

Underlag till den regionala cancerplanen 2019-2021 för Cancer utan känd primärursprung (CUP)

1. Cancer utan känt primärursprung, CUP, bakgrund

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

Ibland sätts diagnosen CUP utan omfattande utredning, då patienten, på grund av till exempel ålder, stor tumörbörda och nedsatt allmäntillstånd inte bedöms tolerera onkologisk behandling. Vidare utredning bedöms då endast belasta patienten och ta viktig tid från denne utan att kunna påverka prognosen.

Enligt litteraturen står CUP för 3-5% av alla maligniteter, men incidensen för CUP har sjunkit stadigt sedan tidigt 1980-tal genom förfinade diagnostiska metoder att identifiera primärursprung (1). Även i vårt grannland Norge har incidensen minskat från 770 fall år 2000 till 484 år 2015 (2).

Med alltmer förfinad patologi (utvidgad immunhistokemisk färgning, genetisk analys och elektronmikroskop) och mer avancerad radiologi (tunnskikt-CT, olika kontrastfaser och positronemissionsteknik), hittas primärtumören allt oftare och incidensen av äkta CUP bör minska.

CUP återfinns ofta i sena stadier och prognosen är generellt dålig med en medianöverlevnad på 4-5 månader. Några få procent med singel- eller oligometastasering kan leva länge och till och med botas. Medianåldern vid insjuknande är ca 60 år och diagnosen är något vanligare hos män än hos kvinnor.

2. Organisation i norra regionen

Med start i slutet av 2016 har man i norra regionen startat fyra diagnostiska centra, ett i vardera län med säte i Örnsköldsvik, Lycksele, Östersund och Sunderby. Hit kommer remisser enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) för allmänna ospecifika symtom som kan bero på cancer (AOS) och CUP. De svårast sjuka patienterna hittas i den ineliggande vården på sjukhus och utreds då av den klinik där de återfinns, t.ex. kirurgen eller olika internmedicinska avdelningar. Ibland återfinns metastatisk sjukdom som ett bifynd vid en radiologisk undersökning som beställts av annan anledning.

Landsting	Andel SVF totalt	Andel i tid	Antal i tid	Antal SVF start beh	Antal SVF annat avslut	Antal SVF avslut ej cancer	Beslut start beh (dgr)-min	Beslut start beh (dgr) medel	Beslut start beh (dgr) median	Beslut start beh (dgr) max
Totalt	81	63 %	10	16	43	22	0	32	22	87
Jämtland Härjedalen	36	100 %	4	4	22	10	13	19	21	21
Norrbottnen	7	75 %	3	4	1	2	0	13	14	23
Västerbotten	24	25 %	1	4	14	6	3	42	44	77
Västernorrland	14	50 %	2	4	6	4	23	56	57	87

Källa: Nationella väntetidsdatabasen 2018-05-07 RCC norr SVF: Cancer med okänd primärursprung

Det finns ännu ett mörkertal avseende hur många CUP som diagnosticeras utanför SVF-föropp via andra enheter. Behov finns av onkologisk stöttning för dessa kliniker, se punkt 2 nedan.

2. Patientens väg genom vården

Symtomen vid CUP är mångskiftande och kan variera från lokala besvär som en knöl eller smärtor till allmänna symtom som matleda, viktnedgång och trötthet. Ibland är patienten svårt sjuk, söker via akuten och utreds inläggande på någon somatisk avdelning. Ibland upptäcks patienterna accidentellt via en radiologisk undersökning beställd av annan anledning.

