

Åke Berglund, med dr, överläkare, onkologkliniken ake.berglund@onkologi.uu.se

Peter Nygren, professor, överläkare, onkologkliniken

Hans Hagberg, docent, överläkare, onkologkliniken

Lars Pählman, professor, överläkare, kirurgkliniken

Anders Sundin, professor, överläkare, röntgenkliniken

Christer Sundström, professor, överläkare, patologkliniken; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Begränsa utredningen vid cancer utan känd primärtumör

■ Ett stort antal cancerpatienter debuterar med metastasering, och trots omfattande utredning förblir åtskilliga tumörers primärursprung aldrig kända [1]. Terminologin har under åren varierat för okänd primärtumör, men internationellt har uttrycket CUP (carcinoma of unknown primary) blivit vedertaget [2]. CUP definieras således som metastatisk cancer där primärtumörens ursprung inte går att fastställa trots standardiserad utredning.

CUP är en mycket heterogen grupp av cancersjukdomar som ofta är frustrerande för såväl läkare som patient och som inte sällan leder till ett föga fruktbart, långdraget och dyrbart letande efter en primärtumör.

I litteraturen är CUP relativt väl beskrivet, men evidensgraden för olika åtgärder är ofta låg, och antalet robusta prospektiva, randomiserade studier är litet. »State-of-the-art« avseende CUP jämfört med flertalet andra vanliga cancerdiagnoser baseras betydligt oftare på empiri, analogiresonemang och slutsatser från fas II-studier.

Denna artikel syftar till att förmedla en översikt över de kliniskt viktigaste aspekterna av CUP, med betoning på diagnostik och behandling.

CUP – en av de vanligare cancersjukdomarna

CUP är ingen raritet utan tvärtom ett ganska vanligt tillstånd som uppges utgöra ca 3–5 procent av all cancer [2-11]. Detta innebär att CUP är en av de vanligare cancersjukdomarna, och enligt cancerregistret 2003 rapporteras ca 1 700 nya fall årligen i Sverige. CUP hamnar därför på sjunde plats på listan över de vanligaste cancerdiagnoserna [12]. Det föreligger troligtvis dessutom underrapportering, då osäkra diagnoser ofta räknas in bland andra cancersjukdomar.

Medianåldern vid diagnos är ca 60 år bland patienter inkluderade i studier, men enligt populationsbaserade data från två europeiska register är medianåldern ca 70 år [2]. Sjukdomen är marginellt vanligare bland män, och CUP bland barn är mycket ovanligt [11, 13].

Orsaken till fenomenet CUP kan man endast spekulera om. En möjlighet är att primärtumören genomgår spontanregress alternativt att primärtumören finns men är så liten att den gäcker rutindiagnostiken. Andra orsaker skulle kunna vara att tumören uppstått på en »metastatisk plats« eller att primärtumören har avlägsnats långt före CUP-diagnosen (t ex nevus/melanom).

Lokalisationen av CUP vid diagnos är i 75 procent av fal-

Sammanfattat



Cancer utan känd primärtumör, CUP, är förhållandevis vanligt med ca 1 700 nya fall per år i Sverige.

Utredning skall innefatta adekvat tumörmaterialprovtagning för PAD samt DT torax-buk.

Prognosen är överlag dålig, men det finns undergrupper som har möjlighet till lång överlevnad, och några patienter kan till och med botas.

Om patienterna inte tillhör dessa undergrupper bör utredning samt behandling ställas i relation till möjlig patientnytta.

len under diafragma. Vid diagnos har CUP-patienterna ofta generella symtom som anorexi, viktnedgång och trötthet. Multipla metastaser är vanligast, men vid diagnos har ca 40 procent av patienterna endast en metastaslokal efter konventionell utredning [14].

