempel på olika undersökningar/skopier som kan vara av värde och indikationer för dessa.

Vid behov av specialundersökningar bör man rådgöra med respektive specialist för val av bästa metod i det enskilda fallet.

Leverkirurger bör konsulteras innan punktion vid solitär förändring i levern, och ibland även vid multipla förändringar där extirpation är möjlig, eftersom man inte bör göra en preoperativ punktion vid primär levercancer som kan opereras.

6.2.5 Vårdnivå

Basutredning med noggrann anamnes och status, DT torax-buk samt remittering till biopsi ska kunna utföras på alla nivåer inom sjukvården, d.v.s. primärvård, länsdelssjukhus, länssjukhus och regionsjukhus.

I de flesta regioner finns diagnostiska centrum som tillhandahåller utredning av denna patientgrupp enligt standardiserat vårdförlopp.

Histopatologisk undersökning för att enbart bekräfta en malignitetsdiagnos ska kunna utföras på länslaboratorier, varav de flesta kan utföra även immunhistokemisk primärtumörssökning (se [bilaga 1](#)).

6.3 Utökad utredning

Efter den initiala basala utredningen får man ta ställning till ytterligare utredning, men helst efter kontakt med onkolog och helst via MDK-konferens med onkologispecialist närvarande. Denna utredning bör ske på en enhet med vana av att utreda patienter med CUP och kan genomföras på olika nivåer i vården beroende på typen av utredning.

Kompletterande utredningar bör göras vid vissa situationer. Mammografi, eventuell ultraljudsundersökning och MRT bröst, bör utföras vid adenokarcinom i axillkörtel eller lågt differentierat karcinom hos kvinnor, men bör även övervägas för män.

Positronemissionstomografi (PET-DT) med 18F-märkt deoxyglukos (FDG) används vid allt fler tumörutredningar. FDG-PET-DT och PET-DT lokaliserar primärtumören hos 26–47 % av de patienter med CUP där primärtumören inte har hittats med konventionella tekniker [31-37]. Ett par metaanalyser av metoden finns [31, 32]. En enstaka studie har visat en påtagligt högre andel: 75 % [38]. För patienter som debuterar med lymfkörtelmetastaser på halsen är resultaten bättre: 33–73 % [39-43]. Det är också viktigt att lyfta fram att multipel sjukdom upptäcks i cirka 40 % av de fall där konventionella tekniker har angett att sjukdomen är lokaliserad [37]. Därför bör FDG-PET-DT utföras vid liten tumörutbredning och gott allmäntillstånd om man överväger kurativt syftande behandling, till exempel av begränsad lever- eller lymfkörtelmetastasering, och det bör då utföras tidigt i utredningen för att undvika andra kostsamma och påfrestande undersökningar.

Helkroppss-MRT har visat sig vara snabbare än DT, och möjligen också bättre för screening av metastaser [44-48]. Preliminära resultat är goda, speciellt om man använder diffusionsviktade signalsekvenser. Även om tekniken börjar bli mer allmänt tillgänglig är de diagnostiska för- och nackdelarna ännu inte tillräckligt belysta [49]. Däremot, enligt ovan, kan MRT av bröstet komplettera mammografi och ultraljud av bröstet om dessa undersökningar utfaller negativt hos en kvinna med metastaser av adenokarcinom i axillen [50, 51].

Vid önskemål om extensiv molekyllär primärhetsanalys och prediktiv testning (se [bilaga 2](#)) skickas preparat till universitetssjukhus eller regionsjukhus som erbjuder motsvarande analyser.

6.3.1 Riktade undersökningar

Rekommendationer

Riktade undersökningar kan omfatta

- PET
- Gastroendoskopi
- Koloskopi
- Gynekologisk undersökning.
- Cystoskopi
- Mammografi /MRT mammae
- Benmärgspunktion

6.3.1.1 Tumörer i övre och nedre mag-tarmkanalen

Gastrokoloskopi är aktuell vid gastrointestinala (GI) symtom, järnbristanemi eller PAD som talar för misstänkt GI-ursprung. Det bör dock endast användas vid en specifik frågeställning utifrån den kliniska bilden och inte som rutinprov eftersom undersökningarna är krävande för patienten.

Laparoskopi alternativt laparotomi är en diagnostisk möjlighet som ger goda förutsättningar för att inspektera intraperitoneala organ och bukvägg, göra riktade biopsier och lavage för cytologi, och provta också små ascitesmängder. Laparoskopi har hög specificitet vid utredning av oklar ascites [52]. Metoden upptäcker begränsad peritoneal metastasering utan ascites bättre än radiologi. Incidensen av porthålsmetastaser är runt 1 % [53].



Laparoskopisk ultraljudsundersökning medger undersökning av levern och av bukhålan. Det korta avståndet ger god upplösning. Undersökningen används vid misstänkt tumör i bukvägg, intraperitonealt eller i äggstockar och vid små ascitesmängder.

Gastrointestinal endoskopisk ultraljudsundersökning (EUS) kan användas för att ställa diagnos och punktera tumörer i matstrupe, strax utanför matstrupen, magsäcken och bukspottkörteln.

6.3.1.2 Tumörer i urogenitala regionen

Gynekologisk undersökning: Inspektion och palpation av yttre och inre genitalia kan verifiera alternativt utesluta malignitet av gynekologiskt ursprung. Undersökningen kombineras ofta med ultraljudsundersökning för att skärpa diagnostiken.

Undersökningen är av värde vid kliniska, röntgenologiska eller PAD-mässiga misstankar om gynekologiskt ursprung.

Cystoureteroskopi är aktuell vid makroskopisk hematuri, vid misstänkt fynd av uroepitelial tumör på röntgen och vid lymfadenopati i bäcken och ljumskar.

6.3.1.3 Tumörer i torax

Bronkoskopi är aktuell vid malignitetsuspekta förändringar som kan nås via centrala luftvägar. Undersökningen kan kombineras med specialfunktioner såsom C-båge, radiellt ultraljud och elektromagnetisk navigation för att nå mer perifert belägna tumörer.

Ultraljudsledd endoskopisk undersökning via luftstrupen, EBUS och/eller matstrupen, EUS är aktuell vid lymfadenopati i mediastinum som inger malignitetsmisstanke. Vid en och samma undersökning är det möjligt att först gå ner i luftstrupen och senare i matstrupen. Då har man möjlighet att ta prov från lymfkörtlar i ett stort område. Undersökningen har hög diagnostisk träffsäkerhet.

DT-ledd punktion är aktuell vid tumör perifert i lunga.

Torakoskopi, oftast videoassisterad (s.k. VATS), är aktuell vid pleurala förändringar, pleuravätska och enstaka djupa lungtumörer.

Mediastinoskopi är knappast aktuell för denna patientkategori förutom när biopsi krävs, såsom vid lymfomdiagnostik.

6.3.1.4 Skelettmetastasering

Benmärgsprov kan påvisa hematologiska maligniteter men också infiltration av benmärgsfrämmande malignitet.

DT-ledd punktion är bra att överväga tidigt i utredningen. Skelettmetastaser är vanligt vid CUP och ofta är någon lättillgänglig via DT. Punktion ger ofta bra utbyte för PAD.

6.4 Diagnosbesked

Rekommendation

Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandlingsmöjligheter och chanserna till önskad effekt så att de kan ta ställning till den behandling som erbjuds. Vid

diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterska och om möjligt någon närstående närvara. Kontaktsjuksköterskan ska finnas tillgänglig för patient och närstående efter diagnosbeskedet.

Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [57, 58].

Se även avsnitt 10.2

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får både skriftlig och muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om olika högkostnadsskydd och de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” är vanliga.
- Vid krisreaktion: Hjälプ patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.



KAPITEL 7

Kategorisering av tumören

7.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Primärtumörens lokalisation förblir okänd i 20–50 % av fallen, trots den extensiva kliniska och radiologiska utredning som patienterna med CUP oftast blir föremål för. Om primärtumören kan identifieras och patienten erbjudas en sedvanlig organbaserad antitumoral behandling får patienten större terapirespons och förlängd överlevnad. Traditionell histopatologisk analys tillsammans med modern immunhistokemi kan klargöra histogenes och primaritet i minst 70 % av fallen, och tekniken förbättras ständigt genom nya högspecifika antikroppar för att bestämma ursprungsvävnad. Ett kvarstående problem är lågt differentierade tumörer, heterogenitet och tumörer med avvikande fenotyp. Med modern molekylärpatologisk analys kan man öka andelen fall där primärtumören påvisas till cirka 90 %. Vidare kan immunhistokemi, men särskilt molekylärpatologi, identifiera prognostiska och prediktiva faktorer i många av fallen. I de fall där primärtumörens lokalisation inte har kunnat fastställas och patienten avlider bör klinisk obduktion eftersträvas, även om man inte ens då helt säkert kan fastställa primärtumörens utgångspunkt. Riktlinjer för patologens arbete finns i bilaga 1 och bilaga 2.

7.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Representativ histopatologisk biopsi av god kvalitet krävs för fullständig analys.

- 3–4 mellannålsbiopsier minst 14 G alternativt excisionsbiopsi är önskvärt.
- Biopsierna ska innehålla viabel tumörvävnad från tumörens periferi.
- Vävnaden ska omedelbart fixeras i 10 % buffrad formaldehyd.
- Alla biopsier skickas in i separata provtagningskärl.

7.3 Anamnestisk remissinformation

Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete, och remissen ska ange:

- tidigare sjukhistoria
- riskfaktorer
- aktuella symtom
- tumörens lokalisation och distribution
- relevanta labbdata (tumörmarkörer)
- radiologiska fynd
- kliniskt misstänkta ursprungslokaler
- specifika kliniska frågeställningar och ambitionsnivå
 - enbart bekräftande diagnos av malignitet
 - immunhistokemisk primärtumörssökning
 - önskemål om extensiv molekylär primaritetsanalys och prediktiv testning

Remissen ska märkas som CUP-fall.

KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens

Det är viktigt att CUP utreds multidisciplinärt med patientansvarig läkare, kontaktsjuksköterska, röntgenolog, patolog och lämplig specialist som kan vara onkolog, kirurg eller internmedicinare. Adekvat kirurgisk kompetens ska konsulteras om det behövs ytterligare diagnostisering eller bättre stadiindelning samt vid oligometastasering.

Multidisciplinär konferens (MDK) är önskvärt, men om detta inte är möjligt ska det finnas ett välfungerande samarbete med berörda parter. Sjukhusets ordinarie MDK-konferenser kan med fördel användas.

Om utredningen följer det standardiserade vårdförloppet för CUP ska patienten diskuteras vid en MDK efter block B, alltså efter klinisk undersökning, eventuella laboratorieprover, bilddiagnostisk undersökning och histopatologisk analys. Under konferensen fattas beslut om fortsatt utredning, eller så fastställer man diagnosen och fattar beslut om behandlingsrekommendation. Denna MDK kan samordnas med befintliga MDK.

Vid denna MDK bör följande funktioner närvara:

- utredande läkare
- onkolog
- patolog
- radiolog
- palliativmedicinare
- kirurg vid behov
- kontaktsjuksköterska
- koordinator

KAPITEL 9

Primär behandling

9.1 Cytostatikabehandling

Rekommendationer

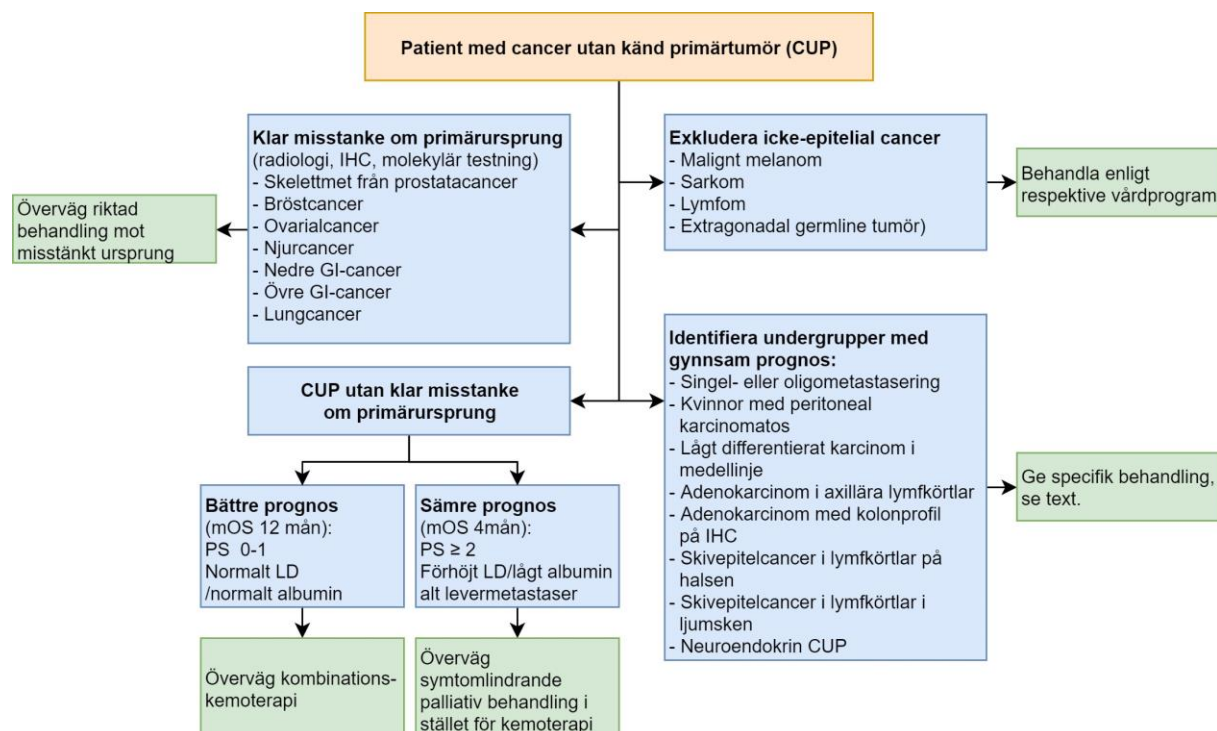
Evidensgrunden för regimval är svag.

