

Cancer utan känd primärtumör, CUP

Nationellt vårdprogram

2018-02-08 Version 3.1

Versionshantering

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.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2016-12-14.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Sydöst.

Nationellt vårdprogram Cancer utan känd primärtumör, CUP.

ISBN: 978-91-87587-58-0

Februari 2018

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning	6
Kapitel 2	
Inledning	7
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	7
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	7
2.3 Standardiserat vårdförlopp	7
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet	8
Kapitel 4	
Bakgrund och orsaker	9
4.1 Epidemiologi	9
4.2 Prognos	9
4.3 Etiologi.....	10
Kapitel 5	
Symtom och tidig utredning	11
Kapitel 6	
Diagnostik	12
6.1 Basal primär diagnostik.....	12
6.1.1 Vårdnivå	13
6.2 Avancerad diagnostik.....	13
6.3 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp.....	14
6.4 Radiologi.....	14
6.5 Specialundersökningar och vävnadsprov	15
6.5.1 Tumörer i övre och nedre mag- tarmkanalen	15
6.5.2 Tumörer i urogenitala regionen.....	16
6.5.3 Tumörer i thorax	16
6.5.4 Skelettmetastasering	16
6.6 Tumörmarkörer	17
6.7 Diagnosbesked	17
Kapitel 7	
Kategorisering av tumören	19
7.1 Patologins roll i den diagnostiska processen.....	19
7.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	19
7.3 Anamnestisk remissinformation	19
Kapitel 8	
Multidisciplinär konferens	20
Kapitel 9	

Primär behandling	21
9.1 Kemoterapi	21
9.2 Målsökande behandling	22
9.3 Strålbehandling	22
9.3.1 Intrakraniella metastaser	23
9.3.2 Medullakompression.....	23
9.3.3 Övriga metastaser	24
9.4 Kirurgisk behandling.....	24
9.4.1 Kirurgi vid levermetastaser	24
9.4.2 Kirurgi vid lungmetastaser	25
9.4.3 Kirurgi vid lymfkörtelmetastaser.....	25
9.4.4 Kirurgi vid skelettmestastaser.....	25
9.4.5 Kirurgi vid peritoneala metastaser	25
9.5 Småcellig cancer.....	26
Kapitel 10	
Palliativ vård och insatser	27
10.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande	27
10.2 Informerande samtal med patient och närstående	28
10.3 Nutrition i livets slutskede.....	30
Kapitel 11	
Omvårdnad och rehabilitering	31
11.1 Fatigue.....	31
11.2 Nutrition	31
11.3 Lagstöd.....	32
11.4 Kontaktsjuksköterska	32
11.5 Min vårdplan	32
11.6 Aktiva överlämningar.....	33
11.7 Löpande cancerrehabilitering	33
11.7.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	33
11.7.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	33
Kapitel 12	
Egenvård	34
12.1 Nationella riktlinjer.....	34
12.2 Rökning.....	34
12.3 Komplementär och alternativ medicin	34
12.4 Alkohol.....	34
Kapitel 13	
Uppföljning	35
Kapitel 14	
Underlag för nivåstrukturering	36
Kapitel 15	
Kvalitetsregister	37
Kapitel 16	
Referenser	38

Kapitel 17	
Vårdprogramgruppen.....	47
17.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	47
17.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	47
17.3 Jäv och andra bindningar	48
17.4 Vårdprogrammets förankring.....	48
Bilaga 1	
Histopatologisk diagnostik av CUP	49
Allmänt	49
Referenser:	54
Bilaga 2	
Patologisk diagnostik vid CUP/Molekylär diagnostik.....	56
Referenser molekylär patologi	60

KAPITEL 1

Sammanfattning

Cancer utan känd primärtumör, CUP, är förhållandevis vanligt med 3-5 procent av all cancer och omfattar cirka 1300 nya fall per år i Sverige. Medianåldern vid diagnos är 60-70 år och rökare är överrepresenterade.

CUP är en heterogen grupp av cancersjukdom och definieras som en metastatisk cancer, där primärtumören inte går att fastställa trots adekvat utredning. 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.

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

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 undergrupp, 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. Vårdprogrammet har som ett viktigt syfte att ge ökad kunskap och stöd för att undvika såväl under- som 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 lokaliserats eller histopatologisk undersökning avslöjar en sannolik tumörtyp, ges en behandling specifik mot relevant tumörgrupp.

För många CUP-patienter är kontakt med ett tvärprofessionellt team eller palliativt team en fördel och 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.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Vid den senaste uppdateringen har referenserna uppdaterats och kompletterats.

År 2016 uppdaterades kapitlen om palliativ vård, utredning och patologi med hänsyn till nya rön inom området.

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/>



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 enhetlig och strukturerad utredningsgång och handläggning av patienterna.
- Optimera utredningen för att undvika såväl under- som överutredning.

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

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

Utredningen omfattar: utförlig anamnes och status, DT thorax/ buk/bäcken, 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 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 kring vilka undersökningar som kan och bör göras och att patienten informeras om syftet och eventuell nytta med utredningen.

4.1 Epidemiologi

Cancer utan känd primärtumör anges utgöra 3–5 procent av all malignitet (1-3). Diagnosen är dock dåligt definierad med risk för felrapportering (4).

Skillnader i incidens kan bero på definitioner, utredningsrutiner, befolkningssammansättning, obduktionsfrekvens och osäkerhet i rapporteringen.

I Sverige insjuknar årligen ca 1 300 individer. Tidigare ökade antalet fall i Sverige, mest bland äldre. De senaste åren har incidensen sjunkit (5). Det finns inga större regionala incidensskillnader (5).

Histopatologiskt överväger ofta adenokarcinomen. Därefter kommer skivepitelcancer, lågt differentierad inte typningsbar malignitet och neuroendokrina tumörer. Melanom och sarkom utan primärtumör räknas inte in i CUP (6). Initial lokalisation av CUP är i 75 procent under diafragma. Om primärtumören senare upptäckt, hittas den oftast i lunga eller bukspottkörteln (7).

4.2 Prognos

Prognosen för CUP är ofta dålig, med 1-årsöverlevnad på ca 20 procent (5). Det finns dock undergrupper med klart bättre prognos och ibland potentiellt botbar sjukdom. Dessa måste identifieras och behandlas (se kapitel om utredning och behandling). I den gruppen ses drygt 10 procent långtidsöverlevnad (6). 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 CRP och LD, hypoalbuminemi, multipla hjärn-, lung-, eller skelettmastaser, karcinom av typen icke-papillärt adenokarcinom.

Begreppet oligometastasering kan definieras som < 4 lesioner i ett organ eller < 5 tumörer i hela kroppen (8); Ibland åtskiljs termerna singelmetastas (en i hela kroppen) och solitär metastas (avser ett organ).

4.3 Etiologi

Sammanfattning:

CUP omfattar många olika malignitetstyper utan gemensamma genetiska eller molekylära särdrag. CUP kan förklaras av metastaser av subkliniska primärtumörer, bortopererad malignitet tolkad som benign, ovanlig primärtumör feltolkad som CUP, tumörer utgångna från abberant vävnad och förändrad histologisk bild efter tumörprogression.

Det finns en del hypoteser kring uppkomsten av CUP (9-12). Inga säkra faktorer är kända, men allt mer data indikerar att även CUP är en rökingsrelaterad cancer. Sjukdomen är vanligare hos rökare (13) och i de fall där man så småningom finner primärtumören är rökingsrelaterade cancersjukdomar starkt överrepresenterade, såsom lungcancer och cancer i bukspottkörteln. Trenden i Sverige med sjunkande incidens av rökingsrelaterade cancersjukdomar följer samma mönster som CUP.

CUP-tumörerna är heterogena och det saknas gemensamma cytogenetiska eller molekylärbiologiska drag. Molekylärbiologisk karakterisering används för att påvisa likheter med kända tumörformer och på det sättet ge en sannolik diagnos (14).

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 (15).

Fetala organanlagsrester 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.

Tumöromvandlade epitelceller i lymfkörtlar har ibland trots förklara skenbara lymfkörtelmetastaser utan primärtumör. Tumörprogression omvandlar någon gång vanliga tumörer i prostata, bröst, tarm och urinblåsa till småcellig cancer (15), och återfall av småcellig cancer utanför lungorna efter kemoterapi kan ha en icke-småcellig komponent (16). Det är inte ovanligt med olika uttryck av östrogen- och progesteronreceptorer samt HER2 i primär bröstcancer och senare metastaser (17), och hjärnmetastaser från skivepitelcancer i lungan hade signifikant lägre vimentinuttryck än primärtumörer (18).

I vissa fall kan en avlägsnad vävnad med primärtumör med förbisedd malignitet (nevi, bröstreduktioner, GI-polyper) ha metastaserat, men det borde upptäckas av noggrann anamnes och eftergranskning av eventuella preparat.

En subklinisk primärtumör kan växa långsamt, inte växa alls eller ha gått i spontan regress medan metastaserna växer snabbare. En klassisk teori är att tumörens "unit characteristics" varierar oberoende av varandra, exempelvis förmågan till okontrollerad växt, invasion och metastasering (19, 20). 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 (21).

Se även <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforsjukdomsforebyggandemetoder/>

KAPITEL 5

Symtom och tidig utredning

Symtombilden som föregår diagnosen CUP är mångfacetterad och ibland svårtolkad.

