

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för cancer utan känd primärtumör, CUP

Den nationella vårdprogramgruppen för cancer utan känd primärtumör, CUP har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vårprogrammet är språkgranskat men remissversionen är inte helt uppdaterad efter språkgranskningen, vilket innebär att vissa formuleringar kommer att förtydligas och justeras efter remissrundan. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Remissvaren lämnas via [webbenkäten som hittas här](#).

Lämna remissvaret senast **2025-06-13**, sedan stängs enkäten.

Vid frågor, kontakta caroline.bjorklund@regionostergotland.se.

Syftet med remissrundan är följande:

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra.

Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Hanna Carstens

Ordförande, vårdprogramgruppen för cancer utan känd primärtumör, CUP

Nationell konsekvensbeskrivning – Cancer utan primärtumör (CUP)

Datum: 25-04-10

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet för Cancer utan primärtumör. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

De senaste åren har incidensen av CUP sjunkit i Sverige. Enligt siffror från Socialstyrelsen diagnosticerades 2023 cirka 800 nya fall av CUP 2017 jämfört med 1 400 nya fall 2012.

Sjukvårdsregion	2012	2017	2020	2023
Stockholm/Gotland	225	182	135	170
Väst*	228	184	161	146
Sydöst	143	144	118	93
Syd**	268	145	202	156
Uppsala/Örebro	298	164	158	121
Norr	128	99	112	73

**Inkluderar ej Hallands län*

***Inkluderar hela Hallands län*

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Sjukdomsgruppen är heterogen och innefattar även patienter med misstänkt CUP. För en del patienter med misstänkt CUP kan primärtumör identifieras och omhändertas då enligt riktlinjer för specifik cancersjukdom. Det handlar om cirka 800 patienter årligen som får diagnos av CUP. Denna patientgrupp är aktuell för behandling med palliativ vård, läkemedel och/eller strålbehandling. Kirurgi är en mindre vanligt.

Huvudsakliga förändringar

De huvudsakliga förändringarna jämfört med föregående vårdprogram (2021) är följande:

Vårdprogrammets kapitel är justerade enligt den senaste vårdprogramsmallen och hela vårdprogrammet har genomgått en omfattande revidering.

Nedanstående förändringar täcker inte alla justeringar som är gjorda på detaljnivå, utan beskriver främst förändringar i kapitel 5, 8 och 12.

- Tidigare kapitel 5 och 6 är sammanslagna till kapitel 5 Symtom och diagnostik.
- Det poängteras att ett multidisciplinärt team skall utses för att ansvara för patienten under utredningen.
- Basutredning. Det förtydligas vad som ingår i anamnes och helkroppsstatus.
- Blodprover. Det nämns vilka allmänna prover som är av värde.
- Antalet tumörmarkörer är något minskade. De mest använda nämns i vårdprogrammet. Som stöd för tolkning av dem har dess sensitivitet och specificitet beskrivits. Med riktad provtagning och rimlig tolkning kan specifika markörer vara till hjälp om de vägs samman med andra undersökningsfynd i diagnostiken.
- PET-DT är flyttad från basutredning till utökad utredning och tagits bort från riktad undersökning.
- Vävnadsprov: Kirurgisk biopsi har lyfts fram som en möjlighet.
- Vårdnivå: Förtydligande hur utredning skall ske på sjukhus och inte primärvård.
- Riktade undersökningar. Ultraljudsledd punktion har tillkommit och mediastinoskopi har tagits bort. Underrubrikerna är omformulerade och indelningen är lite ändrad.
- 6.4 har blivit 5.5. Tidigare text var mer formulerad som allmän cancerinformation. Den nya versionen är mer preciserad för information om CUP. Det öppnas upp för möjligheten att viss information kan ges på telefon under vissa omständigheter.
- Förtydligande har gjorts i avsnitt 8.1 med avseende på hur fall där man efter utredning kan misstänka ett sannolikt ursprung kan handläggas och begreppet vävnadsspecifik CUP introduceras.
- Uppdaterade rekommendationer kring användandet av målinriktad behandling i andra linjen vid äkta CUP finns i avsnitt 8.2.
- Kapitlet om palliativ vård har uppdaterats och hänvisar i högre grad till Nationella vårdprogrammet för palliativ vård.
- Referenser har genomgått en översyn och uppdaterats.

Förändringar av verksamhet och organisation

Inga förändringar.

Centralisering och decentralisering

Inga förändringar jämfört med tidigare version. Vårdprogrammet vill särskilt poängtera att basutredningen ska kunna utföras på alla länsdelssjukhus, länssjukhus och regionsjukhus. I de flesta regioner finns diagnostiska centrum som tillhandahåller utredning av denna patientgrupp enligt standardiserat vårdförlopp.

Efter avslutad behandling bör patienten följas på hemortssjukhuset hos läkare med kunskap om patienten och intresse av CUP. Kliniktilhörighet får avgöras på respektive sjukhus. Om sjukhuset har en onkologienhet bör denna i första hand följa patienten.

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

Ökade kostnader eller resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Vårdprogrammet ger rekommendationer för att undvika såväl under- som överutredning, vilket kan betyda både ökade och minskade kostnader i det enskilda fallet, men medför sannolikt inte väsentligt ökade eller minskade kostnader totalt sett.

Utredningen bör utformas efter värdering av symtom och undersökningsfynd och efter värdering av patientens förväntade nytta av fortsatt utredning. Värderingen görs tillsammans med patienten så att hen förstår syftet och den eventuella vinsten med utredningen.

Etiska aspekter

Vårdprogrammet kommer att vara ett viktigt beslutsstöd för handläggning av patienter med CUP och bidra till att säkerställa att alla patienter i landet erhåller ett likvärdigt omhändertagande med adekvat utredning och behandling.

För patienter med CUP är tidig kontakt med ett tvärprofessionellt team eller ett palliativt team en fördel. Kontakten bör aktualiseras tidigt i sjukdomsförloppet.

Cancer utan känd primärtumör, CUP

Nationellt vårdprogram

2025-04-15 Version: 5.0

Remissversion



Innehållsförteckning

Kapitel 1	6
Sammanfattning.....	6
 Kapitel 2	 8
Inledning.....	8
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	9
2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	10
 Kapitel 3	 11
Mål med vårdprogrammet.....	11
 Kapitel 4	 12
Bakgrund och orsaker.....	12
4.1 Epidemiologi	13
4.2 Prognos.....	13
4.3 Etiologi	14
4.4 Påverkbara faktorer för att minska risken	16
 Kapitel 5	 17
Symtom och diagnostik	17
5.1 Bakgrund till utredning.....	17
5.2 Symtom och kliniska fynd.....	18
5.2.1 Kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp	18
5.3 Basutredning.....	18
5.3.1 Vårdnivå	19
5.3.2 Anamnes och status	19
5.3.3 Blodprover och tumörmarkörer	20
5.3.4 Radiologi.....	22
5.3.5 Vävnadsprov.....	22
5.4 Utökad utredning.....	23
5.4.1 Vårdnivå	23
5.4.2 Positronemissionstomografi (PET-DT).....	23
5.4.3 Riktade undersökningar.....	23
5.4.4 Diagnos	25
5.5 Diagnosbesked	25

Kapitel 6	28
Kategorisering av tumören	28
6.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	28
6.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	28
6.3 Anamnestisk remissinformation.....	29
Kapitel 7	30
Multidisciplinär konferens (MDK)	30
Kapitel 8	31
Primär behandling	31
8.1 Cytostatikabehandling	31
8.2 Målriktad behandling	34
8.3 Strålbehandling	35
8.3.1 Kurativ strålbehandling	35
8.3.2 Palliativ strålbehandling	35
8.3.3 Intrakraniella metastaser	36
8.3.4 Medullakompression.....	36
Kapitel 9	37
Kirurgi vid CUP	37
9.1 Kirurgi	37
Kapitel 10.....	38
Omvårdnad och rehabilitering	38
10.1 Kontaktsjuksköterska	38
10.2 Min vårdplan	38
10.3 Aktiva överlämningar	39
10.4 Cancerrehabilitering	39
Kapitel 11.....	40
Egenvård	40
11.1 Levnadsvanor	40
11.2 Komplementär och alternativ medicin.....	40
Kapitel 12.....	41
Palliativ vård och insatser.....	41
12.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande	41

Kapitel 13.....	43
Uppföljning.....	43
13.1 Mål med uppföljningen	43
13.2 Rekommendationer för uppföljning vid CUP	43
Kapitel 14.....	44
Nivåstrukturering.....	44
Kapitel 15.....	45
Uppföljning av cancervården.....	45
15.1 Uppföljning av utredning och palliativ vård	45
15.2 Cancerregistret.....	45
Kapitel 16.....	47
Referenser.....	47
Kapitel 17.....	51
Vårdprogramgruppen	51
17.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	51
17.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	51
17.3 Jäv och andra bindningar	52
17.4 Vårdprogrammets förankring.....	52
Bilaga 1.....	53
KVAST CUP – cancer utan känd primärtumör	53
Inledning.....	53
I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet	54
II. Anamnestisk remissinformation	54
III. Utskärningsanvisningar.....	54
IV. Analyser.....	55
V. Information i remissens svarsdel.....	55
VI. Rekommendationer för utformning av svarstext.....	55
VII. Administrativt.....	56
VIII. Klassificering av tumören.....	56
Histopatologisk och cytopatologisk diagnostik av CUP	56
Patologisk och molekylär diagnostik vid CUP	66
Referenser.....	69



Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

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

Prognosen är ofta dålig, med en genomsnittlig överlevnad på cirka 4–5 månader efter diagnos. Det finns definierade undergrupper med bättre prognos, där vissa patienter till och med kan botas. Dessa undergrupper och individer behöver därför identifieras och behandlas på särskilda sätt. Symtomen vid CUP är mångfacetterad och kan variera från lokala besvär med smärtor till mer allmänna symtom såsom oförklarlig matleda, viktnedgång och trötthet. Det är viktigt att god symtomlindring sätts in redan under utredningsperioden, även om diagnosen inte har hunnit fastställas.

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

Ett syfte med vårdprogrammet är att ge ökad kunskap och stöd för att undvika både under- och överutredning för patienter med CUP.

För patienter med CUP är tidig kontakt med ett tvärprofessionellt team eller ett palliativt team en fördel. Kontakten bör aktualiseras tidigt i sjukdomsförloppet.

Att inte hitta ursprunget till metastaserad sjukdom är frustrerande både för patienten och vården, och kan leda till ett långdraget och påfrestande sökande efter en möjlig primärtumör. Det är viktigt att de undersökningar som kan och bör göras hela tiden ställs i relation till den möjliga nyttan för patienten.



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.

Om primärtumören hittas, eller om en histopatologisk analys avslöjar en sannolik tumörtyp, bör man ge patienten en specifik behandling mot den relevanta tumörgruppen. Potentiell radikalbehandling med kirurgi, strålbehandling eller annan lokal ablation bör övervägas.

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram gäller utredning och behandling av cancer utan känd primärtumör (CUP) hos vuxna, Diagnoskoder C80.0 och C80.9.

Vårdprogrammet riktar sig till läkare, sjuksköterskor, paramedicinare och övrig vårdpersonal i primärvård och sjukhusvård som har ansvar för utredning och omhändertagande av dessa patienter.

Många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning och Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen för cancer utan känd primärtumör och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 20xx-xx-xx. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Sydöst.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

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

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



2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Vårprogrammet är språkgranskat men remissversionen är inte helt uppdaterad efter språkgranskningen.

Nedanstående förändringar täcker inte alla justeringar som är gjorda på detaljnivå, utan beskriver främst förändringar i kapitel 5, 8 och 12.

De huvudsakliga förändringarna jämfört med föregående vårdprogram (2021) är följande:

- Vårdprogrammets kapitel är justerade enligt den senaste vårdprogramsmallen och hela vårdprogrammet har genomgått en omfattande revidering.
- Nedanstående förändringar täcker inte alla justeringar som är gjorda på detaljnivå, utan beskriver främst förändringar i kapitel 5, 8 och 12.
- Tidigare kapitel 5 och 6 är sammanslagna till kapitel 5 Symtom och diagnostik.
- Det poängteras att ett multidisciplinärt team skall utses för att ansvara för patienten under utredningen.
- Basutredning. Det förtydligas vad som ingår i anamnes och helkroppsstatus
- Blodprover. Det nämns vilka allmänna prover som är av värde.
- Antalet tumörmarkörer är något minskade. De mest använda nämns i vårdprogrammet. Som stöd för tolkning av dem har dess sensitivitet och specificitet beskrivits. Med riktad provtagning och rimlig tolkning kan specifika markörer vara till hjälp om de vägs samman med andra undersökningsfynd i diagnostiken.
- PET-DT är flyttad från basutredning till utökad utredning och tagits bort från riktad undersökning.
- Vävnadsprov: Kirurgisk biopsi har lyfts fram som en möjlighet.
- Vårdsnivå: Förtydligande hur utredning skall ske på sjukhus och inte primärvård.
- Riktade undersökningar. Ultraljudsledd punktion har tillkommit och mediastinoskopi har tagits bort. Underrubrikerna är omformulerade och indelningen är lite ändrad.
- 6.4 har blivit 5.5. Tidigare text var mer formulerad som allmän cancerinformation. Den nya versionen är mer preciserad för information om CUP. Det öppnas upp för möjligheten att viss information kan ges på telefon under vissa omständigheter.
- Förtydligande har gjorts i avsnitt 8.1 med avseende på hur fall där man efter utredning kan misstänka ett sannolikt ursprung kan handläggas och begreppet vävnadsspecifik CUP introduceras.

