

Ukendt primærtumor – udredning og behandling

Læge Anne Kirstine Hundahl Møller, læge Maria Gry Gundgaard, overlæge Bodil Laub Petersen & overlæge Gedse Daugaard

Rigshospitalet, Onkologisk Klinik og Patologisk Afdeling

Diagnosen ukendt primærtumor (UPT) stilles hos 3-5% af alle cancerpatienter. UPT er en heterogen sygdomsgruppe, hvor patienterne har en biopsiverificeret malign lidelse, men hvor man trods omfattende udredning ikke er i stand til at identificere en primærtumor [1].

Patienter med UPT adskiller sig fra patienter med en kendt primærtumor, idet sygdommen ofte er mere aggressiv med et uforudsigeligt metastaseringsmønster. De cancertyper, der hyppigst præsenterer sig som UPT, er lunge-, pancreas- og galdevejscancer [2]. Ante mortem identificeres et primært udgangspunkt hos mellem 20 og 30% af patienterne, og ved obduktion hos op til 80% [2].

Prognosen er som helhed ringe. Med udvikling af nye mere målrettede behandlinger er identifikation af den primære tumor blevet mere presserende. Visse typer af UPT betragtes som favorable undergrupper, hvor specifik behandling kan bedre overlevelsen.

For at bedre prognosen er det vigtigt, at udredningen tilrettelægges rationelt uden unødvendig ventetid eller tidskrævende og belastende undersøgelser. Ifølge egne data går der i gennemsnit 2,5 måneder (fem dage til ni måneder) fra det første besøg på et lokalt sygehus, til patienten indlægges til behandling. I udredningstiden forværres patienternes almentilstand ofte, hvilket kan forringe behandlingsmulighederne.

I denne artikel fokuseres på udredning og behandling af patienter med UPT.

Udredning

Der findes ikke et standardiseret udredningsprogram til disse patienter, men forskellige kliniske retningslinjer er udarbejdet [3]. Flere retningslinjer er ligeledes tilgængelige online:

- 1) *European Society for Medical Oncology* (www.esmo.org),
- 2) *National Comprehensive Cancer Network* (www.nccn.org) og
- 3) *National Cancer Institute* (www.cancer.gov).

Patologisk udredning

Morfologien ved UPT er sjældent sammenlignelig med den typiske fremtræden af en kendt primærtumor, og tumoren vil typisk være enten lavt differentieret eller udifferentieret. Der er oftest tale om adenokarcinom (50-60%), lavt differentieret karcinom (25-40%) eller udifferentieret tumor (ca. 5%). Immunhistokemi kan i langt de fleste tilfælde opdele tumorer, der morfologisk er vanskelige at klassificere i epitheliale,

mesenkymale, hæmatologiske og maligne melanomer (**Tabel 1**). Ved brug af en række organ- og vævsspecifikke markører kan man evt. komme med forslag til et primært udgangspunkt. Et eksempel på en immunhistokemisk algoritme fremgår af **Figur 1** [4, 5]. I en del tilfælde bringer de immunhistokemiske undersøgelser ikke yderligere oplysninger om diagnosen.

Generel udredning

Der skal optages en fyldestgørende anamnese, foretages grundig klinisk undersøgelse samt tages almindelig blodprøvestatus. De fleste tumormarkører er uspecifikke og kan være forhøjede ved både maligne og benigne tilstande, men måling af prostataspecifikt antigen (PSA), humant choriongonadotropin (HCG) og α -fötoprotein hos mænd anbefales. Øvrige tumormarkører (karcinoembryonalt antigen (CEA), CA-125, CA-19-9 og CA 15-3) kan ikke anvendes i udredning af primærtumor [3].

Billeddiagnostisk skal foretages computertomografi af thorax, abdomen og det lille bækken. Øvrige undersøgelser bør afhænge af patientens symptomatologi, histologi og kliniske fund.

Adenokarcinom

Ved adenokarcinom bør man specielt koncentrere sig om cancere, der er udgået fra bryst, thyroidea, prostata, ovarie, endometrie, lunge og gastrointestinal (GI)-kanalen.