Singeldrogbehandling ger låg svarsfrekvens och därför bör kombinationer väljas.

Erfarenheten tyder på att sannolik histogenes bör styra regimvalet. Saknas sådan vägledning kan man överväga kombinationsbehandling med taxan-platinaförening.

Andra linjens behandling har ännu lägre evidens, liksom målsökande behandling, och kan därför inte rekommenderas.

Flödesschema för behandling av patienter med cancer utan känd primärtumör (CUP)
modifierad från ESMO Guidelines 2015 [59].



Enligt vårdprogramgruppen är det viktigt att identifiera undergrupper av CUP med gynnsam prognos som bör få särskild behandling, se tabell 1, och att i övriga fall styra cytostatikabehandlingen efter sannolik histogenes, i den mån det är möjligt. Dock finns nya studier där standardbehandling med paklitaxel-karboplatin visar tendens till bättre resultat än val efter sannolik histogenes [60]. Vid CUP med kolorektala molekylära egenskaper finns rapporter om att regimer för kolorektal cancer har större effekt än taxan-platinabaserade CUP-kombinationer [61, 62]. Vissa undergrupper av CUP har god prognos och bör därför tidigt väljas ut och behandlas enligt vedertagna rutiner. Dessa listas i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Behandling för patienter med god prognos grupp av CUP [59].

CUP subtyp	Föreslagen behandling
Högt differentierad neuroendokrin cancer med okänt ursprung	Somatostatin analog, streptozocin + 5-fu, sunitinib, everolimus
Peritoneal adenokarcinom hos kvinnor, särskilt serös papillär histologisk typ av seropapillärt adenokarcinom där primärtumören inte hittats i gynområdet, bröstet eller GI-kanalen [63, 64]. Rapporter finns också om tillståndet hos män [4] där cytostatikabehandling ger långtidsremission.	Optimal cytoreduktiv kirurgi samt platinum och taxan
Isolerad axillmetastas av adenokarcinom	Axillary kirurgi, mastektomi, strålbehandling och postoperativ cytostatikabehandling och hormonell behandling [65, 66]
Skivepitelcancer halskörtel	Behandlas som huvud-hals-CUP. Nackdissektion och/eller strålbehandling +/- samtidig platinumbehandling
Lågt differentierad neuroendokrin cancer med okänt ursprung	Platinum + etoposid
CUP med kolorektal immunhistokemi (CK20+ CDX2+ CK7-)	Systemisk behandling så som vid kolorektalcancer
Singel CUP-metastas	PET-DT rekommenderas. Resektion och/eller strålbehandling +/- systembehandling
Män med skelettmetastas eller tydligt förhöjt PSA	Behandling så som vid prostatacancer [67]

Vidare finns ytterligare några undergrupper med god prognos, för vilka det också finns behandlingsrekommendationer [4, 68]:

- Lågt differentierad cancer med mediastinal och/eller paraaortal lymfkörtelmetastaserings bör behandlas som extragonadal germinalcellscancer med en platinabaserad cytostatikaregim [69]. Alla dessa är dock inte germinalcellscancer [67].
- Odifferentierad malignitet som inte kan klassas immunhistokemiskt kan eventuellt behandlas som lymfom.

- Vid lymfkörtelmetastasering i ljumskan används förstalinjens strategi, se avsnitt 9.4.3 Kirurgi vid lymfkörtelmetastaser.

CUP utanför ovanstående kategorier innebär generellt sett dålig prognos. Multivariata analyser anger att negativa faktorer för överlevnad framför allt är dåligt allmäntillstånd, levermetastasering och höga serumnivåer av LD [70, 71]. Även hypoalbuminemi påverkar prognosen negativt [7]. Andra tillstånd med dålig prognos är metastaser i mediastinala lymfkörtlar eller skelett, icke-papillär malign ascites och multipla hjärnmetastaser [4]. Man bör i varje enskilt fall noggrant väga chansen till nytta mot de risker som cytostatikabehandling innebär och avstå aktiv onkologisk behandling när riskerna överväger nyttan. Vården bör då i stället inriktas på symtomlindrande palliativ behandling för att optimera livskvaliteten.

Det vetenskapliga underlaget som ligger till grund för val av cytostatikabehandling vid CUP är begränsat. Det finns få fas III-studier, aktuella studier omfattar i regel ett mindre antal patienter och ofta har patienter med särskilt god prognos inkluderats.

Om man inte kan ana ursprunget bör en kombination av taxan och platina användas, och vårdprogramsgruppen föreslår karboplatin-paklitaxel i första hand eftersom denna kombination är väl tolererad. Oftast ger cytostatikabehandling måttlig effekt. [21, 60, 70].

Kombinationen taxan–platina förbättrar sannolikt resultaten också vid CUP som inte ingår i de gynnsamma undergrupperna [4]. I en randomiserad studie påvisades bättre överlevnad och bättre tolerabilitet efter taxan–platinabaserad behandling än efter gemcitabin–vinorelbin [71]. För hela CUP-panoramat har svarsfrekvensen ökat med upp mot 40–50 % med några få månaders förlängning av median överlevnadstid [72].

Singeldroger används sällan vid CUP eftersom svarsfrekvensen är mycket låg. Studier visar att behandling med fluorouracil (F), cisplatin, metotrexat eller doxorubicin (dox) som ensamt läkemedel uppvisar en svarsfrekvens på mindre än 20 % [70]. Tidiga kombinationsregimer med F och/eller dox gav en svarsfrekvens på cirka 20 % med median överlevnadstid på ett drygt halvår. Det fanns dock inget samband mellan svarsfrekvens och median överlevnadstid. Andelen kompletta remissioner var låg [4, 21].

Andra linjens behandling har inte varit framgångsrik. Dåligt svar på cisplatin–taxan ansågs kunna bero på gastrointestinal tumörursprung, och därför har oxaliplatin–kapecitabin provats, med svarsfrekvens på 13 % och mediantid till progression på bara 2 månader [73]. Kombinationen docetaxel–gemcitabin efter cisplatinbaserad förstalinjesbehandling gav en svarsfrekvens på 28 % och en median överlevnad på 8 månader från insättandet [21].

9.2 Målinriktad behandling

Det finns ett fåtal rapporter om målinriktad behandling ("targeted drugs", antikroppar med flera). De har inte påvisat några fördelar. Bevacizumab–erlotinib gav, oftast som andra behandlingslinje, ett partiellt svar hos 5 av 51 patienter, med en median överlevnadstid på drygt 7 månader [74]. Vårdprogramsgruppen rekommenderar för närvarande inte att använda målinriktad behandling utanför studier [75, 76].

9.3 Strålbehandling

Rekommendationer

En internationell jämförelse tyder på att strålbehandling är underutnyttjad vid CUP i Sverige.

Vid skelettm metastaser är strålbehandling med engångsfraktion, 8 Gy, en viktig palliativ åtgärd.

Vid hjärnmetastaser av CUP har korta behandlingar, exempelvis 4 Gy x 5, föreslagits. Vid förväntad mycket kort överlevnad rekommenderas enbart steroidbehandling.

I vissa fall av oligometastatisk intra- och extrakraniell sjukdom kan precisions- eller protonstrålbehandling ge en god balans mellan påfrestningar, resursåtgång och den begränsade utsikten till palliation eller bot. Möjliga indikationer för sådan lokal behandling i botande eller adjuvant syfte diskuteras i avsnitt 9.4 Kirurgisk behandling.

Palliativ strålbehandling vid CUP används som vid andra maligniteter, men det är svårare att besluta om dosval efter förmodad strålkänslighet.

Palliativ strålbehandling vid skelettm metastaser är en viktig palliativ åtgärd, liksom vid skelettm metastaser av känd primärtumör. Det finns inga data som talar för att använda annat än engångsfraktionering med 8 Gy när indikationen är smärtlindring.

I en internationell bedömning vid CUP, utom skivepitelcancermetastaser på halsen, uppskattades att drygt en fjärdedel av patienter med CUP per indikation behandlades med strålbehandling av skelett- eller lymfkörtelmetastaser och 6 % för hjärnmetastaser.

Man ansåg också att strålbehandling av vissa symtomgivande metastaser till hud, lever och lunga var motiverad, men de indikationerna föreföll ovanligare. Varierande incidens av skelettm metastaser i olika patientgrupper försvårade skattningen så att 53–70 % av patienterna med CUP ansågs behöva strålbehandling under någon fas av sjukdomen i institutionsmaterialet [75]. I Sverige användes strålbehandling dock i bara 29 % av fallen [33]. Strålbehandling för patienter med CUP förefaller alltså vara underutnyttjad i Sverige, vid en internationell jämförelse.

9.3.1 Intrakraniella metastaser

Nyare prospektiva studier visar att strålbehandling har begränsad nytta, ofta med kvarstående steroidbehov för symtomlindring.

Cirka 10 % av alla hjärnmetastaser kommer från CUP. De flesta hjärnmetastaser härstammar från andra cancerformer, t.ex. från cancer i lunga, bröst och urinvägar samt från melanom.

Vid begränsad hjärnmetastaser övervägs ofta kirurgi före strålbehandling. Förutsatt att cancersjukdom i övriga kroppen är under kontroll. Precisionsstrålbehandling med stereotaktisk teknik (SRT) eller protoner kan också övervägas för ett litet tumörantal eller en tumörstorlek under 3 cm. Tumörernas lokalisering påverkar risken för biverkningar. Strålbehandling av supratentoriella metastaser ger i regel mindre biverkningar. Även föga strålkänsliga tumörer kan kontrolleras [77, 78]. Vid många eller stora tumörer föreslås helhjärnsstrålbehandling, och i ogynnsamma fall enbart kortikosteroider.



Adjuvant helhjärnsstrålbehandling efter SRT eller resektion är omdiskuterad. Den förlänger inte överlevnaden men ger en minskad återfallsfrekvens, som dock inte anses uppväga de kognitiva biverkningarna [77, 78]. Alternativet kan därför vara senarelagd helhjärnsstrålbehandling vid återfall som inte kan behandlas med kirurgi eller SRT.

Vid mycket kort förväntad överlevnad, ålder över 65 år, multipla hjärnmetastaser, okontrollerad övrig sjukdom och ECOG/WHO performance 1, rekommenderar Radio Therapy Oncology Group (RTOG) och vårdprogrammen enbart steroidbehandling [79].

9.3.2 Medullakompression

För akut handläggning av medullakompression, se Nationellt vårdprogram [akut onkologi](#).

Vid konventionell strålbehandling för medullakompression vid CUP fann man ingen skillnad mellan kort (8 Gy x 1–4 Gy x 5) och lång behandling (3 Gy x 10–2 Gy x 20) eftersom median överlevnad var kort, 4 månader. Den längre behandlingen tycks dock ge bättre lokal kontroll vid begränsad sjukdom hos patienter med långsam symtomutveckling som förmodas leva längre [80]. Vårdprogramgruppen rekommenderar därför flerfraktionsregimer i de senare fallen.

9.3.3 Övriga metastaser

Vid extrakraniella metastaser och oligometastatisk sjukdom kan ibland SBRT (stereotactic body radiotherapy) eller protonstrålning ges i botande syfte, se avsnitt 9.4 Kirurgisk behandling. Strålningens påverkan på organfunktion tillåter ofta behandling mot utvalda mål i lever [81], lunga [82] och njure [83]. Levermetastaser med kontrollerad primärtumör har botats [84] och tumörer i lungor [82, 85] och njurar [83] har kontrollerats lokalt under tämligen långa observationstider. Spinala tumörer har pallierats med SBRT [86]. Genomförandet kan dock försvåras av närhet till gastrointestinala organ med risk för blödning och perforation. Metastaser från hepatopankreatobiliära och kolorektala primärtumörer och stora tumörer var svårare att kontrollera lokalt [87].

Behandlingen är poliklinisk och kan ges till äldre, när kirurgi är kontraindicerad. Den beskrivs i ett temanummer i Acta Oncologica [88].

Strålbehandling mot binjurar är föga studerad men tycks ha effekt vid högre doser [89].

