

Cancer utan känd primärtumör

I Sverige insjuknar drygt 61 000 patienter i cancer varje år, och 20 procent av fallen debuterar med metastaserad sjukdom. Första steget i en malignitetsutredning vid metastaserad cancersjukdom består vanligen av att identifiera primärtumören, då den ger viktig information om cancerform, behandling och prognos. Hos 1-2 procent av patienterna kan dock primärtumören inte hittas, varpå de får diagnosen »cancer utan känd primärtumör« (CUP) [1]. CUP är en heterogen sjukdomsgrupp med en eller flera morfologiskt bekräftade metastasmissstänkta förändringar där varken kliniska symtom eller fynd tyder på en organspecifik cancer-typ. Tumörerna tillhör gruppen epiteliala karcinom. Traditionellt exkluderas melanom, sarkom och lymfom från diagnosen. Vid CUP förblir primärtumören okänd trots genomförd utredning.

Det finns flera orsaker till att primärtumören inte kan återfinnas. En vanlig orsak är att primärtumören har genomgått spontan regress och försvunnit. Den kan också ha krympt till en storlek där den inte längre kan hittas eller avlägsnats tidigare i form av till exempel en hudförändring eller polyp utan att tumören identifierats som malign. Andra orsaker till att primärtumören inte påträffas är att en förmodad metastas utgör själva primärtumören, att den feltolkas som CUP eller att den består av aberrant vävnad eller vävnad som normalt finns på platsen [2, 3]. Sjukdomen karakteriseras av ett hastigt insjuknande, tidig spridning, aggressivt förlopp och oförutsägbart metastasmönster. Sedan 2016 utreds misstänkt metastaserad cancer utan känd primärtumör enligt det standardiserade vårdförloppet för »okänd primärtumör« [1].

EPIDEMIOLOGI

Cancer utan känd primärtumör är den sjunde till åttonde vanligaste cancerformen i världen och den fjärde vanligaste orsaken till cancerrelaterad död hos både män och kvinnor [4]. Medianåldern vid diagnos är 60-70 år, två tredjedelar är 50-79 år och en fjärdedel är över 79 år [1]. Diagnosen är mycket ovanlig hos barn (< 1 procent) [1, 3]. Majoriteten av patienterna har multipla metastaser vid debut, varav en tredjedel i tre eller fler organ [4]. Hos 75 procent av patienterna sitter den initiala förändringen nedanför diafragma [5].

I Sverige diagnostiseras årligen cirka 800 patienter i CUP [1]. Den åldersstandardiserade incidensen är 6,12 per 100 000 personår (6,16 för kvinnor och 6,07 för män) [6]. Om utredningen leder till att primärtumören identifieras avskrivs CUP-diagnosen och ändras i Cancerregistret. Primärtumören sitter då oftast i lunga eller bukspottkörtel [3, 5]. Förbättrade utred-

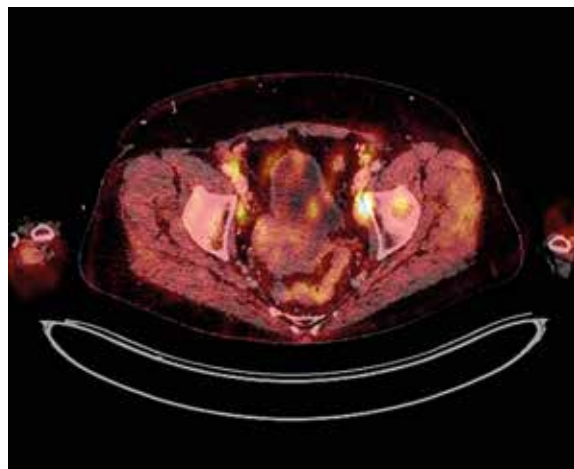
Karin Lodin, med dr, ST-läkare, Älvsjö vårdcentral
● karin.lodin@ssl.se

Roland Söderholm, överläkare; båda Diagnostiskt centrum, Södertälje sjukhus

Hanna Carstens, biträdande överläkare, Tema cancer, huvud-, hals-, lung- och hudcancer, patientflöde okänd primärtumör, Karolinska universitetssjukhuset; processledare Okänd primärtumör, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland



Datortomografiledd punktion i bukåge av patologiskt förstorad vänstersidig lymfknut i lilla bäckenet. Lymfknuten visade högt upptag av fluorodeoxiglukos (FDG, se nedan) vid den PET-DT-undersökning som visas i figuren nedan.