Hos kvinder med adenokarcinom bør der foretages følgende undersøgelser:

- Klinisk mammografi (mammografi og ultralydsskanning (UL) af mammae)
- Gynækologisk undersøgelse, UL og evt. abrasio
- Palpation af thyroidea

Hos mænd med adenokarcinom:

- Måling af PSA og palpation af prostata
- Palpation af mammae
- Palpation af thyroidea

Det er aktuelt uafklaret, hvorvidt endoskopisk undersøgelse af GI-kanalen er indiceret hos patienter med UPT og adenokarcinom, og endoskopi af GI-kanalen anbefales kun hos patienter ved symptomer eller positiv hemocult [3].

Planocellulært karcinom

Lymfeknudemetastaser med planocellulært karcinom/lavt differentieret karcinom svarende til de øverste to tredjedele af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Inddeling af neoplasier.

Tumortype	Markørprofil (vigtigste)
Epitelial (karcinom)	Cytokeratin, <i>epithelial membrane antigen</i>
Hæmatologisk	CD45, CD3, CD20, CD30
Malignt melanom	Vimentin, S-100, HMB-45, Melan-A
Mesenchymal (sarkom)	Vimentin, desmin

halsen stammer ofte fra en primærtumor i hoved-hals-området. Patienterne bør udredes i henhold til de retningslinjer, der er udarbejdet af *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA) (www.dahanca.dk). Ved lymfeknudemetastaser, der er lokaliseret lavere på halsen, kan primærtumor stamme fra bl.a. øsofagus eller lunge.

Hos patienter med lymfeknudemetastaser i inguinen bør man mistænke primærtumor i penis, scrotum, vulva, vagina, cervix, blære og anus. Patienterne bør udredes med objektiv undersøgelse af genitalia externa, gynækologisk undersøgelse, cystoskopi og anoskopi.

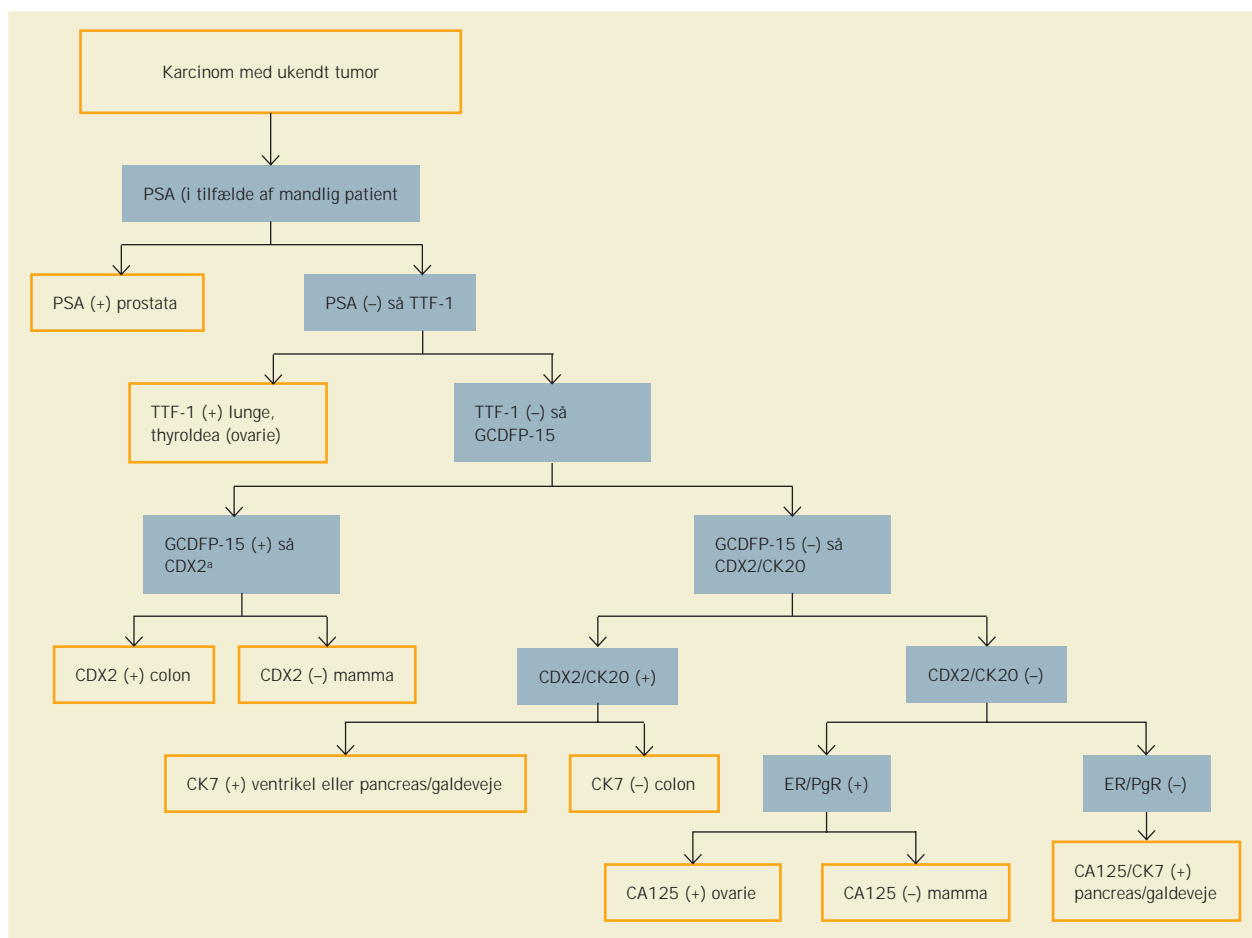
Nye diagnostiske værktøjer til patienter med ukendt primærtumor