9.4 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

- Diagnostiska ingrepp bör utföras av cancerintresserad erfaren allmänskirurg eller gynekolog.
- Den mångfacetterade palliativa kirurgen vid den heterogena sjukdomsgruppen CUP kan kräva speciella kunskaper, exempelvis vid neuro- och skelettkirurgi eller vid anläggande av pleuroperitoneala/peritoneovenösa shuntar.
- Komplikationsfria palliativa ingrepp är viktigt för denna patientgrupp med kort återstående livslängd, och det ställer krav på indikationer och genomförande.
- Det är tveksamt om sjukdomsförloppet går att påverka med resektion i kurativt syfte vid oligometastatisk sjukdom, men möjligheten bör beaktas i väl valda fall.

Kirurgi vid CUP kan ha många syften: ställa diagnos, göra potentiellt botande tumörresektion, göra palliativ tumörresektion eller återställa funktion i hålorgan, få kärlaccess, göra fraktur-ingrepp, göra dekompressionskirurgi i ryggraden, dränera ascites/pleura-/pericardvätska etc. Här begränsas framställningen till diagnostik och potentiellt botande situationer.

Potentiell bot kräver en biologiskt gynnsam oligometastatisk sjukdom.

9.4.1 Kirurgi vid levermetastaser

Det finns inga randomiserade studier som styrker nyttan av levermetastaskirurgi, men flera stora retrospektiva studier och register visar cirka 40 % överlevnad vid urogenitaltumörer, mjukdelstumörer, kolorektalcancer och neuroendokrina tumörer. Metastaskirurgi vid andra cancersjukdomar har betydligt sämre resultat och det finns inga evidens för levermetastaskirurgi vid CUP, varför gruppen avråder från leverresektion i denna situation. Det kan övervägas i undantagsfall, om all sjukdom kan behandlas kirurgiskt eller med annan lokal behandling såsom stereotaktisk strålbehandling eller radiologisk ablation. Detta gäller om man misstänker primärursprung med diagnoser enligt ovan.

9.4.2 Kirurgi vid lungmetastaser

Lungmetastaser har resekerats med låg dödlighet och med en femårsöverlevnad runt 40 % vid blandade tumörtyper [90, 91]. I urvalet föredrogs solitära tumörer, sarkom och metastaser som upptäckts minst tre år efter primär diagnos. Femårsöverlevnaden varierade mellan 0 (öron-näsa-hals-cancer) och 40–50 % (bröstcancer, ett fåtal urinvägscancer och andra karcinomer) [92]. Metastaser från lungcancer och melanom innebar dålig prognos.

Några studier på resektion av lungmetastaser visar viss överlevnadsvinst, men det finns en möjlig urvalsbias som gör att man inte kan fastslå att ingreppet påverkar sjukdomsförloppet [93, 94]. Därför har man ifrågasatt nyttan av resektioner av de mest gynnsamma tumörformerna, och ingreppen bör användas restriktivt vid CUP.

Precisions- eller protonstrålbehandling av lungmetastaser kan dock i utvalda fall med föga påfrestning ge till synes lika god utsikt till lokal tumörkontroll (se ovan).



9.4.3 Kirurgi vid lymfkörtelmetastaser

Vårdprogramgruppen rekommenderar radikal resektion av isolerad lymfkörtel-metastasering.

Lymfkörtelmetastaser utan känd primärtumör har i vissa fall samma prognos efter kurativt syftande behandling som den primära cancerformen med motsvarande spridning. Dessa fall bör därför behandlas i de organspecifika processerna. Detta gäller skivepitelcancermetastaser på halsen ([se tabell 1](#)), adenokarcinom i axillen hos kvinnor och inguinala–ilioinguinala körtelmetastaser samt vid spontanregress av primärt melanom med körtelspridning [4, 25]. Lymfkörtelmetastaser i ljumskar ska om möjligt resekeras.

Utredningen inför resektionen ska inriktas på att upptäcka eventuell anal-, vulva- eller cervixcancer. Överväg analys av humant papillomvirus (HPV) av tumörmaterial.

Mediastinala körtelmetastaser som inte kommer från extragonadal germinalcellscancer innebär dock sämre prognos, liksom supraklavikulära metastaser [25].

KAPITEL 10

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

Den palliativa vården bör omfatta följande:

- Adekvata och tillräckliga palliativa insatser oberoende av sjukdomsfas
- Optimering av livskvaliteten
- Noggrann symtomanalys och god behandling av symtomen
- Diagnostik och behandling av reversibla tillstånd
- Beaktande av fysiska, sociala, psykologiska och existentiella aspekter
- Respekt för patientens ”vetorätt”
- Närståendestöd
- Proaktiv behandlingsstrategi
- Säkerställande av att fördelarna av eventuell onkologisk behandling väger tyngre än nackdelarna
- Kontakt med palliativmedicinsk specialist, vid komplexa behov

10.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande

Den palliativmedicinska behandlingen syftar till att patienten ska få att leva så bra som möjligt under den tid som återstår. Tanken är inte att göra själva döendet så långsamt som möjligt. Den palliativmedicinska behandlingen kan genomföras självständigt eller parallellt med annan tumörinriktad behandling. Det är viktigt att den palliativa vården är integrerad med den övriga vården genom hela vårdförloppet.

Komplexiteten i patientens och de närståendes behov styr om teamen runt patienten behöver kompletteras med specialiserad palliativmedicinsk kompetens. Det kan handla om punktinsatser av ett palliativt konsult- eller rådgivningsteam eller remittering till specialiserad hemsjukvård, hospice eller specialiserad palliativ slutenvårdsenhet. Under hela denna tid ska alla insatser utvärderas och följas upp på ett planerat sätt.

Centralt i den palliativmedicinska behandlingen är en noggrann symtomanalys som beaktar fysiska, psykiska, sociala och existentiella aspekter. Det är viktigt att man fortlöpande också bedömer, utvärderar och dokumenterar specifika fysiska symtom såsom smärta, oro, illamående och andfåddhet. För specifik behandling av dessa symtom hänvisas till den nationella vårdplanen i palliativ medicin (länk) Symtomanalysen kan med fördel systematiseras genom att använda t.ex. ESAS-formuläret [96], ett frågeformulär med 10 symtomfrågor som besvaras med en visuell analog skala (VAS) eller numerisk skala (NRS) från 0 till 10 (inga besvär till värsta tänkbara besvär).

Man måste också respektera patientens rätt att tacka nej till föreslagna behandlingar och åtgärder, liksom ha en empatisk dialog med patient och närstående för att hålla dem välinformerade om den medicinska planeringen, möjligheter, risker och förväntad utveckling. Man bör dessutom lägga upp en behandlingsstrategi för förutsägbara händelser såsom smärtgenombrott, andra symtomtoppar, infektion, minskat födointag och försämrat allmäntillstånd. För en optimal palliativ vård behövs också ett proaktivt närståendestöd inklusive information om närståendepenning, kuratorstöd och kommunala insatser såsom hjälpmedel, larm, växelvård och stöd till att bo kvar hemma.

Vid försämring måste man utesluta reversibla orsaker bakom och behandla utifrån detta. Misstänker man att den onkologiska behandlingen står bakom försämringen måste man ta ställning till utsättning av denna, annars finns risk för att patienten får sämre livskvalitet och vissa fall även kortare överlevnad [97, 98], samtidigt som patienten går miste om möjligheten av att avrunda sitt liv i den vårdmiljö utanför sjukhuset som föredras (i hemmet, på ett särskilt boende eller på ett hospice).

Det är viktigt att patienten är informerad om och samtycker till planerade åtgärder, där målsättningen är största möjliga effekt med minsta möjliga biverkningar, minsta möjliga tidskostnad och mesta möjliga vistelse i det egna hemmet. Allmäntillståndet måste monitoreras kontinuerligt (med WHO PS) för att i tid avbryta eller avstå från att starta åtgärder som patienten varken kommer hinna eller orka dra nytta av.

I den palliativmedicinska behandlingen ingår att koppla in de kompetenser som behövs (både på och utanför sjukhuset) för att lindra patientens lidande så effektivt som möjligt (t.ex. kommunal arbetsterapeut, diakon/präst/religiös företrädare och smärtekunnig anestesilog).

Ytterligare information om palliativa insatser finns i Nationella vårdprogrammet för palliativ vård [99].

10.2 Informerande samtal med patient och närstående

Spridd cancersjukdom och osäker grunddiagnos kan var för sig vara mycket påfrestande för patienten och de närstående men också för inblandad vårdpersonal. CUP innebär att patienten har dessa tillstånd samtidigt, vilket betonar vikten av, men också svårigheterna med, att bestämma hur och när patient och närstående ska få information.

Patienten bör fortlöpande hållas informerad om undersökningsresultat, syftet med planerade åtgärder, deras chans till avsedd effekt, troliga och möjliga bieffekter samt möjliga alternativ. Visshet är bättre än ovisshet! [100] Om patienten samtycker bör närstående hållas informerade i samma utsträckning. Ibland kan man i en familj vilja att patienten eller de närstående inte ska få full information, av hänsyn till varandra, men det finns klart stora vinster med att patienten och de närstående vet samma saker. Läkare bör heller inte acceptera att någon part undanhåller väsentlig information eftersom det minskar möjligheterna att skapa en tillitsfull vårdrelation med patienten och patientens familj.

Det är heller inte bra att spara de informerande samtalen tills alla utredningsresultat är klara, eftersom patient och närstående då får sväva i ovisshet om hur vi i sjukvården tänker, vad vi letar efter, möjliga behandlingsåtgärder och sannolikheten för att tillståndet är botbart. Sådan informationsbrist gör det svårt för patienten att fatta autonoma beslut om sitt liv, och ytterst bestämma om man vill avstå från de föreslagna åtgärderna.

Patientens rätt till begriplig information och möjlighet att tacka nej slås fast i patientlagen [101].

Inför ett informerande samtal eller ett brytpunktsamtal vid övergången till palliativ vård i livets slutskede är det väsentligt att läkaren noggrant har satt sig in i patientens sjukdom, genomgångna utredningars resultat och tidigare medicinska bedömningar. Om närstående och kontaktsjuksköterska närvarar ökar möjligheten för patienten att få upprepad eller förtydligad information efter det aktuella besöket. Man kan också göra ytterligare anamnes i stunden, bedöma allmäntillståndet och dess försämringstakt samt ta upp aktuella statusfynd, eftersom det bidrar till att ge en trygg bas för den medicinska informationen.

Efter dessa förberedelser är det rimligt att stämma av med patienten och de närstående hur deras tankar går om det aktuella läget och vilka förväntningar och frågor de har med sig till dagens möte. Det ger den informerande läkaren möjlighet att förstå var fokus ligger för deras funderingar, hur mycket de har tagit till sig av tidigare information och hur man på ett empatiskt sätt kan nå fram till kärnan i dagens budskap.

10.2.1 Samtalstips

Använd tydliga svenska ord för det centrala budskapet. Är det ”misstanke om cancer”, så säg det. Är bedömningen att ”det tyvärr inte går att bota”, så säg det också. Om man inser att patienten inte alls har några misstankar om det man ska meddela, är det klokt att ge patienten en förvarning, ett ”varningsskott”, så att hen hinner mobilisera sina försvarsmekanismer. Vid ett PAD-besked om verifierad cancer kan man till exempel börja med att ”provsvaret gör mig bekymrad”. Nästa steg kan vara att ”den mikroskopiska undersökningen visade cellförändringar”. Därefter ”cellförändringarna bedömdes som elakartade” och till sist ”elakartade cellförändringar innebär detsamma som cancer”. Efter varje ”varningsskott” ger man patienten chans att svara ”jaså, du menar att det var cancer”. Det är bara om den reaktionen inte kommer som man går vidare med nästa ”varningsskott”. När du bekräftat att provet tyvärr visade cancer är det viktigt att låta patienten sätta ord på vad beskedet väcker för tankar och prata lite om det, innan du berättar om nästa steg i utredningen eller behandlingen. I detta läge är patienten sällan mottaglig för mer än någon enstaka ytterligare information. Ge gärna patienten en lapp med de två–tre viktigaste budskapen, t.ex. ”cancer i lever och lunga”, namn och telefonnummer till kontaktsjuksköterskan och tid och plats för nästa besök.

Dokumentera i journalen vilka som var med vid samtalet och kärninnehållet i informationen. Om möjligt är det alltid mycket värdefullt om de närstående får möjlighet att ställa kompletterande frågor separat, utan att patienten är närvarande. Detta kräver dock patientens samtycke.

KAPITEL 11

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen. Patientens rehabiliteringsbehov bör regelbundet utvärderas som hjälp kan användas ett validerat instrument såsom Distresstermometern eller Hälsoenkätningen
- Alla patienter som utreds för CUP bör få en kontaktsjuksköterska och Min vårdplan bör upprättas
- Viktigt att beakta om patienten har minderåriga barn

Omvårdnad innebär att allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, att individens egna resurser tillvaratas för att bevara eller återvinna optimal hälsa samt att tillgodose behovet av vård i livets slutskede. För att stärka patientens upplevelse av en god och trygg vård med hög kvalitet krävs inte enbart medicinska insatser utan också adekvata omvårdnadsinsatser, både allmänna och specifika. Den allmänna omvårdnaden är oberoende av sjukdom och medicinsk behandling, medan den specifika omvårdnaden är knuten till och kräver kunskap om den aktuella sjukdomen och dess behandling.

Behovet av omvårdnad för patienter med CUP beror på var sjukdomen sitter och vilka symtom den ger. Vägledning finns i respektive diagnosspecifikt vårdprogram,

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/>.