Diagnosen kan ställas i samband med accidentellt upptäckta röntgenfynd, vid allmänna symtom som anorexi, viktnedgång och trötthet eller lokala symtom från en metastas. Isolerade metastaser kan debutera som synliga och/eller palpabla förändringar i ett flertal organ: hud, ögon och lymfkörtlar. Lokalisationen av CUP vid diagnos är i 75 procent av fallen under diafragma (22).

Drygt 20 procent av patienterna debuterar med symtom från skelettmastaser (6, 23). Även CNS-mastaser är en vanlig debut. I 15 procent av de CNS- metastaserade fallen hittas ingen primärtumör. Multipla mastaser är vanligast, men ca 40 procent av patienterna har begränsad sjukdom med enstaka mastaser vid diagnos (6, 22).

Paramaligna symtom kan föreligga, som hyperkalcemi, dermatomyosit samt neurologisk sjukdomsbild som limbisk encefalopati och cerebellär degeneration.

Vid utredning av diffus sjukdom med trötthet, viktminskning, smärtor och patologiska blodprover har man vid diagnostiska centrum funnit malignitet i 15-20 procent av fallen. Efter slutförd utredning av denna grupp får 10 procent diagnosen CUP (24).

Vid gott allmäntillstånd, begränsad tumörbörda och singel- eller oligometastasering är utredning enligt ett standardiserat vårdförlopp indicerad. Performance status 0–1 och avsaknad av levermetastaser är goda prognostiska faktorer (25). 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. Det är vanligt med oro, nedstämdhet och vanmakt. CUP-patienter konfronteras dessutom med ett plötsligt besked om såväl cancer som spridd sjukdom, utan möjlighet att som andra cancerpatienter hinna acceptera sin diagnos. Detta kan göra att patienter får svårt att mobilisera 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 (26). Ovissheten om primärtumörens ursprung kan vara en påfrestning för både patienter och närstående. Detta förstärks om det finns en osäkerhet kring vilken läkare och avdelning som ska ansvara för patienten. Det är därför viktigt att detta bestäms tidigt i utredningsförloppet. Ansvarig läkare ska vara sjukhusbaserad, vanligen en internmedicinare, kirurg eller onkolog. CUP patienter bör få kontakt med en kontaktsjuksköterska och erbjudas kuratorskontakt redan i utredningsskedet.

KAPITEL 6

Diagnostik

Sammanfattning

Patientens symtom, tumörens spridningsmönster och PAD styr utredningen.

Utredande läkare ska värdera om patienten kommer att kunna medverka till tumörbehandling.

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

Palliativa insatser bör insättas parallellt vid behov.

6.1 Basal primär diagnostik

Utredningen vid CUP syftar dels till att fastställa diagnosen, dels till att om möjligt diagnosticera 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.

En grundläggande utredning innehåller en noggrann anamnes, status, en radiologisk utredning med DT thorax-buk samt en biopsi eller cytologi med histologisk verifikation inklusive immunhistokemi. I somatiskt status bör man särskilt beakta bröstkörtlar (även män), bäcken, rektum, prostata, testiklar, yttre genitalia, lymfkörtlar samt 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 patienten förstår syftet och den eventuella vinsten med utredningen. Värderingen är viktig under hela utredningen eftersom det finns risk för både under- och överutredning.

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 procent av dygnets vakna timmar.
- 3 Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
- 4 Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.

Allmäntillståndet, alltså patientens fysiska ork, är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för hur länge patienten kommer att leva, men också för hur väl patienten kommer att orka med och svara på antitumoral behandling (28-30). 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 mätning av allmäntillstånd är Karnofsky performance status, WHO performance status och ECOG. De två senare är identiska och anses mer lätthanterliga då skalstegen är färre och tydligare definierade. Är allmäntillståndet 3 eller 4 mätt med WHO performance status (WHO PS) så 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 de senaste dagarna?” Vila innebär inte bara att man sovit liggande i en säng utan innefattar också att man suttit och vilat/dåsat i en stol eller soffa. Ofta kan närstående ge värdefull kompletterande information. Den centrala frågan är ofta om patienten vilat mer (WHO PS=3) eller mindre än halva dagen (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 på 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.

6.1.1 Vårdnivå

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

Histopatologisk undersökning för enbart bekräftande av malignitetsdiagnos ska kunna utföras på länslaboratorier varav de flesta kan utföra även immunhistokemisk primärtumörsökning (se [avsnitt om histopatologi](#)).

6.2 Avancerad diagnostik

Ställningstagande till ytterligare utredning efter den initiala basala utredningen bör göras efter kontakt med onkolog och helst via MDK-konferens med onkologispecialist närvarande. Denna utredning bör ske på en enhet som har vana att utreda CUP patienter och kan genomföras på olika nivåer i vården beroende på typen av utredning, t.ex. kan gastro- och koloskopi utföras på länsdelssjukhus och FDG-PET-DT på regionsjukhus.

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

6.3 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet för CUP anger vilka undersökningar som ska ingå i utredningen. Respektive landsting har i uppgift att skapa rutiner för att implementera vårdförloppet i verksamheten. För patienter som ingår i standardiserat vårdförlopp ska dessa rutiner följas. Det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan.

För aktuell version av det standardiserade vårdförloppet, se

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

6.4 Radiologi

Sammanfattning

Utförd DT thorax och buk är ett krav för att diagnosen CUP ska kunna ställas.

DT av halsen bör utföras som komplement vid tumörer på halsen eller skivepitelcancer ovan diafragma.

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

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

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

Ofta har patienterna genomgått flera avbildande undersökningar innan de fått diagnosen CUP. Innan ytterligare utredning planeras bör man beakta att ytterligare utredning kan gagna patienter som klarar antitumoral behandling, men ofta inte dem med dåligt allmäntillstånd.

Vid utredning av CUP-patienter 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 % (31).

Man kan vänta sig större framgång i fastställandet av primärtumör med DT. Utan sådan upptäcktes primärtumören i 11–26 % av fallen men senare, med DT thorax-buk, i upp till 33 % (32, 33).

Den snabba multidetektor-DT-tekniken är i dag väl etablerad och torde ge högre siffror då de millimetertunna snitten ger hög rumsupplösning och medger reformatering av bildvolymerna i såväl olika anatomiska plan som tredimensionellt. Intravenösa kontrastmedel kan också utnyttjas bättre än tidigare, till exempel 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 säkerställa bl.a. att adekvat kontrastmedelsteknik har använts vid multidetektor-DT.

Bild- och funktionsmedicinsk undersökning bör omfatta DT thorax och 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 tumör sitter högt i thorax.

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.

Positron-emissionstomografi (PET-DT) med ¹⁸F-märkt deoxy-glukos (FDG) används vid allt fler tumörutredningar. FDG-PET-DT och PET-DT lokaliserar primärtumören hos 26–47 % av de CUP-patienter där primärtumören inte har hittats med konventionella tekniker (34-40). Ett par metaanalyser av metoden finns (34, 35). En enstaka studie har visat en påtagligt högre siffra: 75 % (41). För patienter som debuterar med lymfkörtelmetastaser på halsen är resultaten bättre: 33–73 % (42-46). 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 (40). Mot bakgrund av detta 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.

Helkropp-MRT har visat sig vara snabbare och möjligen bättre för screening av metastaser än DT (47-51). Preliminära resultat är goda, speciellt med användande av diffusionsviktade signalsekvenser. Även om tekniken börjar bli mer allmänt tillgänglig är ännu inte de diagnostiska för- och nackdelarna tillräckligt belysta (52). Däremot, enligt ovan, kompletterar MRT av bröstet mammografi och ultraljud av bröstet om dessa undersökningar utfaller negativt hos en kvinna med metastaser av adenokarcinom i axillen (53, 54).

6.5 Specialundersökningar och vävnadsprov

För att kunna ge en aktiv antitumörbehandling behövs ett vävnadsprov för histopatologisk undersökning eller åtminstone cytologi. I första hand bör mellannålsbiopsi eftersträvas. 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 vid solitär förändring i levern innan densamma punkteras, eftersom man inte bör göra en preoperativ punktion vid primär levercancer som kan opereras.

6.5.1 Tumörer i övre och nedre mag- tarmkanalen

Gastro-koloskopi är aktuell vid gastro-intestinala symtom, järnbristanemi eller PAD som talar för misstänkt GI-ursprung. Bör dock endast användas vid 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 att inspektera intraperitoneala organ och bukvägg, medge riktade biopsier och lavage för cytologi, och provta också små ascitesmängder. Laparoskopi har hög specificitet vid utredning av oklar ascites (55). Metoden upptäcker begränsad peritoneal metastasering utan ascites bättre än radiologi. Incidensen av porthålsmetastaser är runt en % (56).

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

Gastrointestinal endoskopisk ultraljudsundersökning (EUS) kan användas för diagnostik och punktion av tumörer i matstrupe, strax utanför matstrupen, magsäcken och bukspottkörteln.

6.5.2 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.

Cysto-ureteroskopi är aktuell vid makroskopisk hematuri, misstänkt fynd av uroepitelial tumör på röntgen samt vid lymfadenopati i bäcken och ljumskar.