DNA-microarray

Flere studier tyder på, at de hyppigst forekommende cancerformer har en specifik genekspressionsprofil. Med teknikken DNA-microarray har man i blinde forsøg kunnet påvise det anatomiske udgangspunkt for tumor i op til 89% af tilfældene og for deres metastaser i 74-87% [6]. Disse data tyder på, at metastaser bibeholder mange af primærtumorens molekylærbioologiske karakteristika, og anvendelsen af DNA-microarray på metastatisk tumorvæv kunne spille en betydningsfuld diagnostisk rolle for patienter med UPT. Der arbejdes derfor på at sammenligne genekspressionsprofiler fra UPT-metastaser med genekspressionsprofiler fra et tumorbibliotek med kendte cencertyper i et forsøg på at identificere det anatomiske udgangspunkt.

Positronemissions- og computertomografi

Helkrops-18-F-deoxyglukose (FDG)-positronemissionsto-



Figur 1. Forslag til beslutningstræ ved immunohistokemisk diagnostik af ukendt primærtumor (efter udelukkelse af primær germinativ tumor, lymfom, sarkom og levercellecancer). Anvendte antistoffer er rettet mod prostataspecifikt antistof (PSA), TTF-1 (bl.a. lunge), GCDFP-15 (mamma), CDX2 (gastrointestinalt), CK7, CK17 og CK20 (forskellige epiteltyper), ER, PgR (østrogen- og progesteronreceptorer), CA 125 (forskellige typer adenokarcinom). Baseret på data fra [4, 5].

a) Enkelte colonkarcinomer kan uspecifikt udtrykke GCDFP-15 [5].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Eastern Cooperative Oncology Group-performancestatus.

0	Fuldt aktiv og i stand til at gennemføre aktiviteter uden begrænsning
1	Begrænsninger i mere belastende fysisk aktivitet, men fortsat ambulans og i stand til at gennemføre lettere arbejde
2	Ambulant og i stand til at klare sig selv. Ude af stand til at udføre egentligt arbejde. Oppegående i mere end 50% af dagtimerne
3	Kun i begrænset omfang i stand til at klare sig selv. Mobiliseret til seng eller stol i mere end 50% af dagtimerne
4	Fuldstændig uarbejdsdygtig, ude af stand til at klare sig selv og totalt afhængig af stol eller seng
5	Død

mografi (PET) kan detektere primærtumor hos 24% til 63% af patienter med UPT [7]. Der foreligger kun få og små studier, hvor PET/computertomografi (CT) er anvendt hos patienter med UPT. I større studier er man i gang med at afklare, om primærtumor kan påvises hos flere patienter med UPT ved PET/CT end ved PET eller CT alene.