Det är påfrestande att inte veta var primärtumören sitter, så patienter med CUP kan behöva extra psykosocialt stöd [22]. Alla patienter och närstående bör få skriftlig information om hur de kan kontakta en kurator.

Patienter som inte bedöms vara aktuella för kurativ behandling bör erbjudas palliativ vård där målet är bästa möjliga livskvalitet, se [kapitel 10](#) Palliativ vård och insatser.

11.1 Fatigue

Fatigue är benämningen på den krafterlöshet och orkeslöshet som många patienter drabbas av under cancersjukdom och behandling. Det är viktigt att informera patienten om detta. Det är även viktigt att utesluta andra symtom som kan påverka graden av fatigue, t.ex. smärta, malnutrition, sömnlöshet, anemi och nedstämdhet. För bedömning och råd hänvisas till de nationella vårdprogrammen för cancerrehabilitering och palliativ vård:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/>

11.2 Nutrition

Minskat födointag och nedsatt aptit är vanligt förekommande bland patienter med spridd cancer. Vid symtomanalys är det viktigt att upptäcka åtgärdbara tillstånd (t.ex. munsvamp, dåligt tandstatus, obstipation, hyperkalcemi, depression, infektion, refluxesofagit och mekaniskt hinder i mag-tarmkanalen) samt att bedöma patientens allmäntillstånd (ECOG/WHO PS, se avsnitt [6.3.1](#)). Därefter är det viktigt att bilda sig en uppfattning om var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig. Gäller det ett tidigt palliativt skede där patienten med adekvata palliativa insatser kan förväntas leva i 3–6 månader eller mer? Eller är patienten i livets slutskede med kort förväntad överlevnad (dagar, veckor eller ett par månader) och där antitumoral systemisk behandling inte bedöms indicerad? För mer information kring nutrition se <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/vardprogram/nutrition/>

Är patienten i ett tidigt palliativt skede är nutritionell rådgivning viktig för att förebygga ytterligare funktionsförlust och optimera möjligheterna att klara av ett medicinskt indicerat försök med sjukdomsinriktad behandling. För att förebygga ytterligare viktnedgång rekommenderas många små måltider med energirik mat. Detta innebär fetare livsmedel såsom standardmjölk, matfett med 80 % fett, flytande margarin, helfeta ostar, vispgrädde, creme fraiche, gräddglass och mat som är berikad med fett eller socker. Vid speciella behov bör dietist kopplas in för ytterligare rådgivning och eventuell förskrivning av komplementära produkter (näringsdrycker, energiberikning och förtjockningsmedel). I många landsting kan dietisten förskriva näringsdrycker med kostnadsnedsättning.

11.3 Nutrition i livets slutskede

Om patienten blir allt tröttare (ECOG/WHO PS 3–4) utan att man kan påvisa en reversibel orsak och patienten därmed bedöms vara i livets slutskede är tillståndet sannolikt uttryck för en refraktär kakexi [[102](#)]. Det är ett tillstånd av katabolism som inte kan påverkas av nutritionstillförsel (varken per os eller parenteralt). I denna situation är följsamhet och information om tillståndet de viktigaste åtgärderna, så att patienten själv kan styra mängd och sort av föda och vätska. Det är normal och förväntat att successivt minska volymen mat och vätska som intas i livets slutskede. Det är en konsekvens av att döden närmar sig, inte en orsak. Fortsatt intravenös tillförsel av dropp kan i vissa fall ge ökade symtom, t.ex. andnöd [[103](#)].

11.4 Fysisk aktivitet

Det är viktigt att patienten är så fysiskt aktiv som han eller hon klarar av. Lite aktivitet är bättre än ingen. Att vara fysiskt aktiv kan minska besvär såsom depression och fatigue och därmed öka välbefinnandet [[104](#), [105](#)].



11.5 Kontaktsjuksköterska

Kontaktsjuksköterskan har en central roll i omhändertagandet av patienter med misstänkt eller säkerställd CUP. Kontaktsjuksköterskan ska under utredningsfasen samordna utredningsinsatser, och senare kan kontaktsjuksköterskan vara den som ger behandlingen. Under en rent palliativ fas ska kontaktsjuksköterskan hålla kontakten med patienten för att efterhöra vilka palliativa behov hen har, och planera för eventuella åtgärder.

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken, med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns rätten till fast vårdkontakt inskriven i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på

<http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

11.6 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>

11.7 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. Alla sådana överlämningar ska vara ”aktiva” för att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

11.8 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar för att leva ett så bra liv som möjligt. Mer information finns i det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

11.8.1 Barn som närstående

”Hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att särskilt uppmärksamma barn som anhöriga och tillse att de får information, råd och stöd” (2017:30,5 kap 7 § Hälso- och sjukvårdslagen).

Den fasta vårdkontakten (läkare och/eller kontaktsjuksköterska) ansvarar för att ta reda på om patienten har något minderårigt barn och vem eller vilka som är vårdnadshavare. Ansvaret innefattar att säkerställa att barnet får adekvat stöd. Barnets/barnens födelseår bör dokumenteras i patientens journal.

Om föräldern eller hälso- och sjukvården inte kan tillgodose barnets behov av råd och stöd ska barnet erbjudas hjälp att få kontakt med annan instans.

11.8.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. Cancerrehabilitering ska också ingå i Min vårdplan. Vissa tillstånd, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

För strukturerad behovsbedömning rekommenderas att använda ett validerat instrument såsom Distresstermometern eller Hälsoenkätning se <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov/>

Både patienter och närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till.

11.8.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Mer information finns i vårdprogrammet för cancerrehabilitering, <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/>

KAPITEL 12

Egenvård

Rekommendationer

- Samtal bör föras med alla patienter kring levnadsvanor, tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet.
- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

Vid samtal med patienten om levnadsvanor och cancer rekommenderas:

[Europeiska kodexen mot cancer](#)

[Skriftlig information publicerad av svensk Sjuksköterskeförening](#)

12.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommendationer om olika typer av rådgivning. <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/levnadsvanor/>

12.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation, cytostatika och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [106-112].

Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen, 020-84 00 00

(<http://slutarokalinjen.org/>).

12.3 Komplementär och alternativ medicin

Komplementär och alternativ medicin (KAM) är ett samlingsnamn för ett stort antal olika metoder som oftast inte finns tillgängliga inom ramen för den vanliga hälso- och sjukvården. Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel <https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdrag/vardprocesser/integrativ-cancervard/>.

Det är också viktigt att beakta att KAM omfattar mer än just läkemedelsbehandling såsom bland annat mindfulness, yoga, Quigong, ayurvedisk medicin och antroposofisk medicin.

12.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [113-115].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020–84 44 48 (www.alkohollinjen.se)

KAPITEL 13

Uppföljning

Patienten bör följas av en enhet inom lokalsjukhuset som har erfarenhet av patienter med CUP. Var denna enhet ska utgå från beslutas på varje sjukhus. Om det finns en onkologienhet inom sjukhuset bör denna i första hand följa patienten.

CUP innefattar en heterogen grupp av patienter med vitt skilda prognoser och det finns inga tydliga utarbetade riktlinjer för hur dessa patienter ska följas, utan uppföljningen måste anpassas från varje enskild individs risk för progress/återfall. Om patienten tillhör någon av de prognostiskt gynnsamma grupperna och det finns behandlingar att tillgå i andra linjen eller mer, kan det vara rimligt att följa med DT thorax buk var tredje månad under det första året och därefter överväga att glesa ut kontrollerna till var fjärde-sjätte månad. Om patienten istället tillhör någon av de prognostiskt ogynnsamma grupperna och behandling i andra linjen inte är tillräddig, kan radiologi utföras vid behov inför symtomlindrande ingrepp såsom till exempel smärtpalliativ strålbehandling, ascites- eller pleuratappning.

Om det inte är aktuellt med behandling bör patienten erbjudas palliativ vård så nära hemorten som möjligt. Det är också viktigt att i ett tidigt skede engagera palliativa enheter, om det behövs, och dessa kan i vissa fall också ta över uppföljningen av patienten.

KAPITEL 14

Underlag för nivåstrukturering

För att på bästa sätt handlägga patienter med misstänkt eller säkerställd CUP krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande och en viss patientvolym. Det kan innebära att en del patientgrupper i vissa skeden av sjukdomen tas om hand inom verksamheter som är regionalt (i undantagsfall nationellt) centraliserade. Samtidigt är det viktigt att både diagnostik och kvalificerad vård i sena skeden av sjukdomen finns nära patientens hemort, och att vården kan tillgodose behovet av allmän kompetens och akuta insatser även utanför kontorstid. Nivåstruktureringen får bli en kompromiss mellan dessa olika behov.

KAPITEL 15

Kvalitetsregister

Det finns inget nationellt kvalitetsregister för cancer utan känd primärtumör (CUP). Det palliativa vårdinnehållet under sista veckan i livet bör dock registreras i [Svenska palliativregistret](#) [116] inom en vecka efter dödsfallet, oberoende av vilken enhet som vårdar patienten (hemsjukvård, särskilt boende, sjukhusavdelning eller hospice). I och med detta har man data på åtta av nio kvalitetsindikatorer för palliativ vård som rekommenderats i Socialstyrelsens kunskapsstöd för palliativ vård [117].

15.1 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för att planera och utvärdera sjukvård och förebyggande insatser såsom epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara maligna tumörsjukdomar, utan i det ingår även vissa tillstånd som är godartade, premaligna eller har oklar malignitetspotential.

Men information om cancerregistret finns här: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram så finns inget kvalitetsregister För dessa behöver separat A-anmälan upprättas [elektroniskt via CanINCA](#) eller på [blankett](#).

KAPITEL 16

Referenser

1. Statistikdatabasen: Socialstyrelsen; [updated 2019-05-27]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/>.
2. Pavlidis N, Rassy E, Smith-Gagen J. Cancer of unknown primary: Incidence rates, risk factors and survival among adolescents and young adults.0(0).
3. Randen M, Rutqvist LE, Johansson H. Cancer patients without a known primary: incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. *Acta oncologica*. 2009;48(6):915-20.
4. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *European journal of cancer*. 2003;39(14):1990-2005.
5. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(24):4679-83.
6. Tao L, Yu H, Dong Y, Tian G, Ren Z, Li D. Metastases with definitive pathological diagnosis but no detectable primary tumor: A surveillance epidemiology and end results-based study. 2019;8(13):5872-80.
7. Randen M, Helde-Frankling M, Runesdotter S, Gunven P. Unfavorable cancers of unknown primaries: presentation and prognostic factors. A population-based 8-year experience. *Medical oncology*. 2013;30(4):706.
8. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(1):26-9.
9. van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(2):191-6.
10. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. *Seminars in oncology*. 1993;20(3):238-43.
11. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. *Cancer research*. 1989;49(15):4311-5.
12. Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, Kramer A, Boeing H, Wirfalt E, et al. Risk factors for cancers of unknown primary site: Results from the prospective EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2014;135(10):2475-81.
13. Horlings HM, van Laar RK, Kerst JM, Helgason HH, Wesseling J, van der Hoeven JJ, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(27):4435-41.
14. Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS. The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2007;34(1):30-8.
15. Foulds L. The natural history of cancer. *Journal of chronic diseases*. 1958;8(1):2-37.
16. Naresh KN. Do metastatic tumours from an unknown primary reflect angiogenic incompetence of the tumour at the primary site?--a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2002;59(3):357-60.

17. Husemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer cell*. 2008;13(1):58-68.
18. Frost P, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors as a unique clinical and biological entity: a hypothesis. *Cancer Bulletin Cancer Bull* 1989; 41:139-141.
19. Shaw PH, Adams R, Jordan C, Crosby TD. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *Clinical oncology*. 2007;19(1):87-95.
20. Bislev LS, Bruun BJ, Gregersen S, Knudsen ST. Prevalence of cancer in Danish patients referred to a fast-track diagnostic pathway is substantial. *Danish medical journal*. 2015;62(9).
21. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta oncologica*. 2007;46(5):592-601.
22. Hyphantis T, Papadimitriou I, Petrakis D, Fountzilas G, Repana D, Assimakopoulos K, et al. Psychiatric manifestations, personality traits and health-related quality of life in cancer of unknown primary site. *Psycho-oncology*. 2013;22(9):2009-15.
23. Vântetider i vården: Sveriges Kommuner och Landsting (SKL). Available from: <https://www.vantetider.se/>.
24. Berger AK, Zschaebitz S, Komander C, Jager D, Haag GM. Palliative chemotherapy for gastroesophageal cancer in old and very old patients: A retrospective cohort study at the National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(16):4911-8.
25. Petru E, Benedicic C, Seewann A, Pickel H. Palliative cytostatic treatment of cervical carcinoma. *European journal of gynaecological oncology*. 2003;24(6):473-4.
26. Hirashima T, Nagai T, Shigeoka H, Tamura Y, Yoshida H, Kawahara K, et al. Comparison of the clinical courses and chemotherapy outcomes in metastatic colorectal cancer patients with and without active *Mycobacterium tuberculosis* or *Mycobacterium kansasii* infection: a retrospective study. *BMC cancer*. 2014;14:770.
27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
28. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20-year retrospective data from a tertiary care center. *Annals of diagnostic pathology*. 2005;9(2):77-80.
29. Sundin A, Berglund Å. Radiological assessment. I Metastatic Carcinomas of Unknown Origin. (Wick, red.). Demos Medical Publishing, USA, 2008.
30. Karsell PR, Sheedy PF, 2nd, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *Jama*. 1982;248(3):340-3.
31. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nuclear medicine communications*. 2008;29(9):791-802.
32. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2009;19(3):731-44.
33. Moller TR, Brorsson B, Ceberg J, Frodin JE, Lindholm C, Nylen U, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta oncologica*. 2003;42(5-6):387-410.
34. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):470-5.

