

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Dragan Trivanović

DIJAGNOSTIČKI I PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI U BOLESNIKA S  
METASTATSKIM KARCINOMOM NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA

Doktorska disertacija

Rijeka, 2009.

**Mentor rada: Prof.dr.sc.Petković Marija**

Doktorska disertacija obranjena je dana 16.10.2009. u/na Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Nives Jonjić
2. prof.dr.sc. Renata Dobrila Dintinjana
3. prof.dr.sc. Ines Mrakovčić Šutić
4. prof.dr.sc. Marija Petković

Rad ima 106 listova.

UDK: 616-07:616-036:616-006.6:616-033.2(0.43.3)

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Mariji Petković na velikoj pomoći i podršci u izradi ove doktorske disertacije koja je rezultat naše dugogodišnje suradnje kao i plod suradnje između Opće bolnice Pula i Kliničkog bolničkog centra u Rijeci.

Veliku zahvalu dugujem prof.dr.sc. Renati Dobrila-Dintinjana koja mi je nesebično prenijela znanje i iskustvo iz internističke onkologije.

Vrlo sam zahvalan prof.dr.sc. Davoru Štimcu za veliku pomoć u pripremi dizajna studije i brojnih savjeta tijekom prikupljanja i obrade podataka.

Stručnu pomoć u savjetima iz metodologije pružio mi je i prof.dr.sc. Žarko Mavrić.

Na koncu studije prilikom završne analize i pisanja rada neprocjenjivu pomoć su mi pružili prof.dr.sc. Nives Jonjić kao i dr. Ana Ivaniš iz Croatian Medical Journala i George Pentheroudakis iz grčke skupine za karcinome nepoznatog primarnog sijela.

Osobito se želim zahvaliti svojoj djeci na strpljivosti prilikom izrade ovog rada i supruzi na podršci u najtežim trenucima.

## SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj istraživanja bio je identificirati dijagnostičke i prognostičke čimbenike u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela (CUP od engl. Cancers of Unknown Primary) koji ne pripadaju u povoljne prognostičke podskupine i razvoj prognostičkog indeksa za predviđanje preživljenja u ovih bolesnika.

**ISPITANICI i METODE:** U ovoj smo disertaciji prospektivnim praćenjem analizirali univarijatnom i multivarijatnom metodom 16 kliničkih i bioloških obilježja kod 145 bolesnika s malignom bolesti nepoznatog primarnog sijela u dvije bolničke ustanove (Klinički bolnički centar Rijeka i Opća bolnica Pula). Bolesnici sa potencijalno izlječivim podskupinama CUP-a nisu analizirani.

**REZULTATI:** jednogodišnje preživljenje iznosilo je 42%, a medijan je bio 330 dana. Preživljenje je bilo povezano sa slijedećim čimbenicima: loš performans status mjeren "Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status" kriterijima (ECOG PS)  $\geq$  2, prisutnost jetrenih metastaza, povišene serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH), leukocitozom, anemijom, starosti 63 godine ili više i produljenju QTc intervala u elektrokardiogramu (EKG).

Multivarijatnom analizom četiri čimbenika su iskazali nezavisnu statističku značajnost: povišen LDH (hazard ratio (HR) 2.21; 95% confidence interval (CI) 1.41–3.47; P = 0.001), produžen QTc u EKG-u (HR 2.10; 95% CI 1.28–3.44; P = 0.003), prisutnost jetrenih metastaza (HR 1.77; 95% CI 1.11–2.81; P = 0.016) i ECOG PS  $\geq$  2 (HR 1.69; 95% CI 1.05–2.73; P = 0.03). U nastavku smo razvili prognostički indeks koristeći ova četiri čimbenika i formirali tri podskupine: sa dobrom prognozom (bez ili sa jednim čimbenikom), skupina srednjeg rizika (prisutna dva čimbenika) i skupinu

loše prognoze (prisutna tri ili sva četiri čimbenika). Medijan preživljenja prema pripadnosti ovim podskupinama iznosio je 420, 152 i 60 dana. Razlika između pojedinih skupina rizika bila je statistički značajna (log rank test  $P < 0.0001$ ).

**ZAKLJUČCI:** Ovom studijom potvrdili smo prethodno dokazane prognostičke čimbenike u bolesnika s CUP-om. QTc interval u EKG-u je identificiran kao novi nezavisni prognostički čimbenik. Razvili smo i jednostavan prognostički indeks koristeći ova četiri čimbenika čime je bolesnike moguće svrstati u neke od tri prognostičke podskupine sa različitim ishodom bolesti.

