Processplan för cancer utan känt primärursprung (CUP) 2022–2024

Bakgrund

Cancer utan känt primärursprung (CUP) är en heterogen grupp av metastatisk cancer där man trots standardiserad, ofta intensiv, klinisk, radiologisk och patologisk utredning inte återfinner tumörens primärursprung.

I undantagsfall kan diagnosen CUP ställas utan omfattande utredning, om patienten på grund av hög ålder, stor tumörbörda och nedsatt allmäntillstånd inte bedöms tolerera onkologisk behandling. Vidare utredning innebär i denna situation endast en belastning och tar viktig tid från patienten utan att kunna påverka prognosen. Ibland avstås vidare utredning på patientens uttryckliga önskemål, men detta är mycket sällsynt.

Organisation

För att snabbt utreda patienter med ospecifika symptom eller undersökningsfynd, som kan bero på cancer eller annan allvarlig sjukdom och där övrig vård inte lyckas fastställa en diagnos, har Diagnostiska centrum (DC) inrättats i hela landet. I norra sjukvårdsregionen finns ett Diagnostiskt centrum i varje region; två är placerade på länsdelssjukhus (Örnsköldsviks sjukhus i Västernorrland och Lycksele lasarett i Västerbotten) och två på länssjukhus (Östersunds sjukhus i Jämtland och Sunderby sjukhus i Norrbotten). Just länsdelssjukhusen kan med sina breda ansvarsområden och nära kontakt mellan specialiteterna vara lämpliga för Diagnostiska centrum, även om samarbete med övriga sjukhus i många fall är nödvändigt.

Till DC kommer remisser enligt två standardiserade vårdförlopp (SVF), dels allmänna ospecifika symtom som kan bero på cancer (AOS), dels cancer utan känd primärtumör (CUP). Kriterierna för utredning finns tydligt angivna i SVF som finns publicerade på RCC:s hemsida och är generöst tilltagna för att inte missa någon patient som kan ha cancer medan många utredningar kommer att utmynna i icke malign diagnos.

De svårast sjuka patienterna hittas sannolikt i den inneliggande vården på sjukhus och utreds då av den klinik där de återfinns, till exempel kirurgen eller olika internmedicinska avdelningar. Ibland återfinns metastatisk sjukdom som ett bifynd vid en radiologisk undersökning som beställts av annan anledning.

CUP handläggs också på Öron-näsa-hals-kliniken när skivepitelcancer i någon av lymfkörtlarna på halsen inte kan påvisas ha någon primärtumör. Dessa patienter utreds enligt SVF Huvud-halscancer, ingår i deras statistik och ligger utanför ramen för detta arbete.

Symtomen vid CUP är mångskiftande och kan variera från lokala besvär som en knöl eller smärtor till allmänna symtom som matleda, viktnedgång och trötthet. Ibland är patienten svårt sjuk, söker via akuten och utreds inneliggande på någon somatisk avdelning. Ibland upptäcks patienterna accidentellt via en radiologisk undersökning beställd av annan anledning. Patientens väg in i vården är således mycket varierande. När patienten väl hamnat på sjukhus, är det oftast på en somatisk avdelning, som kirurgen, neurologen, reumatologen, infektion, njurmedicin,

internmedicin eller ortopeden. Alla med olika vana och intresse av att hantera dessa patienter. I många fall blir det en relativt lång sjukhusvistelse med omfattande utredning. Ofta blir patienten kvar på den enhet där de först hamnade, men ibland förs de över till annan avdelning, till exempel onkologen där sådan finns, om den initiala enheten inte tycker att det är ”deras” patient.

Eftersom ingen enhet hittills haft ansvaret för dessa patienter har det inte funnits någon klar struktur för hur de ska hanteras och de har ofta hamnat utanför standardiserade vårdförlopp, vilket inte är optimalt för patienten. Med ökande kunskap inom vården om SVF borde allt färre patienter hamna utanför SVF, men här råder fortfarande en del oklarheter.