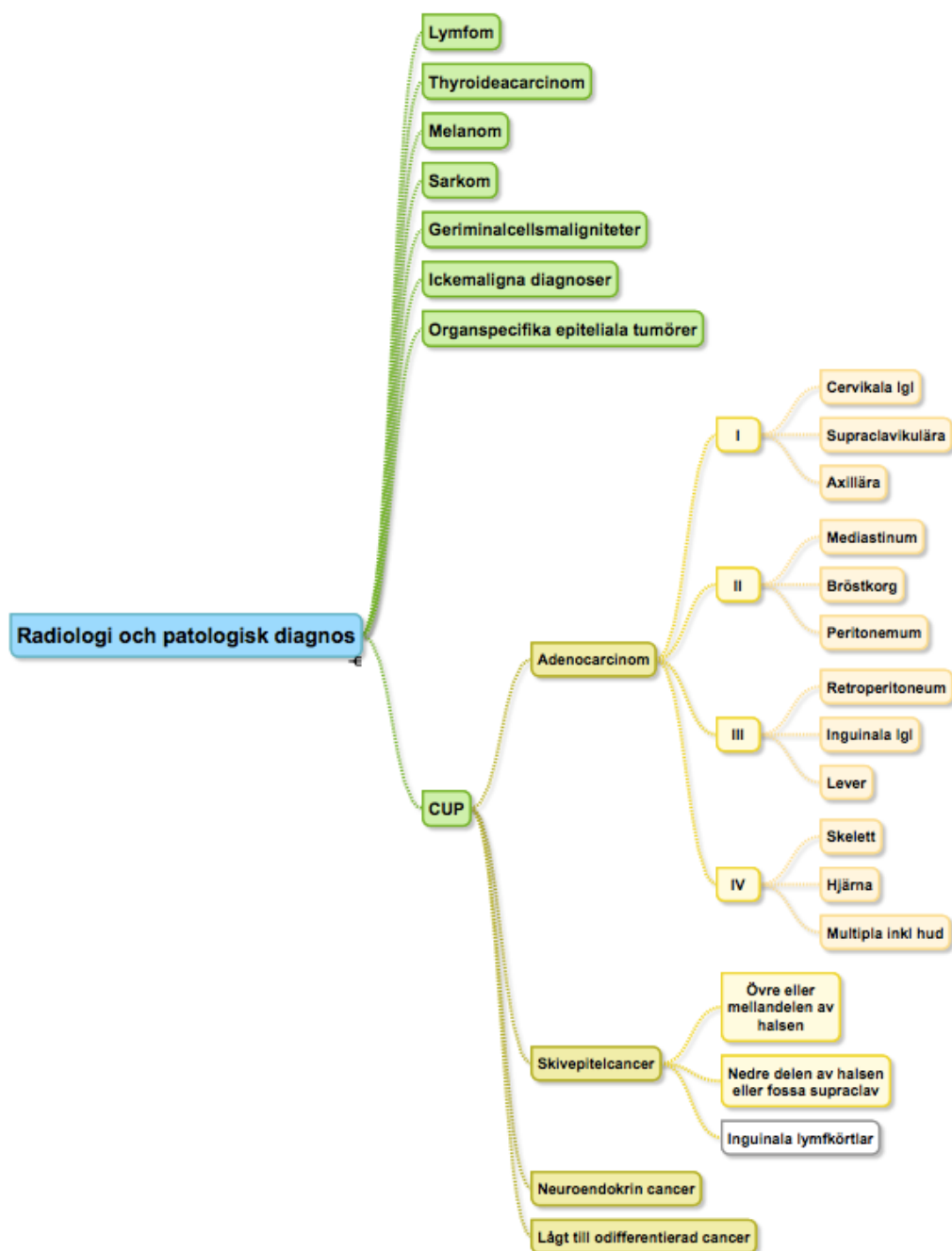
Patientens väg in i vården är således mycket varierande. När patienten väl hamnat på sjukhus, är det oftast på en somatisk avdelning, som kirurgen, neurologen, reumatologen, infektion, njurmedicin, internmedicin eller ortopederna. Alla med olika vana och intresse av att hantera dessa patienter. I många fall blir det en relativt lång sjukhusvistelse med omfattande utredning. Ofta blir patienten kvar på den enhet där de först hamnade, men ibland förs de över till annan avdelning, t.ex. onkologen där sådan finns, då den initiala enheten inte tycker att det är "deras" patient.

Eftersom ingen enhet hittills haft ansvaret för dessa patienter har det inte funnits någon klar struktur för hur de ska hanteras och de har ofta hamnat utanför standardiserade vårdförlopp, vilket inte är optimalt för patienten.

De polikliniska patienterna börjar sin utredning vid vårdcentralen och den initiala utredningen inkluderar noggrann anamnes, fysisk undersökning och labprover. Om misstanke om allvarlig sjukdom uppstår remitteras patienten vidare till något av de fyra diagnostiska centra i regionen, se ovan punkt 1.