Under det fortsatta sjukdomsförloppet kan endast ca 15 procent av patienterna tilldelas specifik cancerdiagnos och vid obduktion ca 75 procent [15]. Av dessa diagnoser svarar lung- och pankreascancer för 20 procent vardera, följt av övrig GI(gastrointestinal)-cancer, ovarial- och njurcancer (5–10 procent vardera).

Metastasmönstret vid CUP med fastställd primärtumör är ofta atypiskt. Pankreascancer är således oftare spridd till skelettet, prostatacancer har oftare visceralt engagemang, och vid lungcancer är skelettmetastaser mer ovanliga [16].

Histopatologiskt är adenokarcinom i särklass vanligast, varav de flesta är högt eller medelhögt differentierade. Skiv-epitelcancer och odifferentierad cancer är ovanligare (Tabell I). Efter ytterligare histopatologiska specialanalyser kan specifik undergrupp fastställas i ca 15 procent av fallen (Tabell II) [17].

Patientfall 1

En tidigare frisk, icke rökande 68-årig skogsarbetare sökte vårdcentral för en 5 cm stor tumör i vänster axill. Patienten

Tabell I. Histopatologiska huvudgrupper.

Rutinhistologisk diagnos	Incidens, procent
Högt/medelhögt differentierat adenokarcinom	60
Lågt differentierat adenokarcinom	30
Skivepitelcancer	5
Lågt differentierat karcinom	5

Tabell II. Immunhistologisk färgning för identifikation av tumörtyp. AFP = alfafetoprotein, CEA = karcinoembryonalt antigen, CK = cluster of differentiation, EMA = epithelial membrane antigen, ER = östrogenreceptor, HCG = humant koriongonadotropin, LCA = leucocyte common antigen, NSE = neurospecifikt enolas, PLAP = placentärt alkaliskt fosfat, PR = progesteronreceptor, PSA = prostataspecifikt antigen, TTF-1 = thyroid transcription factor-1.

Tumörtyp	Utfall vid immunhistologisk färgning	
	Positivt	Negativt
Karcinom	Epiteliale markörer (pancytokeratin, CD 30)	LCA, S-100, vimetin
Lymfom	LCA, CD 30 ibland	Övriga
Sarkom		Epiteliale markörer
– mesenkymalt	Vimentin	
– rabdomyosarkom	Desmin	
– angiosarkom	Faktor VII-antigen	
Melanom	S-100, vimentin, NSE	Epiteliale markörer
Neuroendokrin tumör	NSE, kromogranin, epiteliale markörer	
Embryonal tumör	HCG, AFP, PLAP, epiteliale markörer	
Prostatacancer	PSA, epiteliale markörer	
Bröstcancer	ER/PR, epiteliale markörer	
Tyreoideacancer		
– follikulär	Tyreoglobulin	
– medullär	Kalcitonin	
Ovarialcancer	Epiteliale markörer (pancytokeratin, EMA, CK7)	CK20, CEA
Hepatocellulär cancer	Epiteliale markörer (pancytokeratin, Cam 5.2) AFP, CEA, CD10, TTF-1	EMA, CK7, CK19, CK20
Kolangiocellulär cancer	Epiteliale markörer (pancytokeratin, EMA, Cam 5.2, CK7, CK19, CK20) CEA	AFP