PET-DT med FDG. Vid PET-DT med FDG används den positronemitterande isotopen 18-fluorodeoxiglukos. Isotopen är en radioaktiv glukosanalogue med en halveringstid på 110 min och tas upp av vävnad med hög glukosmetabolism, som tumörvävnad. Metoden kan inte säkert skilja mellan inflammation och malignitet utan speglar grad av glukosmetabolism i förändringen. Fynd med högt FDG-upptag (PET-positiva) ska därför verifieras cytologiskt eller histopatologiskt [22]. Bilden visar fokala patologiska höga FDG-upptag i iliakala lymfkörtlar med stark malignitetsmisstanke.

MEDICINENS ABC

● Medicinens ABC är en artikelserie där läkare under utbildning tillsammans med handledare beskriver vanliga sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar som en nybliven specialist ska kunna handlägga självständigt.

Artiklarna ska ge praktisk handledning inom ett avgränsat område.

● Kontakta Jan Östergren (jan.ostergren@lakartidningen.se) för diskussion av valt ämne och upplägg innan skrivandet börjar.

ningsmetoder och förfinad diagnostik har bidragit till att den totala incidensen av CUP i Sverige har minskat på senare år [6-8].

Generellt har CUP dålig prognos, och medelöverlevnaden är 4-9 månader [1, 9]. Ettårsöverlevnaden är cirka 20 procent, och 10 procent av patienterna med gynnsamma former förblir långtidsöverlevare [3, 10]. Ett fåtal botas [4, 11].

SYMPTOM

CUP kan debutera med flera olika symtom. Lokala symtom eller synliga förändringar från en eller flera metastaser är vanliga. Närmare 20 procent av fallen debuterar med symtom från skelettmetastaser [1, 3]. 15 procent av alla CNS-metastaser resulterar i en CUP-diagnos [1]. Allmänna ospecifika sjukdomssymtom som trötthet, viktnedgång, sjukdomskänsla, ökad smärtskänslighet och feber är vanliga. Dessa symtom ingår även i ett så kallat inflammatoriskt drivet sjukdomsbeteende [12], vilket möjligen triggas igång av den förhöjda inflammatoriska aktiviteten som förekommer vid CUP [13]. Paramaligna symtom som hyperkalcemi, dermatomyosit, limbisk encefalopati och cerebellär degeneration kan också förekomma [1]. Hos vissa patienter upptäcks metastaser accidentellt vid radiologisk undersökning.

UTREDNING

Det centrala i utredningen är att tidigt fastställa primärtumören för att kunna identifiera behandlingsbara cancerformer. Ofta tenderar utredningarna att bli utdragna, omfattande och stundtals icke-konklusiva. Processen blir även ekonomiskt kostsam. Det är därför essentiellt att patientens symtom och allmäntillstånd, utredningens nytta för patienten, tumörens spridningsmönster och PAD styr utredningen [1, 14]. Överutredning ska undvikas, och utredning bör i vissa fall avbrytas [14]. De flesta patienterna utreds inom primärvården, men på flera håll i Sverige har diagnostiska centrum och andra specialiserade mottagningar som utreder CUP öppnats.

