

## **METASTATSKI TUMORI NEPOZNATOG POREKLA: DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKE DILEME**

**Sažetak:** Bolesnici sa kliničkom slikom prisutnih metastaza u organima i/ili limfnim čvorovima bez poznatog mesta osnovne bolesti, čine raznoliku grupu gde dijagnoza i lečenje nisu laki. Ovaj relativno redak sindrom je veliki izazov za lekara i u znatnoj meri ga frustrira kao kliničara, pa su ukupni troškovi dijagnostičkih pretraga neproporcionalno visoki. Učestalost ovih tumora iznosi 2-12% sa češćom zastupljenošću u muškaraca. Prosečna starost obolelih je oko 60 godina uz adenokarcinom kao najčešći histološki tip. U većine bolesnika prognoza je loša sa prosečnim preživljavanjem od 4-8 meseci dok se kod samo 5-10% može postići dugotrajno preživljavanje. Optimalno lečenje za ovo oboljenje nije definisano. Oko 30% obolelih ima tumore osetljive na hemioterapiju, dok 70% ne spada u prognostički povoljne grupe i za njih ne postoji standard hemioterapijskog lečenja. U tom smislu potrebno je bolesnike zadovoljavajućeg opšteg stanja uključivati u kontrolisane kliničke studije, dok se za ostale preporučuje kvalitetna simptomatsko-suportivna terapija.

**Ključne reči:** maligni tumor, metastaze, hemioterapija, CUPS.

**Abstract:** Patients with metastases in various organs and/or lymph nodes, without definite primary site, represent a heterogeneous group with many difficulties in diagnosis and treatment. This relatively rare syndrome is very challenging and often frustrates the clinician, which may result in extensive and expensive diagnostic procedures. The reported incidence of these tumours is 2-12% with male preponderance. Median age is about 60 yrs, with adenocarcinoma as most frequent histological subtype. Prognosis is generally poor with median survival of 4-8 months, with small proportion of long-term survivors (5-10%). Optimal therapy for patients with this syndrome has not yet been delineated. About 30% of patients belong to treatable subsets, while 70% of patients do not fall into these categories and no regimen has been firmly established as standard therapy for them. Having this in mind, it is recommended to include appropriate patients in randomised clinical studies, while for the others the best supportive care is mandatory.

**Key words:** malignant tumour, metastasis, chemotherapy, CUPS.

## *Uvod*

Malo onkoloških oboljenja postavlja tako teške dijagnostičke i terapijske dileme pred lekara kao metastatski tumori nepoznatog porekla (engl. CUPS-Cancer Unknown Primary Site). Izuzetna raznolikost u ispoljavanju, metastatski karakter bolesti pri postavljanju dijagnoze i loš odgovor na terapiju uticali su na malu zainteresovanost istraživača za ovaj problem. Međutim, u poslednje dve decenije stavovi u vezi značaja CUPS-a iz osnova su izmenjeni. Razloga za to ima više a najvažniji su: tehničko usavršavanje i uvođenje novih radiodijagnostičkih metoda, usavršavanje histomorfoloških metoda sa korišćenjem imunohistohemijskih pretraga, elektronskog mikroskopa i posebnih molekularno-genetičkih analiza, te uvođenje novih delotvornih lekova u kliničku praksu. Sve ovo dovelo je do znatno pouzdanijeg postavljanja prave dijagnoze a samim tim i do unapređenja mogućnosti odgovarajućeg lečenja.

## *Definicija*

Ne postoji opšte prihvaćena definicija CUPS sindroma. U praktičnom smislu on se može shvatiti kao histološki potvrđen maligni tumor čije mesto porekla nije moglo biti utvrđeno nakon neophodnih detaljnih kliničkih, radioloških i laboratorijskih pretraga.