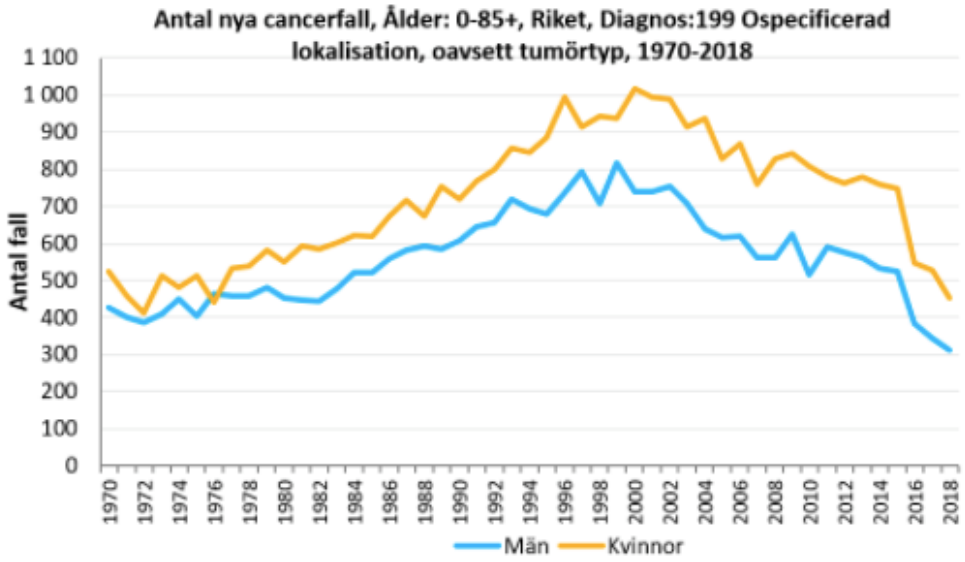
De polikliniska patienterna börjar sin utredning vid vårdcentralen och den initiala utredningen inkluderar noggrann anamnes, fysisk undersökning och labprover. Om misstanke om allvarlig sjukdom uppstår bör patienten remitteras vidare till något av de fyra diagnostiska centra i regionen. Alternativet att vårdcentralen själva utreder är mindre optimal då detta riskerar att fördröja diagnos och behandling. DC har väl upparbetade vägar för diagnos såsom snabba tider för röntgen och biopsier.

Uppskattningsvis kommer hälften av patienterna via vårdcentralen och hälften via akuten/bifynd [1], men detta måste utredas mer framöver.

Incidens

Enligt litteraturen står CUP för 3–5% av alla maligniteter, men incidensen för CUP sjunker stadigt och beräknas nu utgöra 1–2% av all cancer. Alla former av metastatisk CUP har minskat, man vet inte säkert varför, men minskad rökning och alltmer förfinad diagnostik har bedömts bidra [2]. Patologin har förbättrats med utvidgad immunohistokemi färgning och möjligheten till genetisk analys. Även radiologin har förbättrats med skiktröntgen (DT), DT med olika kontrastfaser och PET-DT med sin positronemissionsteknik. Med förbättrad patologi och radiologi återfinns primärtumören allt oftare, vilket är en klar fördel för patienterna då prognosen förbättras betydligt när behandlingen kan inriktas mot en specifik primärtumör.

Figur 1. Antal nya cancerfall CUP.



Figur 1: Ur Nationellt vårdprogram för cancer utan känd primärtumör, CUP. Fastställt av RCC i samverkan 2021-03-23. Bilden visar antal nya cancerfall av CUP mellan åren 1970–2018. Kurvorna visar jämförelser mellan män och kvinnor.

Incidens och volym i sjukvårdsregionen

Antal utredningar via Diagnostiska centrum i sjukvårdsregionen

	Jämtland Härjedalen	Norrbotten	Västerbotten	Västernorrland	Sjukvårdsregionen
AOS 2019	43	2	10	5	60
AOS 2020	8	0	13	7	28
CUP 2019	7	4	21	9	41
CUP 2020	10	4	9	11	34

Tabell 1 Källa: Sammanställning av 2020-målen för standardiserade vårdförlopp i Norra sjukvårdsregionen. Mätperiod från 2020-01-01 till 2020-12-31.

Antal SVF CUP per 100 000 invånare

Jämtland Härjedalen: 17,3

Norrbotten: 2,5

Västerbotten: 9,7

Västernorrland: 9,2

Riket: 25,3 antal 2054

Källa: Sammanställning av 2020-målen för standardiserade vårdförlopp i norra sjukvårdsregionen Mätperiod 2020-01-01 till och med 2020-12-31

Prognos

CUP återfinns ofta i sena stadier och prognosen är generellt dålig med en medianöverlevnad på 4–5 månader. 20% av CUP-patienterna lever 12 månader efter diagnos [3]. Det går sämre för patienter med adenocarcinom och odifferentierad cancer jämfört med skivepitelcancer eller annan histopatologisk typ. Medianåldern vid insjuknande är ca 60 år och diagnosen är något vanligare hos män än hos kvinnor. Med tanke på den generellt dåliga prognosen är ett snabbt handläggande av stor betydelse för denna patientgrupp

Det finns undergrupper med relativt god prognos och ibland botbar sjukdom. Dessa patienter måste identifieras och behandlas. Det är oftast fråga om singel- eller oligometastaserad sjukdom, men även vissa andra undergrupper har en mer gynnsam prognos såsom skelettmetastaserat adenocarcinom hos män som kan vara prostatacancer och lymfkörtlar i medellinjen hos män som kan vara testikelcancer. Även kvinnor med adenocarcinom i axillen kan behandlas som bröstcancer och botas.