Uppskattningsvis kommer hälften av patienterna via vårdcentralen och hälften via akuten/bifynd (4), men detta måste vi utreda mer under kommande år och även hitta en klar och tydlig struktur kring hur och var de inläggande patienterna ska vårdas. Som det är idag uppfins hjulet varje gång en sådan här patient upptäcks.

Nedan ses en schematisk mindmapp över hur olika utfallen kan bli när en patient utreds för malignitet. Det ställer stora krav på den utredande enheten i att dels hålla i utredningen, leda den, bestämma vad som ska göras när och även i samtalet med patienten, som är i kris. En viktig uppgift för 2019-2021 är, som nämnts att skapa en tydlig struktur kring de inläggande patienter på liknande sätt som har skett för de polikliniska patienterna som utreds via de fyra diagnostiska centra.



Figur 1. Illustration av tänkbara utfall av utredning vid misstänkt CUP där vissa faller ut i specifika maligniteter och några blir äkta CUP som ska behandlas olika beroende på vilken entitet den tillhör enligt ovan.

3. Rehabilitering i norra regionen

Endast ett fåtal CUP-patienter blir långtidsöverlevare och ännu färre blir kurerade. Behovet av rehabilitering finns likväl, liksom för psykosocialt stöd. Tillgång till kurator eller annan stöttande samtalspartner är av största vikt för dessa patienter där utredningsfasen ofta blir långdragen och ovissheten kring ursprung och prognos är särskilt psykologiskt påfrestande. Att ha en Egen vårdplan att hålla sig till blir extra viktigt i en utsatt situation som när man inte återfinner tumörens ursprung.

Cancer med okänt primärursprung ger ofta en ökad psykisk belastning i förhållande till andra cancerdiagnoser där ursprunget är känt. Att veta att man har en cancer som rasar i kroppen utan att veta varifrån den kommer, att lämnas i ovisshet angående prognos, att ha så många obesvarade frågor i tillägg till att uredningen ofta blir utdragen och svår, innebär en svår psykisk belastning. Det är därför viktigt att vara uppmärksam på den ökade psykiska stress och ge god stöttande behandling och samtal.

Kontaktsjuksköterska kan här bli en viktig tillgång även om kurator och annan professionell hjälp också bör vara en grundbult, eventuellt i samarbete med palliativt team.

4. Palliativt stöd i norra regionen

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

Strålbehandling ges endast i Umeå och Sundsvall, men skall förstås erbjudas samtliga patienter i norra regionen, även om långa resor gör att man ännu noggrannare måste väga tänkbar nytta mot priset för patienten i form av tid borta från nära anhöriga, smärtsam resväg med mera.

Samarbetet med palliativt team bör initieras tidigt då behoven för symtomlindring ofta är stora och komplexa samt att patientens förväntade tid kvar i livet ofta inte är så lång, varför optimal livskvalitet bör prioriteras högt.

5. Onkologiskt stöd i norra regionen

CUP-patienter behöver erbjudas medicinsk onkologisk terapi om allmäntillståndet så tillåter, smärtpalliativ strålbehandling om behov föreligger samt allmänt symtomlindrande omhändertagande av patienten och psykologiskt stöd patienten och dennes anhöriga.

Onkologisk kompetens är under uppbyggnad i både region Jämtland-Härjedalen och region Norrbotten genom utbildning av egna ST-läkare i onkologi. Jämtland-Härjedalen har en helt färdig specialist i onkologi och ytterligare en som har ett par år kvar tills hon är klar. Region Norrbotten har en ST-läkare på gång som har cirka fyra år kvar innan han är helt färdig. I region Västerbotten är den onkologiska kompetensen välutvecklad i Umeå med stöd till Skellefteå en gång i veckan i form av onkologkonsult. Möjlighet finns att ringa onkologjour dygnet runt. I region Västernorrland är den onkologiska kompetensen välutvecklad i Sundsvall och det har funnits en onkolog i Örnsköldsvik som nu dock går i pension och där tillväxten inte är säkerställd.

6. Kontaktsköterska för CUP patienter i norra regionen

De patienter som kommer in i vården via Diagnostiskt centrum erbjuds och får kontaktsjuksköterska under själva utredningsfasen. När patienten är färdigutredd och kommer till vård förloras denna kontakt och det är oklart om de får någon ny. Detta måste utredas och prioriteras att patienten får en kontaktsköterska, kanske inom ramen för andra diagnoser då antalet CUP-patienter är mycket behov.