- Uppdaterade rekommendationer kring användandet av målinriktad behandling i andra linjen vid äkta CUP finns i avsnitt 8.2.
- Kapitlet om palliativ vård har uppdaterats och hänvisar i högre grad till Nationella vårdprogrammet för palliativ vård.
- Referenser har genomgått en översyn och uppdaterats.

2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. De guidelines som huvudsakligen legat som grund är ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, vilket främst gäller utredning och cytostatika.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målen med vårdprogrammet är att:

- uppdatera och öka kunskapsnivån om cancer utan känd primärtumör (CUP) för att förbättra omhändertagandet av patienter med misstänkt eller bekräftad CUP-diagnos
- skapa en strukturerad och individanpassad utredningsgång som tidigt beaktar det palliativa förhållningssättet
- tydliggöra utredningsgången för att undvika både under- och överutredning
- ge adekvata behandlingsrekommendationer.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

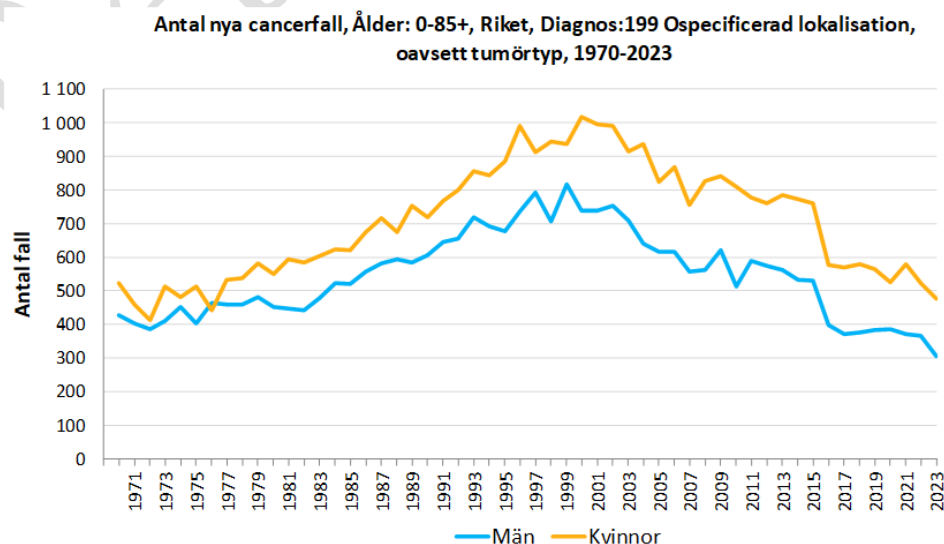
Cancer utan känd primärtumör (CUP) är en heterogen diagnosgrupp av morfologiskt bekräftad metastaserande cancer där primärtumören förblir okänd trots adekvat utredning eller där omfattande utredning inte bedöms relevant för behandlingsbeslutet.

Utredningen omfattar en utförlig anamnes och status, DT torax-buk och adekvat vävnadsprov för histopatologisk typning.

Omfattningen av utredningen bör vara individuell och relateras till den eventuella nytta som patienten kan ha av ytterligare undersökningar och eventuella behandlingar. Om patienten inte förväntas klara av en möjlig behandling så finns det ingen indikation för ytterligare diagnostik. I vissa fall tillåter inte patientens allmäntillstånd provtagning med biopsi, och i andra fall avböjer patienten ytterligare diagnostik. Det är viktigt att involvera patienten i besluten om vilka undersökningar som kan och bör göras, och att informera patienten om syftet och den eventuella nyttan.

Incidensen av CUP har sjunkit sedan början på 2000-talet (se Figur 1). Det bedöms framför allt bero på bättre diagnostik och att mer diagnostik utförs då även äldre patienter bedöms kunna ha nytta av och tolerera onkologisk behandling.

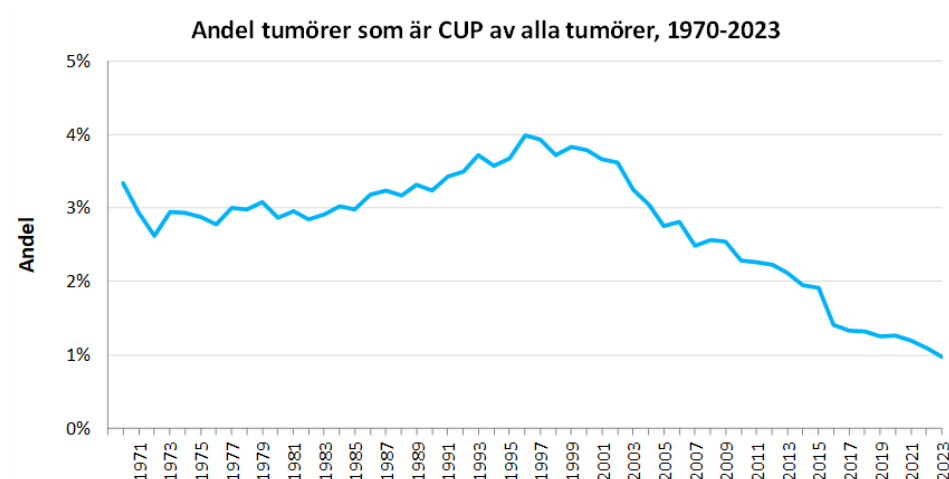
Figur 1. Antal nya fall av CUP under åren 1970–2023



4.1 Epidemiologi

CUP anges utgöra cirka 1–2 % av all malignitet. Diagnosen är dock dåligt definierad, vilket kan medföra risk för felrapportering [1, 2].

Figur 2. Andel tumörer som är CUP av samtliga tumörer under åren 1970–2023



Skillnader i incidensen över tid kan bero på definitioner, utredningsrutiner, befolkningssammansättning och variationer som rör socioekonomisk nivå, obduktionsfrekvens eller osäkerhet i rapporteringen.

I Sverige insjuknar årligen knappt 800 individer i CUP. Tidigare ökade antalet fall i Sverige, framför allt bland äldre. De senaste åren har dock incidensen sjunkit [3], vilket antas bero på dels minskat tobaksbruk, dels mer strukturerade utredningar med förbättrad patologisk och radiologisk diagnostik. Det finns inga stora regionala skillnader i incidens [3].

Histopatologiskt är adenokarcinom den vanligaste cancerformen. Därefter kommer skivepitelcancer, lågt differentierad inte typningsbar malignitet och neuroendokrina tumörer.

Melanom och sarkom utan primärtumör räknas inte in i CUP [4]. Om primärtumören upptäcks för dessa patienter så hittas den oftast i lungorna eller i bukspottkörteln [4].

4.2 Prognos

Prognosen för CUP är varierande med en 1-årsöverlevnad på cirka 20 % [3, 5]. Det finns undergrupper med relativt god prognos och ibland potentiellt botbar sjukdom. Dessa måste identifieras och behandlas (se Kapitel 6 Kategorisering av tumören). I dessa undergrupper ses drygt 10 % långtidsöverlevnad [4].

Gynnsamma prognosfaktorer är

- gott allmäntillstånd
- singel- eller oligometastasering
- enstaka lymfkörtelmetastaser

Patienter med papillär peritoneal metastasering eller neuroendokrina tumörer har bäst prognos.

Ogynnsamma prognosfaktorer är

- hög ålder,
- levermetastaser
- förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och laktatdehydrogenas (LD)
- hypoalbuminemi
- multipla hjärn-, lung- eller skelettmastaser
- karcinom av typen icke-papillärt adenokarcinom [6, 7]

4.3 Etiologi

Sammanfattning

- CUP omfattar många olika tumörtyper utan gemensamma genetiska eller molekylära särdrag.
- CUP kan förklaras av
 - subklinisk primärtumör som har metastaserat
 - bortopererad malignitet (primärtumör) som har feltolkats som benign
 - spontan regress av primärtumör
 - ovanlig primärtumör som är feltolkad som en metastas
 - tumörer som utgår från abnorm vävnad
 - förändrad histologisk bild efter tumörprogression.

Det finns en del hypoteser kring uppkomsten av CUP [8-11]. Inga säkra faktorer är kända, men alltmer data talar för att CUP är en rökingsrelaterad cancer. Sjukdomen är vanligare hos rökare [12], och i de fall där man så småningom hittar primärtumören är rökingsrelaterade cancersjukdomar starkt överrepresenterade, såsom lungcancer och cancer i bukspottkörteln. Trenden med en sjunkande incidens av rökingsrelaterade cancersjukdomar i Sverige följer samma mönster som trenden för CUP.

CUP-tumörer är heterogena och det saknas gemensamma cytogenetiska eller molekylärbiologiska drag. Molekylärpatologisk analys används för att påvisa



likheter med kända tumörformer och på det sättet ge en sannolik diagnos [13].
Läs mer i [Kapitel 6 Kategorisering av tumören](#).

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

Oväntade och ovanliga tumörer kan till exempel komma från organanlagsrester från fostertiden, såsom en mjölklist eller kvarvarande Müllerska gångar hos män. Primära peritoneala karcinom kan likna äggstockscancer, vilket förklaras av att de inblandade vävnaderna har ett gemensamt embryologiskt ursprung. Andra exempel på avvikande vävnader är teratom, struma ovarii, extragonadala germinalceller, avvikande vävnad i bukspottkörteln och malignifierat skivepitel i urinblåsan.

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

Det händer att en malign tumör missas i samband med kirurgi, vilket kan bero på att man i samband med en patologisk anatomisk diagnos (PAD) har angett tumören som godartad (benign) eller att man kliniskt inte har upptäckt den maligna tumören (t.ex. i samband med en bröstreduktion eller kirurgi för att avlägsna nevi, polyper i mag-tarmkanalen eller malignt melanom). Dessa tumörer kan förstås över tid metastasera men bör upptäckas vid noggrann anamnes och eftergranskning av eventuellt preparat.

En subklinisk primärtumör kan växa långsamt alternativt inte växa alls eller ha gått i spontan regress, medan dess metastaser växer snabbare. En primärtumör kan alltså metastasera i samma takt som den tillväxer. En klassisk teori är att tumörers "unit characteristics" varierar oberoende av varandra, exempelvis förmågan till okontrollerad växt, invasion och metastasering [15, 16].

Metastasering utan påvisbar primärtumör skulle då förklaras av att metastaseringsförmågan och metastasernas tendens till tillväxt har överstigit primärtumörens tendens till lokal tillväxt. Mikroskopisk metastasering vid bröstcancer in situ kan vara i linje med den här teorin [17].

4.4 Påverkbara faktorer för att minska risken

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Eftersom CUP är en mycket heterogen diagnosgrupp finns mycket begränsad kännedom om riskfaktorer, men rökning anses vara en riskfaktor för framför allt metastaser i andningsorganen, det vill säga lungor och luftvägar [12].

Det finns även vissa data som talar för att det finns en relation mellan CUP och diabetes, autoimmuna sjukdomar och möjliga familjära (ärflika) samband. Sannolikt hänger detta ihop med diagnosspecifika riskfaktorer där man i de enskilda fallen inte kan specificera primärtumören [18, 19].



KAPITEL 5

Symtom och diagnostik

5.1 Bakgrund till utredning

Rekommendationer

- Utredning enligt standardiserat vårdförlopp är indikerat vid misstanke om metastaserad cancer.
- Symtom, tumörens spridningsmönster och PAD bör styra utredningen.
- Ett multiprofessionellt team bör utses för att ansvara för patienten under utredningen.
- Behovet av palliativa insatser bör värderas och tillgodoses parallellt med utredningen.
- Vid prognostiskt ogynnsamma faktorer, utbredd metastasering, lågt differentierad cancer och nedsatt allmäntillstånd är det viktigt att värdera i vilken mån patienten har nytta av fortsatt utredning.

Symtombilden som föregår diagnosen CUP är mångfacetterad och ibland svårtolkad. Det kan vara allmänna, ospecifika symtom som anorexi, viktnedgång och trötthet.

Isolerade metastaser kan debutera som synliga och/eller palpabla knutor i hud, ögon eller lymfkörtlar. Många patienter har metastaser i flera organ såsom lever, lungor, lymfkörtlar, bukhålan, skelett och hjärna.

En utredning kan initieras av en symptomgivande tumörväxt eller av överraskningsfynd vid annan utredning.

Drygt 20 % av patienter med CUP debuterar med symtom från skelettmetastaser. Symtom från metastaser i hjärnan eller ryggmärgen (CNS) är också vanligt. Hos patienter som debuterar med CNS-metastaser hittas ingen primärtumör i 15 % av fallen.