Betydelse av levnadsvanor

Det finns mycket lite data om etiologiska orsaker till och riskfaktorer för att utveckla CUP. Rökning är den enda etablerade riskfaktorn för CUP [4,5].

Aktuell process

En patient med misstänkt eller konstaterad metastaserad sjukdom utreds, efter adekvat blodprovstagning, noggrann anamnes och klinisk utredning, med i första hand skiktröntgen av bröstkorg, buk och bäcken. Vanligen hittar man därvid en lämplig lokal som kan biopseras för patologisk undersökning med mikroskopering och immunhistokemi.

Om malignitet konstateras och man fortfarande inte kan fastställa ursprung kan patienten nu skyltas på multidisciplinär konferens (MDK) i Umeå. Den infördes i februari 2021 och äger rum varje vecka med radiolog, onkolog och vid behov patolog närvarande.

Möjlighet finns för alla sjukvårdsregionens DC att remittera till onkologen vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå som i sin tur kan skylta upp fallet för bredare diskussion kring handläggningen. På sikt är målet är att alla DC själva ska kunna skylta sina fall via distansuppkoppling till konferensen.

Föreslagen utredning, enligt svenskt vårdprogram för CUP

Föreslagen utredning	Patientkategori
Grundlig medicinsk anamnes och noggrann klinisk undersökning	Alla
Basal blodprovstagning	Alla
PSA	Män med adenocarcinom i skelett
AFP och hCG	Patienter med metastaser i medellinje
DT thorax, buk, bäcken	Alla
Mammografi	Kvinnliga patienter med adenocarcinom
MR bröst	Kvinnor med axillärt adenocarcinom där mammografin är negativ
Huvud/hals-PET-DT	Skivepitelcancer på halsen (ska överföras till SVF huvud-hals)
Endoskopier	Vid symtom från GI-kanalen
Chromogranin A + radiologi efter råd från neuroendokrin specialist, sannolikt någon form av PET-DT	Neuroendokrin CUP
MDK CUP	Fall där basal utredning inte har kommit till diagnos och där utvidgad utrednings såsom utvidgad patologi eller radiologi kan diskuteras.
FDG-PET-DT	Framför allt om singel- eller oligometastaserad sjukdom och därmed chans till bot, men även i utvalda fall för att komma vidare med diagnos när övrig diagnostik inte kommit till svar.

Behandling

CUP är en per definition en metastaserad sjukdom där behandlingen oftast är systemisk kemoterapi med sjukdomsbromsande och livsförlängande mål. I sällsynta fall är bot eller långtidsöverlevnad möjlig, som nämnts tidigare, vid singel- eller oligometastaserad sjukdom. I dessa fall kan kirurgi i kombination med strålbehandling och eller kemoterapi vara indicerade.

Cancerrehabilitering

Endast ett fåtal CUP-patienter blir långtidsöverlevare alternativt botade. Behovet av rehabilitering finns likväl, liksom behovet av psykosocialt stöd. Tillgång till kurator eller annan stöttande samtalspartner är av största vikt för dessa patienter där utredningsfasen ofta blir långdragen och ovissheten kring ursprung och prognos är särskilt psykologiskt påfrestande.

Dietist kan vara till stor hjälp för optimering av nutritionsstatus då dessa patienter ofta drabbats av ofrivillig viktminskning. Arbetsterapeut kan vara behjälplig med hjälpmedel och sjukgymnast kan hjälpa till med såväl gånghjälpmedel som sjukgymnastiska insatser.

Att ha en egen vårdplan att hålla sig till blir extra viktigt i en utsatt situation som denna där ursprunget till cancern inte är känd. Att veta att man har en cancer som rasar i kroppen utan att veta varifrån den kommit med ovisshet angående prognos innebär en extra svår psykisk belastning. Det är därför viktigt att vara uppmärksam på den ökade psykiska stress och ge god stöttande behandling och samtal såväl till patienten som dennes anhöriga.

Palliativ vård

CUP-patienter diagnosticeras oftast i ett palliativt skede där kuration inte är en möjlighet, utan där patienten i bästa fall är föremål för sjukdomsbromsande onkologisk terapi, men ibland endast gagnas av symtomlindrande behandling. Behovet av palliativ omsorg är därför stor och tillgången på palliativ kompetens är begränsad i regionen som med sin stora yta har särskilda utmaningar.

Symtomlindrande strålbehandling ges endast i Umeå och Sundsvall, men skall förstås erbjudas samtliga patienter i sjukvårdsregionen. Även om långa resor gör att man ännu noggrannare måste väga tänkbar nytta mot priset för patienten i form av tid borta från nära anhöriga, ibland smärtsam resväg med mera. Samarbetet med palliativt team bör initieras tidigt, ibland redan vid diagnos, då behovet av symtomlindring ofta är stort och komplext samt att patientens förväntade tid kvar i livet ofta inte är så lång, varför optimal livskvalitet bör prioriteras högt.