Det psykologiska behovet av en stadig kontakt är dock stort, större än för andra, väldefinierade cancergrupper, eftersom dessa patienter befinner sig i ett existentiellt större vacuum än andra. Tänk dig själv in i att inte kunna svara på dessa frågor: Vad har jag för cancer? Vad har jag för prognos? Vad kan jag förvänta mig?

7. Radiologins betydelse

Grundbulten i utredningen för CUP är jämte den kliniska och laboratoriemässiga utredningen datortomografi (härefter kallad CT). Man har vid diagnostiska centra i de fyra regionerna upprättat snabbspår för utredning av polikliniska patienter. I Lycksele saknas mammografi så de kvinnor som behöver komplettering med sådan undersökning måste få denna i Umeå. Man har hittills inte sett något stort problem med detta. En del CT-ledda punktioner måste också utföras i Umeå.

PET-CT har sin roll endast i de fall vid oligo- eller singelmetastasering där kuration är en möjlighet. Detta har inte visats sig vara något stort problem utan behovet täcks inom nuvarande resurser.

Tabell 3. ESMO guide-lines föreslår följande utredning för CUP-patienter

Föreslagen bedömning	Patientkategori
Grundlig medicinsk anamnes och klinisk undersökning	Alla
Basal blodprovstagning	Alla
CT thx, buk, bäcken	Alla
Mammografi	Kvinnliga patienter
Bröst MR	Kvinnor med axillärt adenocarcinom där mammografin är negativ
PSA	Män med adenocarcinom i skelett
AFP och hCG	Patienter med metastaser i medellinje
Huvud/hals-PET-CT	Skivepitelcancer på halsen (ska överföras till SVS huvud-hals)
Endoskopier	Endast om symtom eller tecken på sjuk
Octreoscan och Chromogranin A	Patienter med neuroendocrin CUP
Ytterligare diagnostisk patologi	Utifrån tecken/symtom/labororiefynd
PET-CT	Om singel eller oligometastasering och därmed chans till kuration

8. Patologins betydelse

Målet bör, när det gäller CUP-patienter, vara att eftersträva att hitta organursprunget då såväl terapival som prognos förbättras. För de fall med relativt unga patienter med gott allmäntillstånd bör man, om omfattande immunhistokemisk färgning inte lyckas hitta primärursprunget, överväga nya metoder som molecular gene expression profiling där tumörens genuttryck analyseras då denna brukar imitera primärtumörens uttryck (3) eller epigenetiska metoder. Dessa är kostsamma, men kan pricka in primärursprunget i uppemot 90 % av fallen där immunhistokemin gått bet och kan på så sätt bädda för rätt behandlingsval och förbättrad prognos för patienten. Man i de amerikanska och europeiska guide-lines för CUP ännu inte rekommenderat dessa metoder som regel, men skriver att de kan övervägas just för unga patienter i gott allmäntillstånd. Det pågår en fas III studie i Europa för att efterse om överlevnaden påverkas när man med dessa metoder återfinner primärtumören och den onkologiska behandlingen kan riktas mot ett särskilt organ.

Som det ser ut idag skickas det histopatologiska preparatet till närmaste patolog för bedömning. Det är här av stor vikt att en för CUP specialintresserad patolog snabbt kopplas in vid minsta tveksamhet om diagnos för handledning och hjälp med hur man ska gå vidare.

9. MDK

Det standardiserade vårdförloppet för CUP anger MDK som block C. Detta är inte något som används standardiserat i norra regionen och det har inte framkommit något behov av detta vid muntlig förfrågan till representanter för de olika Diagnostiska centra i norra regionen. Som framgår ovan rör det sig om få fall och man har vid behov av diskussion skyltat sin patient på någon av de befintliga MDK:erna.

Efter diskussion med kollegor i regionerna framkommer inte något önskemål om CUP-MDK, utan mer ett diskussionsforum för knepiga fall och med tanke på sjukdomarnas komplexitet, möjlighet att diskutera utredningsgång och handläggning med CUP-intresserad onkolog. Denna möjlighet saknas ännu i norra regionen, men vi planerar att införa det.

Det ses som rimligt att jag som processledare för CUP i norra regionen tar på mig det uppdraget och att man kontakta mig via sjukhusets växel eller mail. Utifrån hur stort intresset blir får vi ses hur mycket tid som behöver avsättas för detta från ordinarie kliniskt arbete.