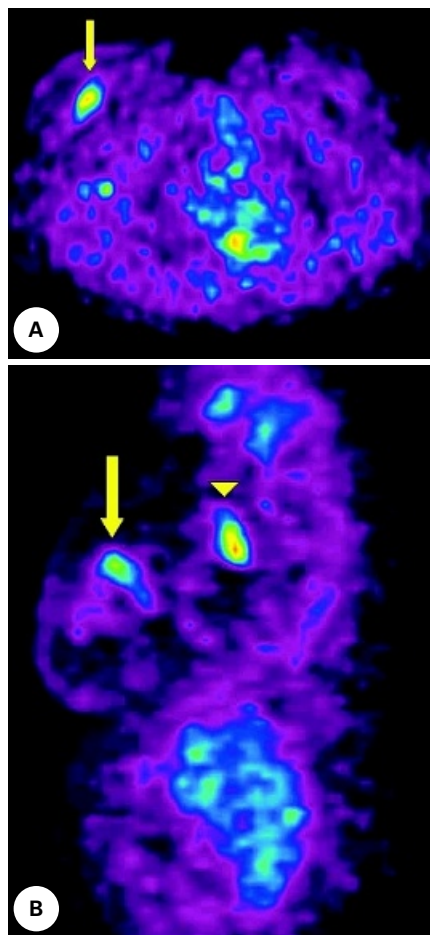
remitterades till ett länssjukhus, och tumören exstirperades radikalt. PAD visade lymfkörtel infiltrerad med lågt differentierad skivepitelcancer, som var starkt positiv för cytotokeratin 5 och 6 samt pankeratin. Tumören var dock helt negativ för cytotokeratin 7, 14, PSA, S100 och östrogen- och progesteronreceptor. Varken serum-PSA eller CA 15-3 var förhöjda.

Postoperativt utreddes patienten med DT torax–buk, gastroskopi, koloskopi, crista-biopsi, bronkoskopi samt endoskopi i narkos av övre luftvägar med bilateral tonsillektomi. Samtliga undersökningar var normala.

Patienten var välmående ett år efter diagnos och hade inte några nya tumörmanifestationer. I efterhand kan man givetvis vara efterklok och bedöma att utredningen här har varit alltför omfattande med stora kostnader, vilket tagit betydande sjukvårdsresurser i anspråk. En något annorlunda utredning skulle kunna ha varit en PET-undersökning och andra, utifrån den riktade, undersökningar.

Patientfall 2

En 52-årig kvinna sökte för obehag i höger bröst, och palpatriskt fann man endast viss svullnad. Mammografi och



Figur 1A och B. [18F]fluoro-deoxyglukos-PET. A. Axialt snitt. B. Sagittalt snitt. Primärtumören i höger bröst visualiseras tydligt som ett fokalt förhöjt upptag (pil) liksom metastaseringen till höger axill (pilhuvud).

ultraljud visade inget anmärkningsvärt. Ultraljudsundersökning av höger axill visade en 36 mm stor lymfkörtel. Fluorodeoxyglukos(FDG)-PET-undersökning visade tydligt metaboliskt upptag i bröstet samt upptag i höger axill men inga tecken på fjärrmetastaser (Figur 1A och B). Biopsier från axill och bröstet visade invasiv duktal cancer. Patienten inkluderades i en neoadjuvant cytostatikastudie, där man utförde lungröntgen, ultraljud lever och skelettskintigrafi utan några patologiska fynd. Detta var således ett fall som presenterade sig som CUP, men med hjälp av modern diagnostik erhöles en specifik tumördiagnos.

II Utredning

Grundprincipen är att utifrån anamnes, status, metastaslokalsläge (Tabell III) och histopatologisk undersökning av tumörvävnad rikta diagnostiska insatser för att fastställa primärtumör och behandlingsbara tillstånd [2]. Nedan ges rekommendationer avseende utredning och behandling som baseras på riktlinjer från ESMO (European Society of Medical Oncology), övrig litteratur inom området samt klinisk erfarenhet.

Utredningens viktigaste komponent är en grundlig histopatologisk undersökning av tumörmaterialet. Vad gäller övrig utredning bör den alltid ställas i relation till möjliga vinstter. Därför skall man ha en ärlig och uppriktig kommunikation med patient och anhöriga om utredningsplanen med eventuell efterföljande behandling. Då prognosen i många fall är dyster och patienterna ofta är gamla med nedsatt allmäntillstånd kan man ibland överväga att helt avstå från ytterligare utredning och behandling.