35. Wang G, Wu Y, Zhang W, Li J, Wu P, Xie C. Clinical value of whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with carcinoma of unknown primary. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2013;57(1):65-71.
36. Breuer N, Behrendt FF, Heinzl A, Mottaghy FM, Palmowski M, Verburg FA. Prognostic relevance of (18)F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Clinical nuclear medicine*. 2014;39(2):131-5.
37. Deonaraine P, Han S, Poon FW, de Wet C. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with carcinoma of unknown primary. *Scottish medical journal*. 2013;58(3):154-62.
38. Tamam MO, Mulazimoglu M, Guveli TK, Tamam C, Eker O, Ozpacaci T. Prediction of survival and evaluation of diagnostic accuracy whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection carcinoma of unknown primary origin. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(15):2120-30.
39. Karapolat I, Kumanlioglu K. Impact of FDG-PET/CT for the Detection of Unknown Primary Tumours in Patients with Cervical Lymph Node Metastases. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2012;21(2):63-8.
40. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology*. 2015;274(3):764-71.
41. Prowse SJ, Shaw R, Ganeshan D, Prowse PM, Hanlon R, Lewis-Jones H, et al. The added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary malignancy. *The Journal of laryngology and otology*. 2013;127(8):780-7.
42. Barbosa M, Duarte H, Breda E, Monteiro E. PET/CT in the management of metastatic cervical lymphadenopathy from unknown primary site: a seven years retrospective study. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie*. 2013;134(2):89-94.
43. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub F, Wellsted D, Goodchild K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers--an audit and review of published studies. *Clinical oncology*. 2012;24(3):190-5.
44. Schlemmer HP, Schafer J, Pfannenberger C, Radny P, Korchidi S, Muller-Horvat C, et al. Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Investigative radiology*. 2005;40(2):64-71.
45. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin B, Gohde SC, Kroger K, Debatin JF, et al. MR imaging of apparent small-bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia: feasibility study. *Radiology*. 2005;234(2):569-75.
46. Hylton N. Magnetic resonance imaging of the breast: opportunities to improve breast cancer management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(8):1678-84.
47. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *European radiology*. 2008;18(9):1937-52.
48. Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S, Westerhof JP, Grabbe E. MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *European radiology*. 1999;9(3):470-3.

49. Blomqvist L. Magnetresonanstomografi inom onkologi. *Onkologi i Sverige* 2009;1:37-43.
50. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, Thienpont L, Van den Haute J, Roelstraete A, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *European radiology*. 2003;13(9):2128-32.
51. Orel S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(5):703-11.
52. Yoon YJ, Ahn SH, Park JY, Chon CY, Kim do Y, Park YN, et al. What is the role of diagnostic laparoscopy in a gastroenterology unit? *Journal of gastroenterology*. 2007;42(11):881-6.
53. Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecologic oncology*. 2008;111(3):431-7.
54. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, Skarlos D, Kosmidis P, Saferiadis K, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Medical and pediatric oncology*. 1994;22(3):162-7.
55. Molina R, Bosch X, Auge JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol*. 2012;33(2):463-74.
56. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit*. 2002;8(2):MT25-30.
57. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
58. Lithner, M. and T. Zilling, Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden* 1998; 18:31-33,39.
59. Fizazi K, Committee obotEG, Greco FA, Committee obotEG, Pavlidis N, Committee obotEG, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v133-v8.
60. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(7):570-9.
61. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN, Meng C, Hess KR, Jatkoe T, et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(27):4442-8.
62. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *The Lancet Oncology*. 2008;9(6):596-9.
63. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer*. 1986;58(6):1371-3.
64. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, Malkasian GD, Edmonson JH. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. A review of 33 cases treated with platin-based chemotherapy. *Cancer*. 1990;66(6):1091-4.

65. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer*. 1990;66(7):1461-7.
66. Jackson B, Scott-Conner C, Moulder J. Axillary metastasis from occult breast carcinoma: diagnosis and management. *The American surgeon*. 1995;61(5):431-4.
67. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: midway between poor and favourable prognosis? *Cancer treatment reviews*. 2011;37(2):120-6.
68. Hainsworth J. Treatment of patients with favorable subsets of unknown primary carcinoma. Kapitel 7 i Fizazi K (redaktör): *Cancer of an unknown primary site*. Taylor & Francis, New York – London 2006.
69. van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, Rodenburg CJ, Stoter G. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1990;1(2):119-22.
70. Greco F, Culine S. Chemotherapy for patients with metastatic carcinoma of unknown primary site. Kapitel 8 i *Cancer of an unknown primary site* (Fizazi K, red). Taylor & Francis, New York – London 2006.
71. Huebner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretzschmar A, Steinbach S, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *British journal of cancer*. 2009;100(1):44-9.
72. Carlson H, Lenzi R, Raber MN, Varadhachary GR. A phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin in combination with gemcitabine in carcinoma of unknown primary. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(2):226-31.
73. Moller AK, Pedersen KD, Abildgaard J, Petersen BL, Daugaard G. Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site. *Acta oncologica*. 2010;49(4):431-5.
74. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1747-52.
75. Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal radiotherapy utilization for carcinoma of the central nervous system, thyroid carcinoma, and carcinoma of unknown primary origin from evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2006;106(2):453-65.
76. Hainsworth JD, Greco FA. Cancer of Unknown Primary Site: New Treatment Paradigms in the Era of Precision Medicine. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2018;38:20-5.
77. Brown PD, Asher AL, Farace E. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(5):1305-9.
78. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2:790-801.
79. Rades D, Bohlen G, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE, et al. Whole-brain radiotherapy with 20 Gy in 5 fractions for brain metastases in patients with cancer of unknown primary (CUP). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2007;183(11):631-6.

80. Rades D, Fehlaue F, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Hoskin PJ, et al. Functional outcome and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression in patients with cancer of unknown primary. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(2):532-7.
81. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Seminars in radiation oncology*. 2005;15(4):279-83.
82. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer - a first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;88(3):359-67.
83. Svedman C, Karlsson K, Rutkowska E, Sandstrom P, Blomgren H, Lax I, et al. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. *Acta oncologica*. 2008;47(8):1578-83.
84. Gunven P, Blomgren H, Lax I, Levitt SH. Curative stereotactic body radiotherapy for liver malignancy. *Medical oncology*. 2009;26(3):327-34.
85. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(2):398-403.
86. Swift PS. Radiation for spinal metastatic tumors. *The Orthopedic clinics of North America*. 2009;40(1):133-44, vii.
87. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(5):1516-22.
88. Acta Oncologica Symposium on Stereotactic Body Radiotherapy, June 15 – 17, 2006 Copenhagen, Denmark
89. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, Abo D, Shimizu S, Taguchi H, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;87(3):418-24.
90. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;113(1):37-49.
91. Friedel G, Pastorino U, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. [Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1999;124(2):96-103.
92. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? *International Registry of Lung Metastases. The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(6):2039-43.
93. Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2007;89(8):744-8.
94. Aberg T. Selection mechanisms as major determinants of survival after pulmonary metastasectomy. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(3):611-2.
95. Lesimple T, Balana C. Carcinoma of unknown primary in a single site. Kapitel 12 I Fizazi K (redaktör): *Cancer of an unknown primary site*. Taylor & Francis, New York – London 2006.

96. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of palliative care*. 1991;7(2):6-9.
97. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):733-42.
98. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1438-45.
99. Nationellt vårdprogrammet i palliativ vård. www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/palliativ-varld/varldprogram/.
100. Johnson M, Tod AM, Brummell S, Collins K. Prognostic communication in cancer: A critical interpretive synthesis of the literature. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2015;19(5):554-67.
101. Patientlag (2014:821) 3:e och 4:e kapitlet. www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs_sfs-2014-821/#K3.
102. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
103. Fritzson A, Tavelin B, Axelsson B. Association between parenteral fluids and symptoms in hospital end-of-life care: an observational study of 280 patients. *BMJ supportive & palliative care*. 2015;5(2):160-8.
104. Kim MK, Sim JA, Yun YH, Bae DS, Nam JH, Park CT, et al. Health-Related Quality of Life and Sociodemographic Characteristics as Prognostic Indicators of Long-term Survival in Disease-Free Cervical Cancer Survivors. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(4):743-9.
105. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;9:Cd005001.
106. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
107. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer*. 2006;13(3):300-7.
108. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
109. Prochazka M, Granath F, Ekblom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer*. 2002;38(11):1520-5.
110. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.



111. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
112. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
113. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
114. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
115. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.
116. www.palliativ.se.
117. Socialstyrelsen. Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede. www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-6-4.

KAPITEL 17

Vårdprogramgruppen

17.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum och en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

17.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Kristina Arnljots, ordförande, med. dr, onkolog, Skånes universitetssjukhus, Malmö/Lund, RCC Syd

Anders Sundin, professor, radiolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Petra Andersson, specialistsjuksköterska onkologi, Hallands sjukhus, Halmstad

Sofia Ekdahl, internmedicinare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

David Hallqvist, överläkare Palliativa enheten, Kir kliniken, Östersund

Marie Lagerfelt, sjuksköterska, verksamhetschef enheten för samordnad cancerutredning Universitetssjukhuset Linköping, RCC Sydöst

Anna Näslund, onkolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Gunnar Lengstrand, onkolog, Uddevalla sjukhus

Göran Elmberger, med. dr, patolog, Sundsvall/Umeå

Hanna Carstens, onkolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm Gotland

Inga Svensson, lung- och internmedicinare, Centralsjukhuset Kristianstad

Inger Berg, patientrepresentant, patient- och närståenderådet Sydöst

Margareta Randén, med. dr, onkolog, Västmanlands länssjukhus, Västerås, RCC Uppsala Örebro

Tibor Tot, docent, patolog, Falu lasarett, Falun

Åke Berglund, docent, onkolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Stödjande RCC Sydöst

Annika Asketun, fysioterapeut, verksamhetsutvecklare, RCC Sydöst



17.3 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt Cancercentrum i Sydöst.

17.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Kristina Arnljots till vårdprogramgruppens ordförande.

I remissrundan har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammet:

- Läkemedelsrådet Region Skåne
- Dietisternas riksförbund
- Patient och närstående rådet Väst
- Svensk förening för palliativ medicin
- Svensk sjuksköterskeförening och sjuksköterskor i cancervård
- Cancerrådet region Dalarna
- RAG Onkologi Sydöst
- RAG Radiologi Sydöst
- Specialisttandvården Västra Götalandsregionen
- Svensk förening för Allmänmedicin
- NVP Cancerrehabilitering
- Svensk förening för medicinsk radiologi

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av dessa har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

KVAST CUP – cancer utan känd primärtumör

Framtaget av:

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

Godkänd 2020-06-26

Inledning

Cancer utan känd primärtumör, CUP, definieras som en metastatisk cancer där primärtumören inte går att fastställa trots adekvat utredning. CUP är förhållandevis vanligt och utgör 1–2 % av all cancer och omfattar cirka 800 nya fall per år i Sverige. Medianåldern vid diagnos är 60-70 år och rökare är överrepresenterade. Prognosen är ofta dålig med en genomsnittsoverlevnad på ca 4-5 månader efter diagnos. Det finns definierade undergrupper med god prognos, och vissa patienter kan till och med botas. Dessa grupper och individer ska identifieras och behandlas.

Utredningen vid misstänkt CUP ska ske på ett strukturerat sätt, där den basala utredningen bör omfatta en grundlig anamnes och status, radiologisk utredning med DT thorax-buk samt ett adekvat vävnadsprov. Den fortsatta utredningsstrategin styrs av histopatologisk klassifikation, tumörens spridningssätt och symtom. Utredningen kräver ofta ett multidisciplinärt omhändertagande med kompetens från flera olika specialiteter. CUP kan leda till ett långdraget och påfrestande sökande efter möjlig primärtumör. Det är av stor vikt att de undersökningarna som kan och bör göras hela tiden ställs i relation till möjlig nytta för patienten.

KVAST dokumentet är relaterat till Nationella vårdprogrammet som också innehåller standardiserat vårdförlopp (1). Vissa delar av texten är identiska i dessa dokument.

En relativt ny uppfattning om CUPs patogenes är att spridning av cancer stamceller kan förekomma till flera organ innan formering av en primärtumör. Enligt denna teori finns det fall av CUP, där det inte existerar någon primärtumör alls. Molekylär testning av tumörvävnad i en sådan situation och målstyrd behandling representerar ett rationellt alternativ till sökandet efter möjlig primärtumör i dessa fall (2).