Eventuellt skulle överenskommelse kunna göras med tex region Stockholm, om att vi får skylta knepiga fall på deras konferens för att få deras erfarenhet och bedömning om hur vi ska gå vidare.

10. Ledtider

Kvalitetsregister saknas för CUP och klar kodning och struktur kring hur ledtider ska loggas har saknats. I en studie i södra Sverige analyserades alla CUP-fall 2011 vid onkologkliniken vid SU då man mätte ledtiden från första vårdkontakten till diagnos. Mediantid från första vårdkontakt till CUP-diagnos var 63 dagar (37 patienter). I median hade 9 diagnostiska undersökningar gjorts per patient (5). Motsvarande statistik finns ännu inte att presentera för CUP i norra Sverige men det är av stor vikt att så görs för att kunna mäta och förbättra standarden av vården.

Tabell 2 Sammanfattning av målnivåer för CUP

Mål	Nuläge	Målnivåer	Måluppfyllelse	Uppföljning
Kontaktsjuk-sköterska <i>efter</i> diagnos och start behandling eller beslut att avstå behandling	Status okänt i regionerna	60 % 80 % 90 %	2019 2020 2021	Egen uppföljning
Palliativt stöd för patienter med det behovet	Status okänt i regionerna	60 % 80 % 90 %	2019 2020 2021	Egen uppföljning
Min vårdplan	Status okänt i regionerna	60 % 80 % 90 %	2019 2020 2021	Egen uppföljning
Mailforum för knepiga fall	0	Infört forum	2020	Infört eller inte infört
Specialintresse-rad onkolog för regionens enheter som metastasutredare	0	Införd särskild jourlinje	2019	Infört eller inte infört
Specialintresse-rad patolog kopplas in tidigt i SVF-CUP förloppet	0	Infört möjlighet till namngiven kontaktperson	2019	Infört eller inte infört
Öka uppkläringen av CUP till organspecifik diagnos	Status inte känt i de olika regionerna, enligt	Kvarvarande okänt primärt ursprung 2 %	2021	Egen uppföljning

	litteraturen 3 - 5 %			
Nationell MDK skall införas 2019				

Parallellt med ovanstående mål, blir det i särklass viktigaste för perioden 2019-2021 att i regionen definiera hur patienter som hittas i den ineliggande somatiska vården bäst ska utredas. Ska de ligga kvar på respektive avdelning och onkologkonsult kopplas in för att organisera upp utredningsgång och symtomlindring och tänkbar behandling? Ska de sjukhus som har onkologisk avdelning automatiskt låta denna överta patienten och utredningen?

En särskild utmaning för vården när det gäller dessa patienter är att besluta när en utredning ska avslutas. Det krävs kunskap, kompetens och mänskligt mod för att avsluta när fler utredningsmöjligheter kvarstår, men där patienten är i så dåligt allmäntillstånd att han eller hon inte skulle orka med den tillgängliga onkologiska behandlingen. Det krävs människokärlek för att framföra ett sådant besked att vården ska inriktas på optimal livskvalitet i livets slut, låta denne leva sin sista tid där den helst önskar och få avsluta sina dagar omgiven av dem som älskar. Vem fattar bäst ett sådant beslut?

Det kvarstår här många frågetecken och resurserna ser mycket olika ut i de olika regionerna avseende onkologisk och palliativ kompetens, men arbetet kommer att pågå intensivt inom CUP-gruppen och även om målet inte går att mätas i procent och siffror, kommer en framgångsrik organisation att avspegla sig i bättre ledtider, bättre omsorg om patienterna, bättre livskvalitet och på sikt också ökad överlevnad för den enskilde patienten.

(1) Mnatsakanyan E et al. Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United states. *Cancer Causes Control*. 2014 Jun;25(6):747-57, doi

10.1007/210552-014-0378. Epub 2014 Apr 8

(2) Onkolex Cancer origo inserta

(2) Hainsworth JD et al Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Onc* 2013; 31:217.

(3) Hainsworth JD Adenocarcinoma of unknown primary site UpToDate 2018

(4) SVF CUP Regional nulägresbeskrivning VGR

(5) Askland S A survey of the time after first healthcare visit for patients with cancer of unknown primary site (CUP).