Multipla metastaser är vanligast, men 40 % har begränsad sjukdom med singel- eller oligometastasering vid diagnos.

Paramaligna symtom kan finnas, såsom hyperkalcemi, dermatomyosit eller neurologisk sjukdom såsom limbisk encefalopati och cerebellär degeneration.

Cancer upplevs ofta som ett större hot än andra allvarliga sjukdomar. Det är vanligt med oro, nedstämdhet och känslan av maktlöshet. Patienter med CUP konfronteras med ett plötsligt besked om både cancer och spridd sjukdom, utan möjligheten att som andra cancerpatienter hinna acceptera sin diagnos. Detta kan göra det svårt för dem att hantera sin livssituation. Vid CUP ses därför en signifikant högre grad av depression och andra psykiska besvär än vid annan metastaserad cancer.

Ovissheten om primärtumörens ursprung kan vara en påfrestning för både patienten och närstående. Dessutom kan påfrestningen förstärkas om det råder oklarhet om vilken läkare och avdelning som har ansvaret. Tidigt i förloppet ska därför en ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska utses. De ska vara sjukhusbundna och vanligen tillhöra internmedicinklinik, kirurgklinik eller onkologklinik.

5.2 Symtom och kliniska fynd

5.2.1 Kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke om CUP föreligger vid fynd av en eller flera metastasmisstänkta förändringar där primärtumören inte är känd och där det inte finns kliniska symtom eller fynd som tyder på organspecifik cancertyp. Biopsi krävs inte för välgrundad misstanke.

5.3 Basutredning

Rekommendationer

- Basutredningen bör omfatta:
 - Anamnes och helkroppstatus.
 - Allmänna blodprover och relevanta tumörmarkörer utifrån klinisk misstanke.
 - DT torax-buk med i.v. kontrast.
 - Vävnadsprov för histopatologisk eller cytologisk diagnos.

När välgrundad misstanke föreligger ska patienten remitteras för utredning enligt standardiserat vårdförlopp.

[Standardiserat vårdförlopp för CUP](#) anger vilka undersökningar som ska ingå i utredningen. Det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan.



Syftet med utredningen är att:

- hitta en primärtumör och hänvisa till en diagnosspecifik vårdprocess
- fastställa diagnos och diagnostisera specifikt behandlingsbara tillstånd.

5.3.1 Vårdsnivå

Basutredningen ska kunna utföras på alla länsdelssjukhus, länssjukhus och regionsjukhus. I de flesta regioner finns diagnostiska centrum som tillhandahåller utredning av denna patientgrupp enligt standardiserat vårdförlopp.

5.3.2 Anamnes och status

En grundläggande utredning innehåller en noggrann anamnes som inkluderar:

- Samsjuklighet. Typ 2-diabetes och autoimmuna sjukdomar associeras med ökad risk för CUP.
- Hereditet, framför allt CUP eller annan cancer.
- Tidigare sjukdomar, särskilt malignitet.
- Tidigare relevanta behandlingar
- Yrke.
- Rökning och alkohol
- Läkemedel.
- Social situation.

En noggrann kroppsundersökning med avklädd patient ger ofta en vägledning för fortsatt utredning. Undersökningen bör omfatta:

- Allmäntillstånd: mager, kakektisk, fetma
- Performance status enligt ECOG/WHO.
- Hudundersökning med extra uppmärksamhet på ärr från tidigare borttagna hudförändringar.
- Inspektion och palpation av lymfkörtlar, tyreoidea, bröstkörtlar (även hos män) och buk.
- Auskultation av hjärta och lungor.
- Specifik undersökning av yttre genitalia, testiklar, rektum och prostata.

Patientens allmäntillstånd, det vill säga fysisk ork, är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för patientens förväntad livslängd och hur väl hen kommer att orka med och svara på antitumoral behandling.

Tabell 1. ECOG/WHO performance status

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

Källa: [20].

Vid snabb försämringstakt är det inte sannolikt att patienten gagnas av ytterligare utredning eller annan behandling än symtomlindrande palliativ behandling.

För CUP-patienter finns risk för både underutredning och överutredning. Den fortsatta utredningen bör utformas efter värdering av symtom och undersökningsfynd och efter värdering av patientens förväntade nytta av fortsatt utredning. Värderingen görs tillsammans med patienten så att hen förstår syftet och den eventuella vinsten med utredningen.

5.3.3 Blodprover och tumörmarkörer

En allmän blodprovstagning är av värde både för diagnostik, värdering av tumörbördan och patientens möjlighet att kunna genomgå tumörspecifik behandling.

Som basprovtagning föreslås: blodstatus, CRP, kreatinin, kalcium, albumin samt leverstatus och elektrolytstatus.

En tumörmarkör i blod eller annan kroppsvätska identifierar i idealfallet en viss tumörsjukdom samt upplyser om prognos och behandlingssvar.

Tumörmarkörer är dock sällan ideala. Den diagnostiska sensitiviteten och specificiteten är ofta låg. Markörerna kan vara ospecifika och stiga vid ett flertal, även benigna, sjukdomar. Vissa tumörer saknar förmågan att bilda markören. Låga nivåer utesluter inte cancer, och lätt förhöjda värden bekräftar inte cancer. Kraftigt förhöjda markörer, mer än tredubbelt den övre referensnivån har oftast ett samband med cancer.



Med riktad provtagning och rimlig tolkning kan specifika markörer vara till hjälp om de vägs samman med andra undersökningsfynd i diagnostiken. Ett batteri av flera kända markörer rekommenderas inte som screening i tidig diagnostik eftersom de har många felkällor.

Markörer kan vara vävnadsspecifika och bildas då i tumörernas ursprungsvävnad såsom hormoner, PSA och tyreoglobulin. Andra markörer är tumörspecifika, såsom monoklonalt immunglobulin vid plasmacellsproliferation. Många saknar såväl vävnads- som tumörspecificitet och är mindre lämpade för diagnostik och behandlingsvärdering. Nedan följer beskrivningar av några tumörmarkörer och när de är indikerade.

PSA bör analyseras hos män med skelettmetastaser eller vid annan misstanke om prostatacancer.

Plasmaproteiner, M-komponent är associerat med myelom, men också monoklonal gammopati av oklar signifikans, Mb Waldenström, plasmocytom och primär amyloidos. Vid fynd av M-komponent och misstanke om lymfom bör provtagningen kompletteras med kvot av fria lätta kedjor (FLC).

Alfafetoprotein (AFP) (fosterlivets albuminersättning som är förhöjt under graviditet och hos nyfödda) tas vid misstanke om levercancer och vid tumör i medellinjen som tyder på en germinalcellstumör. Höga nivåer kan tyda på cancer. Måttligt förhöjda nivåer kan ses vid andra tumörformer och leversjukdom utan malignitet.

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

CA125 tas hos kvinnor vid misstanke gynekologisk cancer.

CA19-9 och **CEA** tas vid misstänkt ursprung i gastrointestinalkanalen.

CA125 och CEA kan vara av nytta vid diagnostik av peritoneal karcinos hos kvinnor.

CA 153 tas hos kvinnor vid misstanke om bröstcancer.

Kromogranin-A tas vid misstanke om neuroendokrin malignitet. Falskt förhöjda värden ses vid behandling med protonpumpshämmare (PPI). För att få ett säkert utfall bör PPI vara utsatt i 2 veckor före provtagningstillfället.

5.3.4 Radiologi

Rekommendationer

- DT torax-buk-bäcken med i.v. kontrast är ett krav för att diagnosen CUP ska kunna ställas.
- DT hals bör utföras vid tumörer och skivepitelcancer på halsen.
- Mammografi är indikerat vid metastas av adenokarcinom i axill eller närliggande lymfkörtelstation eller när spridningsmönstret ger misstanke om bröstcancer.
- MRT bröst bör utföras som komplement vid axillära adenokarcinommetastaser där mammografi och ultraljud av bröst är negativa.

Ofta har patienten genomgått flera bilddiagnostiska undersökningar innan diagnosen CUP fastställs. Inför varje ny undersökning som planeras bör man beakta om ytterligare utredning gagnar patienten och om antitumoral behandling är aktuell.

Historiskt har man vid utredning av CUP hittat primärtumören i mindre än 50 % av fallen trots omfattande radiologi. Man kan vänta sig större framgång i att fastställa primärtumören med modern DT. Den ger millimetertunna snitt, hög rumsupplösning och medger reformatering av bildvolymerna i olika anatomiska plan och tredimensionellt. Intravenösa kontrastmedel kan också utnyttjas bättre i både sen artärfas och venfas.

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

5.3.5 Vävnadsprov

Vävnadsprov bör eftersträvas tidigt i utredningsprocessen. För att kunna ge antitumoral behandling behövs en biopsi för histopatologisk och immunhistokemisk undersökning och molekyldiagnostik.

Enbart cytologi kan ha ett värde i utvalda situationer, till exempel för att verifiera malign sjukdom eller för enklare diagnostik och differentdiagnostik. Vid cytologi på exsudat bör man eftersträva större volymer för att preparera cellblock som ger bättre möjligheter till immunhistokemiska undersökningar.

Innan punktion av en solitär förändring i lever ska leverkirurg konsulteras.



Innan punktion av en solitär förändring med misstanke om sarkom ska sarkomspecialist konsulteras.

Mellannålsbiopsi från tillgänglig tumörlokal bör vara förstahandsval och det enklaste sättet att få PAD.

Kirurgisk biopsi, extirpation av enskild metastas, bör övervägas vid en svårklassificerad tumör. Det kan i många fall vara en bra metod för att erhålla adekvat vävnadsmaterial för diagnostik.

5.4 Utökad utredning

Efter basutredningen bör man helst ta upp fallet på en multidisciplinär konferens (MDK) och där fatta beslut om huruvida en utökad utredning är indikerad.

5.4.1 Vårdsnivå

Den utökade utredningen bör ske på en enhet med vana av att utreda patienter med CUP och kan genomföras på olika nivåer i vården beroende på typ av utredning och lokala förutsättningar.

5.4.2 Positronemissionstomografi (PET-DT)

PET-DT ska inte utföras rutinmässigt vid CUP-diagnostik. Det tillför begränsad information om primärtumören och dess ursprung [21].

PET bör utföras tidigt i utredningen vid liten tumörbörda och gott allmäntillstånd, för att ha den bästa möjligheten att upptäcka spridd sjukdom där kurativt syftande behandling kan övervägas. PET ska göras före endoskopiska biopsier för att undvika falskt positiva svar. PET kan också vara vägledande för att hitta bästa möjliga ställe för biopsi.

5.4.3 Riktade undersökningar

Rekommendationer

Riktade undersökningar görs vid fynd som tyder på en diagnos i ett specifikt organ, och kan till exempel vara:

- koloskopi
- gastroendoskopi med punktion
- laparoskopi
- gynekologisk undersökning
- cystoureteroskopi

- bronkoskopi eller EBUS med punktion
- benmärgsbiopsi
- mammografi, ultraljud och ev. MRT bröst
- organriktad radiologi.

5.4.3.1 Vid misstanke om tumör i gastrointestinalkanalen (GI-kanalen)

Gastro- och koloskopi rekommenderas vid gastrointestinala symtom, järnbristanemi eller där PAD från en metastas talar för misstänkt ursprung i GI-kanalen.

Gastrointestinal endoskopisk ultraljudsundersökning (EUS) kan användas för diagnostisk punktion av tumörer i matstrupen, magsäcken, bukspottkörteln och närliggande strukturer.

Laparoskopi är en diagnostisk möjlighet som ger goda förutsättningar för att inspektera intraperitoneala organ och bukvägg, ta riktade biopsier, provta små mängder ascites och göra lavage för cytologi. Metoden upptäcker begränsad peritoneal metastasering utan ascites bättre än radiologi. Incidensen för porthålsmetastaser är runt 1 %.

5.4.3.1 Vid misstanke om urogenital tumör

Gynekologisk undersökning med inspektion och palpation av yttre och inre genitalia, ev. kombinerat med ultraljud, kan verifiera alternativt utesluta gynekologisk cancer. Undersökningen är av värde vid kliniska, röntgenologiska eller PAD-mässiga misstankar om gynekologiskt ursprung.

Urologkonsult med cystouretroskopi är indikerat vid makroskopisk hematuri, misstänkt röntgenfynd av uroepitelial tumör och vid lymfadenopati i bäcken och ljumskar. Urincytologi är värdefullt att ta.

5.4.3.2 Vid misstanke om tumörer i torax

Bronkoskopi kan ge diagnos vid malignitetsmisstänkta förändringar som kan nås via centrala luftvägar. Bronkoskopi är indikerat vid kliniska, röntgenologiska och/eller patologiska fynd som tyder på primärtumör i lungan. Undersökningen kan kombineras med teknik för att bättre nå perifert belägna tumörer.