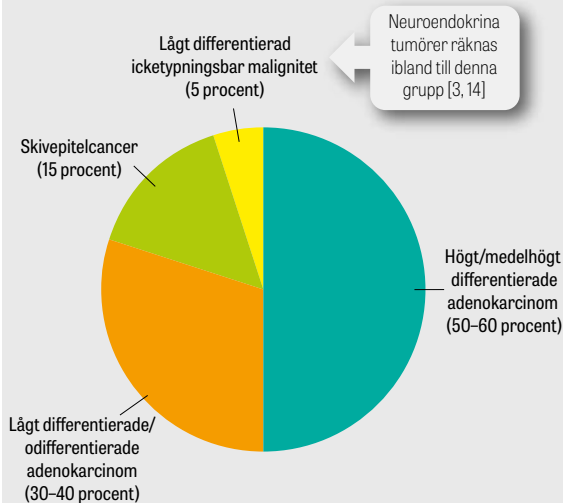
Basal utredning

Anamnes. Anamnesen bör vara grundlig och omfattande. Tidigare/nuvarande sjukdomar bör utredas noggrant med extra fokus på inflammatoriska sjukdomar och infektioner. Tidigare genomgången kirurgi inklusive bortopererade hudförändringar, hereditet för cancersjukdom, yrke (exponering för strålning, kemikalier etc), följsamhet vid screening (mammografi, cellprov etc) och levnadsvanor (alkohol, tobak, droger) bör efterfrågas.

Status. Omfattande status »från topp till tå« är grundläggande vid utredning. Särskilt fokus bör läggas på bröstundersökning hos både kvinnor och män, rektalundersökning, prostatapalpation, inspektion av yttre genitalier, palpation av lymfkörtlar och sköldkörtel samt genomgång av hela hudkostymen [1, 11, 15].

Laboratorieprov. I den basala utredningen bör blodstatus med differentialräkning, elektrolyter inklusive kreatinin, leverstatus, laktatdehydrogenas, kalcium, glukos, urinprov och fekalit hemoglobin, prostataspecifikt antigen och proteinfraktioner i serum och urin

Histologisk klassifikation av CUP



► Cancer utan känd primärtumör, CUP, utgörs av karcinom och delas in i fyra histologiska undergrupper.

»CUP kan debutera med flera olika symtom. Lokala symtom eller synliga förändringar från en eller flera metastaser är vanliga.«

NÄR BÖR UTREDNING AVSLUTAS? [1, 19]

- Om patienten efter adekvat information avböjer vidare utredning eller behandling.
- Om patienten inte är i stånd att klara av behandling.
- Om resultatet av utredningen inte kommer att påverka behandlingen.
- Om utredningen gör mer skada än nytta för patienten.

DIAGNOSTISKA CENTRUM

I Sverige finns i dag 20 stycken diagnostiska centrum som utreder patienter enligt två standardiserade vårdförlopp: CUP och allmänna ospecifika symtom med välgrundad misstanke om cancersjukdom. Målet är att förkorta tiden mellan symptomdebut och diagnos. Utöver diagnostiska centrum finns fyra CUP-mottagningar som är specialiserade på utredning av CUP. Under 2018 utreddes totalt i Sverige 1775 patienter för CUP enligt standardiserat vårdförlopp, antingen inom primärvården, vid diagnostiskt centrum eller vid någon av CUP-mottagningarna. Av dessa har cirka 800 patienter/år diagnostiserats med CUP [1, 20].

ingå [4, 9]. Övrig provtagning inriktas med fördel på klinisk bild och radiologiska fynd. Lämpliga kompletterande prov kan vara SR, CRP, kobalamin, folat, ferritin, glukos och TSH. Blododling, infektionsprov inklusive virusserologier och tuberkulosprov kan vara indicerade i differentialdiagnostiskt syfte, liksom annan provtagning från likvor och benmärg.

Radiologi – basundersökning för alla. Alla patienter som utreds för CUP bör genomgå DT-torax och buk, där även bäcken ingår. Upp till 30–35 procent av primärtumörerna kan då upptäckas [16, 17].

Biopsi och/eller cytologi för histopatologisk undersökning. Den histopatologiska undersökningen är central vid diagnostiseringen och bör prioriteras innan fortsatta extensiva undersökningar utförs. För vävnadsprov är mellannålsbiopsi förstahandsval. DT-ledd eller ultraljudsledd punktion är lämplig vid provtagning från skelettmetastaser, perifera tumörer i lunga och lever samt vid vissa andra svåråtkomliga förändringar. Laparoskopi/laparotomi kan bli aktuell i vissa fall. Fönnålspunktion kan användas som första val vid punktion av körtlar på halsen. Vid singelmetastas eller ett fåtal metastaser i ett och samma organ betraktas förändringarna oftast som en primärtumör och patienten remitteras direkt till organspecifik specialist (undantag kan göras vid sarkom, CNS-lymfom och multifokala gliom). Innan biopsi av misstänkt primärt sarkom eller levertumörer utförs bör respektive specialistenhet tillfrågas på grund av spridningsrisk. Medellinjetumörer lokaliserade paravertebralt eller i mediastinum bör biopsieras samt kompletteras med germinalcellsmarkörer i blod.