6.5.3 Tumörer i thorax

Bronkoskopi är aktuell vid malignitetsuspekta förändringar som kan nås via centrala luftvägar. Kan kombineras med specialfunktioner som 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, lever och skelett.

Thorakoskopi, oftast med VATS, video-assisted thoracoscopy är aktuell vid pleurala förändringar, pleuravätska och enstaka djupa lungtumörer.

Mediastinoskopi är knappast aktuell för denna patientkategori förutom vid de tillfällen där biopsi krävs, som vid lymfomdiagnostik.

6.5.4 Skelettmetastasering

Benmärgsprov påvisar myelom men också infiltration av benmärgsfrämmande malignitet,

DT-ledd punktion är bra att tänka på tidigt i utredningen. Skelettmetastaser är vanligt vid CUP. Det finns ofta någon som är lättillgänglig via DT. Punktion ger ofta bra utbyte för PAD. Patientmedverkan är sällan begränsande faktor.

6.6 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 terapivar. Detta är sällsynt för markörer i serum eller andra kroppsvätskor ([25](#), [57-59](#)).
Beträffande vävnadsmarkörer, se [avsnitt om histopatologi](#).

Vissa markörer bildas normalt i tumörernas ursprungsvävnad och kan vara vävnads- men inte tumörspecifika, som hormoner, PSA eller tyreoglobulin. Andra är tumörspecifika, såsom monoklonalt immunoglobulin vid plasmacellsproliferation. Många vanliga markörer saknar dock vävnads- och tumörspecificitet och är dåliga för diagnostik och terapivärdering. Tumörmarkörer varierar i regel även i relation till andra patologiska tillstånd än vid tumörer, varför deras diagnostiska sensitivitet och specificitet ligger långt ifrån 100 %.

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, se kapitel 9.1 Kemoterapi.

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

Beta-HCG (den för HCG specifika betakedjan i humant koriongonadotropin) tas vid misstanke om germinalcellscancer. Förhöjt även vid mola-koriokarcinom samt vid graviditet.

Elektrofores i serum och urin kan påvisa plasmacellsmalignitet men kan också vara förhöjt vid flera andra tillstånd. Ibland fångas en plasmacellsmalignitet inte av serumelektrofores utan enbart genom analys av lätta kedjor i urinen. Bör tas vid isolerad skelettmetastasering.

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

6.7 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 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 ([60](#), [61](#)).

Se även 10.2 Informerande samtal med patient och närstående.



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 såväl skriftlig som 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 de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- 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 diagnos och planerad behandling. 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 CUP- patienterna 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 framtagandet av nya högspecifika antikroppar för bestämning av 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 ett stort antal 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 kan fastställa primärtumörens utgångspunkt med hundraprocentig säkerhet.

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
- Innehållande viabel tumörvävnad från tumörens periferi
- Omedelbar fixering i 10 % buffrad formaldehyd
- Alla biopsier skickas in i separata provtagningskärl.

7.3 Anamnestisk remissinformation

- Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete.
- tidigare sjukhistoria
- riskfaktorer
- 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.

KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens

Det är av stor vikt att utredningen av CUP sker multidisciplinärt med patientansvarig läkare, kontaktsjuksköterska, röntgenolog, patolog och lämplig specialist som kan vara onkolog, kirurg eller internmedicinare. Adekvat kirurgisk kompetens ska konsulteras om det finns behov av ytterligare diagnostisering eller förbättrad stadieindelning samt vid oligometastasering.

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 MDK efter block B, alltså efter att klinisk undersökning, eventuella laboratorieprover, bildiagnostisk undersökning och histopatologisk analys är genomförd. MDK ska fatta beslut om fortsatt utredning eller fastställa diagnosen och fatta beslut om behandlingsrekommendation. Denna MDK kan samordnas med befintliga MDK.

Vid denna MDK ska följande funktioner närvara:

- utredande läkare
- onkolog
- patolog
- radiolog
- palliativmedicin
- kirurg vid behov
- kontaktsjuksköterska
- koordinatorsfunktion

KAPITEL 9

Primär behandling

9.1 Kemoterapi

Sammanfattning

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 linjes behandling har ännu lägre evidens, liksom målsökande behandling.

Få fas III-studier finns. Många studier omfattar få patienter, ofta patienterna med de bästa resultaten. Dock samvarierar surrogatmättet tumörkrympning dåligt med överlevnaden.

Vårdprogramgruppens åsikt är att man i görligaste mån bör styra kemoterapin efter sannolik histogenes. Oftast ger kemoterapi måttlig effekt utom i speciella situationer ([25](#), [62](#)). Strategin styrks av rapporter om att CUP med kolorektala molekyllära egenskaper tycks ha större nytta av regimer för kolorektal cancer än av taxan-platinabaserade CUP-kombinationer ([63](#), [64](#)).

Singeldroger används sällan vid CUP. Studier visar att behandling med fluorouracil (F), cisplatin, methotrexate, doxorubicin (dox), mitomycin C och vinkristin som ensamt läkemedel uppvisar en svarsfrekvens på mindre än < 20 % ([62](#)). 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. Av väl kända regimer gav F-dox-mitomycin, FAM, en svarsfrekvens på 10–30 % och en median överlevnadstid om 3,5–11 månader ([6](#), [25](#)).

Senare har flera undergrupper av CUP identifierats som är känsliga för platinaföreningar: papillär karcinos, neuroendokrina tumörer och lågt differentierade medellinjestumörer.

Kombinationen taxan–platinaförening har ansetts sannolikt förbättra resultaten också vid CUP som inte ingår i de gynnsamma undergrupperna ([6](#)). I en randomiserad studie påvisades således bättre överlevnad och bättre tolerabilitet efter taxan–platinabaserad behandling än efter gemcitabin–vinorelbin ([65](#)). För hela CUP-panoramats har därför svarsfrekvensen ökat upp mot 40–50 % med några få månaders förlängning av median överlevnadstid.

Andra linjes behandling har inte varit framgångsrik. Eftersom dåligt svar på cisplatin–taxan troddes kunna bero på gastrointestinal tumörursprung har oxaliplatin–capecitabin provats, med svarsfrekvens på 13 % och mediantid till progression på bara 2 månader ([66](#)). Kombinationen docetaxel–gemcitabin efter cisplatinbaserad förstalinjesbehandling gav en svarsfrekvens på 28 % och en median överlevnad på 8 månader från insättandet ([25](#)).

CUP utanför nedanstående kategorier har dålig prognos. Multivariata analyser anger att negativa faktorer framför allt är dåligt allmäntillstånd, levermetastasering och höga serumnivåer av LDH (62, 65). Även hypoalbuminemi påverkar prognosen negativt (67). Andra tillstånd med dålig prognos är metastaser i mediastinala lymfkörtlar eller skelett, icke-papillär malign ascites och multipla hjärnmetastaser (6).

För gynnsamma undergrupper finns behandlingsrekommendationer (6, 68):

- Kvinnor med axillär lymfkörtelmetastasering av adenocarcinom utan annan spridning bör behandlas enligt samma behandlingsrekommendationer som vid bröstcancer (69, 70).
- Peritoneal carcinom hos kvinnor bör behandlas som äggstockscancer, speciellt vid seropapillärt adenocarcinom där primärtumören inte hittats i gyn-området, bröstet eller GI-kanalen (71, 72). Rapporter finns också om tillståndet hos män (6) där kemoterapi ger långtidsremission.
- Lågt differentierad cancer med mediastinal och/eller paraaortal lymfkörtelmetastasering bör behandlas som extragonadal germinalcellscancer med en platinabaserad cytostatikaregim (73). Alla dessa är dock inte germinalcellscancer (74).
- Metastaser med högt differentierad neuroendokrin differentiering, exempelvis carcinoider, bör behandlas av läkare med erfarenhet av neuroendokrina tumörer.
- Män med förhöjt serum-PSA, PSA-färgning i tumörceller eller osteoblastiska skelettmetastaser bör få hormonbehandling som vid prostatacancer (74).
- Odifferentierad malignitet som inte kan klassas immunhistokemiskt kan eventuellt behandlas som lymfom.
- Lymfkörtelmetastasering i ljumsken: Förstalinjens strategi vg se Kirurgi vid lymfkörtelmetastaser.

9.2 Målsökande behandling

Det finns ett fåtal rapporter om målsökande 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 median överlevnadstid på drygt 7 månader (75). Vårdprogramgruppen rekommenderar för närvarande inte användande utanför studier (76).

9.3 Strålbehandling

Sammanfattning:

För palliativ strålbehandling hänvisas till översikter och vårdprogram, exempelvis för hjärn- och skelettmetastaser.

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 protonbestrålning 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. Strålbehandling förefaller vid internationell jämförelse, att vara underutnyttjad vid CUP i Sverige.

Palliativ strålbehandling vid CUP används som vid andra maligniteter, men det är svårare att besluta om dosval efter förmodad strålkänslighet. En internationell bedömning vid CUP, utom skivepitelcancermetastaser på halsen, uppskattade att drygt en fjärdedel av CUP-patienter 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 skelettmetastaser i olika patientgrupper försvårade skattningen så att 53–70 % av CUP-patienterna ansågs behöva strålbehandling under någon fas av sjukdomen i institutionsmaterial (76). I Sverige användes strålbehandling dock i bara 29 % (36). Strålbehandling för CUP-patienter förefaller alltså vara underutnyttjad i Sverige, vid en internationell jämförelse.