Ultraljudsledd endoskopisk undersökning via luftstrupen (EBUS) och/eller via matstrupen (EUS) kan ge diagnos vid malignitetsmisstänkt lymfadenopati i mediastinum. 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- eller ultraljudsledd punktion kan vara aktuell vid perifer tumör i lungan. Undersökningen kräver acceptabel lungfunktion, dvs. FEV1 > 1,0 liter per sekund.

Torakoskopi är oftast videoassisterad (VATS) och kan vara lämplig vid pleurala förändringar, pleuravätska och enstaka djupa lungtumörer.

5.4.3.3 Vid dominerande skelettmetastasering

PSA-kontroll bör utföras hos män.

Mammografi och ev. ultraljud kombinerat med punktion bör utföras om spridningsmönstret ger misstanke om bröstcancer, vid adenokarcinom i axillkörtel eller lågt differentierat karcinom hos kvinnor. Det bör övervägas även för män. Om mammografi och ultraljud ej är diagnostiska kan MRT bröst komplettera utredningen.

Benmärgsbiopsi kan påvisa hematologiska maligniteter och infiltration av benmärgsfrämmande malignitet.

DT- eller ultraljudsledd punktion bör övervägas tidigt i utredningen. Skelettm metastaser är vanligt vid CUP, och ofta är någon av dem tillgänglig för punktion.

5.4.4 Diagnos

När utredningen är klar kan det vara svårt att avgöra om tumörmanifestationerna utgörs av så kallad *äkte CUP*, *vävnadsspecifik CUP* eller *organspecifik metastaserad cancer*. Grunden för diagnosbeslut är en sammanvägd bedömning av klinisk bild, laboratorieprover, cytologisk eller histopatologisk undersökning av tumörvävnad och bilddiagnostik. Det är en fördel om beslutet kan fattas på en MDK.

5.5 Diagnosbesked

Under utredningen av misstänkt CUP bör patienten vara medveten om sannolikheten för cancer. Utifrån om läkaren bedömer misstanken som svag eller stark bör patienten få nyanserad information om vilka misstankar som finns.

Att få information om misstankarna startar en process hos patienten som förvisso är smärtsam men som ger en chans att bearbeta krisen som väcks, och hen förbereds för att hantera det kommande beskedet.

Om informationen ges stegvis får patienten en möjlighet att få en föraning om cancer. Om man under utredningstiden använder ordet cancer på ett naturligt sätt blir det ordet ”avdramatiserat” och mindre laddat.

Vid diagnosbesked om CUP är informationen förenad med större osäkerhet och är svårare att förstå än vid besked om organspecifik cancer. Behandlingsmöjligheter och prognos kan vara särskilt oklara. Frustrationen över denna ovisshet behöver få utrymme under samtalet.

Utredningen kan landa i olika typer av besked, såsom:

- Cancermisstanken kan avskrivas.
- Så kallad äkta CUP med singel- eller oligometastasering där kurativ behandling är möjlig. Den behandlingen ges ofta på en annan klinik än den utredande.
- Annan malignitet som ska tas om hand och behandlas på respektive specialistklinik.
- Spridd malignitet där endast palliativ behandling är möjlig.

Diagnosbesked om CUP får inte framföras som ett resultat av en ofullständig utredning eller ett misslyckande. Patienter med CUP har ibland genomgått betydligt mer omfattande utredning än patienter med annan cancer. Men även de moderna diagnostiska möjligheterna är begränsade, och tumörer lever sitt eget, ibland gåtfulla, liv.

Att få god cancerinformation och en god förståelse för situationen ger ett skydd mot känslan av övergivenhet och lägger grunden för patientens hantering och för ett förtroendefullt samarbete.

God cancerinformation kräver både känslighet och organisationsförmåga. Den optimala planeringen är att patienten i god tid får en återbesökstid när man förväntar sig att beskedet kommer att vara klart.



Några rekommendationer vid cancerbesked:

- I de allra flesta fall är det önskvärt att cancerbesked ges vid ett fysiskt besök. Det blir bättre kvalitet på samtalet och känslouttryck kan bemötas.
- Patienten bör ha någon anhörig med sig. De kan i efterhand hjälpas åt att komma ihåg informationen, och har lättare för att samtala om det tillsammans och ge varandra tröst och stöd.
- Försök bilda dig en uppfattning om det sociala nätverket och uppmana till att en lämplig person medföljer.
- I vissa fall när läkare och patient under utredningens gång har skapat en relation, och patienten är medveten om att utförda undersökningar kan visa cancer, kan man tänka sig att ge besked på telefon om detta är patientens önskemål. Även då är det viktigt att i förväg avisera en tidpunkt för samtal så att patienten är på en avskild plats, är beredd på samtalet och att eventuella anhöriga kan delta.
- Om patienten får besked på telefon är det särskilt viktigt att patienten meddelas en tid för nästa besök på den egna eller övertagande kliniken.
- Kontaktssjuksköterska bör närvara. Det underlättar för dennes fortsatta kontakt med patienten. Sköterska och läkare kompletterar varandra och kan dela bördan. Det är bra om läkare och sköterska i förväg har gjort upp om vilka delar respektive person ansvarar för.
- Vid ett första besked om cancer bör informationen vara enkel och kortfattad. Det är viktigt att utrymme ges för pauser, känslouttryck och frågor. Cancerinformation bör vara ett samtal och inte en instruktion. Detaljerad information om behandlingens upplägg kan med fördel ges vid ett senare tillfälle. När chocken har lagt sig är det lättare komma ihåg detaljer.
- Information om specifik behandling bör ges både muntligt och skriftligt, till exempel via Min vårdplan.
- Om behandling ska ges på en annan klinik ska den kliniken i förväg kontaktas för att komma överens om när och hur överlämning sker. Mottagande klinik ska helst erbjuda en bestämd återbesökstid.
- Var tydlig, uppriktig och realistisk!
- Eftersträva att ge någon typ av realistiskt hopp att klamra sig fast vid.

KAPITEL 6

Kategorisering av tumören

6.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Primärtumörens lokalisation förblir okänd i 20–50 % av fallen, trots den extensiva kliniska och radiologiska utredning som patienterna med CUP ofta blir föremål för. Om primärtumören kan identifieras och patienten kan erbjudas en sedvanlig organbaserad antitumoral behandling, får patienten större terapirespons och förlängd överlevnad. Traditionell histopatologisk analys tillsammans med modern immunhistokemi kan klargöra histogenes och primaritet i minst 70 % av fallen, och tekniken förbättras ständigt genom nya högspecifika antikroppar för att bestämma ursprungsvävnad. Ett kvarstående problem är lågt differentierade tumörer, heterogenitet och tumörer med avvikande fenotyp.

Med modern molekylärpatologisk analys kan man öka andelen fall där primärtumören påvisas till cirka 90 %. Vidare kan immunhistokemi, men särskilt molekylärpatologi, identifiera prognostiska och prediktiva faktorer i många av fallen. I de fall där primärtumörens lokalisation inte har kunnat fastställas och patienten avlider bör klinisk obduktion eftersträvas, även om man inte ens då helt säkert kan fastställa primärtumörens utgångspunkt.

Riktlinjer för patologens arbete finns i KVASt-dokumentet ([länk kommer senare](#)).

6.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Representativ histopatologisk biopsi av god kvalitet krävs för fullständig analys.

Några riktlinjer för biopsin:

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



- Alla biopsier skickas in i separata provtagningskärl.
- Om möjlighet till mellannålsbiopsi inte finns, kan även finnålspunktion utföras med upprepade punktioner och tillvaratagande av cytologiskt material för molekylär analys.

6.3 Anamnestisk remissinformation

Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete. Remissen ska innehålla:

- tidigare sjukdomshistoria
- riskfaktorer (t.ex. hereditet, rökning, fetma, autoimmuna sjukdomar och diabetes typ2)
- aktuella symtom
- tumörens lokalisation och distribution
- relevanta labbdata (tumörmarkörer)
- radiologiska fynd
- kliniskt misstänkta ursprungslokaler
- specifika kliniska frågeställningar och ambitionsnivå:
 - enbart bekräftande diagnos av malignitet
 - immunhistokemisk primärtumörsökning
 - önskemål om extensiv molekylär primaritetsanalys och prediktiv testning.

Remissen ska märkas som CUP-fall.

KAPITEL 7

Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendationer

- CUP bör utredas multidisciplinärt med kontaktsjuksköterska, patientansvarig läkare (som kan vara onkolog, kirurg eller internmedicinare), radiolog och patolog.
- Ytterligare specialister konsulteras vid behov, till exempel om det behövs ytterligare diagnostisering eller bättre stadiindelning eller vid singel- eller oligometastasering.

En MDK för CUP rekommenderas, men om det inte är möjligt utifrån lokala förutsättningar ska det finnas ett välfungerande samarbete med berörda parter. Sjukhusets ordinarie MDK kan ibland användas, till exempel om differentialdiagnostiken mot organspecifik cancer är svår.

Om utredningen följer standardiserat vårdförlopp för CUP ska patienten diskuteras vid en MDK efter utredningsblock B, alltså efter klinisk undersökning, eventuella laboratorieprover, bilddiagnostisk undersökning och histopatologisk analys. Vid konferensen ska beslut fattas om det antingen är indikerat med en utökad utredning eller om diagnosen kan fastställas och ett beslut om behandlingsrekommendation kan fattas.

Vid denna MDK bör följande funktioner närvara:

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

KAPITEL 8

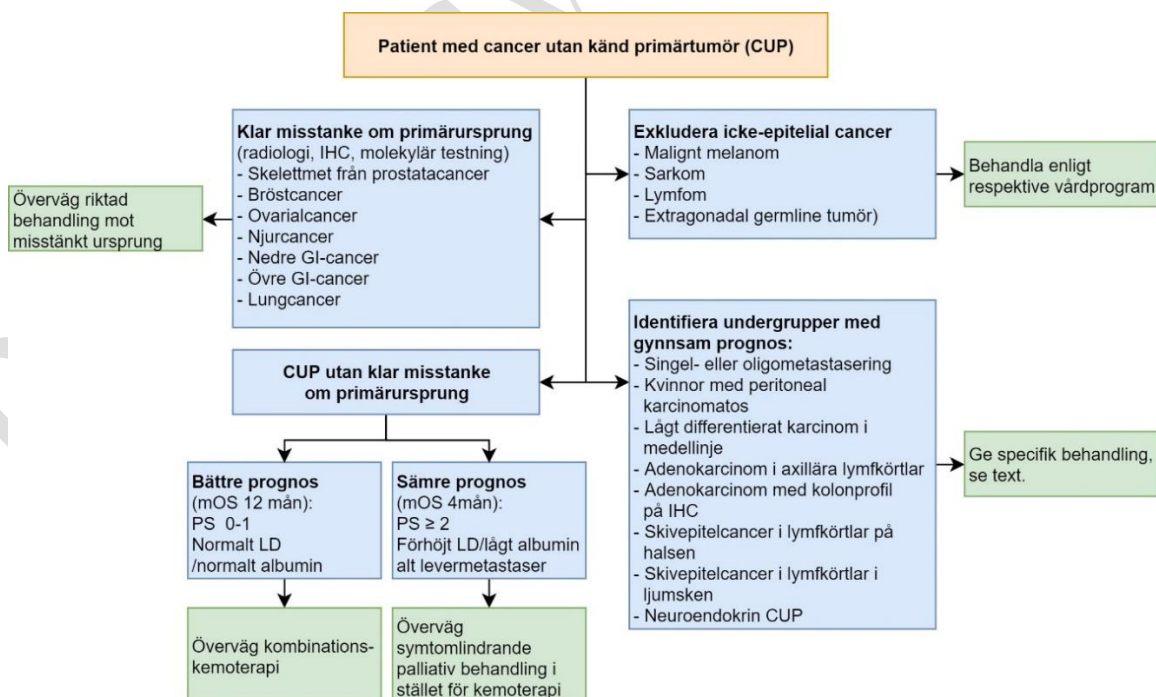
Primär behandling

8.1 Cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Evidensgrunden för regimval är svag.
- Kombinationsbehandlingar bör väljas framför singelbehandling.
- Erfarenheten tyder på att sannolik histogenes bör styra regimvalet. Om sådan vägledning saknas kan man överväga taxan–platinabaserad kombinationsbehandling.
- Andra linjens behandling har ännu lägre evidens. Målinriktad behandling kan vara aktuell i fall där kriterierna för den specifika behandlingen är uppfyllda.

Figur 3. Flödesschema för behandling av patienter med cancer utan känd primärtumör (CUP)



Källa: Modifierad utifrån ESMO Guidelines 2015 [22]. IHC = immunhistokemisk undersökning, mOS = medianöverlevnad, PS = performance status, LD = laktatdehydrogenas.

Enligt vårdprogramgruppen är det viktigt att identifiera undergrupper av CUP med gynnsam prognos som bör få särskild behandling. Se tabell 2.