Noggrann anamnes och status

Anamnes och status bör vara ambitiösare än vanligt med speciellt riktade frågor angående tidigare genomgången

Tabell III. Trolig primärtumörlokal utifrån sjukdomsdebut och metastaslokal. SC = small cell, NSC = non-small cell, GI = gastrointestinal.

Debutlokal	Trolig primärlokal/primärtumör
Lymfkörtel på halsen	Huvud–halsregionen
Lymfkörtel supraklavikulärt	Lunga, bröst, GI (om vänster sida)
Lymfkörtel i axill	Bröst, arm
Lymfkörtel inguinalt	Ben, vulva, anus, rektum, blåsa, prostata
Hud	Lunga, bröst, njure, ovarium, melanom, kolon
Navel	Ventrikel, pankreas, kolon
Hjärna	Lunga, bröst, melanom
Lunga	Lunga, bröst, GI, urinvägar, sarkom
Pleura	Lunga, bröst, övre-GI
Perikard	Lunga, bröst, melanom
Lever	GI, lunga, bröst
Ascites	Ovarium, GI
Benmärg	Bröst, lunga, (SC), prostata, tyreoida
Skelett – lytiska lesioner	Myelom, bröst, lunga (NSC), tyreoida
Skelett – sklerotiska lesioner	Prostata, sarkom, karcinoid, lunga (SC)
Skelett – lytiska/sklerotiska lesioner	Bröst
Medullakompression	Lunga, bröst, prostata, njure, GI, sarkom, myelom, lymfom
Migrerande tromboflebit	Pankreas, lunga, GI

kirurgi (t ex nevus) och tidigare/nuvarande sjukdomar (t ex inflammatorisk tarmsjukdom, infektioner). Även cancerhereditet och levnadsmönster bör efterfrågas, t ex tobaks- och alkoholkonsumtion, etniskt ursprung, yrke och screeningfölsamhet.

I somatiskt status bör man särskilt beakta mammae (även män), bäcken, rektum, prostata, testiklar/yttre genitalia, lymfkörtlar samt hudkostym.

Radiologisk kartläggning och endoskopier

Radiologisk undersökning bör omfatta DT torax–buk och eventuellt bäcken samt även hals, om patologiska lymfkörtlar finns på halsen eller om det finns fynd av skivepitelcancer ovanför diafragma. Kompletterande utredningar bör göras vid vissa situationer:

- Mammografi vid adenokarcinom, axillkörtel eller lågt differentierat karcinom hos kvinna
- Endoskopi av övre luftvägar vid halskörtel
- Bronkoskopi vid supraklavikulär lymfkörtel eller småcellig cancer
- Gastroskopi vid supraklavikulär körtel («Virchowkörtel»)
- Rekto-/proktoskopi vid inguinal körtel
- Gyn-undersökning med vaginalt ultraljud om PAD eller metastasmönster ingivit misstanke om gynekologisk cancer.

Under det senaste decenniet har utvecklingen gått starkt framåt för FDG-PET. Det har beskrivits i flera rapporter att PET i 35–60 procent av fallen med CUP kan lokalisera primärtumören där denna inte kunnat fastställas med konventionella tekniker [18, 19]. Vidare kan multipelt engagemang upptäckas hos ca 40 procent av patienterna där konventionella tekniker anger lokaliserad sjukdom. Vi föreslår att denna undersökning utförs på de patienter som har liten tumörutbredning och gott allmäntillstånd och för vilka man överväger kurativt syftande behandlingsmodaliteter, t ex levermetastaskirurgi. PET bör i sådana situationer komma in tidigt i utredningen för att undvika andra kostsamma och besvärande undersökningar. Kostnaden för PET är relativt hög, dock är den selekterade grupp av patienter som kan bli föremål för PET-undersökning relativt liten. Helkropp-MRT har visat sig vara snabbare och möjligen bättre än

Tabell IV. Fördelning av CK20/CK7-fenotyp bland adenokarcinom från olika primärtumörer. Endast frekvenser över 30 procent anges.