## *Epidemiološki podaci*

Kako ne postoji prihvaćena definicija CUPS-a, broj novootkrivenih slučajeva može se samo grubo procenjivati. Različiti autori navode između 2-12% svih obolelih od malignih tumora sa ovim sindromom (1). Ipak najveći broj istraživača navodi incidencu CUPS-a u rasponu od 3-7%. U absolutnim brojevima to iznosi u SAD oko 80.000-90.000 godišnje (2). Medijana starosne dobi obolelih iznosi oko 60 godina sa nešto češćom pojavom u muškaraca. U približno 10% bolesnika postoji podatak o ranije dijagnostikovanom drugom malignom oboljenju (3). Na obdukciji primarno mesto tumora može se otkriti u 60-80% slučajeva sa plućima i pankreasom kao najčešće zahvaćenim organima (4).

## *Biološke odlike*

Iako raznorodni, CUPS tumori poseduju zajednička biološka svojstva. Njihove glavne osobine su: rano zahvatanje udaljenih organa, odsustvo kliničkog ispoljavanja, nepredvidivi putevi širenja i agresivnost. Metastaziranje predstavlja složen višestepeni proces koji podrazumeva međudejstvo tumorskih ćelija, ekstraćelijskog matriksa i domaćinovog imunološkog sistema. Samo manji procenat tumorskih ćelija formira fenotip koji omogućava dalje širenje tumora. Tako Frost opisuje dva načina progresije tumora (5). Prvi način (tip I) podrazumeva histološki definisan sled događaja koji dovode do malignog preobražaja u tkivu. Najbolji primer za to je rak debelog creva. Drugi način (tip II) način progresije je ubrzan sa ranim sticanjem metastatskog potencijala od strane tumorskih ćelija. Primer za ovo su CUPS tumori. Zaista u mnogih bolesnika sa ovim sindromom mogu se naći promene na hromozomu 1p što dovodi do biološke agresivnosti i sklonosti ka metastaziranju. Mutacije p53 gena izgleda da nemaju veću ulogu u nastanku i razvoju CUPS tumora (6). Proces angiogeneze takođe nije znatnije izmenjen u ovih tumora (7). Biološki značaj pojačane ekspresije izvesnih onkogeni (c-myc, ras, c-erbB2) za sada nije poznat (8).

## *Morfološke odlike i histološka dijagnoza*

Prvi i osnovni korak u postavljanju dijagnoze sindroma CUPS-a predstavlja uzimanje određenog uzorka tkiva i njegova histopatološka analiza. Histološka dijagnoza može ukazati na primarno poreklo tumora, njegovo lečenje i prognozu kao i na eventualne druge neophodne pretrage. Tesna saradnja