9.3.1 Intrakraniella metastaser

I nyare prospektiva studier framkommer att strålbehandlingen har begränsad nytta, ofta med kvarstående steroidbehov för symtomlindring.

Cirka 10 % av alla hjärnmetastaser kommer från CUP. Flertalet hjärnmetastaser härstammar från andra cancerformer t.ex från lunga, bröst, urinvägar och melanom.

Vid begränsad hjärnmetastaser övervägs ofta kirurgi före bestrålning. Precisionsbestrålning med stereotaktisk teknik (SRT) eller protoner kan också övervägas för ett litet tumörantal eller en tumörstorlek <3cm. Tumörernas lokalisering påverkar risken för biverkningar. Bestålning av supratentoriella metastaser ger i regel mindre biverkningar. Även föga strålkänsliga tumörer kan kontrolleras (77, 78). Vid många eller stora tumörer föreslås helhjärnsbestrålning, och i ogynnsamma fall enbart kortikosteroider (se nedan).

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

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

Efter kirurgi eller precisionsbestrålning av 1–3 lesioner kan konsoliderande helhjärnsbestrålning vara ett alternativ. För detta talar diffus multifokal sjukdom, genes i bröst eller lunga, kort intervall från primärdiagnos till hjärnmetastasernas upptäckt och leptomeningeal utsädd. Mot detta tillägg talar strålresistent tumörtyper, behov av omedelbar systemisk kemoterapi, långt sjukdomsfritt intervall, ålder > 65 år, pågående kemoterapi, kognitiv nedsättning och avsaknad av PAD.

9.3.2 Medullakompression

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 nedan under kirurgi. 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 hepato-pankreatobiliära 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 temanummer i Acta Oncologica (88).

Binjurebestrålning är föga studerad men tycks ha effekt vid högre doser (89).

9.4 Kirurgisk behandling

Sammanfattning:

Diagnostiska ingrepp bör utföras av cancerintresserad erfaren allmänkirurg eller gynekolog. Den mångfacetterade palliativa kirurgin vid den heterogena sjukdomsgruppen CUP kan kräva speciella kunskaper, exempelvis vid neuro- och skelettkirurgi eller vid anläggande av pleuroperitoneala /peritoneovenösa shuntar. Komplikationsfria palliativa ingrepp hos denna patientgrupp med kort återstående livslängd är av stor vikt och ställer krav på indikationer och genomförande. Möjligheten att påverka sjukdomsförloppet med resektion i kurativt syfte vid oligometastatisk sjukdom är diskutabel men bör beaktas i väl valda fall.

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

Potentiell bot kräver en biologiskt gynnsam oligometastatisk sjukdom.

Vid vissa tumörer kan resektioner vara ett alternativ. Studier har visat att levermetastaskirurgi gav nära 40 % femårsöverlevnad vid urogenitala tumörer, mjukdelstumörer samt kolorektalcancer. Kategorin ”diverse” tumörer har dock betydligt sämre resultat (90). Det har därför avrått från resektion av andra tumörer än dem med kolorektalt och neuroendokrint ursprung annat än vid solitära lesioner (91).

9.4.1 Kirurgi vid levermetastaser

Det finns inga randomiserade studier som styrker nyttan av levermetastaskirurgi men det finns flera stora retrospektiva studier och register som visar ca 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 anser att leverresektion i denna situation inte kan tillrådas. Endast i undantagsfall kan detta övervägas 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 ([92](#), [93](#)). I urvalet föredrogs solitära tumörer, sarkom och metastaser som upptäckts minst tre år efter primär diagnos. Femårsöverlevnaden varierade mellan 0 (ÖNH-cancer) och 40–50 % (bröstcancer, ett fåtal urinvägscancer och andra karcinomer) ([94](#)). Metastaser från lungcancer och melanom hade 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 ([95](#), [96](#)). Således har nyttan av resektioner av de mest gynnsamma tumörformerna ifrågasatts, och ingreppen bör användas restriktivt vid CUP.

Precisions- eller protonbestrålning 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. Detta gäller skivepitelcancermetastaser på halsen, adenokarcinom i axillen hos kvinnor, inguinala–ilioinguinala körtelmetastaser samt vid spontanregress av primärt melanom med körtelspridning ([6](#), [97](#)).

Lymfkörtelmetastaser i ljumskar ska om möjligt resekeras.

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

Mediastinala körtelmetastaser som inte kommer från extragonadal germinalcellscancer liksom supraklavikulära metastaser har dock sämre prognos ([97](#)).

9.4.4 Kirurgi vid skelettmastaser

Skelettmastaser är ofta från cancer i prostata, bröst eller lunga och bara ett par % anses vara solitära, i så fall vanligen i kotor. Kirurgi ger bara enstaka långtidsöverlevare. Det gäller patienter med metastaser från njurcancer ([98](#)) eller lungcancer ([99](#)).

9.4.5 Kirurgi vid peritoneala metastaser

Metastaser i äggstockarna ("Krukenbergstumörer") kommer vanligen från gastrointestinal-cancer, därefter bröst och i ett material i 10 % från CUP. Vid spridning begränsad till äggstockarna blev median överlevnadstid 31 månader jämfört med 10 månader vid samtidig annan spridning ([100](#)).

Peritoneal metastasering är vanlig vid gastrointestinal cancer och äggstockscancer. Biopsi är väsentlig. Peritoneal metastasering är ogynnsam vid gastrointestinal cancer och en negativ prediktiv faktor vid kemoterapi. Vid äggstockscancer i stadium 4 är standard sedan länge att göra kirurgisk minskning av tumörbördan, följd av systemisk platinumbaserad kemoterapi. Det finns inga randomiserade fas III studier men resultaten är betydligt bättre än för historiska kontroller. Liknande resultat har setts efter kirurgi och intraperitoneal kemoterapi vid äggstockscancer. Differentialdiagnoserna primärt peritonealt karcinom (behandlas som äggstockscancer) och bukmesoteliom med specifik behandling ska beaktas. Data saknas för behandling vid CUP med peritoneal spridning.

9.5 Småcellig cancer

Vid extrapulmonell småcellig cancer med begränsad utbredning har resektion ibland gett flerårig median-överlevnad, som mest nära 8 år. Melanom, hematologisk malignitet och Ewingsarkomfamiljens tumörer kan övervägas som differentialdiagnoser.

Cancerformen innebär stor risk för generalisering vilket har medfört förslag om användning av adjuvant systemisk behandling och hjärnbestrålning ([101](#)). Andra fann dock att adjuvant behandling gav nedslående resultat och att småcellig cancer i GI-kanalen hade sämre prognos än övriga småcelliga cancrar, oftast p.g.a. omfattande spridning, men att tumör i livmoderhalsen ofta hade begränsad spridning med bättre prognos ([16](#)).

KAPITEL 10

Palliativ vård och insatser

Rekommendation

- Den palliativa vården bör omfatta följande:
- Optimering av livskvaliteten
- Noggrann symtomanalys
- 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 väger tyngre än nackdelarna
- Vid komplexa behov kontakt med palliativmedicinsk specialist

10.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande

Den palliativmedicinska behandlingen syftar till att optimera livskvaliteten för patienten under den kvarvarande livstiden. Tanken är att hjälpa patienten 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.

Komplexiteten i patientens och de närståendes behov styr om teamet runt patienten i hemsjukvården och/eller på sjukhuset behöver kompletteras med specialiserad palliativmedicinsk kompetens. Det kan handla om punktinsatser av ett palliativt konsult-/rådgivningsteam eller remittering till specialiserad hemsjukvård, hospice eller specialiserad palliativ slutenvårdsenhet.

Centralt i den palliativmedicinska behandlingen är en noggrann symtomanalys som beaktar såväl fysiska, psykiska, sociala som existentiella aspekter. Symtomanalysen kan med fördel systematiseras genom användning av t.ex. ESAS-formuläret ([102](#)), ett frågeformulär med 10 symtomfrågor som besvaras med en VAS- eller NRS-skala från 0 till 10 (inga besvär till värsta tänkbara besvär).

Det är också centralt att respektera patientens rätt att tacka nej till föreslagna behandlingar och åtgärder, liksom att i empatisk dialog hålla patient och närstående välinformerade om den medicinska planeringen, möjligheter, risker och förväntad utveckling. Man bör dessutom proaktivt lägga upp en behandlingsstrategi för förutsägbara händelser som t.ex. smärtgenombrott, andra symtomtoppar, infektion, minskande födointag och försämring av allmäntillståndet. Ytterligare väsentliga komponenter i en optimal palliativ vård är proaktivt närståendestöd inklusive information om närståendepenning, hjälpmedel, larm, växelvård, kuratorstöd och stöd till hemmavarande.

Försämring kan ha reversibla orsaker, och detta bör beaktas så att man kan föra en dialog med övriga inblandade om rimligheten i att fortsätta med pågående eller planerad tumörinriktad behandling. Oförmåga att fatta dessa beslut kan riskera att försämra patientens livskvalitet och vissa fall även förkorta överlevnaden ([103](#), [104](#)) samt förmena patienten möjligheten av att avrunda sitt liv i den vårdmiljö utanför sjukhuset som patienten föredrar (i hemmet, på ett särskilt boende eller ett hospice).