I de fall där det går att misstänka ett sannolikt ursprung utifrån kliniska, radiologiska och patologiska fynd kan patienterna behandlas enligt gällande vårdprogram för den tumörtypen. För att tydliggöra detta har vårdprogramgruppen valt att benämna denna undergrupp ”vävnadsspecifik CUP”. För t.ex. en CUP med kolorektala molekylära egenskaper, kolorektal-CUP, finns rapporter om att regimer för kolorektalcancer har större effekt än taxan-platinabaserade CUP-kombinationer [23, 24]. Detsamma gäller CUP med annat vävnadsspecifikt ursprung såsom lungcancerliknande CUP och njurcancerliknande CUP.

Tabell 2. Behandling för patienter med CUP med god prognos [22]

Undergrupp	Föreslagen behandling
Högt differentierad neuroendokrin CUP	Somatostatinanaloger, streptozocin + 5-fu, sunitinib, everolimus
Peritoneal adenokarcinom hos kvinnor, särskilt serös papillär histologisk typ av seropapillärt adenokarcinom där primärtumören inte hittats i gnområdet, bröstet eller GI-kanalen [25, 26]. Rapporter finns också om tillståndet hos män [4], där cytostatikabehandling ger långtidsremission.	Optimal cytoreduktiv kirurgi och taxan-platinabaserad kombinationsbehandling
Isolerad axillmetastas av adenokarcinom	Axillär kirurgi, mastektomi, strålbehandling och postoperativ cytostatikabehandling och hormonell behandling [27] [28]
Skivepitelcancer i halskörtel	Behandlas som huvud-hals-CUP. Nack-dissektion och/eller strålbehandling +/- samtidig platinumbehandling
Lågt differentierad neuroendokrin CUP	Platinum + etoposid
CUP med kolorektal immunhistokemi (CK20+ CDX2+ CK7-)	Systemisk behandling enligt NVP Tjock- och ändtarmscancer
Singel- eller oligometastaserad sjukdom	PET-DT rekommenderas. Resektion och/eller strålbehandling +/- systemisk behandling. Ablativ behandling bör övervägas om patienten utifrån komorbiditet och allmäntillstånd bedöms ha nytta av ingreppet [30].
Män med skelettmetastas eller tydligt förhöjt PSA	Behandling enligt NVP Prostatacancer [29]



Singel- eller oligometastatisk sjukdom har bättre prognos av ablativ behandling, varför detta bör övervägas om patienten utifrån komorbiditet och allmäntillstånd bedöms ha nytta av ett sådant ingrepp [30].

Vidare finns ytterligare några undergrupper med god prognos, för vilka det finns behandlingsrekommendationer [4, 31]:

- **Lågt differentierad cancer med mediastinal och/eller paraaortal lymfkörtelmetastasering** bör behandlas som extragonadal germinalcellscancer med en platinabaserad cytostatikaregim [32]. Alla dessa är dock inte germinalcellscancer [29].
- **Odifferentierad malignitet som inte kan klassas immunhistokemiskt** kan eventuellt behandlas som lymfom.
- **Lymfkörtelmetastasering i ljumsken** bör behandlas med första linjens strategi. Se avsnitt [9.1 Kirurgi](#) vid CUP.

CUP utanför ovanstående kategorier innebär generellt sett dålig prognos. Det saknas vetenskapligt underlag för behandlingseffekt av antitumoral behandling vid performance status 3 och 4.

Multivariata analyser anger att negativa faktorer för överlevnad framför allt är dåligt allmäntillstånd, levermetastasering och höga nivåer av LD [31, 33].

Även hypoalbuminemi påverkar prognosen negativt [7]. Andra tillstånd med dålig prognos är metastaser i mediastinala lymfkörtlar eller skelett, icke-papillär malign ascites och multipla hjärnmetastaser [4]. Man bör i varje enskilt fall noggrant väga chansen till nytta mot de risker som cytostatikabehandling innebär. När riskerna överväger nyttan bör man avstå aktiv onkologisk behandling. Vården bör då i stället inriktas på symtomlindrande palliativ behandling för att optimera livskvaliteten.

Det vetenskapliga underlaget som ligger till grund för val av cytostatikabehandling vid CUP är begränsat. Det finns få fas 3-studier, och aktuella studier omfattar i regel ett litet antal patienter. Ofta har patienter med särskilt god prognos inkluderats.

Om ursprunget till sjukdomen inte går att påvisa bör en kombination av taxan och platina användas. Vårdprogramgruppen föreslår karboplatin-paklitaxel i första hand eftersom denna kombination är väl tolererad. Oftast ger cytostatikabehandling måttlig effekt [31, 34, 35].

[Kombinationen taxan–platina förbättrar sannolikt även resultaten](#) för patienter med CUP som inte ingår i undergrupperna med god prognos [4]. I en

randomiserad studie påvisades bättre överlevnad och bättre tolerans efter taxan–platinabaserad behandling än efter gemcitabin-vinorelbin [33].

Singelbehandling används sällan vid CUP eftersom svarsfrekvensen är mycket låg. Studier visar att behandling med fluorouracil, cisplatin, metotrexat eller doxorubicin som ensamt läkemedel uppvisar en svarsfrekvens på mindre än 20 % [31]. Tidiga kombinationsregimer med fluorouracil och/eller doxorubicin gav en svarsfrekvens på cirka 20 % med medianöverlevnad på ett drygt halvår. Det fanns dock inget samband mellan svarsfrekvens och medianöverlevnad. Andelen kompletta remissioner var låg [4, 34].

Andra linjens behandling har inte varit framgångsrik. Dåligt svar på cisplatin–taxan ansågs i en studie kunna bero på gastrointestinalt tumörursprung, och därför har oxaliplatin–kapecitabin provats, med svarsfrekvens på 13 % och mediantid till progression på bara 2 månader [37]. Kombinationen docetaxel–gemcitabin efter cisplatinbaserad första linjens behandling gav en svarsfrekvens på 28 % och en medianöverlevnad på 8 månader från insättandet [34].

Om möjligt bör patienter i gott allmäntillstånd erbjudas deltagande i en klinisk studie.

8.2 Målriktad behandling

Hos patienter med vävnadsspecifik CUP kan målriktad behandling vara aktuell i enlighet med gällande vårdprogram för den specifika diagnosen. Under de senaste åren har målriktade behandlingar mot tumörspecifika avvikelser som till exempel NTRK-hämmare vid NTRK-fusionsgen [38, 39] och BRAF-hämmare vid BRAF V600E-mutation blivit godkända [40, 41]. Dessa behandlingar avser solida tumörer oberoende av diagnos och kan därför erbjudas till patienter med äkta CUP i de fall de uppfyller kriterierna.

För utvalda patienter med äkta CUP kan immunterapi vara ett alternativ. MSI-H, dMMR, TMB-H eller högt PD-L1 har associerats med respons på immunterapi vid ett flertal cancerdiagnoser [42] [43]. Dessa analyser kan därför vara av värde för patienter med CUP som sviktar på kombinationskemoterapi. I en fas 2-studie med nivolumab vid CUP sågs tendenser till ökad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad, men detta var inte signifikant [44]. I en annan fas 2-studie med pembrolizumab, där man inkluderade 25 patienter med CUP som progredierat på tidigare systemisk behandling, såg man respons hos 20 % av patienterna [45].



8.3 Strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling bör övervägas vid regional- eller oligometastatisk CUP om kirurgi inte bedöms vara lämpligt.
- Strålbehandling bör ges mot metastaser i symtomlindrande syfte, och kan vara aktuellt för patienter som inte tål annan behandling.
- I vissa fall av oligometastatisk intra- och extrakraniell sjukdom kan precisionsstrålbehandling ge en god balans mellan påfrestningar, resursåtgång och den begränsade chansen till lindring eller bot.

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

Strålbehandling vid CUP ska användas enligt liknande principer som vid andra tumörformer, men det är svårare att besluta om dosval efter förmodad strålkänslighet.

8.3.1 Kurativ strålbehandling

Vid singel- eller oligometastatisk sjukdom kan precisionsstrålbehandling vara aktuellt, även i kurativt syfte som ett alternativ när kirurgi inte är möjligt.

Postoperativ strålbehandling bör erbjudas efter kurativt syftande kirurgi om kirurgins radikalitet inte kan garanteras. Detta kan t.ex. vara fallet vid lymfkörtelkirurgi där det inte är radikalt makro- eller mikroskopiskt. Strålbehandlingen bör då ges utifrån förmodat spridningsmönster lokoregionalt och med marginal täcka området för tveksam radikalitet. Vid kirurgi av hjärnmetastaser kan postoperativ strålbehandling erbjudas mot operationshålan om övrig tumörsjukdom bedöms vara under god kontroll eller om det var en solitär hjärnmetastas.

8.3.2 Palliativ strålbehandling

Palliativ strålbehandling vid CUP används som vid andra maligniteter.

I en internationell bedömning uppskattades att cirka 25 % av patienter med CUP per indikation behandlades med strålbehandling av skelett- eller lymfkörtelmetastaser, och 6 % för hjärnmetastaser.

8.3.2.1 Skelettmastaser

Strålbehandling vid skelettmastaser är en viktig palliativ åtgärd, liksom vid skelettmastaser av känd primärtumör. Det finns inga data som talar för att

använda något annat än engångsfraktionering med 8 Gy när indikationen är smärtlindring.

I olika studier har behovet av strålbehandling mot i första hand skelettmetastaser varierat mellan 53 % och 70 %. I en svensk genomgång hade dock endast 29 % fått strålbehandling. Palliativ strålbehandling bedöms därför vara underutnyttjat i Sverige.

8.3.3 Intrakraniella metastaser

Nyare prospektiva studier [46] visar att strålbehandling av hela hjärnan har begränsad nytta, och patienten har ofta kvarstående behov av steroider för symtomlindring.

Cirka 10 % av alla hjärnmetastaser kommer från CUP. De flesta hjärnmetastaser härstammar från andra cancerformer såsom lungcancer, bröstcancer, cancer i urinvägarna eller melanom.

Vid begränsad hjärnmetastaser kan kirurgi alternativt strålbehandling med stereotaktisk teknik (SRT) övervägas. Vid enbart hjärnmetastaser är kirurgi att föredra eftersom det även ger möjlighet till PAD.

Efterföljande helhjärnsbestrålning efter SRT eller kirurgi är omdiskuterat. Det förlänger inte överlevnaden men ger en minskad återfallsfrekvens. Det är dock tveksamt om det uppväger risken för kognitiva biverkningar [47, 48].

8.3.4 Medullakompression

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

Vid konventionell strålbehandling för medullakompression vid CUP fann man ingen skillnad mellan kort behandling (8 Gy x 1–4 Gy x 5) och lång behandling (3 Gy x 10–2 Gy x 20) eftersom medianöverlevnaden var kort, 4 månader. Den längre behandlingen tycks dock ge bättre lokal kontroll vid begränsad sjukdom hos patienter med långsam symptomutveckling som förmodas leva längre [49]. Vårdprogramgruppen rekommenderar därför flerfraktionsregimer i de senare fallen.



KAPITEL 9

Kirurgi vid CUP

9.1 Kirurgi

Rekommendationer

Kirurgi vid CUP kan göras i följande situationer:

- I syfte att få en patologisk diagnos om denna inte går att få utan invasivt ingrepp, till exempel vid peritoneal karcinos, vid misstänkta hjärnmetastaser eller vid lymfkörtelmetastaser där det är av vikt att patologiskt kunna analysera en hel lymfkörtel.
- Kurativ kirurgi:
 - Vid singel-/oligometatisk CUP där bedömningen är att man med kirurgi kan avlägsna all känd tumörsjukdom, till exempel vid lymfkörtelmetastasering i ljumske eller axill.
- Palliativ kirurgi:
 - Avlastande kirurgi vid till exempel ileus, hjärnmetastaser med uttalade trycksymtom, manifest eller hotande ryggmärgskompression. Ortopedisk kirurgi vid fraktur eller hotande fraktur.

Kirurgi är sällan indikerat vid metastaser av okänd primärtumör.

Det finns dock enskilda situationer där kurativ kirurgi bör övervägas. Det gäller främst vid regional metastasering där man bedömer att kirurgen har potential att bli radikal. I utvalda fall av lymfkörtelmetastasering såsom skivepitelcancer i axill eller ljumske ska radikal kirurgi eftersträvas. Kurativ metastaskirurgi kan leda till långtidsöverlevnad förutsatt att inga andra metastaser har kunnat identifieras vid en utökad utredning.

Vid icke radikal kirurgi bör postoperativ strålbehandling övervägas.

Palliativ kirurgi kan erbjudas i enskilda situationer. Vid hotande medullakompression bör ryggkirurgi övervägas i avlastande syfte för att rädda neurologisk funktion. Avlastande metastaskirurgi kan övervägas i enskilda fall om symtomen och lokaliseringen av metastasen lämpar sig för detta och resultatet bedöms kunna vara symtomlindrande och utan avsevärd risk för biverkningar och komplikationer.

KAPITEL 10

Omvårdnad och rehabilitering

10.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Varje patient bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. Detta bör dokumenteras i patientens journal.

Syftet med kontaktsjuksköterskans funktion är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SoU 2009:11).