CK7+/CK20+	CK7-/CK20-	CK7+/CK20-	CK7-/CK20+
Urotelcancer 61 procent	Prostatacancer 76 procent	Bröstcancer 88 procent	Kolorektalcancer 78 procent
Pankreas-cancer 48 procent		Pankreas-cancer 41 procent	Ventrikelcancer 33 procent
Ovarialcancer, mucinös 76 procent		Lungcancer 84 procent	
Ventrikelcancer 33 procent		Gallvägscancer 76 procent	Ovarialcancer, serös 93 procent

DT, skintigrafi etc [20, 21]. Tekniken får dock betraktas som under utveckling, vilket gör att diagnostiska för- och nackdelar ännu är tämligen lite belysta.

MRT av bröstet kan utgöra ett komplement till mammografi om denna utfaller negativt hos en kvinna med engagemang av adenokarcinom i axillen och således stark misstanke om bröstcancer föreligger. I dessa fall kan MRT ofta påvisa små bröstcancer [22].

Vidare utveckling med kombinerad PET/DT har rapportrats ytterligare kunna förbättra stadiindelning vid maligna sjukdomar samt även på så sätt haft betydelse för efterföljande behandlingsstrategi [23, 24].

Vävnadsanalys

Noggrann histopatologisk undersökning är central och bör prioriteras före extensiv radiologisk och endoskopisk undersökning för att i möjligaste mån fastställa primärtumör. Ljuskopiering och immunhistokemiska specialanalyser är hörnstenar vid utredning av CUP. Analyserna syftar till att indikera primärtumören och/eller CUP-typer där särskild behandling kan övervägas. Adekvat mängd tumörmaterial är essentiell för närmare klassificering av tumörtyper. Fina punktion tillåter endast cytologisk undersökning, vilken i allmänhet är otillräcklig i CUP-situationen. Enligt vår erfarenhet är det mest praktiskt med riktade mellannålsbiopsier. Detta förfarande har vi nyttjat sedan decennier tillbaka med mycket få komplikationer och utan dödlig utgång vid provtagningen.

Ljuskopiering ger en kategorisering till någon av de histopatologiska huvudgrupperna (Tabell I) och kompletteras med följande specialdiagnostik:

- Högt/medelhögt differentierat adenokarcinom hos man – PSA-färgning
- Högt/medelhögt differentierat adenokarcinom hos kvinna – ER(östrogenreceptor)/PR(progesteronreceptor)-bestämning
- Ljuskopiering misstanke om karcinoid – NSE (neurospecifikt enolas), kromogranin
- Lågt differentierat karcinom/lågt differentierat adenokarcinom/lågt differentierat malign tumör.

För att få vägledning om varifrån CUP utgått bör immunfärgningar utföras enligt Tabell IV. Kompletterande analys av cytokeratin 7 och 20 kan ge betydande vägledning avseende primärtumörens lokal [25]. Det finns dock ofta en överlappning, och givet den relativt låga betydelsen av att fastställa primärtumören är den kliniska nyttan inte övertygande visad.

Blodprov och tumörmarkörer

Blodprovstagning bör omfatta Hb, LPK, trombocyter, alkaliskt fosfat, LD, ALAT, kalcium, albumin, natrium, kalium, kreatinin och glukos.

Generellt framställs i litteraturen stort tvivel angående

Tabell V. Specifik behandling för olika CUP-kategorier. AFP = alfafetoprotein, CR = komplett remission, FLv = 5-fluorouracil-leukovorin, HCG; = humant koriongonadotropin, OS = overall survival, PSA = prostataspecifikt antigen. RT = radioterapi.