kliničara i patologa od suštinskog je značaja. Da bi se valjana dijagnoza mogla postaviti neophodan je uzorak tumorskog tkiva odgovarajuće veličine i pažljivo rukovanje sa njim. Ukoliko patolog proceni biopsija se mora ponoviti. U histološkom smislu više od 90% CUPS tumora je epitelnog porekla. Među njima preovlađuju adenokarcinomi (60-70%) a samo 5% pripada planocelularnim karcinomima. Preostalih 20% odnosi se na slabo diferentovane i nediferentovane tumore. Pregled preparata svetlosnim mikroskopom klasično predstavlja prvi korak u analizi tumorskog tkiva. Na osnovu nalaza svetlosnog mikroskopa CUPS tumori se dele na adenokarcinome (dobro i umereno diferentovane), slabo diferentovane karcinome, planocelularne karcinome i nediferentovane tumore. Histološka slika dobro diferentovanih adenokarcinoma jetre, bubrega i štitne žlezde patognomonična je. Infiltrativni duktalni karcinom dojke i debelog creva takođe ispoljavaju karakteristične crte koje mogu ukazati na poreklo tumora. Pozitivnost na mucin isključuje tumore bubrega ali ne i druge adenokarcinome. Psamomska telašca mogu se naći kod adenokarcinoma štitne žlezde, jajnika i dojke. Planocelularni karcinomi uglavnom pokazuju sličnu histološku sliku bez obzira na poreklo. Najčešće pripadaju glavi i vratu, plućima i grliću materice, ali mogu poticati i od jednjaka, rektuma, anusa, penisa i kože. Nediferentovani i slabo diferentovani tumori predstavljaju veći dijagnostički problem i najčešće se posle primene dopunskih metoda identifikuju kao karcinomi, limfomi, melanomi i ekstrapodni germinativni tumori. Međutim, klasičnim svetlosno-mikroskopskim pregledom poreklo tumora ne može se po pravilu precizno odrediti (9). U tom smislu koriste se novije imunohistohemijske tehnike među kojima imunoperoksidazna bojenja zauzimaju najvažnije mesto (10). Metoda počiva na upotrebi monoklonskih i poliklonskih imunoperoksidaznih antitela koja reaguju sa komponentama ili produktima ćelije [keratin, dezmin, vimentin, neurofilamenti, common leukocyte antigen (CLA), AFP, CEA, NSE, S-100 protein, hromogranin, hormoni i njihovi receptori itd). Tako pozitivnost na CLA ukazuje na limfom; pozitivnost na NSE, hromogranin i sinaptofizin na neuroendokrini karcinom; PSA na tumor prostate; estrogenski i/ili progesteronski receptori, cistični protein 15 na tumor dojke; S-100, vimentin, HBN-45 na melanom; dezmin, vimentin, faktor VIII na sarkome; itd]. Elektronsko mikroskopska dijagnostika može doprineti u razjašnjavanju porekla slabo diferentovanih tumora naročito u slučaju prisustva neurosekretornih granula ili pseudomelanozoma u ćeliji. Zbog nedostupnosti i visoke cene upotrebe, korišćenje ove tehnike rezervisano je za tumore čije se poreklo ne može odrediti posle klasičnog i imunohistohemijskog pregleda. U novije vreme se sve više koriste molekularno genetičke analize pomoću kojih se identifikuju hromozomske i genetske anomalije. PCR, FISH, DNA microarrays i druge tehnike u budućnosti će potpuno izmeniti histološku dijagnostiku tumora.

#### *Imunohistohemijske tehnike u dijagnozi tumora*

Reaktivnost antitela	Verovatna dijagnoza
Opšti leukocitni antigen (CLA)	Limfom
S-100 antigen	Melanom
Epitelni membranski antigen	Karcinom
Citokeratin	Karcinom
Prostatični specifični antigen	Karcinom prostate
Tireoglobulin	Karcinom štitne žlezde
Humani horionski gonadotropin	Tumori zametnog epitela
Alfa-fetoprotein	Tumori zametnog epitela i jetre
Makrocistični protein	Karcinom dojke

#### *Klinička slika*

U 97% bolesnika sa CUPS-om simptomi bolesti potiču od metastaza (11). Po pravilu ih ima više i javljaju se 1-4 meseca pre dijagnostikovanja metastatskog tumora. Opšti simptomi kao malaksalost i

gubitak telesne težine česti su. Simptomi vezani za organske sisteme u 30% obolelih odnose se na uvećanje limfnih čvorova, u 20% na abdominalne tegobe, u 20% na plućne tegobe, u 15% na kostne tegobe i u oko 5% bolesnika na neurološke smetnje. Reče simptomi potiču od peritoneuma, moždanih struktura i kože. Raspored metastaza u CUPS sindromu veoma se razlikuje u odnosu na tumore čije nam je poreklo poznato. Tako se kostne metastaze retko javljaju kod primarnog raka pankreasa ali su česte kod raka pankreasa sa kliničkom slikom metastatskog CUPS-a. Kod primarnog tumora prostate metastaze u jetri i plućima nisu česte ali se znatno češće javljaju kod istog tumora čije poreklo nije otkriveno.