I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Representativ histopatologisk biopsi eller cytologiskt prov av god kvalitet krävs för fullständig analys. För histologisk diagnostik är mellannålsbiopsier, helst flera, minst 14 G, alternativt excisionsbiopsi, önskvärt, med viabel tumörvävnad från tumörens periferi. Provet ska omedelbart fixeras i 10% buffrad formalin. Biopsier från olika lokaliteter skickas in i separata provtagningskärl. För cytologisk diagnostik är finnålsaspirat, inskickat i lämpligt fixativ för cellblockteknik, att föredra eftersom snitt från cellblock kan användas för specialanalys. Cytologiska utstryk kan användas vid lägsta kliniska ambitionsnivå (bekräftande av malignitet utan önskad tumörtypning) eller som preliminär (i vissa omständigheter ”on-site”) bedömning av provets representativitet och karaktär, men även vidare diagnostik när andra provtagningsmetoder är svårt att genomföra. Cytologisk material är mycket lämpligt för molekylära analyser som kan ge tidigt i processen behandlingsstyrande information.

II. Anamnestisk remissinformation

Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete.

- Sjukhistoria
- eventuella riskfaktorer (t.ex. hereditet)
- aktuella symtom
- tumörens lokalisation och distribution
- relevanta labdata (tumörmarkörer)
- radiologiska fynd
- kliniskt misstänkta ursprungslokaler
- specifika kliniska frågeställningar och angivande av ambitionsnivå
 - enbart bekräftande diagnos av malignitet
 - immunhistokemisk primärtumörsökning
 - önskemål om extensiv molekylär primaritetsanalys och prediktiv testning
- remissen skall märkas som CUP fall.

III. Utskärningsanvisningar

Det insända materialet vid CUP-frågeställning är oftast nålbiopsi. Mera sällan skickas resektat eller hela organ (till exempel lymfkörtel) in till laboratoriet. I sådana fall ska utskärningen följa anvisningar i motsvarande KFAST dokument.

IV. Analyser

Primärtumörens lokalisation förblir okänd i 20–50 % av fallen, trots den extensiva kliniska och radiologiska utredning som CUP- patienterna oftast blir föremål för. Om primärtumören kan identifieras och patienten erbjudas en sedvanlig organbaserad antitumoral behandling får patienten bättre terapierespons och förlängd överlevnad. Traditionell histopatologisk analys tillsammans med modern immunhistokemi kan klargöra histogenes och primaritet i minst 70 % av fallen, och tekniken förbättras ständigt genom framtagandet av nya högspecifika antikroppar för bestämning av ursprungsvävnad. Ett kvarstående problem är lågt differentierade tumörer, heterogenicitet och tumörer med avvikande fenotyp. Med modern molekylärpatologisk analys kan man ytterligare öka andelen fall där primärtumören kan bestämmas. Vidare kan immunhistokemi, men särskilt molekylärpatologi, identifiera prognostiska och prediktiva faktorer i en stor andel av fallen. I de fall där primärtumörens lokalisation inte har kunnat fastställas och patienten avlider bör klinisk obduktion eftersträvas, även om man inte ens då alltid kan fastställa primärtumörens utgångspunkt med hundra procentig säkerhet.

V. Information i remissens svarsdel

Svaret innehåller alltid provtyp och provets representativitet för biopserade organ och tumörvävnad, utförda analyser och dess resultat, tolkning av dessa resultat och differentialdiagnostiskt övervägande av mest sannolik primärlokalisering.

VI. Klassificering av tumören

Se bilaga 1 och 2.

VII. Rekommendationer för utformning av svarstext

Patologens utlåtande ska beskriva morfologiska och immunhistokemiska fynd och deras tolkning gällande sannolika primärtumörlokaliseringar. Sammanvägning av kliniska, radiologiska, morfologiska, immunhistokemiska och molekylärgenetiska fynd väntas ge det bästa resultatet. Specifika kliniska frågeställningar och angiven klinisk ambitionsnivå påverkar utformning av svarstext. Om enbart bekräftande diagnos av malignitet önskas, kan en kort beskrivning av den histologiska bilden vara tillräcklig, följd av ett klart formulerat PAD. Önskar kliniker en mer specifik immunhistokemisk primärtumörsökning bör beskrivningen vara detaljerad och innehålla tolkning av utförda immunhistokemiska analysresultat samt mest sannolika alternativ av primärlokalisering. Extensiv molekylär primaritetsanalys beställs ofta vid oligometastatisk CUP hos yngre patienter. Utformning av svarstext i sådana fall kräver ofta tillgång till molekylärpatologisk kompetens.

Svarstexten innehåller även resultat av prediktiv testning om den är utförd. Tumörvävnad testad för uttryck av östrogenreceptorer, HER2, KRAS, BRAF, EGFR osv. ska följa rekommendationer från motsvarande KVAST dokument.



VIII. Administrativt

SNOMED-koder

M80006	metastas utan specifik morfologi
M81406	metastatiskt adenocarcinom
M80706	metastatisk skivepitelcancer
M82406	metastatisk endokrin tumör
M81206	metastatisk urotelcellscancer
?	metastatisk germinalcellstumör

Referenser

1. [Nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp](#)
2. Kolling S et al. "Metastatic cancer of unknown primary or primary metastatic cancer"? Front Oncol 2020, 9:1546.

IX. Övrigt

Bilaga 1 – Histopatologisk / cytopatologisk diagnostik av CUP

Allmänt

Histologisk och immunhistologisk undersökning av mellannåls- och/eller grovnålsbiopsier, endoskopiska eller kirurgiska biopsier har fördelar gentemot cytologisk undersökning av finnålsaspirat, men moderna cytologiska metoder (cellblock och immuncytologi) kan också ge goda resultat. Risken för tumörspridning är liten vid finnålsbiopsi men ökar vid större nåldiameter, flera stick och visceral tumör nära bukhinnan. Vid provtagningen eftersträvas atraumatisk teknik och koagulationsaspekter beaktas. Patologlaboratorierna ska använda kvalitetssäkrade metoder, knutna till automatisering och deltagande i extern kvalitetssäkring. Användning av immunmarkörer bör begränsas till ett antal väl beprövade sådana med känd sensitivitet och specificitet. Med ökat antal använda markörer minskar sannolikheten att de kombinerade resultaten ger diagnos. I dagens läge ger ingen markör och ingen kombination av markörer helt säkra resultat, men vissa markörer är mer specifika och bör vägleda i utredning och behandling. Tolkning av immunresultat och deras betydelse för sannolikheten av primärlokaliseringen kräver speciell kompetens. Många studier i ämnet är svåra att jämföra med varandra. Vid bedömningen vägs in epidemiologi, ålder och kön, sjukhistoria och riskfaktorer, kliniska och radiologiska fynd, vanligaste ursprung av metastaser i biopserade organ samt den fenotyp som kan förväntas i organets egna tumörer, specificitet och sensitivitet för använda markörer, intensitet och cellulär lokalisering av infärgningen, andelen färgade tumörceller. Tolkningen av immunhistokemin kan variera mellan olika markörer. Dock anses stark positivitet i > 50 % av tumörcellerna regelbundet vara positivt utfall, och 10 % är vanligast som nedre gränsvärde för positivitet. Morfologisk och immunmorfologisk primärtumörsökning bör grundas

på ett systematiskt närmande, exempelvis enligt följande algoritm modifierad efter Oien (4) och reviderad efter Liu och Lin (5):

1. Påvisa malignitet i biopsin - hög diagnostisk säkerhet:

Bevisa att biopsin är representativ, innehåller nog viabel tumörvävnad för specialfärgningar och att tumören är malign. Morfologi räcker oftast.

2. Klassa tumören som melanom, lymfom, sarkom eller carcinom - hög diagnostisk säkerhet.

Morfologi kan användas för att upptäcka t.ex. keratinisering eller körtelformationer eller melanin i tumörceller, som avslöjar tumörens klasstillhörighet. Flera tumörmarkörer kan stödja och bekräfta bedömningen. Markörer med brett spektrum skall användas, se nedan. Lymfom, sarkom och melanom utreds och behandlas enligt motsvarande vårdprogram, och det finns i dag inga morfologiska metoder för att säkert spåra dessa tumörformers primärlokalisering.

Melanommarkörer: Sox-10 nukleär positivitet identifierar de flesta metastatiska maligna melanom med nära 100% sensitivitet och specificitet, men förekommer också i hudadnextumörer. S-100 har 97 % sensitivitet för melanom och 75-87 % specificitet (färgar också nervtumörer, fettceller, bröst och spottkörteltumörer, Langerhans-cells histiocytos, med flera). Melan-A har 75-92 % sensitivitet, 95 % specificitet för melanom (färgar också bl.a. vissa sarkom, granulosacellstumörer och binjurecancer). HMB45 har 75-90 % sensitivitet, 95 % specificitet för melanom, reagerar inte med lymfom och carcinom. Tyrosinas är ny markör med hög specificitet, 97-100 %. Mart-1 (melanom associerad antigen som känns igen av T celler) är en nyare markör med hög specificitet. Kombination av dessa markörer verifierar de allra flesta melanom, men sarcomatoida melanom kan vara negativa. Ytterst sällan uttrycker melanom cytokeratin och även endokrina markörer. Markörer för melanom uttrycks också av vissa icke melanocytära tumörer.

Lymfoida markörer: LCA är en lymfoid markör med brett spektrum och hög sensitivitet och specificitet (särskilt om den kombineras med B- och T-cells markörer, som CD20 och CD3), som reagerar med de flesta låg- och höggradiga non-Hodgkin's lymfom men inte med carcinom, sarkom och melanom. Anaplastiskt storcelligt lymfom är dock negativt för LCA (färgas med ALK1 och CD30) liksom granulocytiskt sarkom (positivt för CD15, CD43, CD68, myeloperoxidas). Hodgkins lymfom har ofta typisk morfologi och immunprofil.

Sarkom: Sarkomens primärtumörer blir oftast uppenbara innan de spritt sig, och metastaser av sarkom i ett CUP-scenariot är ytterst sällsynta. Vanligare är en sarkomliknande metastas sarkomatoitt carcinom eller melanom. Metastatiskt sarkom är sällan positivt för pan-cytokeratin, i så fall fokalt och enbart i sin epiteloidea komponent. Epitelioitt sarkom är cytokeratin-positiv, kan dock diagnosticeras pga INI-1 negativitet. Rhabdomyosarcom är ofta cytokeratin-positiv, uttrycker dock muskelmarkörer (till exempel desmin). Gastrointestinal stromal tumör (GIST) uttrycker cKIT (CD117) och DOG1, men cKIT kan uttryckas av flera sarkom, carcinom, germinalcellstumörer, Merkel cell cancer, thymomas och en del andra tumörer. Metastatiskt GIST är oftast DOG1-positiv. Notera att GIST sällan metastaserar utanför bukhåla/lever, men andra lokaler finns beskrivna. Leiomyosarkom kan också visa uttryck av cytokeratin. S-100 är positiv i vissa sarkom. Vimentin, som ofta används som mesenchymal markör, uttrycks av de flesta melanom och ofta även av carcinom. En tumör som är negativ för LCA, pan-cytokeratin och melanommarkörer men är positiv för vimentin är dock med stor sannolikhet ett sarkom.

Epiteliala markörer: Flertalet CUP är epiteliala tumörer, carcinom. Bredspektrum cytokeratinblandningar, så kallade pan-cytokeratinmarkörer, (en cocktail av både typ I, acidic, low molecular weight och typ II, basiska, high molecular weight cytokeratiner), till exempel AE1/3 eller MNF116, reagerar diffust och starkt med de allra flesta carcinom i nära 100 % av fallen.

3. Om tumören är malign och epitelial (carcinom), ska tumören klassas som germinalcellstumör, skivepitelcancer, urotelial cancer, neuroendokrin tumör, körtelbildande/inte körtelbildande adenocarcinom - måttlig till hög diagnostisk träffsäkerhet.

De flesta metastatiska germinalcellstumörer hittas hos män med ursprungstumör i testis. Cirka 40 % av primära testistumörer är seminom, 20 % är embryonal cancer, resten är ofta blandtumörer. Tumörerna är ofta möjliga att bota, vilket gör deras diagnostiserande av största vikt. Följer man algoritmen och tar med germinalcellstumörer i den, är differentialdiagnosen relativt lätt. Skivepitelcancer utgör 5-10 % av CUP och drabbar oftast regionala lymfkörtlar. Hög differentierade varianter känns oftast igen vid rutinhistologi. Lågt differentierade, spolcelliga och basaloida skivepitelcancer är svårare att diagnostisera. Neuroendokrina tumörer utgör cirka 5 % av CUP och har olika differentieringsgrad. Solida adenocarcinom liknar neuroendokrina tumörer men saknar diffus positivitet för deras markörer och ofta för vanliga adenocarcinommarkörer. Primära sådana tumörer i lever och binjure kan vara svåra att histologiskt skilja från metastaser.

Germinalcellstumörer: Markören OCT4 påvisas i seminom och embryonalt carcinom med nära 100 % sensitivitet och specificitet. SALL4 och LIN28 är utmärkta nyare bredspektrum markörer för germinalcellstumörer. Icke seminomatösa tumörer är positiva för pan-cytokeratin. Alla germinalcellstumörer med undantag av vissa yolk sac-tumörer är positiva för PLAP. Yolk sac-tumörer är istället positiva för AFP, tumörernas koriocarcinomatösa komponent med HCG. CD30 överuttrycks i embryonal cancer, men också i vissa lymfom.