CUP-kategori	Rekommenderad behandling	Behandlingsutfall
Lokaliserat karcinom i axill	Som vid bröstcancer stadium II. Ockult cancer i bröstet hos ca 60 procent Mastektomi eller RT Axillarutrymning	Som vid bröstcancer stadium II
Peritoneal carcinomatos hos kvinna	Kirurgisk tumörreduktion och kemoterapi som vid ovarialcancer	Median OS 22 månader, 16 procent långtidsöverlevare
Adenokarcinom hos man med högt PSA eller PSA-positiv tumör	Hormonell behandling som vid prostatacancer	Som vid prostatacancer
Extragonadalt, embryonalt cancersyndrom	Som vid testiscancer (ofta <50 år, lågt differentierad histologi, tumör i medellinjen eller lungmetastas med aggressivt förlopp, ofta förhöjt HCG/AFP)	Som vid testiscancer
Endast en lokal	Försök till radikalkirurgi och eventuellt RT Adjuvant cisplatin/paklitaxel till yngre patienter med lågt differentierad tumör kan övervägas	10 procent långtidsöverlevare
En hjärnmetastas, ingen eller mycket begränsad övrig sjukdom	Kirurgi eller »strålkirurgi«, eventuellt tillägg med RT mot hela hjärnan	Förlängd överlevnad (10 vs 4 månader), längre tid till progress och bättre livskvalitet med kirurgi + RT än med enbart RT
Skivepitelcancer på halsen	Kurativ RT/ »neck dissection«	40 procent långtidsöverlevare
Multipel metastasering av skivepitelcancer	Överväg kemoterapi som vid lungcancer	Ingen uppgift
Lågt differentierat karcinom med neuro-endokrin differentiering	Platina + eventuellt taxanbaserad kemoterapi	25 procent CR, 10 procent långtidsöverlevare
Multipel metastasering av lågt differentierat adenokarcinom/karcinom	Empirisk behandling med platina + eventuellt taxanbaserad kemoterapi, 4–6 cykler	Tumör lokaliserad till retroperitoneum, lymfkörtlar och/eller mediastinum: 30–50 procent CR, 30 procent långtidsöverlevare. Övriga: 10–20 procent CR, 0–20 procent långtidsöverlevare
Karcinom i pleuraeffusion som enda lokal	Som vid lågt differentierat adenokarcinom	Ingen uppgift
Multipel metastasering av högt, medelhögt differentierat adenokarcinom, a) bra prognosgrupp (yngre med gott allmäntillstånd)	Empirisk behandling med platina + eventuellt taxanbaserad kemoterapi, 2–3 cykler + eventuellt ytterligare 2–3 cykler till »responders« FLv eller Gemzar eller endast exspektans	10 procent CR, median OS 10 månader vs 4 månader exspektans. 5–10 procent långtidsöverlevare
b) övriga		Högst 20 procent »responders«, ingen långtidsöverlevare

värdet av serumtumörmarkörer [26, 27]. Orsaken är den låga specificiteten för varje enskild markör. Undantag utgörs av PSA, som bör tas vid adenokarcinom eller lågt differentierad cancer hos man, AFP (alfafetoprotein) vid isolerat adenokarcinom i levern och B-HCG(humant koriongonadotropin)/AFP, som bör tas vid lågt differentierad cancer för att upptäcka eventuell germinalcellstumör. Man kan även överväga provtagning med CA 15-3 vid misstänkt bröstcancer och CA 125 vid misstänkt ovarialcancer. Dessa analyser är dock inte specifika, och t ex ses en kraftig stegring av CA 125 vid peritoneal- och pleural metastasering oavsett cancersjukdom [L-O Hansson, Uppsala, pers medd, 2004]. Tumörmarkörer kan eventuellt nyttjas i senare skede för att följa behandlingseffekt [28].