### ***Dijagnostički pristup***

Dijagnoza metastatskog CUPS-a frustrira i lekara i bolesnika. Lekar sumnja u svoje dijagnostičke sposobnosti i pri tom veruje da će otkrivanjem porekla tumora bolje lečiti bolesnika. Sa druge strane bolesnik može izgubiti poverenje u lekara, osećajući se nesigurno bez konačne dijagnoze svoje bolesti. Ovakva situacija po pravilu dovodi do neumerene i prekomerne primene različitih dijagnostičkih mera i postupaka što znatno uvećava troškove zdravstvenih usluga i izlaže bolesnike mnogim neprijatnostima. Studija Faraga i saradnika pokazala je da su internisti u bolesnika sa metastatskim adenokarcinomima nepoznatog porekla zahtevali znatno više pretraga u poređenju sa grupom bolesnika iste histološke dijagnoze sa poznatim poreklom. Isti lekari su odlagali biopsiju klinički jasne i dostupne promene za prosečno 8 dana nastojeći da prethodnim dijagnostičkim postupcima ustanove poreklo bolesti (12). Ova opsesivnost lekara postavljanjem tačne dijagnoze dovodi do prosečnog odlaganja početka lečenja za 10-35 dana u odnosu na bolesnike čije se poreklo tumora zna (13). Pokušaji da se primarni tumor otkrije najčešće su međutim uzaludni jer se njegovo poreklo ustanovi u samo 13% obolelih od ovog sindroma bez obzira kakve dijagnostičke metode primenili. Šta više na ovaj način znatno se umanjuje kvalitet ionako kratkog životnog veka bolesnika. Zato je osnovna dilema kliničara koji je to optimum dijagnostičkih postupaka potreban ovim bolesnicima?

Danas se smatra da je razuman dijagnostički pristup izbegavati suviše procedure koje ne daju rezultate. Korelacija kliničke slike i histopatološkog nalaza prvi je korak u dijagnostičkom procesu.

Detaljna anamneza sa težištem na simptomima obolelog je neophodna. Takođe su važni podaci o prethodnom hirurškom lečenju, eventualnoj izloženosti toksičnom supstancama i prisustvu drugih vrsta tumora kod članova porodice.

Fizikalni pregled bolesnika mora biti temeljit i obavezno uključuje pregled dojke, rektuma, genitalnih organa i karlice.

Potom sledi standardna obrada koja podrazumeva kompletnu krvnu sliku, laboratorijske analize, pregled urina i pregled stolice na okultnu krv.

Od radiodijagnostičkih pretraga rade se standardna grafija pluća kao i CT abdomena i male karlice (ili vrata u slučaju uvećanja cervikalnih čvorova). CT pregled se danas smatra najdragocenijom radiodijagnostičkom pretragom jer doprinosi daljem razjašnjenju porekla CUPS-a u 20% slučajeva (14). Ostale pretrage uključujući ORL endoskopiju, endoskopske preglede želuca i debelog creva, kontrastne preglede urotakta i digestivnog sistema, radionuklidne studije, PET scan, NMR i druge, nisu obavezne i treba ih selektivno primenjivati isključivo na osnovu simptoma i kliničke slike!

U žena sa dijagnozom metastatskog CUPS adenokarcinoma opravdano je uraditi mamografski pregled. U muškaraca sa promenama na kostima određuje se vrednost PSA.

Posebno interesantno pitanje odnosi se na široko korišćenje palete tumorskih markera u dijagnozi CUPS-a. Obično se primenjuje baterija markera (CEA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9). U slučaju povišenih vrednosti može se posumnjati na poreklo malignog procesa ali se ne može postaviti pouzdana dijagnoza. Šta više nespecifična pojačana ekspresija različitih markera kod CUPS-a prisutna je u većine bolesnika (15,16). U tom smislu rutinsko određivanje palete markera nije opravdano jer ne dovodi do prave dijagnoze niti ukazuje na prognozu bolesti. Izuzetak u ovom smislu predstavlja određivanje visokospecifičnih tumorskih markera kao što su AFP, Beta HCG i PSA u muškaraca. Takođe u dece nivo kateholamina u mokraći može uputiti na dijagnozu neuroblastoma u slučaju nejasnog kliničkog nalaza. Na

osnovu izloženog može se zaključiti da ne postoji laboratorijski ili radiološki surogat za zdrav klinički rezon i veštinu lekara koji su osnovni u dijagnostici i lečenju bolesnika sa metastatskim CUPS-om.