Stor vikt ska läggas vid att patienten samtycker till planerade åtgärder där målsättningen är största möjliga effekt med minsta möjliga biverkningar, minsta möjliga tidskostnad och mesta möjliga vistelse i den egna hemmiljön. Kontinuerlig monitorering av allmäntillståndet (WHO PS) krävs 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, smärtekunnig anestesilog).

Ytterligare information om palliativa insatser kan hämtas från det Nationella vårdprogrammet för palliativ vård ([105](#)).

10.2 Informerande samtal med patient och närstående

Spridd cancersjukdom och osäker grunddiagnos kan var för sig vara tillstånd som är mycket påfrestande för såväl patienten och de närstående som inblandad vårdpersonal. I CUP föreligger dessa tillstånd samtidigt vilket betonar vikten av, men också svårigheterna med, hur och när informationen ska delges patient och närstående.

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! ([106](#)) Efter patientens samtycke bör närstående hållas informerade i samma utsträckning. Ibland kan man av hänsyn till varandra i en familj vilja att patienten eller de närstående inte ska få full information. Erfarenheten talar klart för att det finns stora vinster med att både patient och närstående vet samma saker. Att som läkare acceptera att delta i ett spel där någon part undanhålls väsentlig information undergräver möjligheterna till att skapa en tillitsfull vårdrelation med patienten och patientens familj.

Att spara de informerande samtalen tills ”alla kort är på bordet”, d.v.s. när alla utredningsresultat är klara, är också suboptimalt då patient och närstående får sväva i ovisshet om hur vi i sjukvården tänker, vad vi letar efter, möjliga behandlingsåtgärder och sannolikheten för att tillståndet är botbart. Informationsbrist i dessa avseenden undergräver patientens möjlighet att fatta autonoma beslut om sitt liv och ytterst om man vill avstå från att genomgå föreslagna åtgärder.

Patientens rätt till begriplig information och möjlighet att tacka nej slås fast i den nya patientlagen ([107](#)).

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 gjorda medicinska bedömningar. Om närstående och kontaktsjuksköterska närvarar ökar möjligheten för patienten att få upprepad eller förtydligad information efter det aktuella besöket. Ytterligare anamnes i stunden, bedömning av allmäntillståndet och dess försämringstakt samt aktuella statusfynd bidrar ytterligare till att ge en trygg bas för den medicinska information som ska delges.

Efter dessa förberedelser är det rimligt att stämna av med patienten och närstående hur deras tankar går om det aktuella läget och vilka förväntningar och frågor de har med sig till dagens möte. Det ger informerande läkare 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.

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 efter att ha sonderat hur patientens tankar gått inför det aktuella mötet 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. Det kan bestå i att man vid PAD-besked om verifierad cancer börjar 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 det samma som cancer”. Efter varje ”varningsskott” ger man patienten chans att svara ”jaså, du menar att det var cancer”. Först om den reaktionen inte kommer går man 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. Notera att begreppet ”brytpunktsamtal” bara gäller vid övergången till palliativ vård i livets slutskede enligt definitionen i Socialstyrelsens termbank (108). Andra viktiga vägskäl i sjukdomsförloppet kräver också informativ dialog men kan t.ex. benämnas ”informerande samtal”. Om möjligt är det erfarenhetsmässigt alltid mycket värdefullt att efter patientens samtycke ge närstående möjlighet att ställa kompletterande frågor separat utan att patienten är närvarande.

Palliativ vård beskrivs utförligare och under fler aspekter i det till Nationellt vårdprogram för palliativ vård.

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



10.3 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 ([109](#)). Det är ett tillstånd av katabolism som inte kan påverkas av nutritionstillförelse (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 tillförelse av dropp kan i vissa fall ge ökade symtom, t.ex. andnöd ([110](#)).

KAPITEL 11

Omvårdnad och rehabilitering

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, såväl allmänna som 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 ter sig olika beroende på var sjukdomen sitter och vilka symtom den ger. Vägledning ges i respektive diagnosspecifikt vårdprogram,

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

Ovissheten om att inte veta var primärtumören sitter kan göra att CUP patienter kan behöva extra psykosocialt stöd (26). 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 kraftlöshet och orkeslöshet som många patienter drabbas av under cancersjukdom och behandling. Det är viktigt med information till patienten angående 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/palliativ-varld/vardprogram/>

<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 detektera åtgärdbara tillstånd (t.ex. munsvamp, dåligt tandstatus, obstipation, hyperkalcemi, depression, infektion, refluxesofagit, mekaniskt hinder i magtarmkanalen) samt att göra en bedömning av patientens allmäntillstånd (ECOG/WHO PS enligt 6.1 Basal primär diagnostik). Därefter är det viktigt att bilda sig en uppfattning om var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig. Är patienten i 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 där den förväntade överlevnaden är kort (dagar, veckor eller ett par månader) och där antitumoral systemisk behandling inte bedöms indicerad?

Är patienten i ett tidigt palliativt skede är nutritionell rådgivning viktig för att förebygga ytterligare funktionsförlust och för att 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 som standardmjölk, matfett med 80 procent fett, flytande margarin, helfeta ostar, vispgrädde, creme fraiche, gräddglass och mat berikad med fett eller socker. Vid speciella behov bör dietist kopplas in för ytterligare rådgivning och eventuell förskrivning av komplementära produkter (näringdrycker, energiberikning, förtjockningsmedel). I många landsting kan dietisten förskriva näringdrycker med kostnadsnedsättning.

11.3 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (patientlagen 2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

11.4 Kontaktsjuksköterska

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

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 en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

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.

11.5 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad 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/>

11.6 Aktiva överlämningar

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

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 mottagande instans 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.

11.7 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 att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

11.7.1 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. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva krävande behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2g § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

11.7.2 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 som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Se vårdprogram för cancerrehabilitering, <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/>

KAPITEL 12

Egenvård

Rekommendationer

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

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 rekommenderar olika typer av rådgivning.

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 ([111-117](#)). Patienterna kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

12.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel ([118](#)).

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 ([119-121](#)).

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 CUP-patienter. Var denna enhet ska utgå från beslutas på respektive sjukhus. Om det finns en onkologienhet inom sjukhuset bör denna i första hand följa patienten.

Om patienten inte är aktuell för behandling bör patienten erbjudas palliativ vård så nära hemorten som möjligt. Det är också viktigt att i ett tidigt skede vid behov engagera palliativa enheter och dessa kan i vissa fall också ta över uppföljningen av patienten.



KAPITEL 14

Underlag för nivåstrukturering

För att handlägga patienter med misstänkt samt säkerställd CUP på bästa sätt krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande samt 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 såväl diagnostik som kvalificerad vård i sena skeden av sjukdomen finns nära patientens hemort, där man även måste kunna tillgodose behovet av allmän kompetens och akuta insatser utanför kontorstid. Nivåstruktureringen får bli en kompromiss mellan dessa olika behov.

KAPITEL 15

Kvalitetsregister

Nationellt kvalitetsregister för cancer utan känd primärtumör (CUP) saknas. Det palliativa vårdinnehållet under sista veckan i livet bör registreras i Svenska palliativregistret ([122](#)) 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 ([123](#)).

KAPITEL 16

Referenser

1. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. *European journal of cancer*. 2002;38(13):1810-2.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003;53(1):5-26.
3. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *European journal of cancer*. 2002;38(3):409-13.
4. Cancerregistret Cancerincidence in Sweden 2013, www.socialstyrelsen.se.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):8-10.
9. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(1):26-9.
10. 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.
11. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. *Seminars in oncology*. 1993;20(3):238-43.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS. The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2007;34(1):30-8.
16. Lee SS, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Kim WK, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: single center experience with 61 patients. *Acta oncologica*. 2007;46(6):846-51.
17. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(10):2227-33.
18. Prudkin L, Liu DD, Ozburn NC, Sun M, Behrens C, Tang X, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development and progression of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(5):668-78.
19. Foulds L. The natural history of cancer. *Journal of chronic diseases*. 1958;8(1):2-37.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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).
25. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta oncologica*. 2007;46(5):592-601.
26. 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.
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. 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.
29. Petru E, Benedicic C, Seewann A, Pickel H. Palliative cytostatic treatment of cervical carcinoma. *European journal of gynaecological oncology*. 2003;24(6):473-4.

30. 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.
31. 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.
32. Sundin A, Berglund Å. Radiological assessment. I Metastatic Carcinomas of Unknown Origin. (Wick, red.). Demos Medical Publishing, USA, 2008.
33. Karsell PR, Sheedy PF, 2nd, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *Jama*. 1982;248(3):340-3.
34. 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.
35. 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.
36. Moller TR, Brorsson B, Ceberg J, Frodin JE, Lindholm C, Nysten U, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta oncologica*. 2003;42(5-6):387-410.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Schlemmer HP, Schafer J, Pfannenbergs 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Blomqvist L. Magnetresonanstomografi inom onkologi. *Onkologi i Sverige* 2009;1:37-43.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
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. 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.

70. Jackson B, Scott-Conner C, Moulder J. Axillary metastasis from occult breast carcinoma: diagnosis and management. *The American surgeon*. 1995;61(5):431-4.
71. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer*. 1986;58(6):1371-3.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
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 Rontgengesellschaft [et al]*. 2007;183(11):631-6.
80. Rades D, Fehlauer 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. O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, et al. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(1):207-18.
91. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2000;6(1):97-101.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Aberg T. Selection mechanisms as major determinants of survival after pulmonary metastasectomy. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(3):611-2.
97. 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.

98. Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Seminars in radiation oncology*. 2006;16(2):120-30.
99. Agarwala AK, Hanna NH. Long-term survival in a patient with stage IV non-small-cell lung carcinoma after bone metastasectomy. *Clinical lung cancer*. 2005;6(6):367-8.
100. Jiang R, Tang J, Cheng X, Zang RY. Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: outcomes and prognostic factors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(1):92-7.
101. Lobins R, Floyd J. Small cell carcinoma of unknown primary. *Seminars in oncology*. 2007;34(1):39-42.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Nationellt vårdprogrammet i palliativ vård. www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/palliativ-varld/varldprogram/.
106. 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.
107. Patientlag (2014:821) 3:e och 4:e kapitlet. www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/sfs_sfs-2014-821/#K3.
108. <http://termbank.socialstyrelsen.se/>
109. 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.
110. Fritzon 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.
111. 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.
112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. www.palliativ.se.
123. 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 samt 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

Bertil Axelsson, docent, palliativmedicin, kirurg
Östersunds sjukhus, Östersund,

Gunnar Lengstrand, onkolog,
Uddevalla sjukhus, RCC Väst

Göran Elmberger, med.dr, patolog,
Universitetssjukhuset Örebro, RCC Uppsala Örebro

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

Inga Svensson, internmedicin,
Centralsjukhuset Kristianstad

Lena Carlsson, onkolog
Länssjukhuset Sundsvall, RCC Norr

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

Najme Wall, onkolog,
Vrinnevisjukhuset Norrköping, RCC Sydöst

Tibor Tot, docent, patolog,
Falun lasarett, Falun

Åke Berglund, docent, onkolog,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Stödjande RCC
RCC Sydöst

Annika Asketun, fysioterapeut, verksamhetsutvecklare

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 en första remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Blodsjukas förening
- Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
- Läkemedelsrådet i region Skåne
- Nationell arbetsgrupp för kontaktsjuksköterskor och Min Vårdplan
- Nationell vårdprogramgrupp för cancerrehabilitering
- Patient och närståendeperspektivet RCC Väst
- Regionala representanter
- RMPG onkologi RCC Sydöst
- Sjuksköterskor i cancervård
- Svensk förening för Allmänmedicin
- Svensk förening för Anestesi och Intensivvård
- Svensk förening för Medicinsk Radiologi
- Svensk kuratorsförening
- Svensk onkologisk förening

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den första remissrundan, har vårdprogrammet skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Histopatologisk diagnostik av CUP

Allmänt

Histologisk och immunhistologisk undersökning av mellannåls- och/eller grovnnålsbiopsier, endoskopiska eller kirurgiska biopsier har fördelar gentemot cytologisk undersökning av finnålsaspirat, kroppsvätskor med flera material, men moderna cytologiska metoder kan också ge goda resultat. Risken för tumörspridning är liten vid finnålsbiopsi (1) men ökar vid större nåldiameter, flera stick och visceral tumör nära bukhinnan (2).

Vid provtagningen eftersträvas atraumatisk teknik och koagulationsaspekter beaktas.

Samarbete mellan remittent och patolog är grund för framgångsrik primärtumörsökning. Fullgoda remissuppgifter om bakgrund, provtagningsställe, kliniska och radiologiska fynd ska ges. Patologens utlåtande ska beskriva morfologiska och immunhistokemiska fynd och deras tolkning gällande sannolika primärtumörlokalisationer. Sammanvägning av kliniska, radiologiska och histologiska, immunhistokemiska och molekyärgenetiska fynd väntas ge det bästa resultatet.

Patologlaboratorierna ska använda kvalitetssäkrade metoder, ofta 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 högspecifika 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 (3). Vid bedömningen vägs in epidemiologi, ålder och kön, sjukhistoria och riskfaktorer, kliniska och radiologiska fynd, vanligaste ursprung av metastaser i biopsierade organ samt fenotyp av organets egna tumörer, specificitet och sensitivitet av använda markörer, intensitet och cellulär lokalisering av infärgningen, andelen färgade tumörceller och så vidare. Patologer kan variera i sin tolkning av immunpositivitet. Dock anses stark positivitet i > 50 % av tumörcellerna regelbundet vara positivt utfall, och 10 % är vanligast som 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. Rutinhistologi räcker oftast.

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

Rutinhistologi kan upptäcka keratinisering eller körtelformationer, 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 spåra primärlokaliseringen av dessa tumörformer.

Melanommarkörer: S-100 har 97 % sensitivitet för melanom och 75-87 % specificitet (färgar nervtumörer, fettceller, bröst och spottkörteltumörer, Langerhans-cells histiocytos, med flera). Melan-A har 75-92 % sensitivitet, 95 % specificitet för melanom (färgar också 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 nyare markör med hög specificitet. Kombination av dessa markörer verifierar de allra flesta melanom, men sarcomatoida melanom kan vara negativa.

Lymfoida markörer: LCA är ett utmärkt lymfoid markör med brett spektrum och ytterst hög sensitivitet och specificitet, 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 (positiv för CD15, CD43, CD68, myeloperoxidase). Hodgkins lymfom har ofta typisk morfologi, lätt att skilja från CUP.

Sarkom: Sarkomens primärtumörer blir oftast uppenbara innan de spritt sig, och metastaser av sarkom i ett CUP-scenario är ytterst sällsynta. Oftare är en sarkomliknande metastas sarkomatoitt carcinom eller melanom. Metastatiskt sarkom är sällan positivt för pan-cytokeratin, ofta fokalt och enbart i sin epiteloïda komponent. S-100 är positiv i vissa sarkom. Vimentin, som ofta används som mesenkymal markör, uttrycks av de flesta melanom och ofta av carcinom. En tumör som är negativ för LCA, pan-cytokeratin och melanommarkörer men är positiv för vimentin är dock med all sannolikhet ett sarkom.

Epiteliala markörer: Riktiga CUP är epiteliala tumörer, carcinom. Bredspektrum cytokeratinblandningar, så kallade pan-cytokeratinmarkörer, (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 med nära 100 %

3. Om carcinom, klassa tumören som germinalcellstumör, skivepitelcancer, urotelial cancer, neuroendokrin tumör, körtelbildande/inte körtelbildande adenocarcinom - måttlig till hög diagnostisk träffsäkerhet.

De flesta metastatiska germinalcellstumörer hittas hos män med ursprung 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. Högt 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 markerar seminom och embryonalt carcinom med nära 100 % sensitivitet och specificitet. SALL4 och LIN28 är utmärkta nyare bredspektrum markörer för germinalcellstumörer. Icke seminomatösa tumörer reagerar med pan-cytokeratin. Alla germinalcellstumörer med undantag av vissa yolk sac-tumörer reagerar med PLAP. Yolk sac-tumörer reagerar istället med AFP, tumörernas koriocarcinomatösa komponent med HCG. CD30 överuttrycks i embryonal cancer, men också i vissa lymfom.

Skivepitelcancer: Cytokeratin 5/6 och p63 är inga högspecifika skivepitelmarkörer. De färgar 80-90 % av skivepitelcancer, men också 90 % av mesoteliom, 20 – 60 % av spottkörteltumörer, urotelcellscancer, bröst- ("basal-like") cancer, ovarie-, pankreas- och lungadenocarcinom. Co-expression av CK5/6 och p63 identifierar skivepitelcancer med 77 % sensitivitet och 96 % specificitet. 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 tumörceller.

Urotelcellscancer är vanligen CK7+ / CK20+ och uttrycker GATA3 i mer än 80% av fallen.

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 nyare bredspektrum neuroendokrina markörer. Carcinom kan uttrycka fokal positivitet för dessa markörer, men sannolikheten att tumören är äkta neuroendokrin ökar med ökad andel färgade celler. Endokrina tumörer kan vidare karakteriseras genom specifika produkter såsom insulin, glukagon med flera, eller andra specifika reaktioner, som CK20 uttryck 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 av 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 marker som uttrycks av tumörer i hela gastrointestinala kanalen. Cytokeratin 7 färgningen är typiskt negativ i dem flesta colorectala 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 gissa sig fram till deras 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 levercancer (HCC) kan innehålla gallpigment, cytoplasmatiska fettvakuoler eller Mallory hyalin; ARG1 är den mest specifika och sensitiva (>90%) markören i identifiering av både väldifferentierade och lågdifferentierade HCC. Glypican-3 är en nästan lika bra markör i detta avseende och dessutom uttrycks inte i benigna levertumörer och reaktiva leverförändringar. Hepar-1 (hepatocytantigen) markerar HCC med 55-95 % sensitivitet och måttlig specificitet men kan 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.