Skivepitelcancer: Cytokeratin, p40 och p63 är inga högspecifika skivepitelmarkörer trots att de uttrycks i 80-90 % av skivepitelcancer. CK5/6 uttrycks också ofta i mesoteliom (90%). Metaplastisk och basal-like bröstcancer uttrycker CK5/6, CK14 och p63 vilka kan också uttryckas i 20 – 60% av spottkörteltumörer, urotelcellscancer, cancer med origo i ovarium och pankreas. Lungadenocarcinom kan uttrycka p63, men sällan CK5/6. p63 och p40 identifierar skivepitelcancer i lunga med hög sensitivitet, dock är p40 betydligt mer specifik i detta avseende (66% respektive 100%). Skivepitelcarcinom är oftast negativa för adenocarcinommarkörer. Det finns inga pålitliga markörer för att primärlokalisera skivepitelcarcinom. Möjlighet av primär cervixcancer finns dock om HPV infektion eller p16-uttryck kan påvisas i tumörcellerna. Likaså, metastas av orofaryngeal skivepitelcancer uttrycker ofta p16 och är HPV-positiv och påvisande av Epstein-Barr virus, EBV, kan också bidra till primärtumörsökning vid skivepitelcancer i huvud-hals regionen.

Metastas av skivepitelcancer med origo i thymus är CK5- och p40/p63-positiv, liksom metastas av skivepitelcancer oavsett ursprung. Uttryck av CD5, PAX8 och CD117 i tumören talar dock för metastas av just thymuscancer. Andra primära thymusmaligniteter, såsom NEC och LCNEC, visar samma immunprofil som vid annan origo.

Urotelcellscancer är vanligen CK7+ / CK20+ och uttrycker GATA3 i mer än 80% av fallen. Uroplakin II uttrycks av de flesta urotelcellscancer (och är mer sensitiv och mer specifik än uroplakin III).

Neuroendokrina tumörer: Chromogranin A och synaptophysin är högspecifika markörer, särskilt i kombination, men är mindre sensitiva eftersom de saknas i en del lågt differentierade neuroendokrina tumörer. CD56 och PGP9.5 är bredspektrummarkörer för neuroendokrin fenotyp. Carcinom kan uttrycka fokal positivitet för dessa markörer, men sannolikheten att tumören verkligen är neuroendokrin ökar med ökad andel färgade celler. Endokrina tumörer kan vidare karakteriseras genom specifika produkter såsom insulin, glukagon med flera hormon-, eller andra specifika uttryck, som CK20 i Merkelcellstumör. Primärlokalisering i lunga kan spåras med hjälp av TTF1 som finns i 43 % av högt differentierade neuroendokrina tumörer och i 90 % av småcelliga lungcancer, men även i 50 % av småcelliga cancer av annat ursprung. CDX2 uttrycks i mer än hälften av neuroendokrina tumörer i tunntarm, appendix och kolon, SATB2 i mer än 75% av sådana tumörer med ursprung i colon och rektum, något färre i appendix, och mycket sällsynt i ventrikel, pankreas eller tunntarm. CDH17 (cadherin 17) är en nyare markör som uttrycks av tumörer i hela gastrointestinala kanalen. Cytokeratin 7 är typiskt negativ i de flesta colo-rectala tumörer. Cirka 60% av endokrina pankreastumörer uttrycker progesteronreceptorer, mer än 75% uttrycker PDX1.

4. Adenocarcinom - varierande diagnostisk träffsäkerhet.

De flesta CUP är lumenbildande adenocarcinom och uttrycker "glandulära" cytokeratiner CK 8, 18, 19 och 7, till skillnad från skivepitelcancer. Vissa adenocarcinom har typisk morfologi i rutinfärgning så att erfarna patologer kan föreslå primaritet utan stöd av immunmarkörer. Immunfenotypning ökar träffsäkerheten och bör börja med kombination av CK20 och CK7 kompletterat med "organspecifika" markörer (Tabell 1).

CK7-/20- adenocarcinom

Hepatocellulär cancer (HCC) kan innehålla gallpigment, cytoplasmatiska fettvakuoler eller Mallory hyalin; ARG1 är den mest specifika och sensitiva (>90%) markören för att identifiera både högt och lågt differentierad HCC. Glypican-3 är en nästan lika bra markör i detta avseende som dessutom inte uttrycks i benigna levertumörer och reaktiva leverförändringar. HepPar-1 (hepatocytantigen) identifierar HCC med 55-95 % sensitivitet och måttlig specificitet men kan även hittas i ventrikelcancer med flera tumörer. AFP (alfa-fetoprotein) färgar bara 20-32 % av HCC. Den typiska kanalikulära positiviteten i HCC för polyklonal CEA (70-80 % av fallen), CD10 (40-60 %) och CD13 (96 %) är nära hundra procentigt specifik. TTF-1 (klon 8G7G3/1) visar cytoplasmatiskt positivitet i HCC.

Njurcancer (RCC). Mer än 90 % av klarcelliga njurcancer är CK7- /20 -, men uttrycker bredspektrum - cytokeratiner och vimentin. PAX8, RCC markör och CD10 identifierar klarcellig njurcancer men med varierande specificitet, framför allt i lågt differentierade tumörer. För övriga typer av njurcancer, se relaterat KVASt dokument.

Binjurebarkcancer är också CK20-/CK7- och färgas av inhibin (70-100 %), Melan-A (50-100 %), Calretinin (90 %) och Mart-1 med hög specificitet. Av praktisk betydelse är att dessa markörer vanligen inte uttrycks av tumörer i näraliggande organ (lever och njure). Inhibin färgar dock också ovariella stromatumörer, Melan-A också melanom och angiomyolipom, och Calretinin också mesoteliom.

Prostatacancer är i de allra flesta fall CK7-/CK20-. Primär prostatacancer uttrycker PSA i 95-100% av fallen, och PSA är högspecifikt (upp till 99 %) men i sällsynta fall uttrycks även av bröst-, spottkörtel- och hudadnextumörer. Lågt differentierad prostatacancer kan förlora sin PSA-positivitet. I dessa fall kan NK3 homeobox-1, PAP eller p501s användas.

Den sällsynta **medullära varianten av koloncancer** är också CK7-/20- men kan identifieras med SATB2 och CDH17.

CK7+/20- adenocarcinom

Lungadenocarcinom är oftast CK7+/CK20-. TTF-1 är en sensitiv och specifik markör som uttrycks i 70-90 % av icke-mucinöst lungadenocarcinom, 90 % av småcelliga cancer och i 40-50 % av storcelliga lungcancer, men sällan (i mindre än 10%) av skivepitelcancer. TTF-1 uttrycks i mer än 80 % av thyreoideatumörer, och förekommer fokalt i ett fåtal extrapulmonella adenocarcinom; fokal infärgning i gallgångscancer, endometrie-cancer, ovarialcancer, ventrikel-, kolon-, bröst-, cervix-, pancreas-, urotel- och hepatocellulär cancer har rapporterats. TTF-1 uttrycks i 30-50% av adenoidcystisk spottkörtelcancer. Napsin A är en markör som uttrycks i adenocarcinom i lunga med relativt hög sensitivitet och specificitet. Den är negativ i mesoteliom och brösttumörer, men färgar en tredjedel av RCC och gastrointestinala tumörer och klarcelliga gynekologiska carcinom, ffa ovariala carcinom. Lepidiskt adenocarcinom är ofta CK7+/CK20+ och TTF-1+. Vissa mucinösa/colloid adenocarcinom och enterisk-typ lungcancer är ofta CK7+/CK20+, cdx-2+, Napsin A- och TTF-1-. Den så kallade "SMARCA4-deficient cancer" har atypisk immunfenotyp och uttrycker HepPar-1 men inte TTF-1.

Bröstcancer är oftast CK7+/CK20-. Cirka 80 % av dem är ER-positiva. Gynekologiska adenocarcinom (ovarium, corpus) är ofta ER-positiva, men uttrycker också Ca125 och WT1. En liten andel adenocarcinom utanför bröst- och gynsfären är också ER-positiva (lunga, kolon, prostata, ventrikel). GCDFP (gross cystic disease fluid protein) uttrycks av 54-75 % av bröstcancer, inte sällan fokalt, med specificitet över 90 %, men påvisas också i en del spottkörteltumörer, hudadnextumörer, prostata- och lungtumörer. Mammoglobin färgar in mindre än hälften av bröstcancerarna och hittas också i ER-negativa tumörer. Spottkörteltumörer och corpuscancer kan dock också uttrycka mammoglobin. GATA3 är nyare markör som initialt har rapporterats färga in >90 av bröstcancer, men senare studier tyder på en något lägre sensitivitet; GATA3 färgar en hög andel uroteliala tumörer, tumörer i parathyroidea, cervix och spottkörtlar och förekommer också sällsynt i andra carcinom. GATA3 uttrycks av de flesta hudtumörer (såväl basaliom som skivepitelcancer och hudadnextumörer).

Thyreoideacancer: Follikulär och papillär cancer i thyreoidea uttrycker thyreoglobulin och TTF-1 i över 75 % av fallen. PAX8 är en nyare markör som är sensitiv och relativt specifik för follikulära och papillära thyreoideatumörer (uttrycks nästan av 100 % av dessa tumörer), men uttrycks även av RCC och gyn-tumörer. Papillär cancer uttrycker HBME-1 i de flesta fall. Medullär cancer är neuroendokrin och uttrycker calcitonin, chromogranin A, synaptophysin och ofta TTF-1, men sällan PAX8. Anaplastiska thyreoideacancer uttrycker mer sällan thyreoglobulin och TTF-1, men uttrycker PAX8 i cirka 70 % av fallen.

Gynekologisk cancer:

Cervixadenocarcinom kan vanligen identifieras med hjälp av diffus p16-positivitet och HPV virusanalys samt CEA-positivitet, och negativitet för vimentin. En mindre grupp adenocarcinom i cervix är p16-negativ, men då ofta mucinösa och CEA-positiva.

Endometroid corpus- och ovariecancer (inkl. den "seromucinösa" typen), å andra sidan, är oftast vimentin-positiv, negativ/ospecifikt infärgad för p16 och uttrycker ER och PAX8. Serös endometrie-cancer ofta är PAX8-positiv, p53 aberrant (helt positiva eller helt negativa), och oftast svagt infärgad eller negativ i ER, PGR och WT1.

Serösa tubo-ovariella adenocarcinom är vanligen CK7+/CK20- och uttrycker ofta ER och Ca125. Ca125 uttrycks också i endocervikala adenocarcinom (62 %), adenocarcinom med ursprung i pankreas och gallvägar (60 %) och lungadenocarcinom (25-40 %). PAX8 uttrycks i mer än 75 % gyn-tumörer, av Müllerskt ursprung, huvudsakligen från övre gyntrakten. Tubo-ovariella serösa tumörer uttrycker också WT1, en specifik markör som också påvisas i leukemier, melanom och mesoteliom, men mindre ofta i endometriet och inte/ytterst sällan i pankreas/gallgångstumörer, gastrointestinala eller brösttumörer. Klarcellig ovarial cancer uttrycker PAX8, pVHL, HNF1B, p501s och Napsin A och är negativa för ER och PGR. För mucinösa ovariala tumörer se nedan.

CK7-/20+ tumörer

Kolo-rektalcancer är CK7-/CK20+ i cirka 90 % av fallen. SATB2 (special AT-rich sequencebinding protein 2) är mycket specifik och sensitiv markör för kolo-rektala tumörer, i kombination med CK20 identifieras >95% av dessa tumörer. En lika bra markör för kolo-rektala tumörer är cadherin 17 (CDH17) som uttrycks i tumörer från hela gastrointestinalkanalen, medan SATB2 är mer kolon-specifik. Kolo-rektal cancer har stark diffus positivitet för CDX2 i mer än 90 %. Lika stark diffus CDX2-infärgning ses i 64 % av mucinösa ovariala tumörer, i 20-30 % av gastro-esofageala adenocarcinom och i sällsynta adenocarcinom i urinblåsa. Ytterst sällan finns CDX2-positivitet i icke-gastrointestinala tumörer, men uttrycks av intestinalt differentierade tumörer med origo i främst lunga och ovarium.

Utöver tumörer i gastrointestinala kanalen hör **adenocarcinom i urinblåsa, Merkelcells-carcinom och småcellig spottkörtelcancer** också till CK7-/20+ gruppen.

CK7+/20+ tumörer

Mucinösa ovariala adenocarcinom är oftast CK7+/CK20(+) och uttrycker CDX2 i 64 %, Ca125 i 20 %, mesothelin i 30 %. Invasiva mucinösa ovariala adenocarcinom är sällan ER positiva.

Adenocarcinom i pankreas, gallblåsa och gallvägar inklusive primära kolangiocarcinom i lever har nästan identisk immunfenotyp. De är oftast CK20+/CK7+ och är regelbundet CEA-positiva. Uttrycker de CDX2 är infärgningen vanligen fokal och svag till skillnad från den vid kolo-rektala tumörer. Duktalt adenocarcinom i pankreas kan numera identifieras mera specifikt med markörerna Maspin och placental S100 (S100P). Dessa tumörer är vanligen negativa för von Hippel-Lindau tumör supressor (pVHL) medan intrahepatiska kolangiocarcinom är pVHL-positiva. Detta är ett lovande sätt att särskilja primär kolangiocellulär levercancer och metastaser från pankreascancer. Primär kolangiocellulär levercancer är negativ för SATB2. Urotelcellscancer, cancer med ursprung i övre gastrointestinala kanalen och tunntarm och enstaka (mucinösa) lungadenocarcinom hör också till CK7+/20+ gruppen.