### *Lečenje*

U poslednje dve decenije znatno su se izmenili stavovi u vezi lečenja obolelih od metastatskog CUPS-a. Osnovni terapijski pristup danas se zasniva na individualnom prilagođavanju lečenja svakom obolelom bez obzira da li se radi o lokoregionalnom ili sistemskom, kurativnom, palijativnom ili suportivnom tretmanu.

Prvo pitanje je da li bolesnik pripada jednoj od prognostički povoljnih grupa unutar CUPS sindroma za koje postoje delotvorne terapijske mogućnosti?

Jasno izdvajanje bolesnika koji pripadaju ovim grupama najveći je napredak u terapijskoj strategiji lečenja CUPS-a.

Tu spadaju: žene sa izolovanim uvećanjem pazušnih limfnih čvorova i histološkom dijagnozom adenokarcinoma, žene sa peritonealnom adenokarcinomatozom. Bolesnici sa izolovanim uvećanjem vratnih limfnih čvorova i dijagnozom planocelularnog karcinoma, mlađi muškarci sa slabo diferentovanim karcinomima tzv. srednje linije (medijastinum, retroperitoneum) i bolesnici sa metastatskim neuroendokrinim karcinomima. U ove kategorije spada oko 30% bolesnika.

Žene sa aksilarnim metastazama adenokarcinoma leče se kao karcinom dojke u stadijumu II. Modifikovana radikalna mastektomija sa disekcijom aksile uz adjuvantnu sistemsku terapiju dolazi u obzir. Žene sa peritonealnom adenokarcinomatozom ili tzv. primarnim ekstraovarijalnim seroznim karcinomom imaju hemiosenzitivnu bolest i leče se shodno pravilima za lečenje F.I.G.O III karcinoma jajnika. U tom smislu primenjuje se citoreduktivna hirurgija uz kombinovanu hemioterapiju sa platinskim analogima (cisplatina ili karboplatina). Bolesnici sa vratnim metastazama planocelularnog karcinoma leče se kao lokalno uznapredovali tumori glave i vrata. U tom smislu za N1 i N2 stadijum preporučuje se kombinacija hirurškog lečenja i zračne terapije dok se u bolesnika sa voluminoznom nodalnom bolešću (N3) savetuje konkomitantna hemio i radioterapija. Mlađi muškarci sa metastatskim slabo diferentovanim karcinomima leče se kao ekstragonadni germinativni tumori, primenom kombinovane hemioterapije sa platinskim analogima i vepezidom. U ovih bolesnika uloga bleomicina nije definisana, a najveći broj autora predlaže 4 terapijska ciklusa (17). U grupi bolesnika sa neuroendokrinim karcinomima niskog gradusa treba primeniti terapiju za metastatske karcinoidne tumore dok se u bolesnika sa visokim gradusom uspešno može primeniti cisplatinski hemioterapijski protokoli.

Nažalost, najveći broj bolesnika sa CUPS-om ne spada u prognostički povoljne grupe (70%) i za njih nema standarda hemioterapijskog lečenja. Većina njih ima metastatske adenokarcinome sa zahvatanjem organa koji u pravilu slabo reaguju na sistemsku terapiju.

Sa uvođenjem novih lekova u kliničku praksu tokom poslednjih 10 godina došlo je do evolucije stavova u pogledu sistemskog lečenja. Danas se savetuje uključivanje ovih bolesnika u kontrolisane kliničke studije ukoliko to dozvoljava njihovo opšte stanje. U suprotnom primenjuje se kvalitetna simptomatsko-suportivna terapija (18).

Najraniji pokušaji za primenu empirijske hemioterapije odnose se na lekove aktivne u digestivnih tumora. Jedini lek koji je u tom pogledu odgovarajuće proučen je 5-FU sa stopom odgovora od 0-16% i prosečnim preživljavanjem od 3-5 meseci (19). Aktivnost cisplatine kao pojedinačnog leka izučavana je samo u jednoj studiji sa terapijskim odgovorom od 19% (20). Ostali pojedinačni lekovi kao metotreksat, doksorubicin, mitomicin C, vinkristin i semustin dali su terapijske odgovore u rasponu od 6-16%. Neplatinski protokoli sa 5-FU-om i/ili doksorubicinom dali su odgovore u rasponu od 0-50% sa prosečnim preživljavanjem od 3-15 meseci. Uvođenje cisplatine u kombinovane protokole takođe nije dalo željene rezultate. Samo jedna od 3 randomizovane studije koje su poredile efikasnost platinskih i neplatinskih režima dokazala je veće preživljavanje u prvoj grupi (21).