En nationell uppdragsbeskrivning finns för uppdraget. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](https://www.cancercentrum.se/kontakt).

10.2 Min vårdplan

Alla personer som får en cancerdiagnos har rätt till en individuell vårdplan. Genom att arbeta med Min vårdplan kan vårdpersonalen se till att patienten får kvalitetssäkrad information och möjlighet till stöd genom hela vårdprocessen. De nationellt framtagna texterna innehåller information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård. Läs mer på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](https://www.cancercentrum.se/min-vardplan).

Min vårdplan för utredning av misstänkt cancer riktar sig till patienter där man i första hand vill bekräfta eller utesluta misstanke om en spridd (metastaserad) malign sjukdom, med cancer utan känd primärtumör (CUP) eller för patienter med allvarliga ospecifika symtom (AOS) som utreds enligt ett standardiserat vårdförlopp.

Min vårdplan finns digitalt via 1177.se. För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på [cancercentrum.se](https://www.cancercentrum.se).



Det rekommenderas att använda formulären ”Hälsoskattning” och ”Vad är viktigt för mig?” som underlag för dialog med patienten kring vad Min vårdplan ska innehålla. Läs mer på sidorna [Arbeta med Min vårdplan](#) och [Min vårdplan utredning av misstänkt cancer](#) (cancercentrum.se).

10.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående bör 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.

10.4 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera 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.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om patienten behöver insatser på särskild eller avancerad nivå ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal. Patienten bör erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 11

Egenvård

Rekommendationer

- Prioritera lustfyllda saker som ger energi. Spara energi till det du vill göra.
- Var fysiskt aktiv efter förmåga, och gör hellre kortare pass men dagligen i stället för mer sällan.
- Om du behöver vila, försök vila flera korta stunder i stället för en lång.

11.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) och [kunskapsstöd om levnadsvanor på 1177 för vårdpersonal](#).

11.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. För mer information, se cancercentrum.se.



KAPITEL 12

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

Den palliativa vården bör omfatta följande:

- Adekvata palliativa insatser oberoende av sjukdomsfas.
- Beaktande av fysiska, sociala, psykologiska och existentiella aspekter, kontakt med relevant medlem i teamet runt patienten.
- Optimering av livskvaliteten.
- Noggrann symtomanalys och god behandling av symtomen.
- Diagnostik och behandling av reversibla tillstånd.
- Säkerställande av att fördelarna av eventuell onkologisk behandling väger tyngre än nackdelarna.
- Respekt för patientens rätt att vara delaktig i alla beslut om eventuell behandling.
- Närståendestöd.
- En proaktiv behandlingsstrategi.
- Kontakt med palliativ medicinsk specialist vid komplexa behov.

12.1 Den palliativa vårdens syfte och genomförande

Den palliativmedicinska behandlingen syftar till att optimera patientens subjektiva livskvalitet under sjukdomstiden. Behandlingen kan genomföras självständigt eller parallellt med annan tumörinriktad behandling. Det är viktigt att den palliativa vården är integrerad med den övriga vården genom hela vårdförloppet och att både patienten och närstående har god tillgång till vården, exempelvis via en kontaktsjuksköterska.

Komplexiteten i patientens och de närståendes behov styr behovet av att teamen runt patienten kompletteras med specialiserad palliativmedicinsk eller annan medicinsk kompetens.

Centralt i den palliativmedicinska behandlingen är en noggrann symtomanalys som beaktar fysiska, psykiska, sociala och existentiella aspekter. Det är viktigt att man fortlöpande också bedömer, behandlar, utvärderar och dokumenterar specifika symtom.

Innan beslut om onkologisk behandling eller andra åtgärder bör man överväga om vinsterna överstiger insatserna för patienten, och också respektera patientens rätt att avstå behandling. Man bör ha en empatisk dialog med patienten och närstående för att hålla dem informerade om den medicinska planeringen, med fokus på möjligheter, risker och förväntad utveckling.

Vid försämring måste man utesluta reversibla orsaker bakom försämringen, och behandla utifrån detta. Misstänker man att den onkologiska behandlingen står bakom försämringen måste man ta ställning till att sätta ut behandlingen, annars finns risk för att patienten får sämre livskvalitet och i vissa fall även kortare överlevnad [50, 51].

Ytterligare information om palliativa insatser finns i [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).



KAPITEL 13

Uppföljning

13.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen för de patienter som behandlas med kurativ intention har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering.

13.2 Rekommendationer för uppföljning vid CUP

Efter avslutad behandling bör patienten följas på hemortssjukhuset hos läkare med kunskap om patienten och intresse av CUP. Kliniktillhörighet får avgöras på respektive sjukhus. Om sjukhuset har en onkologienhet bör denna i första hand följa patienten.

CUP-diagnosen innefattar patienter med vitt skilda prognoser och det finns inga tydliga utarbetade riktlinjer för hur dessa patienter ska följas.

Uppföljningen måste anpassas utifrån varje enskild individs risk för progression eller återfall.

Om patienten tillhör någon av de prognostiskt gynnsamma grupperna och det finns behandlingar att tillgå i andra linjen eller senare, kan det vara rimligt att följa patienten med DT torax-buk var tredje månad under det första året och därefter överväga att glesa ut kontrollerna till var fjärde till var sjätte månad.

Under uppföljningen kan kliniska eller radiologiska fynd uppkomma som avslöjar primärtumören. Då kan organspecifika undersökningar bli aktuellt och patienten kan hänvisas till relevant klinik.

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

KAPITEL 14

Nivåstrukturering

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



KAPITEL 15

Uppföljning av cancervården

15.1 Uppföljning av utredning och palliativ vård

Det finns inget nationellt kvalitetsregister för cancer utan känd primärtumör (CUP).

Utredningsfasen kan följas genom inrapporterad [statistik](#) om standardiserade vårdförlopp (SVF). Där följs väntetider, antalet patienter som har utretts inom SVF CUP och patienternas upplevelser av utredningen.

Det palliativa vårdinnehållet under den sista veckan i livet bör registreras i [Svenska palliativregistret](#) inom en vecka efter dödsfallet, oberoende av vilken enhet som vårdar patienten (till exempel hemsjukvård, särskilt boende, sjukhusavdelning eller hospice). I och med detta finns data på åtta av nio kvalitetsindikatorer för palliativ vård som rekommenderas i [Socialstyrelsens kunskapsstöd för palliativ vård](#).

15.2 Cancerregistret

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

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadiet till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancerregistret.påcancercentrum.se).

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram finns inget kvalitetsregister.

För dessa behöver en separat A-anmälan upprättas [elektroniskt via CanINCA](#) eller via [blankett](#).

Remissversion



KAPITEL 16

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas Stockholm: Socialstyrelsen; 2019 [cited 2025-02-19]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/>.
2. Pavlidis N, Rassy E, Smith-Gagen J. Cancer of unknown primary: Incidence rates, risk factors and survival among adolescents and young adults. *Int J Cancer*. 2020;146(6):1490-8.
3. Randén M, Rutqvist LE, Johansson H. Cancer patients without a known primary: incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. *Acta Oncol*. 2009;48(6):915-20.
4. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):1990-2005.
5. Tao L, Yu H, Dong Y, Tian G, Ren Z, Li D. Metastases with definitive pathological diagnosis but no detectable primary tumor: A surveillance epidemiology and end results-based study. *Cancer Med*. 2019;8(13):5872-80.
6. 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. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4679-83.
7. Randén M, Helde-Frankling M, Runesdotter S, Gunvén P. Unfavorable cancers of unknown primaries: presentation and prognostic factors. A population-based 8-year experience. *Med Oncol*. 2013;30(4):706.
8. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(1):26-9.
9. van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol*. 2003;14(2):191-6.
10. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol*. 1993;20(3):238-43.
11. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. *Cancer Res*. 1989;49(15):4311-5.
12. Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, Krämer A, Boeing H, Wirfält E, et al. Risk factors for cancers of unknown primary site: Results from the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2475-81.
13. Horlings HM, van Laar RK, Kerst JM, Helgason HH, Wesseling J, van der Hoeven JJ, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4435-41.

14. Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS. The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007;34(1):30-8.
15. Foulds L. The natural history of cancer. *J Chronic Dis.* 1958;8(1):2-37.
16. Naresh KN. Do metastatic tumours from an unknown primary reflect angiogenic incompetence of the tumour at the primary site?--a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2002;59(3):357-60.
17. Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell.* 2008;13(1):58-68.
18. Hemminki K, Försti A, Sundquist K, Li X. Cancer of unknown primary is associated with diabetes. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(3):246-51.
19. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):435-40.
20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
21. Willemse JRJ, Lambregts DMJ, Balduzzi S, Schats W, Snaebjornsson P, Marchetti S, et al. Identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary (CUP) using [(18)F]FDG PET/CT: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;52(1):225-36.
22. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi64-8.
23. 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. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4442-8.
24. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):596-9.
25. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer.* 1986;58(6):1371-3.
26. 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.
27. Ellerböck 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.
28. Jackson B, Scott-Conner C, Moulder J. Axillary metastasis from occult breast carcinoma: diagnosis and management. *Am Surg.* 1995;61(5):431-4.
29. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: midway between poor and favourable prognosis? *Cancer Treat Rev.* 2011;37(2):120-6.
30. Pouyiourou M, Wohlfromm T, Kraft B, Hielscher T, Stichel D, von Deimling A, et al. Local ablative treatment with surgery and/or

- radiotherapy in single-site and oligometastatic carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer*. 2021;157:179-89.
31. Culine FAGaSp. Chemotherapy for Patients with Metastatic Carcinoma of Unknown Primary Site,. Carcinoma of Unknown Primary Site. 1st Edition ed. London: Taylor & Francis Group; 2006. p. 12.
 32. van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, Rodenburg CJ, Stoter G. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? *Ann Oncol*. 1990;1(2):119-22.
 33. 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. *Br J Cancer*. 2009;100(1):44-9.
 34. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol*. 2007;46(5):592-601.
 35. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):570-9.
 36. Carlson H, Lenzi R, Raber MN, Varadhachary GR. A phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin in combination with gemcitabine in carcinoma of unknown primary. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(2):226-31.
 37. Møller 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 Oncol*. 2010;49(4):431-5.
 38. Ardini E, Siena S. Entrectinib approval by EMA reinforces options for ROS1 and tumour agnostic NTRK targeted cancer therapies. *ESMO Open*. 2020;5(5):e000867.
 39. Farago AF, Demetri GD. Larotrectinib, a selective tropomyosin receptor kinase inhibitor for adult and pediatric tropomyosin receptor kinase fusion cancers. *Future Oncol*. 2020;16(9):417-25.
 40. Adashek JJ, Menta AK, Reddy NK, Desai AP, Roszik J, Subbiah V. Tissue-Agnostic Activity of BRAF plus MEK Inhibitor in BRAF V600-Mutant Tumors. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(6):871-8.
 41. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261-73.
 42. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-8.
 43. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottagegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.

44. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022;33(2):216-26.
45. Raghav KP, Stephen B, Karp DD, Piha-Paul SA, Hong DS, Jain D, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced cancer of unknown primary (CUP): a phase 2 non-randomized clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(5).
46. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-47.
47. Brown PD, Asher AL, Farace E. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1305-9.
48. 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.
49. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):532-7.
50. 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. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
51. 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. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1438-45.



KAPITEL 17

Vårdprogramgruppen

17.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

17.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

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

Sofia Ekdahl, specialist i internmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

David Hallqvist, överläkare Palliativa enheten, Kirurgkliniken, Östersunds sjukhus

Annika Hilding, specialsjuksköterska, Diagnostiskt centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Marie Lagerfelt, sjuksköterska, Enheten för samordnad cancerutredning, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Sara Sjöström, onkolog, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, RCC Norr

Gunnar Lengstrand, onkolog, Uddevalla sjukhus

Göran Elmberger, med.dr, patolog, Universitetssjukhuset Umeå

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

Inga Svensson, lung- och internmedicinare, Centralsjukhuset i Kristianstad

Eva Darai-Ramqvist, med.dr, patolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

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 Sydöst.

17.4 Vårdprogrammets förankring

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

I remissrundan har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammet:

<Lista>

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



BILAGA 1

KVAST CUP – cancer utan känd primärtumör

Text baserat på KVAST CUP dokument

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

Inledning

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

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

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

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

I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

II. Anamnestisk remissinformation

Goda remissuppgifter är väsentliga för patologens arbete. Remissen ska innehålla:

- tidigare sjukdomshistoria
- eventuella riskfaktorer (t.ex. hereditet)
- aktuella symtom
- tumörens lokalisation och distribution
- relevanta labbdata (tumörmarkörer)
- radiologiska fynd
- kliniskt misstänkta ursprungslokaler
- specifika kliniska frågeställningar och angivande av ambitionsnivå:
 - enbart bekräfta malignitet
 - immunhistokemisk primärtumörsökning
 - önskemål om extensiv molekyllär primaritetsanalys och prediktiv testning.

Remissen ska märkas som CUP-fall.