Prognostiske markører

Studier har vist, at de vigtigste prognostiske faktorer for patienter med UPT er en god performancestatus (PS) samt begrænset sygdom på diagnosetidspunktet. PS er en vurdering af patientens funktionsniveau (Tabel 2). Kun patienter med PS 0 eller 1 egner sig til eksperimentel behandling for UPT. Prognostiske modeller har tillige vist, at forekomst af levermetastaser, forhøjet niveau af laktatdehydrogenase eller basisk fosfatase er inverst korreleret til prognosen [8, 9].

Behandling af patienter med ukendt primærtumor

Favorable undergrupper

Patienter med planocellulært karcinom/løvt differentieret karcinom på halsen

Behandling af denne patientgruppe bør følge DAHANCA's retningslinjer. Patienter med pN1 (unilateral, enkel lymfeknude mindre end 3 cm) kan behandles med kirurgi alene. Alle andre bør tilbydes radikal halsdissektion med efterfølgende strålebehandling. Femårsoverlevelsen varierer i forskellige opgørelser, men ligger på 30-50% [1, 2, 10].

Kvinder med adenokarcinom i aksillære lymfeknuder

Kvinder, hvor sygdomsmanifestationen udelukkende er adenokarcinom i aksillære lymfeknuder, bør udredes som om de havde en primær brystcancer med klinisk mammografi. Biopsier bør farves for østrogen- og progesteronreceptorer, GCDFP-15 samt HER-2. Ved normal mammografi anbefales magnetisk resonans-skanning af mammae, da denne undersøgelse kan påvise en primær brystcancer i op til 50% af tilfældene.

Behandlingen bør følge retningslinierne for behandling af stadium II-brystcancer med mastektomi inkl. aksildissektion eller aksildissektion alene med efterfølgende strålebehandling

af mamma. Den systemiske behandling vil afhænge af receptorstatus. Fem- og tiårsoverlevelsen er identisk med den, der ses hos patienter med stadium II-brystcancer (henholdsvis 75% og 60%) [2, 10].

Kvinder med peritoneal karcinomatose og serøst adenokarcinom

Hos patienter med peritoneal karcinomatose fra serøst adenokarcinom udgår den primære tumor oftest fra ovarierne og sjældnere fra lunger, brystet og GI-kanalen. Patienterne bør udredes med gynækologisk undersøgelse inklusiv transvaginal UL og cytologi/biopsier bør undersøges for morfologiske træk, der er forenelige med ovariecancer (oftest papillært/serøst vækstmonster, psammomlegemer). Der er oftest forhøjet CA-125. Påvises der ingen primærtumor, kaldes sygdomsbilledet primær peritoneal cancer.

Primær peritoneal cancer bør behandles som stadium III-ovariecancer (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)) med tumorreducerende kirurgi og platinbaseret kemoterapi. Median overlevelsen er ca. to år [1, 10].

Mænd med løvt differentieret karcinom lokaliseret i midtlinjen

Ekstragonadalt germinativ tumorsyndrom er karakteriseret ved følgende: 1) yngre mænd (< 55 år), 2) tumorer der primært er lokaliseret i midtlinjen (mediastinum, retroperitoneum), 3) hurtigtvoksende tumorer, 4) forhøjet HCG og/eller α -føtoprotein, 5) kemo- og radioterapisensitiv sygdom. Ved

Faktaboks

Ukendt primærtumor er defineret ved fund af biopsiverificeret malign sygdom, men hvor primærtumor ikke kan identificeres trods omfattende udredning (klinisk, biokemisk og radiologisk).

Incidensen er 3-5%.

Adenokarcinom er den hyppigste histologiske undertype (50-60%).

Langt udredningsforløb (2,5 mdr. i gennemsnit).

Post mortem identificeres primærtumor i 60-80% af tilfældene. Hyppigst i lunger og pancreas/galdeveje.

Opdeles i favorable (15%) og ufavorable undergrupper (85%).

Patienter, der tilhører de favorable undergrupper, har bedre prognose pga. mere specifik og effektiv behandling.

Etårsoverlevelse er omkring 34% hos de patienter, der tilhører den ufavorable gruppe, behandlet i kliniske forsøg.