Korišćenje visokodoznih režima u lečenju metastatskog CUPS-a u ovom trenutku nije opšte prihvaćeno i zahteva dalju proveru (22).

Poslednjih godina šire se primenjuju lekovi sa novim mehanizmom dejstva kao što su taksani (paklitaksel i docetaksel) gemcitabin i inhibitori topoizomerase I (irinotekan, topotekan). Ovo je dovelo do izvesnih uspeha u lečenju bolesnika nepovoljne prognostičke grupe. Najviše su izučavani taksani i to od strane Hajnsvorta i Greka iz Nešvila (SAD). U prvoj studiji objavljenoj 1997. godine testirana je efikasnost režima paklitaksel-karboplatin-vepezid (p.o) u 53 bolesnika sa ukupnim terapijskim odgovorom od 47% i 13% kompletnih remisija. Prosečno preživljavanje iznosilo je 13 meseci uz zadovoljavajući profil toksičnosti (23). I druge studije faze II potvrdile su visoku efikasnost taksana sa prosečnim preživljavanjem od 8-13 meseci (24). Primena gemcitabina u kombinovanim režimima pokazala je zadovoljavajuću efikasnost sa srednjim preživljavanjem od 9 meseci (25). U kombinaciji sa irinotekanom, gemcitabin je u drugoj terapijskog liniji dao odgovor od 20% uz bolju toleranciju u odnosu na taksanske režime (26).

Sa razvijanjem ciljane (target) terapije koja se sve više primenjuje u lečenju epitelnih tumora, može se očekivati šira upotreba inhibitora epidermalnog faktora rasta i inhibitora angiogeneze u lečenju metastatskog CUPS-a.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije završena je faza studije II koja je proučavala efikasnost i toksičnost dva režima (mitoksantron-vepezid-cisplatin vs doksorubicin-vepezid-cisplatin). Studijom su bila obuhvaćena 63 bolesnika sa metastatskim CUPS-om loše prognoze i zadovoljavajućeg opšteg stanja (PS WHO 1-2). Prosečan broj terapijskih ciklusa iznosio je 3 uz 32% odgovora u prvoj i 34,5% u drugoj grupi. Veći procenat stabilizacija zapažen je u prvoj grupi (44,8% vs 32,1%). Međutim i toksičnost u ovoj grupi je bila veća (neutropenije gr III/IV u 46 ciklusa vs 29 ciklusa). Trenutno je u toku studija koja ispituje efikasnost karboplatine kao mono agensa u lečenju metastatskog CUPS-a loše prognoze. Važan krajnji cilj ove studije biće procena kvaliteta života u bolesnika.

### ***Prognoza***

U većine bolesnika sa metastatskim CUPS-om bez obzira na izvestan terapijski napredak, prognoza je loša a očekivano preživljavanje je kratko (4-8 meseci). Najvažniji prognostički faktori su histološka dijagnoza, zahvaćeni organi (limfni čvorovi vs visceralni organi), broj zahvaćenih organa (više i manje od 3), pol (muški- nepovoljno), opšte stanje (PS 0-1 vs više od 1) i vrednost alkalne fosfataze ( $\leq 1,25$  N vs  $> 1,25$ ).

### ***Zaključci i perspektive***

Iako se na prvi pogled čini da bolesnici sa sindromom metastatskog CUPS-a predstavljaju idealne kandidate za primenu svakovrsne sistemske terapije to nije tačno. Empirijsko lečenje nikada ne treba primeniti samo da bi se „nešto” uradilo već jedino ako je bolesnik motivisan za takav vid lečenja a njegovo opšte stanje to dozvoljava. Razume se da što više ovakvih bolesnika treba uključivati u kontrolisane kliničke studije imajući uvek u vidu njihov kvalitet života.