Målet med immunhistokemisk undersökning är att identifiera primärtumörens ursprungsvävnad samt att upptäcka potentiellt botbara tumörer som lymfom och germinalcellstumörer. Upp till 30 procent av ursprungsvävnaden kan identifieras med immunhistokemisk färgning [4].

Riktade utredningar

Om primärtumören inte kan fastställas efter den basala utredningen påbörjas riktade utredningar. Dessa bör göras i ett tidigt skede om man har organspecifika symtom eller radiologiska fynd som behöver undersökas närmare. I övriga fall bör sådan utredning endast utföras där symtom, kliniska och radiologiska fynd, PAD eller laboratorieprov indikerar vidare utredning. Liksom vid all malignitetsutredning bör patientens nytta av undersökningen stå i fokus. Om utredningen följer det standardiserade vårdförloppet ska den diskuteras vid multidisciplinär konferens innan de riktade utredningarna påbörjas. Flera riktade undersökningar kan bli aktuella. De vanligaste listas i rutan bredvid.

Tumörmarkörer i blod. Tumörmarkörer i blod är generellt ospecifikt förhöjda hos patienter med CUP och har därför inget eller kraftigt begränsat diagnostiskt eller prognostiskt värde i utredningen [15], förutom i tre fall: 1) Prostataspecifikt antigen (PSA) hos män med misstänkt prostatacancer eller skelettmetastaser, 2) alfafetoprotein (AFP) vid misstanke om primär levercancer eller medellinjetumör talande för

VANLIGA UNDERSÖKNINGAR VID RIKTAD UTREDNING

UTVIDGADE RADIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

- Vid tumörer på halsen eller skivepitelcancer ovan diafragma bör DT av halsen utföras [1, 11].
- Mammografi bör inte utföras rutinmässigt utan endast vid kliniska fynd eller annan patologi som inger misstanke om bröstcancer [1, 11]. Vid metastas av adenokarcinom i axill eller närliggande lymfkörtelstation bör vidare utredning kompletteras med mammografi och i utvalda fall MR-mammografi [1, 4].
- Enligt det nationella vårdprogrammet för CUP bör PET-DT med fluorodeoxiglukos (FDG) utföras tidigt i utredningen på patienter där kurativa behandlingsmöjligheter är aktuella vid gott allmäntillstånd och låg tumörbörda [1]. I internationella studier anser man dock att nyttan med PET-DT är diskutabel, och det rekommenderas endast vid solitära metastaser eller cervikala adenopater [11]. PET-DT-undersökning med FDG identifierar primärtumör hos 26–47 procent av de patienter där primärtumör ej hittats med andra vanliga radiologiska undersökningar [1, 21].

ENDOSKOPISKA UNDERSÖKNINGAR

- Gastro-/koloskopi bör endast utföras hos patienter där symtom, laboratorieprov som F-Hb eller radiologi talar för misstänkt malignitet i mag-tarmkanalen. Gastroskopi kan även vara aktuellt vid supraklavikulär körtel (»Virchowkörtel») [1, 11].
- Rekto-/proktoskopi bör göras vid solitär metastas i inguinal körtel eller vid skivepitelcancer [19].
- Ultraljudsledd endoskopi av matstrupe och luftstrupe liksom skopi av mediastinum och torax kan övervägas i enskilda fall [1, 11, 14].
- Vid misstänkt malignitet som kan nås via centrala luftvägar kan undersökning med bronkoskopi bli aktuell [1].
- Vid makroskopisk hematuri, misstänkta uroepiteliala tumörer och lymfadenopati i ljumskar och bäcken är cystoureteroskopi indicerat [1, 11, 19].

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

- Vid misstänkt blodmalignitet, myelom, infiltration av benmärgsfrämmande malignitet eller vid skelettmetastaser av oklar genes är benmärgsprov oftast indicerat [1].
- Gynekologisk undersökning, ofta i kombination med ultraljudsundersökning, bör utföras vid kliniska, radiologiska eller PAD-baserade misstankar om gynekologisk malignitet [1].
- Vid misstanke om hudmalignitet görs bedömning med fördel av dermatolog.