Adenocarcinoma med identisk primaritet kan tillhöra olika CK20/CK7 kategorier, vilket ytterligare försvårar primärtumörsökningen med immunhistokemi. Ventrikelcancer är ett typiskt exempel som visar en relativt jämn fördelning av fallen mellan alla fyra kategorier. I övrigt liknar ventrikelcancer med sin immunfenotyp andra primärtumörer i övre gastrointestinala trakten genom att uttrycka CEA och CDH17, ofta CDX2, MUC1 och att vara SATB2-negativ.



5. Specialfall - varierande diagnostisk träffsäkerhet.

Morfologiska egenskaper hos tumörer kan möjliggöra användning av mer riktade immunhistokemiska algoritmer. Ett exempel är signetringsellsccancrar, som har sitt ursprung i bröst, ventrikel och kolon-rektum, och sällan i andra organ. ER-positivitet och CK20-negativitet talar för ursprung i bröst, ER-/CK20+ fenotyp för gastrointestinalt ursprung. Vid metastaser i pleura, peritoneum och perikard skall möjligheten av mesoteliom alltid beaktas. Lämpliga mesotelmarkörer är calretinin, CK5/6, mesothelin, WT1 och D2-40 och lämpliga epiteliala markörer, som vid mesoteliom utfaller negativt, är EP4, CEA, MOC31 med flera.

6. Bestämning av prediktiva markörer - hög diagnostik träffsäkerhet

Parallellt med primärtumörsökningen bör man immunhistokemiskt bestämma relevanta prediktiva markörer som ER, HER-2 och vid sarkom CD117, liksom proliferationsmarkörer, främst Ki67, för terapibeslut. Vid detta skall laboratorierna följa KVASt-dokumentens rekommendationer.

Mera detaljer finns i referenser 4, 5, och 10. En hel volym av Archives of Pathology & Laboratory Medicine var dedikerad till CUP immunohistokemi 2015 (9).

Referenser till Bilaga 1

1. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. Radiology, 1991;178:253-8
2. Stigliano R et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and outcome? Seeding risk for percutaneous approach in HCC. Cancer Treat Rev 2007;33:437-47
3. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur J Cancer 2002;38:758-63
4. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Semin Oncol 2009;36:8-37
5. Lin F, Liu H: Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm / tumor of uncertain origin. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1583-610
6. Magnusson et al. SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. Am J Surg Pathol 2011;25:937-48
7. Tot T. The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. APMIS 2000;08:467-72
8. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27:1031-51
9. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, volume January 2015
10. Conner JR et al. Metastatic Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostic Approach Using Immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22:149-67
11. Vrotsos E, Alexis J. Can SOX-10 or KBA.62 Replace S100 Protein in Immunohistochemical Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma? Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology 2016;24(1):26-29.

12. Mularz K et al. Specificity and sensitivity of INI-1 labelling in epithelioid sarcoma. *Pol J Pathol* 2012;3:179-83
13. Smith SC et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology*. 2014;65(1):132-8.
14. Agaimy A et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1neg/CK7pos/HepPar-1pos immunophenotype. *Virchows Arch*. 2017;471(5):599-609.
15. Chen N, et al. Cytokeratin expression in malignant melanoma: potential application of in-situ hybridization analysis of mRNA. *Melanoma Research* 2009;19(2):87-93.
16. Carlander ALF, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer* 2017;70:75-82.
17. Spence T, et al. HPV associated head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. 2016 Aug; 8(8): 75. doi:10.3390/cancers8080075
18. Cao D, et al. Expression of p16 in benign and malignant cystic squamous lesions of the neck. *Hum Pathol* 2010;41:535-9.
19. Lee WY, et al. Epstein Barr Virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site. *Head and Neck Journal for the Sciences and Specialities of the Head and Neck* 22 (2000).
20. Dacic S: Pros: the present classification of mucinous adenocarcinomas of the lung. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(2):230–3.

Tabell 1. Urval av användbara antikroppar vid mest vanliga primärtumörlokaliseringar vid CUP (Modifierad efter referens 5)

Ursprungsorgan	Föreslagna markörer
Lunga, adenocarcinom	CK20-, CK7+, TTF+ , Napsin A+ , Gata3-, ER-
Bröst	CK20-, CK7+, TTF-, Napsin A-, GATA3+ , ER+
Njure, klarcellig njurcancer	CK20-, CK7-, PAX8+ , CD10+ , Vimentin+
Prostata	CK20-, CK7-, PSA+
Lever, hepatocellulär cancer	CK20-, CK7-, ARG1+ , Hepatocytantigen+, CD10/pCEA+ (kanalikulärt)
Lever, cholangiocarcinom	CK20-/+, CK7+, CDH17+/-, CDX2+/-, pVHL+ , S100P-
Pankreas ductal cancer	CK20+, CK7+, Maspin+ , S100P+ , pVHL- , CK17+/-
Pankreas acinar	CK20-/+, CK7+, Glypican 3
Pankreas endokrin	CK20-/+, CK7+, PgR+ , PAX8+ , CDH17+

Övre GI trakt	C20-/+, CK7-/+, CDH17+ , SATB2- , CDX2+/- , CEA+
Nedre GI trakt	CK20+ , CK7- , CDH17+ , SATB2+ , CDX2+
Thyroidea, follikulär och papillär cancer	CK20-, CK7+, TTF1+ , PAX8+ , Thyreoglobulin+
Salivary duct adenocarcinoma	CK20-, CK7+, GATA3+ , AR+ , GCDFF-15+
Thyroidea, medullär cancer	CK20-, CK7+, TTF1+ , PAX8+/-, Thyreoglobulin +/-, Calcitonin+
Endocervical adenocancer	CK20-, CK7+, ER-, PAX8+/-, p16+ , HPV+ , Vimentin-
Endometrioid cancer	CK20-, CK7+, ER+, p16-, HPV-, Vimentin+ , PAX8+
Ovarium, serös	CK20-, CK7+, ER+, PAX8+, WT1+
Ovarium clear cell	CK20-, CK7+, pVHL+
Ovarium mucinos	CK20+/- , CK7+, Ca125+ , CDX2+/- DPC4+
Skivepitelcancer	CK20-, CK7-, p63+, GATA3-
Urotelcellscancer	CK20+/- , CK7+ , GATA3+ , p63+
Mesothel	CK20-/+, CK7+, Calretinin+ , WT1+ , D2-40+, CK5/6+

+ = positiv i >75% av fallen

+/- positiv i 50-75% av fallen

-/+ positiv i 25-50% av fallen

- positiv i < 25% av fallen

BILAGA 2 –Patologisk diagnostik vid CUP / Molekylär diagnostik

Molekylärpatologisk karakterisering vid CUP

Molekylärpatologisk karakterisering vid CUP bör idag övervägas i ett flertal syften.

1. Molekylära diagnostiska markörer för fastställande av tumörtyp
2. Molekylär utredning av ursprungsorgan (Tissue of origin; TOO)
 - Expressionsanalys RT-PCR; microarray chips, NGS whole exome sequencing
 - miRNA
 - Whole genome & exome sequencing visar vävnadsspecifika molekulära mutations signaturer
3. Molekylär prognostisk testning
4. Molekylär prediktiv testning
5. Molekylär uppföljning av terapirespons
 - Rebiopsi vid progress, recidiv eller metastas
 - Liquid biopsy; CTC (Circulating Tumor Cells)

Vad gäller tillämpningen som tumördiagnostiska markörer kan ett flertal olika molekyllärpatologiska tekniker tillämpas, såsom FISH, RT-PCR och Next Generation Sequencing (NGS) regelmässigt inom patologisk diagnostik och prognostik. Detta kan genomföras även i differentieringen mellan benigna och maligna tumörer med t.ex. ploidi-analys. Vissa molekyllära analyser är diagnostiska, framför allt i hematologiska maligniteter, sarkom, malignt mesoteliom och även vissa epiteliala tumörer.

Det användningsområde som är direkt användbart i dagsläget är en extensiv molekyllär karakterisering av tumörerna med avseende på specifika molekyllära förändringar (punktmutationer, insertioner, deletioner, amplifikation och andra genrearrangemang) med direkt prediktivt värde för modern målriktad behandling. Antalet dylika markörer och tillgängliga behandlingar i klinik och kliniska prövningar ökar snabbt.

Tissue of Origin vid CUP som utgångspunkt för terapi

Traditionellt har patologins roll i sökandet efter primärtumör varit att lämna förslag på sannolik primärlokalisering så att sedan riktad radiologisk eller klinisk undersökning helst med biopsiverifikation kunnat entydigt fastställa tumörens primära utgångspunkt. Då detta inte alltid varit möjligt och då patienten ofta är för sjuk för att tillstånd och tid skall kunna medge ytterligare extensiv utredning har en del retrospektiva studier och någon prospektiv visat på behandlingseffekt med site-specific terapi enbart baserad på immun- och molekyllärpatologisk karakterisering. Ju mer information vi kan utläsa från en tumör med kartläggande av DNA-förändringar i hela genomet, RNA expression, epigenetik och proteomik samt para ihop dessa "omics-data" med pathway pattern analys och systembiologiskt synsätt desto bättre kan vi förvänta oss att den behandlingsstyrande informationen patologen kan bidra med blir. Utvecklingen sker nu mycket fort och patologdelen av detta vårdprogram bör därför genomgå tät revision.

CUP-KVAST-gruppen

Medlemmar

Eva Darai-Ramqvist, Stockholm (medlem av vårdprogramgruppen för CUP)

Tibor Tot, Falun

Akif Demir, Köpenhamn

Göran Elmberger, Umeå/Sundsvall

Omar Hossein, Unilabs Skövde

Piotr Religa, Stockholm

Tomas Seidal, Halmstad

Zdenek Rohan, Umeå

BILAGA 2

Patientinformation

Till dig som har fått diagnosen CUP- Cancer utan känd primärtumör

Vad betyder cancer utan känd primärtumör?

Att få denna diagnos betyder att undersökningar har visat att du har en spridning av cancer så kallade metastaser i din kropp. Däremot visar utredningen inte var i kroppen som cancer har börjat, det som kallas för primärtumör. Cancer utan känd primärtumör, CUP, är ett samlingsnamn för cancer som debuterar med metastaser och där man trots omfattande utredning inte kan fastställa ursprunget. Det är en ovanlig diagnos, bara 1–2 % av alla som drabbas av cancer faller för denna diagnos, vilket innebär cirka 800 fall per år i Sverige.

Varför kan man inte hitta primärtumören?

Det vet vi inte säkert men det finns olika teorier. Hos en del personer kan primärtumören vara för liten för att hitta. Din kropp kan ha överunnit primärtumören men den hade redan hunnit sprida sig till andra delar i kroppen.

Det pågår forskning för att kunna förklara och förstå detta bättre.

Hur kan man behandla min cancer?

Olika typer av cancer behandlas på olika sätt och med olika mediciner. Problemet med att inte veta vilken sorts cancer som är ursprunget gör att det kan vara svårt att hitta rätt behandling. I vissa fall kan man ge bromsande behandling som hindrar att sjukdomen från att sprida sig ännu mer.

När man fått en spridd cancersjukdom är det oftast inte möjligt att bota sjukdomen. Så är det oavsett vilken sorts cancer man har.

Vad händer nu?

Din sjukdom har diskuterats på ett möte med olika läkare och sjuksköterskor, en så kallad multidisciplinär konferens. På detta möte har de olika specialisterna enas om ett förslag angående behandling av din sjukdom. Det kan innebära ett försök till bromsande behandling eller ytterligare utredning. Behandlingen kan också vara inriktad på att lindra symtom. Det innebär att man inte ger någon aktiv cancerbehandling, utan inriktar sig på att du skall må så bra som möjligt.

Tillsammans med dig och ev. dina närstående kommer det göras upp en plan för din vård och behandling som gör det lättare för dig att följa med i vad som skall hända och vem som har ansvaret just nu.

Din vård och behandling kommer att skötas av ett team som är specialiserade på den här typen av sjukdomar. Om det blir aktuellt med strålbehandling eller cellgifter så får du detta på ett sjukhus.

Vart kan jag vända mig?

Du kommer att bli erbjuden en kontaktsjuksköterska. Han eller hon är väl insatt i ditt fall och kan ge råd, stöd och förmedla kontakt med andra i teamet.

Att få den här typen av besked kan vara oerhört tungt för dig och dem som står dig nära. Alla reagerar olika och inget är rätt eller fel. Både du och dina närstående är välkomna att ha kontakt med kontaktsjuksköterskan och kuratorn. Det är också bra att ha med sig någon närstående vid besök hos läkare och annan sjukvårdspersonal. Du kommer att få telefonnummer till kontaktsjuksköterskan och kuratorn. Tveka inte att ringa vid minsta fråga eller fundering eller om du känner att du behöver prata.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se