Kako se može očekivati sve bolja dijagnostika sa uvođenjem novih biomolekularnih metoda, veći broj bolesnika imaće preciznije definisanu terapiju baziranu na molekularnim markerima. Tako će se populacija bolesnika loše prognoze sa CUPS-om sve više smanjivati ali će lečenje preostalih u toj grupi predstavljati veliki terapijski izazov.

### ***Literatura***

1. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75:353.
2. Greco FA, Hainsworth JD: Cancer of unknown primary site, in De Vita VT JG. Hellman S, Rosenber SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 6): Philadelphia, PA, Lippincott, pp 2537-2560, 2000.
3. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986, 57; 120-124.

4. Nystrom J. S. et al: Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 4: 53-58, 1977.
5. Frost P. Unknown primary tumors: an example of accelerated (type 2) progression. *Basic Life Sci* 1991; 57: 233-237.
6. Bar-Eli M, Abbruzzese JL, Lee-Jackson D, Frost P. p53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumors. *Anticancer Res* 1993; 1619-1623.
7. Hillen HF, Hak LE, Joosten-Achjanie SR, Arends JN: Microvessel Density in unknown primary tumors. *Int J Cancer* 1997; 74: 81-85.
8. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai m et al. Overexpression of c-myc, ras and c-erbB2 Oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res* 1995; 15: 2563-2567.
9. Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993; 20: 206-228.
10. Matthews P, Ellis IO. Use of immunocytochemistry in the diagnosis of metastatic carcinoma. *Ann Med* 1996; 28(4): 297-300.
11. Casciato DA. Metastasis of unknown origin. In Haskell et. *Cancer treatment*, ed 5. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1556-1578.
12. Farag SS, Green MD, Morstyn G et al. Delay by integrists in obtaining diagnostic biopsies in patients with suspected cancer. *Ann Intern med* 1992; 116: 473-478.
13. Gaber AO, Rice P, Eaton C, et al. Metastatic malignant disease of unknown origin. *Am J Surg* 1983; 145: 493-497.
14. Karsell RP, Sheedy II FP, O'Connell JM. Computed tomography in search of cancer of unknown origin *JAMA* 1982; 248(3): 340-343.
15. Pavlidis N, Kalef Ezra J, Briassouris E et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 162-167.
16. Milović M, Popov J, Jelić S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002; 8(2): MT 25-30.
17. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1995; 329:257.
18. Kreačić M, Jelić S, Babović N, Stamatović Lj, Milović M. The role of chemotherapy in treatment of metastatic unknown primary carcinomas. *Zdravstvena zaštita XXVIII (Suppl.)* 91-94, 1999.
19. Moertel CG, Reitmeier RJ, Schutt AJ, Mahn RG. Treatment of the patients with adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1972; 30: 1469.
20. Wagener DJT, de Muelder PHM, Burghouts JT et al. Phase II trial of Cisplatin for adenokarcinoma of unknown primary site. *Eur J Cancer* 1991; 27: 755.
21. Falkson CI, Cohen GL. Mitomycin C, epirubicin and cisplatin vs Mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. *Oncology* 1958; 55(2): 116-121.
22. Culine S, Fabbro M, Ychon M, Romieu G, Cupissol D and Puzol H. Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: A high dose intensity policy. *Ann Oncol* 1999; 10(5): 569-575.
23. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, et al Carcinoma of unknown primary site: Treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2385-2393.
24. Briassoulis E, Kalofonos H, Bafalounos D et al: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 18: 3101-3107, 2000.
25. Greco FA, Borris HA III Litchy S et al: Gemcitabine, Carboplatin and Paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 20: 1651-1656, 2002.
26. Greco FA, Hainsworth JD, Yardley DA et al. Sequential paclitaxel/carboplatin/etoposide (PCE) followed by irinotecan/gemcitabine for patients (pts) with carcinoma of unknown primary site (CEP): A Minnie Pearl Cancer Reseach Network phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 161a, 2002 (abstr 642).
27. Van der Gaast A, Verweij J, Planting AS et al. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995; 13: 720-725.