III. Utskärningsanvisningar

Det insända materialet vid CUP-frågeställning är oftast nålbiopsi. Mer sällan skickas resektat eller hela organ (till exempel lymfkörtel) in till laboratoriet.



I sådana fall ska utskärningen följa anvisningar i motsvarande KVAST-dokument.

IV. Analyser

Primärtumörens lokalisation förblir okänd i 20–50 % av fallen, trots den extensiva kliniska och radiologiska utredning som CUP-patienterna oftast blir föremål för. Om primärtumören kan identifieras och patienten erbjuds en sedvanlig organbaserad antitumoral behandling får patienten bättre 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, heterogenicitet och tumörer med avvikande fenotyp. Med modern molekylärpatologisk analys kan man ytterligare öka andelen fall där primärtumören kan bestämmas. Vidare kan immunhistokemi, men särskilt molekylärpatologi, identifiera prognostiska och prediktiva faktorer i många av fallen. I de fall där primärtumörens lokalisation inte har kunnat fastställas och patienten avlider bör klinisk obduktion eftersträvas, även om man inte ens då alltid kan fastställa primärtumörens utgångspunkt med hundra procentig säkerhet.

V. Information i remissens svarsdelen

Svaret innehåller alltid provtyp och provets representativitet för biopserade organ och tumörvävnad, utförda analyser och dess resultat, tolkning av dessa resultat och differentialdiagnostiskt övervägande av mest sannolik primärlokalisation, eller kategorisering som vävnadspecifik CUP.

VI. Rekommendationer för utformning av svarstext

Patologens utlåtande ska beskriva morfologiska och immunhistokemiska fynd och deras tolkning gällande sannolika primärtumörlokalisationer. Sammanvägning av kliniska, radiologiska, morfologiska, immunhistokemiska och molekylärgenetiska fynd väntas ge det bästa resultatet. Specifika kliniska frågeställningar och angiven klinisk ambitionsnivå påverkar utformningen av svarstext. Om enbart bekräftande diagnos av malignitet önskas, kan en kort beskrivning av den histologiska bilden vara tillräcklig, följd av ett klart formulerat PAD. Önskar kliniken en mer specifik immunhistokemisk primärtumörsökning bör beskrivningen vara detaljerad och innehålla tolkning

av utförda immunhistokemiska analysresultat samt mest sannolika primärlokaler.

Svarstexten kan även innehålla resultat av prediktiv testning om en sådan har utförts. Tumörvävnad kan testas för mikrosatelit instabilitet MSS och tumör mutationsanalys (TMB, tumor mutation burden), uttryck av östrogenreceptorer, HER2, KRAS, BRAF, EGFR osv. Utformningen av svar i dessa fall ska följa rekommendationerna från motsvarande KFAST-dokument.

Extensiv molekyllär analys kan beställas inte bara för primaritetsbestämning utan även för att identifiera eventuella behandlingsstyrande eller prognostiska markörer. Svarstexten ska i sådana fall innehålla de exakta molekyllära förändringarna, gärna med bifogat originalutlåtande från utförande laboratorium.

I vissa fall kan även PDL1-uttryck undersökas med immunhistokemi, vilket kan ge värdefull information för eventuell immunterapi (3).

VII. Administrativt

Tabell 1. SNOMED-koder

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

VIII. Klassificering av tumören

Histopatologisk och cytopatologisk diagnostik av CUP

Allmänt

Histologisk och immunhistologisk undersökning av mellannåls- och/eller grovnålsbiopsier, endoskopiska eller kirurgiska biopsier har fördelar gentemot cytologisk undersökning av finnålsaspirat, men moderna cytologiska metoder (cellblock och immuncytologi) kan också ge goda resultat. Risken för tumörspridning är liten vid finnålsbiopsi men ökar vid större nåldiameter, flera stick och visceral tumör nära bukhinnan (4, 5). Vid provtagningen eftersträvas atraumatisk teknik och koagulationsaspekter beaktas. Patologlaboratorierna ska



använda kvalitetssäkrade metoder, knutna till automatisering och deltagande i extern kvalitetssäkring.

Användning av immunmarkörer bör begränsas till ett antal väl beprövade sådana med känd sensitivitet och specificitet. Med ökat antal använda markörer minskar sannolikheten att de kombinerade resultaten ger diagnos. I dagens läge ger ingen markör och ingen kombination av markörer helt säkra resultat, men vissa markörer är mer specifika och bör vägleda i utredning och behandling.

Tolkning av immunresultat och deras betydelse för sannolikheten av primärlokaliseringen kräver speciell kompetens. Många studier i ämnet är svåra att jämföra med varandra. Vid bedömningen vägs epidemiologi, ålder och kön, sjukhistoria och riskfaktorer, kliniska och radiologiska fynd, vanligaste ursprung av metastaser i biopserade organ samt den fenotyp som kan förväntas i organets egna tumörer, specificitet och sensitivitet för använda markörer, intensitet och cellulär lokalisering av infärgningen och andelen färgade tumörceller.

Tolkningen av immunhistokemin kan variera mellan olika markörer. Dock anses stark positivitet i $> 50\%$ av tumörcellerna regelbundet vara positivt utfall, och 10% är vanligast som nedre gränsvärde för positivitet. Morfologisk och immunmorfologisk primärtumörsökning bör grundas på ett systematiskt närmande, exempelvis enligt följande algoritm modifierad efter Oien (6) och reviderad efter Liu och Lin (7).

1. Påvisa malignitet i biopsin – hög diagnostisk säkerhet

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

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

Morfologi kan användas för att upptäcka t.ex. keratinisering eller körtelformationer eller melanin i tumörceller, som avslöjar tumörens klassstillhörighet. Flera tumörmarkörer kan stödja och bekräfta bedömningen. Markörer med brett spektrum skall användas, se nedan. Lymfom, sarkom och melanom utreds och behandlas enligt motsvarande vårdprogram, och det finns i dag inga morfologiska metoder för att säkert spåra dessa tumörformers primärlokalisering (8, 9).

Epiteliala markörer: Flertalet CUP är epiteliala tumörer, carcinom.

Bredspektrum cytokeratinblandningar, så kallade pan-cytokeratinmarkörer, (en cocktail av både typ I, acidic, low molecular weight och typ II, basiska, high

molecular weight cytokeratiner), till exempel AE1/3 eller MNF116, reagerar diffust och starkt med de allra flesta carcinom i nära 100 % av fallen.

Melanommarkörer: Sox-10 nukleär positivitet identifierar de flesta metastatiska maligna melanom med nära 100% sensitivitet och specificitet, men förekommer också i hudadnextumörer. S-100 har 97 % sensitivitet för melanom och 75-87 % specificitet (färgar också nervtumörer, fettceller, bröst och spottkörteltumörer, Langerhans-cells histiocytos, med flera). Melan-A har 75-92 % sensitivitet, 95 % specificitet för melanom (färgar också bl.a. vissa sarkom, granulocellstumörer och binjurecancer). HMB45 har 75-90 % sensitivitet, 95 % specificitet för melanom, reagerar inte med lymfom och carcinom. Tyrosinas är ny markör med hög specificitet, 97-100 %. Mart-1 (melanom associerad antigen som känns igen av T celler) är en nyare markör med hög specificitet. Kombination av dessa markörer verifierar de allra flesta melanom, men sarcomatoida melanom kan vara negativa. Ytterst sällan uttrycker melanom cytokeratin och även endokrina markörer. Markörer för melanom uttrycks också av vissa icke melanocytära tumörer (10, 11). Till exempel klarcellig sarkom som är också positiv för melanommarkörer men har en diagnostisk mutation i EWSR1.

Lymfoida markörer: LCA är en lymfoid markör med brett spektrum och hög sensitivitet och specificitet (särskilt om den kombineras med B- och T-cells-markörer, som CD20 och CD3), som reagerar med de flesta låg- och höggradiga non-Hodgkins lymfom men inte med carcinom, sarkom och melanom. Anaplastiskt storcelligt lymfom är dock negativt för LCA (färgas med ALK1 och CD30) liksom granulocytiskt sarkom (positivt för CD15, CD43, CD68, myeloperoxidas). Hodgkins lymfom har ofta typisk morfologi och immunprofil.

Sarkom: Sarkomens primärtumörer blir oftast uppenbara innan de spritt sig, och metastaser av sarkom i ett CUP-scenariot är ytterst sällsynta. Vanligare är en sarkomliknande metastas sarcomatöid carcinom eller melanom. Metastatiskt sarkom är sällan positivt för pan-cytokeratin, i så fall fokalt och enbart i sin epiteloïda komponent. Epitelioïd sarkom är cytokeratin-positiv, men kan diagnostiseras pga. INI-1 negativitet (12). Rhabdomyosarcom är ofta cytokeratin-positiv, uttrycker dock muskelmarkörer (till exempel desmin). Gastrointestinal stromal tumör (GIST) uttrycker cKIT (CD117) och DOG1, men cKIT kan uttryckas av flera sarkom, carcinom, germinalcellstumörer, merkelcellscancer, thymomas och en del andra tumörer. Metastatisk GIST är oftast DOG1-positiv. Notera att GIST sällan metastaserar utanför bukhåla/lever, men andra lokaler finns beskrivna. Leiomyosarkom kan också visa uttryck av cytokeratin. S-100 är positiv i vissa sarkom. Vimentin, som ofta används som mesenchymal markör, uttrycks av de flesta melanom och ofta även



av carcinom. En tumör som är negativ för LCA, pan-cytokeratin och melanommarkörer men är positiv för vimentin är dock med stor sannolikhet ett sarkom.

Mesoteliom markörer: Calretinin ger oftast positivitet i mesoteliommen r mesotelmärkörer bör användas: WT1, D2-40, osv. Observera att mesotelet är positivt för cytokeratinblandningar, framför allt CK5/6. Förlust av nukleär BAP1 talar starkt för mesoteliom men kan vara negativ i andra maligniteter också (Intrahepatic Cholangiocarcinom, duktal bröstcancer, småcellig lungcancer) (13).

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

De flesta metastatiska germinalcellstumörer hittas hos män med ursprungstumör i testis. Cirka 40 % av primära testistumörer är seminom, 20 % är embryonal cancer, resten är ofta blandtumörer. Tumörerna är ofta möjliga att bota, vilket gör att diagnostisering är 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 påvisas i seminom och embryonalt carcinom med nära 100 % sensitivitet och specificitet. SALL4 och LIN28 är utmärkta nyare bredspektrum markörer för germinalcellstumörer. Icke seminomatösa tumörer är positiva för pan-cytokeratin. Alla germinalcellstumörer med undantag av vissa yolk sac-tumörer är positiva för PLAP. Yolk sac-tumörer är i stället positiva för AFP, tumörernas koriocarcinomatösa komponent med HCG. CD30 överuttrycks i embryonal cancer, men också i vissa lymfom.

Skivepitelcancer: Cytokeratin, p40 och p63 är inga högspecifika skivepitelmärkörer trots att de uttrycks i 80–90 % av skivepitelcancer. CK5/6 uttrycks också ofta i mesoteliom (90 %). Metaplastisk och basal-like bröstcarcinom uttrycker CK5/6, CK14 och p63 vilka kan också uttryckas i 20–60 % av spottkörteltumörer, urotelcellscancer, cancer med origo i ovarium och

pankreas. Lungadenocarcinom kan uttrycka p63, men sällan CK5/6. p63 och p40 identifierar skivepitelcancer i lunga med hög sensitivitet, dock är p40 betydligt mer specifik i detta avseende (66 % respektive 100 %).

Skivepitelcarcinom är oftast negativa för adenocarcinommarkörer.

Det finns inga pålitliga markörer för att primärlokalisera skivepitelcarcinom. Möjlighet till primär cervixcancer finns dock om HPV-infektion eller p16-uttryck kan påvisas i tumörcellerna. Likaså uttrycker ofta metastaser av orofaryngeal skivepitelcancer p16 och är HPV-positiva. Påvisande av Epstein-Barr-virus (EBV) kan också bidra till primärtumörsökning vid skivepitelcancer i huvud-hals-regionen (14, 15, 16, 17).

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

Urotelcellscancer är vanligen CK7+/CK20+ och uttrycker GATA3 i mer än 80 % av fallen. Uroplakin II uttrycks av de flesta urotelcellscancrar (och är mer sensitiv och mer specifik än uroplakin III) (18).

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



4. Adenocarcinom – varierande diagnostisk träffsäkerhet

De flesta CUP är lumenbildande adenocarcinom och uttrycker ”glandulära” cytokeratiner, CK 8, 18, 19 och 7, till skillnad från skivepitelcancer. Vissa adenocarcinom har typisk morfologi i rutinfärgning så att erfarna patologer kan föreslå primaritet utan stöd av immunmarkörer. Immunfenotypning ökar träffsäkerheten och bör börja med en kombination av CK20 och CK7 kompletterat med ”organspecifika” markörer (Tabell 2).