II Behandling och prognos

Behandlingsval baseras på utfallet av ovanstående diagnostik och är mycket varierande. Om primärtumören lokaliseras eller histopatologisk undersökning avslöjar behandlingsbar tu-

mörtyper, t ex malignt lymfom, följer rekommenderad behandling den som tillämpas för respektive tumörgrupp. Vid lokaliserad CUP bör potentiellt botande radikalbehandling övervägas. Flertalet patienter faller inte inom dessa kategorier, varvid man får överväga palliativa åtgärder i varje enskilt fall. I Tabell V föreslås specifik behandling för olika CUP-kategorier. Det är självfallet viktigt att redan från symtomdebut tillgodose god symtomlindring, t ex smärtbehandling, även om diagnos inte hunnit fastställas.

Prognosen är överlag dyster för CUP, dock föreligger det subgrupper med betydligt bättre prognos och i vissa fall även chans till långtidsöverlevnad samt i några procent bot. Populationsbaserade data från två europeiska registerstudier rapporterar medianöverlevnad på endast 3–4 månader [7, 10]. Dock har patienter som inkluderats i kliniska studier bättre prognos, där varierar medianöverlevnaden mellan 6 och 10 månader [2]. Överlevnaden kan dock vara betydligt längre, 40 månader, vid engagemang av enbart 1–2 lokaler, icke adenokarcinom, och utan engagemang i lever, skelett, binjure eller pleura. Vidare

streamer

tillhör yngre patienter med gott allmäntillstånd en gynnsammare prognosgrupp [29]. Bland stora patientmaterial som behandlats i studier med platina/taxan är ett- och tvåårsöverlevnaden 45 procent respektive 20 procent [2].

Åtskilliga patienter med CUP har sänkt allmäntillstånd, stor tumörbörda och hög ålder. Som grundregel bör man överväga palliativ cytostatikabehandling endast till de patienter som till största delen är uppegående, har någorlunda bevarad organfunktion samt inte är alltför ålderstigna, och den starkaste prognostiska faktorn för de flesta cancersjukdomar är patienternas allmäntillstånd [30]. Finns det egentligen någon övre åldersgräns? I litteraturen finns tyvärr mycket begränsad information om var åldersgränsen går vid cytostatikabehandling.

Vid studier rörande prognosfaktorer har åldern i sig ingen nämnvärd betydelse för behandlingen av de flesta cancersjukdomar, dock har äldre patienter med CUP en sämre prognos. Man vet att organfunktionen blir allt sämre vid hög ålder och att äldre personer ofta får fler biverkningar och tål lägre dosintensitet. Vidare har registreringsstudierna för flertalet cytostatika endast inkluderat patienter under 75 år. Vi har därför som en grov regel att vara restriktiva med att erbjuda palliativ cytostatikabehandling till individer som är över 80 år, dock skall påpekas att den biologiska åldern troligtvis är mer adekvat än den kronologiska åldern. Självfallet kan mer påverkade och/eller äldre patienter komma i fråga för hormonell behandling såsom vid bröst- och prostatacancer.

Särskilda överväganden vid CUP i CNS

Utredningsmässigt rekommenderas DT torax och buk som vid annan CUP. Röntgenologiska studier antyder att MRT av CNS är mer specifikt än DT [31]. De vanligaste primärlokalerna vid hjärnmetastas hos vuxna är lungcancer (50 procent), bröstcancer (17 procent), CUP (12 procent), melanom (10 procent) och koloncancer (5 procent). Biopsi eller kirurgisk exstirpation är den enda säkra metoden för att fastställa en tumörmisstänkt förändrings natur. Detta gäller förstås särskilt vid isolerad förändring, då ca 10 procent inte är metastas utan antingen primär hjärntumör eller infektion. Man bör även utesluta CNS-lymfom som differentialdiagnos. Avseende behandling se Tabell V.