Dårlige prognostiske faktorer: dårlig performancestatus, metastaseinvolvering i flere organer, forhøjet laktatdehydrogenase og basisk fosfatase.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

to eller flere af ovenstående karakteristika bør patienterne behandles med standardbehandling for testiscancer. Omkring 50% opnår komplet respons, og ca. 15-25% bliver langtids-overlevende [2, 10].

Patienter kun med inguinale lymfeknudemetastaser med planocellulært karcinom/udifferentieret karcinom

Behandlingen er kirurgi med eller uden radioterapi. Der foreligger enkelte opgørelser med langtidsoverlevende i denne patientgruppe [1].

Neuroendokrine tumorer

Denne patientgruppe er følsom overfor kombinationskemoterapi med responsrater på 50-70%. Kun få procent bliver dog langtidsoverlevende [2, 10].

Ikkefavorable undergrupper

For størstedelen (85%) af patienterne med UPT gælder, at man ikke kan komme med et muligt diagnoseforslag og derfor ikke har en specifik behandling at tilbyde. Patienterne har ofte adenokarcinom og multiple metastaser, og de har som udgangspunkt en dårligere prognose end patienterne i de favorable undergrupper.

Det er ikke muligt at opstille forslag til standardbehandlinger, og behandlingen bør derfor foregå som led i et klinisk forsøg. Data tyder på, at regimerne bør indeholde platin og taxan [2]. Patienter, der bliver behandlet med kemoterapi, har en median overlevelse på 6-12 måneder. Et- og toårsoverlevelsen er i gennemsnit henholdsvis 34% og 14%.

Mange nye målrettede biologiske stoffer, der er rettet mod receptorer, bliver i øjeblikket undersøgt og anvendt til patienter med forskellige solide tumorer. Overekspression af nogle af receptorerne ses også ved UPT, og kemoterapi kombineret med målrettede stoffer er derfor under afprøvning også ved UPT.

Konklusion

Identifikationen af de favorable undergrupper blandt patienter med UPT er afgørende for at kunne yde specifik behandling med bedre prognose til følge. Vedvarende forbedring af de diagnostiske værktøjer er essentiel for at stille mere præcise diagnoser og forkorte udredningstiden. Der er behov for at afprøve nye behandlinger, og patientgruppen bør henvises til deltagelse i kliniske forsøg.

Såfremt patienterne ikke findes egnede til at indgå i protokollet behandling, tilbydes *best supportive care*.

Korrespondance: Anne Kirstine Hundahl Møller, Onkologisk Klinik, Finsencentret 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: anne.kirstine.moeller@rh.regionh.dk

Antaget: 19. juni 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
2. Daugaard G, Petersen L. Tumours of unknown origin. I: Cavalli F, Hansen H, Kaye S, red. *Textbook of Medical Oncology*. 3 ed. 2004:341-51.
3. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl 2):ii81-ii82.
4. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11:3766-72.
5. Park SY, Kim BH, Kim JH et al. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1561-7.
6. Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007;43:2026-36.
7. Seve P, Billotey C, Broussolle C et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-9.
8. Culine S, Kramar A, Saghachian M 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;20:4679-83.
9. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2006;107:2698-705.
10. Fizazi K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 10):x177-x180.

Ebola – hæmorrhagisk feber

Reservelæge Christian Fabiansen, overlæge Gitte Kronborg, overlæge Søren Thybo & professor Jens Ole Nielsen

Rigshospitalet, Pædiatrisk Klinik og Epidemiklinikken, og Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Ebola er en viral hæmorrhagisk febersygdom (VHF) med en dødelighed på op til 90% og dermed en af de højeste *case-fatality rates* blandt infektionssygdomme [1]. I 2007 var der

udbrud først i den Demokratiske Republik Congo (DR Congo) og siden i Uganda med en hidtil ukendt subtype. Uden vaccine eller specifik antiviral behandling er den primære strategi opsporing og isolering af patienter under udbrud. Ebola blev først identificeret i 1976 netop ved Ebolafloeden i Zaire. Siden har en række afrikanske lande inden for et bælte af ti breddegrader fra ækvator oplevet epidemier med stigende frekvens.

Ebola- og marburgvirus danner familien Filoviridea. *Filum* (latin = tråd) grundet virus' karakteristiske struktur i et elek-