»Om utredningen följer det standardiserade vårdförloppet ska den diskuteras vid multidisciplinär konferens innan de riktade utredningarna påbörjas.«

germinalcellscancer och 3) beta-humant koriongonadotropin (β -hCG) vid misstänkt germinalcellscancer. Kromogranin A kan ge falskt högt värde vid intag av saltsyrahämmande läkemedel och är främst aktuellt att mäta vid misstanke om neuroendokrin tumör [11]. Mätning av kalcitonin och tyreoglobulin är i vissa fall indicerade vid misstanke om tyreoidacancer. Beträffande cancerantigenerna CA15-3, CA19-9, CA72-4, CA125, karcinoembryonalt antigen (CEA) och neuronspecifikt enolas anses generellt specificiteten och sensitiviteten vara för låg för användning vid utredning av CUP [1]. Dock finns studier som anser att CA125 är av värde hos kvinnor med primärt seröst peritonealt adenokarcinom och CA15-3 hos kvinnor med isolerat axillärt adenokarcinom [4].

Molekylär diagnostik. I dag baseras en stor del av diagnostiken av CUP på histopatologisk klassificering. I framtiden kommer den troligen att kompletteras med molekylär diagnostisering [18]. Med användande av moderna molekylärbiologiska metoder har tumörens ursprungsvävnad kunnat fastställas med 80–95 procents säkerhet [4, 18]. En ny metod under snabb utveckling är »flytande biopsi«, vilken bygger på sekvensering av tumörmarkörer från tumörderiverat material i blod. Evidens saknas ännu för att utföra molekylär diagnostik rutinmässigt vid CUP [1, 9].

BEHANDLING VID FASTSTÄLLD DIAGNOS

Patienter med CUP kan indelas i två prognostiska undergrupper: en gynnsam grupp (20 procent) och en ogynnsam grupp (80 procent). Bland de gynnsamma faktorerna räknas gott allmäntillstånd, enstaka lymfkörtelmetastaser eller singelmetastasering. Även oligometastasering, det vill säga < 4 lesioner i ett organ eller < 5 tumörer i hela kroppen, är prognostiskt gynnsam [1]. Till de ogynnsamma faktorerna hör dåligt allmäntillstånd, höga nivåer av laktatdehydrogenas och hypoalbuminemi [1, 3]. I vissa studier anges även manligt kön, hög komorbiditet, tidigare rökning motsvarande minst 10 paketår och ofrivillig viktning som ogynnsamma prognostiska faktorer [4]. Förhöjda inflammationsparametrar har i nyare studier angetts som en prognostiskt ogynnsam faktor [13].

Om CUP-diagnosen kvarstår efter utredning bör tumörens histogenes och patientens tillhörighet av prognostisk grupp styra behandlingsvalet. Vid de gynnsamma CUP-tillstånden initieras vanligen behandling enligt rutan bredvid. För övriga CUP, och som tillägg till en del gynnsamma CUP, rekommenderas oftast systemisk behandling med cytostatika bestående av ett platinapreparat i kombination med ett taxan- eller gemcitabinpreparat [1, 4, 15]. Evidensen för regimval är dock svag [1]. Kombination med trippelbehandling rekommenderas ej på grund av toxicitet [15]. Kirurgisk behandling kan bli aktuell i vissa fall för diagnostik eller resektion i kurativt, avlastande, återställande eller palliativt syfte. Strålbehandling bedöms i det nationella vårdprogrammet vara en underutnyttjad resurs i CUP-behandling [1]. Där ingen bot är möjlig bör palliativ vård initieras omgående. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:FXMD*

PROGNOSTISKA UNDERGRUPPER [1, 3, 11, 15]