Njurcancer (RCC). Mer än 90 % av klarcelliga njurcancer är CK7- /20 -, uttrycker dock bredspektrum cytokeratiner och vimentin. PAX8, RCC markör och CD10 är ytterligare markörer som identifierar klarcellig njurcancer men med varierande specificitet, framför allt i lågdifferentierade 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 uttrycks vanligen inte av tumörer av närliggande 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-. 95-100 % av primära prostatacancer uttrycker PSA, vilket är högspecifikt (upp till 99 %) men i sällsynta fall uttrycks av bröst-, spottkörtel- och hudadnextumörer. Lågdifferentierade 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-. TTF1 är en sensitiv och specifik markör som uttrycks i 70-90 % av icke slemproducerande lungadenocarcinom, 90 % av småcelliga cancer och i 40-50 % av storcelliga lungcancer men inte av skivepitelcancer. TTF1 uttrycks i mer än 50 % av thyreoideatumörer, och förekommer fokalt i ett fåtal extrapulmonella adenocarcinom så att fokal infärgning i ventrikel-, kolon- och prostatatumörer har rapporterats. Napsin A är nyare 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 ovariala cancer. Bronkioloalveolära carcinom är ofta CK7+/CK20+ och TTF1+. Mucinösa lungcancer är ofta CK7+/CK20+, cdx-2+, Napsin A- och TTF1-.

Bröstcancer är oftast CK7+/CK20-. Cirka 80 % av dem är ER-positiva. Gynkologiska adenocarcinom (ovarium, corpus) är ofta ER-positiva, men uttrycker också Ca125 eller 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 med specificitet över 90 %, men hittas 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 lägre sensitivitet; färgar en hög andel uroteliala tumörer och förekommer också i sällsynta cancer.

Thyreoideacancer: Follikulära och papillära cancer i thyreoidea uttrycker thyreoglobulin och TTF1 i över 75 % av fallen. PAX8 är nyare markör som är sensitive och relativt specifik för follikulära och papillära thyreoideatumörer (uttrycks nästan av 100 % av dessa tumörer), men uttrycks även av RCC och gyn-tumörer. Medullär cancer är neuroendokrin och uttrycker calcitonin, chromogranin A, synaptophysin och ofta TTF1, men sällan PAX8. Anaplastiska thyreoideacancer är mer sällan thyreoglobulin-positiva och TTF1-positiva, men uttrycker PAX8 i cirka 70 % av fallen.

Gynekologiska cancrar: Cervix adenocarcinom kan identifieras med hjälp av diffus p16 positivitet och HPV virusanalys. Dem är vimentin negativa. **Endometriala copruscancer** å andra sidan är oftast vimentin positiva, negativa för p16 och uttrycker ER och PAX8. Icke-mucinösa/**serösa ovariella adenocarcinom** är vanligen CK7+/CK20-, uttrycker ER i 50-83%, Ca125 i 90 %, Ca125 hittas också i endocervikala adenocarcinom i 62 %, adenocarcinom från pankreas och gallvägar i 60 % och lungadenocarcinom i 25-40 %. PAX8 i mer än 75 %. Ovariella serösa och endometrioida tumörer uttrycker WT1, en specifik markör som också hittas i leukemier, melanom och mesoteliom, men inte i pankreas/gallgångstumörer, gastrointestinala eller brösttumörer. **Ovarial klarcellscancer** uttrycker pVHL och Napsin A. För mucinösa ovariala tumörer se nedan.

CK7-/20+ tumörer

Kolorektalcancer är CK7-/CK20+ i cirka 90 % av fallen. SATB2 (special AT-rich sequence-binding protein 2) är mycket specifik och sensitiv markör av kolorektala tumörer, i kombination av CK20 identifierar >95% av dessa tumörer, samtidigt syns ytterst sällan i tumörer av annat ursprung. En lika bra markör av kolorektala tumörer är cadherin 17 (CDH17) som uttrycks i tumörer från hela gastrointestinala kanalen, medan SATB2 är kolonspecifik. (6). Kolorektala cancrar 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 gastroesofageala adenocarcinom och i sällsynta adenocarcinom i urinblåsa. Ytterst sällan finns CDX2-positivitet i icke gastrointestinala tumörer.

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

CK7+/20+ tumörer

Mucinösa ovariala adenocarcinom är oftast CK7+/CK20+ och uttrycker ER i 40-50 %, CDX2 i 64 %, Ca125 i 20 %, mesothelin i 30 %. En nyare markör, DPC4 (SMAD family member 4) verkar vara mera specifik för dessa tumörer.

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 vid kolorektala tumörer. Duktalt adenocarcinom i pankreas kan numera identifieras mera specifikt med markörer Maspin och placental S100 (S100P). Dessa är vanligen negativa för von Hippel-lindau tumör supressor (pVHL) medan intrahepatiska kolangiocarcinom är pVHL positiva. Detta är ett lovande sätt att särskilja primära kolangiocellulära levercancer och metastaser från pankreas. Primär kolangiocellulär levercancer är negativ för SATB2.

Urotelcellscancer, cancrar med ursprung i övre gastrointestinala kanalen och tunntarm, sällsynta (mucinösa) lungadenocancer hör också till CK7+/20+ gruppen.

5. Specialfall - varierande diagnostisk träffsäkerhet.

Morfologiska egenskaper hos tumörer kan möjliggöra användning av mer riktade immunhistokemiska algoritmer. Ett exempel är signetringcellscancer, som har sitt ursprung i bröst, ventrikel och kolorectum, och sällan i andra organ. ER-positivitet och CK20-negativitet talar för ursprung i bröst, ER-/CK20+ fenotyp för gastrointestinalt ursprung (7). 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 är EP4, CEA, MOC31 med flera. (8).



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:

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;22:14967

Tabell 1. Urval av användbara antikroppar vid mest vanliga primärtumörlokaliseringer 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, holangiocarcinom	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+, GCDFP-15+
Thyroidea, medullär cancer	CK20-, CK7+, TTF1+, PAX8+/-, Thyreoglobulin +/-, Calcitonin+
Endocervical adenocancer	CK20-, CK7+, ER-, PAX8+/-, p16+, HPV+, Vimentin-
Endometrial cancer	CK20-, CK7+, ER+, p16-, HPV-, Vimentin+, PAX8+
Ovarium, serös	CK20-, CK7+, ER+, PAX8+, WT1+
Ovarium clear cell	CK20-, CK7+, pVHL+
Ovarium mucinös	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

Även efter den extensiva kliniska och radiologiska utredning som CUP patienterna oftast blir föremål för förblir primärtumörens lokalisation okänd i 20-50 % av fallen. Om primärtumören kan identifieras och patienten erbjudas en sedvanlig organbaserad adjuvant terapi erfar 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 framtagandet av nya högspecifika antikroppar för bestämning av ursprungsvävnad. Ett kvarstående problem är lågt differentierade tumörer, heterogenitet och tumörer med aberrant fenotyp. Med modern molekylärpatologisk analys kan andelen fall där primärtumören påvisas stiga till cirka 90 %. Vidare kan immunhistokemi men särskilt molekylärpatologi identifiera prognostiska och prediktiva faktorer i ett stort antal av fallen. I de fall primärtumörens lokalisation inte harunnat fastställas och patienten avlider bör klinisk obduktion eftersträvas även om man inte ens då kan fastställa primärtumörens utgångspunkt med 100 procentig säkerhet.

Anvisningar till kirurgen

En kopia av nedanstående text finns i kapitel 7

Representativ histopatologisk biopsi av god kvalitet krävs för fullständig analys.

- 3-4 mellannålsbiopsier minst 14 G alternativt excisionsbiopsi är önskvärt
- Innehållande viabel tumörvävnad från tumörens periferi
- Omedelbar fixering i 10 % buffrad formaldehyd
- Alla biopsier skickas in i separata provtagningskärl

Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete.

- tidigare sjukhistoria
- riskfaktorer
- 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

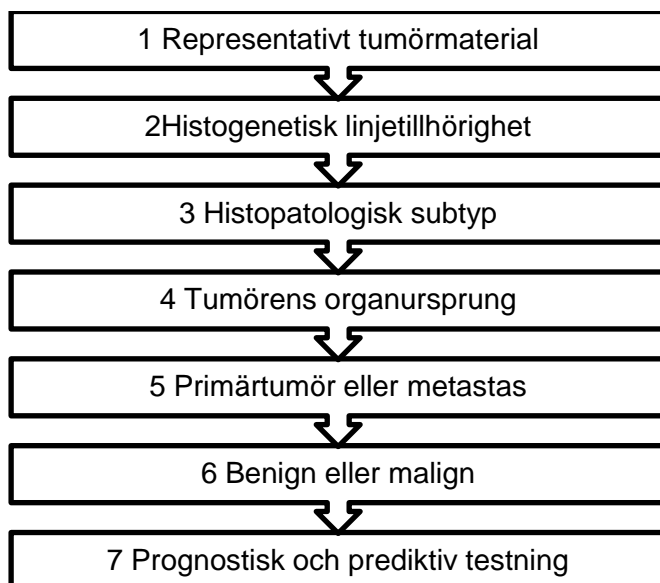
Omhändertagande på patologilaboratorium bör syfta till hushållande med vävnaden för att möjliggöra extensiv immunhistokemisk och molekylär karakterisering.