CK7-/20- adenocarcinom

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

Njuncancer (RCC): Mer än 90 % av klarcelliga njurcancer är CK7-/CK20-, men uttrycker bredspektrum – cytokeratiner och vimentin. PAX8, RCC-markör och CD10 identifierar klarcellig njurcancer men med varierande specificitet, framför allt i lågt differentierade tumörer. För övriga typer av njurcancer, se relaterat KFAST-dokument.

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

Prostatacancer är i de allra flesta fall CK7-/CK20-. Primär prostatacancer uttrycker PSA i 95-100% av fallen, och PSA är högspecifikt (upp till 99 %) men i sällsynta fall uttrycks även av bröst-, spottkörtel- och hudadnextumörer. Lågt differentierad prostatacancer kan förlora sin PSA-positivitet. I dessa fall kan NKX3 homeobox-1, PAP eller p501s användas.

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

CK7+/20- adenocarcinom

Lungadenocarcinom är oftast CK7+/CK20-. TTF-1 är en sensitiv och specifik markör som uttrycks i 70-90 % av icke-mucinöst lungadenocarcinom, 90 % av småcelliga cancrar och i 40-50 % av storcelliga lungcancrar, men sällan (i mindre än 10%) av skivepitelcancer. TTF-1 uttrycks i mer än 80 % av thyreoideatumörer, och förekommer fokalt i ett fåtal extrapulmonella adenocarcinom; fokal infärgning i gallgångscancer, endometrieacancer, ovarialcancer, ventrikel-, kolon-, bröst-, cervix-, pancreas-, urotel- och hepatocellulär cancer har rapporterats. TTF-1 uttrycks i 30-50% av adenoidcystisk spottkörtelcancer. Napsin A är en markör som uttrycks i adenocarcinom i lunga med relativt hög sensitivitet och specificitet. Den är negativ i mesoteliom och brösttumörer, men färgar en tredjedel av RCC och gastrointestinala tumörer och klarcelliga gynekologiska carcinom, ffa ovariala carcinom. Lepidiskt adenocarcinom är ofta CK7+/CK20+ och TTF-1+. Vissa mucinösa/colloid adenocarcinom och enterisk-typ lungcancrar är ofta CK7+/CK20+, cdx-2+, Napsin A- och TTF-1- (19). Den så kallade ”SMARCA4-deficient cancer” har atypisk immunfenotyp och uttrycker HepPar-1 men inte TTF-1 (20).

Bröstcancer är oftast CK7+/CK20-. Cirka 80 % av dem är ER-positiva. Gynekologiska adenocarcinom (ovarium, corpus) är ofta ER-positiva, men uttrycker också Ca125 och WT1. En liten andel adenocarcinom utanför bröst- och gynsfären är också ER-positiva (lunga, kolon, prostata, ventrikel). GCDFP (gross cystic disease fluid protein) uttrycks av 54–75 % av bröstcancer, inte sällan fokalt, med specificitet över 90 %, men påvisas också i en del spottkörteltumörer, hudadnextumörer, prostata- och lungtumörer. Mammoglobin färgar in mindre än hälften av bröstcancerarna och hittas också i ER-negativa tumörer. Spottkörteltumörer och corpuscancer kan dock också uttrycka mammoglobin. GATA3 är nyare markör som initialt har rapporterats färga in >90 av bröstcancrar, men senare studier tyder på en något lägre sensitivitet; GATA3 färgar en hög andel uroteliala tumörer, tumörer i parathyroidea, cervix och spottkörtlar och förekommer också sällsynt i andra carcinom. GATA3 uttrycks av de flesta hudtumörer (såväl basaliom som skivepitelcancer och hudadnextumörer) (21, 22).

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



mer sällan thyreoglobulin och TTF-1, men uttrycker PAX8 i cirka 70 % av fallen.

Gynekologisk cancer

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

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

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

CK7-/20+ tumörer

Kolorektalcancer är CK7-/CK20+ i cirka 90 % av fallen. SATB2 (special AT-rich sequencebinding protein 2) är mycket specifik och sensitiv markör för kolo-rektala tumörer, i kombination med CK20 identifieras > 95 % av dessa tumörer. En lika bra markör för kolo-rektala tumörer är cadherin 17 (CDH17) som uttrycks i tumörer från hela gastrointestinalkanalen, medan SATB2 är mer kolon-specifik (23). Kolo-rektal cancer har stark diffus positivitet för CDX2 i mer än 90 %. Lika stark diffus CDX2-infärgning ses i 64 % av mucinösa ovariala tumörer, i 20–30 % av gastro-esofageala adenocarcinom och i sällsynta adenocarcinom i urinblåsa. Ytterst sällan finns CDX2-positivitet i icke-gastrointestinala tumörer, men uttrycks av intestinalt differentierade tumörer med origo i främst lunga och ovarium.

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

CK7+/20+ tumörer

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

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

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

5. Specialfall – varierande diagnostisk träffsäkerhet

Morfologiska egenskaper hos tumörer kan möjliggöra användning av mer riktade immunhistokemiska algoritmer. Ett exempel är signetringcellscancer, som har sitt ursprung i bröst, ventrikel och kolon-rectum, och sällan i andra organ. ER-positivitet och CK20-negativitet talar för ursprung i bröst, ER-/CK20+ fenotyp för gastrointestinalt ursprung. Vid metastaser i pleura, peritoneum och perikard ska möjligheten av mesoteliom alltid beaktas. Lämpliga mesotelmarkörer är calretinin, CK5/6, mesothelin, WT1 och D2-40 och lämpliga epiteliala markörer, som vid mesoteliom utfaller negativt, är BERP4, CEA, MOC31 med flera.

6. Bestämning av prediktiva markörer – hög diagnostik träffsäkerhet

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

Mera detaljer finns i referenser 6, 7 och 9. En hel volym av Archives of Pathology & Laboratory Medicine var dedikerad till CUP:s immunohistokemi 2015 (8).

Tabell 2. Urval av användbara antikroppar vid mest vanliga primärtumörlokalisationer vid CUP. Modifierad efter Stigliano et al (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+ , NKX3-1
Lever, hepatocellulär cancer	CK20-, CK7-, ARG1+ , Hepatocytantigen+, CD10/pCEA+ (kanalikulärt)
Lever, cholangio-carcinom	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 adeno-carcinoma	CK20-, CK7+, GATA3+ , AR+ , GCDFP-15+
Thyroidea, medullär cancer	CK20-, CK7+, TTF1+ , PAX8+/-, Thyreoglobulin +/-, Calcitonin+
Endocervical adenocarcinoma	CK20-, CK7+, ER-, PAX8+/-, p16+ , HPV+ , Vimentin-
Endometrioid cancer	CK20-, CK7+, ER+, p16-, HPV-, Vimentin+ , PAX8+
Ovarium, serös	CK20-, CK7+, ER+, PAX8+, WT1+
Ovarium, clear cell	CK20-, CK7+, pVHL+

Ovarium, 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

Patologisk och molekylär diagnostik vid CUP

Molekylärpatologisk karakterisering vid CUP

Molekylärpatologisk karaktärisering 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- Next generation 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 terapierespons
 - a. Rebiopsi vid progress, recidiv eller metastas
 - b. Liquid biopsy; CTC (Circulating Tumor Cells)

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

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



Tissue of Origin vid CUP som utgångspunkt för terapi

Traditionellt har patologins roll i sökandet efter primärtumör varit att lämna förslag på sannolik primärlokalisering så att en riktad radiologisk eller klinisk undersökning, helst med biopsiverifikation, entydigt kan fastställa tumörens primära utgångspunkt.

Enskilda mutationer, mutationsmönster eller genetiska förändringar på kromosomnivå (kopietalsförändringar eller strukturella förändringar) varierar mellan tumörformer och kan ge stark evidens för tumörursprung. I vissa fall, trots att många mutationer förekommer återkommande i olika cancerformer, kan dessa ha ett begränsat värde för att klassificera tumörer, men de kan ha ett starkt negativt prediktivt värde genom att avfärda misstänkta differentialdiagnoser.

Inom en snar framtid kommer sannolikt omfattande genetisk och epigenetisk karaktärisering tillsammans med RNA-expressionsdata med relativ säkerhet kunna specificera ursprung för många cancrar med okänd primärtumör. Därtill har bred genomisk profilering möjlighet att identifiera behandlingsprediktiva markörer för systemisk onkologisk behandling och inklusion i kliniska prövningar. *Referenser: (PMID 33057591; 23032625; 33309276; 36287571.)*

Dessa molekylära analyser genererar stora datamängder där specifik tolkning är nödvändig och kräver kontinuerlig uppdatering med hjälp av jämförelser med data från publikationer av kohorter och öppna datakällor med tiotusentals sekvenserade cancerprover (t.ex. cBioPortal.org som förvaltas av Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA) (24, 25, 26).

Användning av genomisk profilering av CUP-tumörer kan ligga till grund för modern behandling (27).

Tabell 3. Exempel på några genetiska mutationer som kan vara till hjälp i möjlig primaritetsbestämning i solida tumörer(ej lymfom). Modifierat efter ESMO <https://doi.org/10.1200/OA-24-00041>

Tumör	Genetisk mutation	Patologisk diagnos
Icke-småcellig lungcancer	ALK och ROS1 fusioner	
Intrahepatic cholangiocarcinom	FGFR2 fusioner	
Spottköretlancrar	ETV6-NTRK3 MYB och MYBL2 fusioner EWSR1-ATF1 MALM2 fusioner PLAG1 fusioner PRKD1 mutationer	Sekretorisk carcinom Adenoid-cystisk cancer Hyaliniserande klarcellig cancer Mucoepidermoid cancer Pleomorf adenom/ex PA-carcinom Polymorphous adenocarcinom
NUT carcinom	NUTM1 fusions	
Prostatacancer	TMPRSS2-ERG	
Sarkom och andra mesenchymala tumörer	EWSR1-ERG EWSR1-WT1 ETV6-NTRK3 EWSR1-POU5F1 TFE3 fusions NAB2-STAT6 NR4A3 fusions SMARCB1 alterations, BCOR alterations SS18(SYT) fusions COL1A1-PDGFB KIT mutations FUS-CREB3L2/CREB3L1 DDIT3 fusions HEY1-NCOA2	Ewing sarcoma Desmoplastic small round-cell tumour Infantile fibrosarcoma Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma Alveolar soft part sarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, pcoma Solitary fibrous tumour Malignant rhabdoid tumor Epithelioid sarcoma Synovial sarcoma Dermatofibrosarcoma protuberans GIST Low grade fibromyoid sarcoma/sclerosing epithelioid fibrosarcoma Myxoid liposarcoma Mesenchymal chondrosarcoma
RCC	TFE3 fusions TFEB fusions VHL alterations	Translocation-associated RCC Clear-cell carcinoma
Bröst	ETV3 fusions	Secretory carcinoma



Referenser

1. [Nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp](#)
2. Kolling S et al. "Metastatic cancer of unknown primary or primary metastatic cancer"? Front Oncol 2020, 9:1546.
3. ESMO Cancer of unknown primary....A. Krämer, vol 34, issue3, 2023
4. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. Radiology, 1991;178:253-8
5. 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
6. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Semin Oncol 2009;36:8-37
7. Lin F, Liu H: Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm / tumor of uncertain origin. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1583-610
8. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, volume January 2015
9. Conner JR et al. Metastatic Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostic Approach Using Immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22:14967
10. Chen N, et al. Cytokeratin expression in malignant melanoma: potential application of in-situ hybridization analysis of mRNA. Melanoma Research 2009;19(2):87-93.
11. Vrotsos E, Alexis J. Can SOX-10 or KBA.62 Replace S100 Protein in Immunohistochemical Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma? Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology 2016;24(1):26-29.
12. Mularz K et al. Specificity and sensitivity of INI-1 labelling in epithelioid sarcoma. Pol J Pathol 2012;3:179-83
13. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27:1031-51
14. Carlander ALF, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. Eur J Cancer 2017;70:75-82.
15. Spence T, et al. HPV associated head and neck cancer. Cancers (Basel). 2016 Aug; 8(8): 75. doi:10.3390/cancers8080075
16. Cao D, et al. Expression of p16 in benign and malignant cystisk squamous lesions of the neck. Hum Pathol 2010;41:535-9.
17. LeeWY, et al. Epstein Barr Virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site. Head and Neck Journal for the Sciences and Specialities of the Head and Neck 22 (2000).

18. Smith SC et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology*. 2014;65(1):132-8.
29. Dacic S: Pros: the present classification of mucinous adenocarcinomas of the lung. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(2):230–3.
19. Agaimy A et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1neg/CK7pos/HepPar-1pos immunophenotype. *Virchows Arch*. 2017;471(5):599-609.
20. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38:758-63
21. 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
22. Magnusson et al. SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011;25:937-48
23. Cerami et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discovery*. May 2012 2; 401. PubMed.
24. Gao et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal*. 6, pl1 (2013). PubMed.
25. de Bruijn et al. Analysis and Visualization of Longitudinal Genomic and Clinical Data from the AACR Project GENIE Biopharma Collaborative in cBioPortal. *Cancer Res* (2023). PubMed.
26. <https://doi.org/10.1200/OA-24-00041>