GYNNSAMMA GRUPPER

1. Kvinnor med isolerad axillär lymfkörtelmetastasering av adenokarcinom (behandlas som bröstcancer)
2. Kvinnor med peritonealt adenokarcinom (behandlas som äggstockscancer)
3. Skivepitelcancer lokaliserad i halslymfkörtlar (behandlas som huvud-halscancer) eller som isolerad lymfkörtelmetastas i ljumske (behandlas kirurgiskt)
4. Neuroendokrina tumörer, till exempel karcinoider (behandlas med fördel av läkare med neuroendokrin kompetens, oftast i kombination med kirurgi)
5. Män med osteoblastiska skelettmetastaser och förhöjt PSA (behandlas som prostatacancer)
6. Lågt differentierad cancer med medellinjedistribution av lymfkörtelmetastaser (behandlas som extragonadal germinalcellscancer)

tastaser (behandlas som extragonadal germinalcellscancer)

7. Adenokarcinom med koloncancerprofil (CK20+/CDX2+/CK7-) (behandlas som koloncancer)
8. Isolerad liten och potentiellt resektabel singeltumör (behandlas med kirurgi)

Det är viktigt att selektera patienter med diagnoserna 1–5 för tidig behandling hos respektive specialist. Nummer 6–8 bör handläggas på specialistenhet för CUP.

OGYNNSAMMA UNDERGRUPPER

1. Adenokarcinom som metastaserat till lever eller andra organ
2. Icke-papillär malign ascites
3. Multipla metastaser i hjärna, lunga eller skelett
4. Metastaser i mediastinala lymfkörtlar eller lever

KONSENSUS

De flesta är ense om att

- patientens symtom och allmäntillstånd, utredningens nytta för patienten, tumörens spridningsmönster och PAD bör styra utredningen av CUP
- överutredning bör undvikas.

Åsikterna går isär vad gäller

- användningen av tumörmarkörer i blod för diagnostik
- vilka patienter som ska utredas med PET-DT med FDG.

REFERENSER

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Cancer utan känd primärtumör, CUP. Nationellt vårdprogram. Version 3.1. Linköping: Regionalt cancercentrum Sydöst; 2018.
2. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. I: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (editors). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles & practice of oncology. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. p. 2359-88.
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer. 2003;39(14):1990-2005.
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. The Lancet. 2012;379(9824):1428-35.
5. Culine S, Kramar A, Saghachian M, et al; French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary. 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.
6. Shu X, Sundquist K, Sundquist J, et al. Time trends in incidence, causes of death, and survival of cancer of unknown primary in Sweden. Eur J Cancer Prev. 2012;21(3):281-8.
7. Bevier M, Sundquist J, Hemminki K. Incidence of cancer of unknown primary in Sweden: analysis by location of metastasis. Eur J Cancer Prev. 2012;21(6):596-601.
8. 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.
9. Rodriguez L, Otero W, Grosso F. A review of metastatic cancer with unknown primary cancer. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2018;33:134-44.
10. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. Eur J Cancer. 2002;38(3):409-13.
11. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v133-8.
12. Lodin K. Inflammation and subjective health: the role of sickness behaviour [avhandling]. Stockholm: Karolinska institutet; 2018.
13. Mohamed Z, Pinato DJ, Mauri FA, et al. Inflammation as a validated prognostic determinant in carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2014;110(1):208.
14. Berglund Å, Nygren P, Hagberg H, et al. Begränsa utredningen vid cancer utan känd primärtumör. Läkartidningen. 2005;102:2946-52.
15. Zarkavelis G, Mauri D, Pentheroudakis G. How I treat cancers of unknown primary. ESMO Open. 2019;4(Suppl 2):e000502.
16. Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. Br J Radiol. 2012;85(1014):661-71.
17. Karsell PR, Sheedy PF 2nd, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. JAMA. 1982;248(3):340-3.
18. Conway AM, Mitchell C, Kilgour E, et al. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the »U« out of »CUP«. Br J Cancer. 2019;120(2):141-53.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical guideline (CG 104). Metastatic malignant disease of unknown primary origin: diagnosis and management. 26 jul 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/resources/metastatic-malignant-disease-of-unknown-primary-origin-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109328970437>
20. Regionala cancercentrum i samverkan. Antal patienter i standardiserade vårdförlopp (SVF). 7 maj 2019 [citerat 10 jul 2019]. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/statistik/svf-statistik/resultat-och-statistik/>
21. Breuer N, Behrendt FF, Heinzel A, et al. Prognostic relevance of (18)F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. Clin Nucl Med. 2014;39(2):131-5.
22. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2009;19(3):731-44.