- Optimal fixeringstid 24 timmar
- Planbädda sträckta biopsier i separata klossar
- Försiktig insnittning, en nivå H & E för preliminär bedömning (representativitet, tumör typ)
- Efter val av mest lämpat material för vidareanalys genomförs vidare snittning vid ett och samma tillfälle av van BMA
- Lämpligen tillvaratas i det sammanhanget ofärgade snitt i tillräcklig mängd för såväl komplett immunhistokemisk som eventuell molekylär karakterisering
- Om möjligt användas mikrotom med vattenrutschbanetillsats för tillvaratagande av varje snitt
- Stegvis och rationell användning av immunhistokemi enligt algoritm
- Använd kvalitetskontrollerade metoder
- Vid behov av molekylär testning kan denna med fördel utföras parallellt immunhistokemiska undersökningar
- Vid molekylärpatologisk testning bör tumörcellsandel uppskattas och tumörcellsanrikning övervägas

Vid klinisk obduktion av CUP

- Kort post mortem tid helst <24 timmar
- Fullständig obduktion inkluderande
 - Uppklippning av hela GI, UG och respirationstractus
 - Inre och yttre genitalia
 - Halsorgan inklusive tunga, tonsiller, larynx och thyroidea
 - CNS
 - Skallbas med hypofys
 - Sinonasal tractus
 - Spottkörtlar
 - Utförlig undersökning av hud och mjukdelar
 - Ögon, tårkörtlar om specifik misstanke
 - Kotpelare
 - I övrigt riktat enligt aktuella symptom och statusfynd

En lämplig sekventiell algoritm för patologens diagnostiserande är följande



Sekventiell analys bör tillämpas för att spara vävnad och för att minimera vävnadsåtgången. Ett flertal bra algoritmer finns publicerade och nya tillkommer hela tiden i takt med tillkomsten av nyare och bättre antikroppar och färgningstekniker. Tillvägagångssättet förutsätter dock att tillräckligt antal snitt uppsnittas initialt och finns tillgängliga för nästa steg samt att ledtider och analysstider inom laboratoriet hålls minimala då analysgången annars tar för lång tid. Vid högt differentierade tumörer kan man ibland komma långt i diagnostiken med enbart morfologisk analys och då hoppa över steg i analysgången. Vid minsta osäkerhet är det dock bättre att börja från början för att inte förbise viktiga differentialdiagnostiska alternativ.

1. Bedömning av biopsins representativitet och kvalitet
2. Basal typning i stora kategorier: epitelial, mesenkymal, hematolymfoid, mesotelial, groddcellstumör eller glial tumör
3. Närmare histogenetisk subtypning av tumör
 - Epitelial; adeno, skivepitel, urotelial odifferentierad, hepatocellulär, småcellig och övrig neuroendokrin neoplasi med fler
 - Övriga tumörkategorier enligt gängse klassifikation
4. Närmare typning avseende epiteliala tumörers ursprungsorgan
 - Körtelbildande tumör: god möjlighet till organdiagnos
 - Lågt differentierad och odifferentierad tumör god möjlighet särskilt med molekylär fenotypning
 - Skivepitel: HPV och EBV status vägledande
 - Neuroendokrin tumör viss glädje av markörprofil
5. Bedömning primärtumör eller metastas
6. Bedömning benign eller malign
7. Prognostisk och prediktiv testning med immunhistokemiska och molekylärpatologiska metoder (receptorer, specifika mutationer, proliferationsmarkörer)

Immunhistokemi karakterisering vid CUP

Med modern immunhistokemi kan tumörens primärlokalisering spåras i cirka 70 % av fallen. Utvecklingen inom området är snabb med flera hundra antikroppar tillgängliga. Känslighet och specificitet för vanliga immunhistokemiska markörer beskrivs i bilaga 1. Det understryks att immunfärgningar inte är hundra procentigt specifika, så att en sammanvägning av epidemiologiska, kliniska och morfologiska data används vid diagnostiken.

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)
 - a. Expressionsanalys RT-PCR; microarray chips, NGS whole exome sequencing
 - b. miRNA
 - c. Whole genome & exome sequencing visar vävnadsspecifika molekylära mutations signaturer
3. Molekylär prognostisk testning
4. Molekylär prediktiv testning
5. Molekylär uppföljning av terapirespons
 - a. Rebiopsi vid progress, recidiv eller metastas
 - b. Liquid biopsy; CTC

Vad gäller tillämpningen som tumördiagnostiska markörer tillämpar vi ju ett flertal olika molekylärpatologiska tekniker såsom FISH, RT-PCR och next generation sequencing (NGS) regelmässigt inom patologidiagnostiken. Detta blir lite svårt att genomföra innan ett snävt differentialdiagnostiskt urval av tumörer är aktuellt kanske efter en preliminär immunhistokemisk utredning. I slutfasen av en sådan utredning kan dock ett påvisande av en molekylär markör (exempelvis translokation) ha ett stort värde för att nå en säker entitetsdiagnos. Detta gäller särskilt vid hematolymfoida tumörer och sarkom men i dag finns även en växande skara av tumörspecifika förändringar vid maligna epitheliala tumörer.

Även i differentieringen mellan benigna och maligna tumörer kan ibland molekylär analys vara användbart exempelvis för att granska komplexiteten i de genetiska och kromosomala förändringarna med olika arraytekniker ("högupplösande ploidianalys") eller för påvisande av homozygot deletion av tumörsuppressorgenen p16 (9p21) med FISH vid diagnostiken av mesoteliom.

Mycket inom den patologiska diagnostiken av CUP idag syftar emellertid idag till att fastställa tumörens organursprung (TOO) för att om möjligt kunna behandla enligt traditionella organspecifika riktlinjer. Här vilar ju terapin på tryggare grund med vår samlade evidens bland annat uppbyggd genom kliniska studier. Ett flertal molekylärpatologiska tekniker finns här att tillgå och de oftast använda baserar sig på expressionsanalys av vävnadsspecifika RNA molekyler. Åtminstone 4 olika kommersiella lösningar finns här att tillgå men de har alla det gemensamt att de är relativt kostsamma och inte kan utföras på de lokala patologiavdelningarna. Problemet här är inte att analyserna skulle vara särskilt krångliga att utföra eller kräva särskilt sofistikerad apparatur utan att man behöver en relativt omfattande databas (> 1500 tumörer) och bra bioinformatik för att gruppera tumörerna till organursprung och att dylika inte finns allmänt tillgängliga. Inga validerade kommersiella metoder (IVD;FDA) som kan utföras på det egna

laboratoriet finns heller idag att tillgå vilket ställer mycket stora krav på den egna valideringen. Trots dessa nackdelar har ju tekniken stor potential och enligt publicerade studier ofta en uppklärningsprocent på cirka 90 % vilket utfaller väl i jämförelse med immunhistokemi som presenterar ca 70 % resultat. En del lovande nya ansatser i att lösa problemet med NGS som blir billigare och kräver mindre material finns idag men ej heller här lätt tillgängligt för de enskilda laboratorerna.

Det användningsområde som kanske känns mest spännande och direkt användbart i dagsläget är en extensiv molekyllär karakterisering av tumörerna med avseende på specifika molekyllära förändringar (punktmutationer, indels, amplifikationer och genrearrangemang) med direkt prediktivt värde för modern målriktad behandling. Antalet dylika markörer och tillgängliga behandlingar i klinik och kliniska prövningar ökar snabbt. Här finns en del kommersiellt tillgängliga produkter inom NGS med hög valideringsgrad (IVD) som relativt enkelt kan sättas upp och valideras på våra lokala patologiavdelningar. Kostnaderna för dylik testning har sjunkit dramatiskt den senaste tiden och detta i kombination med analystider på några dagar samt en vävnadsåtgång svarande mot ett par snitt gör teknikerna höginträsanta. Metoderna innefattar oftast integrerad bioinformatik som i slutrapporten rapporterar tänkbar behandling och eventuella pågående kliniska trials riktad mot aktuell target. Flertalet svenska universitetslaboratorier är idag förtrogna med analystekniken NGS som används och även om det kanske är något tidigt att hävda att detta är en fullt evidensbaserad tillämpning kanske analys kan komma ifråga i fall där alternativ effektiv terapi saknas. En omfattande studie MATCH startar i februari 2015 i USA där hela 2400 institutioner deltar i den molekyllära karakteriseringen av 21000 patienter per år med syfte att para ihop molekyllära drivers med 120 fas III kliniska prövningar och 215 tidiga kliniska prövningar där förmodligen de flesta står öppna även för svenska patienter.

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.

Referenser molekyllär patologi

1. Greco FA, Lenington WJ et al. Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther.* 2015 Apr;19(2):91-7.
2. Tothill RW, Shi F, Paiman L et al. Development and validation of a gene expression tumour classifier for cancer of unknown primary. *Pathology.* 2015 Jan;47(1):7-12.
3. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):757-65.

4. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Arch.* 2014 Apr;464(4):393-402.
5. Stenzinger A, Kriegsmann M, Weichert W. The role of pathology in the diagnostics of CUP syndrome. *Radiologe.* 2014 Feb;54(2):124-33.
6. Greco FA. Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr Treat Options Oncol.* 2013 Dec;14(4):634-42.
7. Varadhachary G. New strategies for carcinoma of unknown primary: the role of tissue-of-origin molecular profiling. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 1;19(15):4027-33.
8. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP et al. A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2013 Jul;37(7):1067-75.
9. Kulkarni A, Pillai R, Ezekiel AM et al. Comparison of histopathology to gene expression profiling for the diagnosis of metastatic cancer. *Diagn Pathol.* 2012 Aug 21;7:110.
10. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer.* 2007 Sep;43(14):2026-36.



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