Andrahandsbehandling

Ytterst lite data finns om behandlingseffekter vid andrahandsbehandling. Generellt är resultaten nedslående [32, 33], och empiriskt bör denna behandling förbehållas de patienter som har tolererat och haft nytta av tidigare behand-

ling samt har fortsatt gott allmäntillstånd med bevarad organfunktion. Vidare finns en rapport om högdoscytostatikabehandling och perifert stamcellsstöd, som inte visade någon patientnytta [34]. Gemcitabin har beskrivits ge symptomlindring hos 25 procent av patienterna utan objektiv respons på förstahandsbehandlingen [35].

Utredning med multidisciplinär kompetens

Patienter med CUP-frågeställning berör flera stora specialiteter, såsom intermedicin, kirurgi, onkologi och ortopedi. Det finns inte skäl att här peka ut hur ett optimalt omhändertagande av dessa patienter bör organiseras. Det är dock enligt vår erfarenhet inte ovanligt att utredningen av CUP-patienter blir långdragen och innehåller moment som inte är nödvändiga medan avgörande undersökningar kan saknas. Detta fördröjer och frustrerar och får konsekvenser för både sjukvård och patient. Utredning och behandling av CUP-patienter kan således ha mycket att vinna på att omhändertas av de läkare som har kunskap om, intresse för och erfarenhet av CUP och som har tillgång till ett multidisciplinärt nätverk. Ett sådant nätverk bör lämpligen innehålla onkologisk, patologisk, radiologisk och kirurgisk kompetens.

II Framtida utveckling

Det finns goda skäl att tro att CUP-diagnosen efter hand kommer att bli ovanligare med förbättrad radiologi och där mer sofistikerade analyser av gen- och/eller proteinuttryck av tillvarataget tumörmaterial i större omfattning kommer att kunna fastställa ursprunget. Vidare finns nu data som antyder att proteomikanalys av serumprov med hög säkerhet kan fastställa primärtumör [36]. Ur utredningssynvinkel och med tanke på optimering av stadiindelning kan man spekulera över om en enda undersökning med PET med eller utan kombination av DT samt riktad biopsi kan ersätta all annan utredning.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principals and practice of oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
2. 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.
3. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. Eur J Cancer 2002;38(13):1810-2.
5. Muir C. Cancer of unknown primary site. Cancer 1995;75(1 Suppl):353-6.
11. Ries LAG, Eiseisner MP, Kosary CL. SEER cancer statistics review. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.

halv ligg annons

annons

12. Cancerregistret. Cancer incidence in Sweden 2003. www.socialstyrelsen.se
16. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4(1):53-8.
17. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 2537-60.
18. Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome). *Nucl Med Commun* 2003;24(10):1081-6.
19. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):294-301.
23. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290(24):3199-206.
25. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38(6):758-63.
26. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002;8(2):MT25-30.
27. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, Skarlos D, Kosmidis P, Saferiadis K, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 1994;22(3):162-7.
28. Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1430-7.
29. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1272-80.
30. Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308-17.
32. Voog E, Merrouche Y, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Peaud PY, Rebattu P, et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2000;23(6):614-6.
33. Culine S, Ychou M, Fabbro M, Romieu G, Cupissol D. 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site. *Anticancer Res* 2001;21(2B):1455-7.
35. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin DC Jr, Bramham J, et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 2001;19(4):335-9.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Cancer of unknown primary (CUP) is relatively common, approximately 3–5% of all cancers. Diagnostic evaluation must include adequate tumor biopsies for pathology evaluation (PAD) as well as abdominal and chest CT. Prognosis is generally poor, but subgroups occur where long-term survival is possible, and a few patients can even be cured. If patients do not belong to any of these subgroups, diagnostic evaluation and treatment should be considered in relation to possible benefits. CUP diagnosed patients should, if possible, be cared for by experienced hospital units with access to a multi-disciplinary network. New radiological methods, such as PET and whole-body MRI, may in certain cases provide important information for diagnosis.

Åke Berglund, Peter Nygren, Hans Hagberg, Lars Pålman, Anders Sundin, Christer Sundström

Correspondence: Åke Berglund, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden ake.berglund@onkologi.uu.se