Onkologisk kompetens

CUP-patienter behöver erbjudas medicinsk onkologisk terapi om allmäntillståndet så tillåter, smärtpalliativ strålbehandling och sjukdomsbromsande helhjärnsbestrålning om behov föreligger och livslängden bedöms vara tillräckligt lång för att patienten ska hinna gagnas av insatsen. Vidare behövs allmänt symtomlindrande omhändertagande och psykologiskt stöd patienten och dennes anhöriga.

Onkologisk kompetens är under uppbyggnad i både region Jämtland-Härjedalen och region Norrbotten genom utbildning av egna ST-läkare i onkologi. I Jämtland-Härjedalen finns en snart färdig specialist i onkologi och region Västerbotten stöttar upp med en konsult 1–2 dagar per vecka. Region Norrbotten har en ST-läkare på gång som har cirka två år kvar. I region Västerbotten är den onkologiska kompetensen välutvecklad i Umeå med stöd till Skellefteå en gång i veckan i form av onkologkonsult. Möjlighet finns att ringa onkologjour dygnet runt. I region Västernorrland är den onkologiska kompetensen välutvecklad i Sundsvall och de stöttar Örnsköldsvik där tillväxten inte är säkerställd efter pensionsavgång.

Förslag till förändringar

Områden med tydlig förbättringspotential

Statistiken är ett område med tydlig förbättringspotential. Det är prioriterat att försöka få till ett kvalitetsregister för att kunna jämföra resultatet i regionerna med varandra och riket och över tid. Det är svårt att identifiera svagheter och försöka avhjälpa dem när vi inte har heltäckande kunskap om situationen.

Det är av stor vikt att identifiera hur och var de inneliggande patienterna utreds innan diagnosen CUP ställs.

Min vårdplan är ett annat område som behöver implementeras bättre.

Patientsamverkan finns idag över huvud taget inte och det är naturligtvis av stort värde att få minst en patientrepresentant med i processen.

Tabell *2*. Sammanfattning av målnivåer för *CUP*

Mål	Nuläge*	Målnivå	Tidpunkt för måluppfyllelse	Uppföljning
Kurator-, dietist- och sjukgymnastkontakt till patienter som så önskar	Okänt	70%	2024	Rapport via respektive DC
Min vårdplan	Okänt	70%	2024	Rapport via respektive DC
Kvalitetsregister	Finns inte	Infört	2024	Infört eller ej
Skyltning på MDK när basal utredning inte räcker	Enstaka	70%	2024	Egen uppföljning
Ledtider hålls från start SVF till start av behandling	25–100%	60% 70% 80%	2022 2023 2024	Rapport via respektive DC

Kvalitetsregister och eller förbättrad statistik ses som det allra viktigaste målet för att kartlägga hur och var dessa patienter handläggs för att på så sätt kunna optimera handläggningen och vården.

Det kvarstår många frågetecken kring utredningen av CUP-patienterna i sjukvårdsområdet. Vi har bra kontroll på de CUP-patienter som utreds via DC, även om det finns förbättringsutrymme även här, särskilt när det gäller ledtider, men även att få vårdcentralerna att remittera till DC vid misstänkt CUP eller vid AOS.

De patienter som utreds på andra platser såsom primärvården eller slutenvårdsavdelningar faller utanför vår radar och gör det svårt för oss att identifiera problem och hitta lösningar. Här skulle ett kvalitetsregister kunna vara till stor hjälp. Om vi via statistik kan identifiera var patienter utreds och diagnosticeras kan vi också se hur enheterna kan stöttas för att optimera flödet kring patienterna.

Resurserna ser mycket olika ut i de olika regionerna avseende onkologisk och palliativ kompetens, men arbetet för att förbättra organisationen fortgår för att minska ledtider och förbättra vården för dessa, som av många anses vara, cancervårdens mest utsatta patienter.

Umeå 2021-05-07

Anna Näslund

Processledare CUP

RCC Norr

Källor

[1] SVF CUP Regional nulägesbeskrivning VGR

[2] Cancer of Unknown Primary Krämer, Alwin; Löffler, Harald; 2016

[3] Randen et al., 2009; Tao et al., 2019

[4] Hemminki K, Chen B, Melander O, Manjer J, Hallmans G, Hemminki A. Smoking and bodymass-index as risk factors for subtypes of cancer of unknown primary. Int J Cancer. 2015;136(1):246–7. PubMed Epub 2014/05/16. Eng.

[5] Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, Krämer A, Boeing H, Wirfält E, et al. Risk factors for cancers of unknown primary site (CUP) – results from the prospective EPIC cohort. Int J Cancer. 2014;135(10):2475–81.

REGIONALT
CANCERCENTRUM
NORR

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