Ključne riječi: Dijagnoza; Karcinom nepoznatog primarnog sjela; Kemoterapija; Metastaze; Multivarijatna analiza; Preživljenje; Prognoza.

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** The aims of this study was to identify independent diagnostic and prognostic factors in patients with cancer of unknown primary site (CUP) who do not belong to prognostically favourable subsets, and to develop a prognostic index for predicting survival in these patients.

**PATIENTS AND METHODS:** In this prospective study, univariate and multivariate analyses of 16 prognostic factors were conducted in a population of 145 patients with CUP in two clinical institutions (General Hospital Pula and Clinical Hospital Rijeka). Subsets of patients with favourable prognostic features and those requiring well-defined treatment were excluded.

**RESULTS:** The 1-year overall survival rate for all patients was 42% and the median overall survival was 330 days. Overall survival was significantly related to the following pre-treatment prognostic factors: poor Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)  $\geq 2$ , presence of liver metastasis, elevated serum lactate dehydrogenase (LDH), high white blood cell count, anaemia, age  $\geq 63$  years, and prolonged QTc interval in electrocardiogram (ECG). In multivariate analysis, four independent adverse prognostic parameters were retained: elevated LDH (Hazard Ratio (HR) 2.21; 95% Confidence Interval (CI) 1.41–3.47; P = 0.001), prolonged QTc interval (HR 2.10; 95% CI 1.28–3.44; P = 0.003), liver metastasis (HR 1.77; 95% CI 1.11–2.81; P = 0.016) and ECOG PS  $\geq 2$  (HR 1.69; 95% CI 1.05–2.73; P = 0.03). We developed a prognostic index for overall survival based on the following subgroups: good prognosis (no or one adverse factor), intermediate prognosis (two adverse factors) and poor prognosis (three or four adverse factors).

The median overall survival for the three subgroups was 420, 152 and 60 days, respectively,  $P < 0.0001$ .

**CONCLUSIONS:** This study validated previously identified important prognostic factors for survival in patients with CUP. Prolonged QTc was additionally identified as a strong adverse prognostic factor. We developed a simple prognostic index using performance status, LDH, presence of liver metastasis and QTc interval in ECG, which allowed assignment of patients into three subgroups with divergent outcome.

Key words: Chemotherapy; Diagnosis; Metastasis; Multivariate Analysis; Neoplasms, unknown primary; Prognosis Survival.

## SADRŽAJ

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1        | <b>UVOD</b> .....   | 1  |
| 1.1.     | <b>Epidemiologija</b> .....   | 1  |
| 1.2.     | <b>Karcinom nepoznatog primarnog sijela kao zaseban klinički entitet</b> .....                        | 3  |
| 1.3.     | <b>Citogenetika i molekularna dijagnostika CUP-a</b> .....  | 6  |
| 1.4.     | <b>Dijagnostički pristup bolesniku s karcinomom nepoznatog primarnog sijela</b> .....                 | 9  |
| 1.5.     | <b>Klinički tijek</b> .....   | 17 |
| 1.6.     | <b>Prognostički čimbenici</b> .....   | 19 |
| 1.6.1.   | <b>Prognostički čimbenici kod uznapredovalih karcinoma poznatog primarnog sijela</b> .....            | 19 |
| 1.6.2.   | <b>Prognostički povoljne podskupine CUP-a</b> .....   | 22 |
| 1.6.2.1. | <i>Žene s izoliranom aksilarnom metastazom dobro ili umjereno diferenciranog adenokarcinoma</i> ..... | 23 |
| 1.6.2.2. | <i>Žene s difuznom peritonealnom karcinomatozom</i> .....   | 23 |
| 1.6.2.3. | <i>Cervikalna limfna metastaza skvamoznog karcinoma</i> .....   | 24 |
| 1.6.2.4. | <i>Bolesnici s ingvinalnom metastazom limfnog čvora skvamoznog karcinoma</i> .....                    | 24 |
| 1.6.2.5. | <i>Neuroendokrini CUP</i> .....   | 25 |
| 1.6.2.6. | <i>Muškarci s povišenim PSA ili tumorom pozitivnim na PSA bojenje</i> .....                           | 25 |
| 1.6.2.7. | <i>Ekstragonadalni tumor zametnih stanica (germ-cell tumor)</i> .....                                 | 26 |
| 1.6.2.8. | <i>Neprepoznati gestacijski koriokarcinom</i> .....   | 26 |
| 1.6.2.9. | <i>Neprepoznati gastrointestinalni stromalni tumor</i> .....  | 27 |



|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 1.6.2.10. | <i>Izolirana maligna pleuralna efuzija u žena</i> .....                           | 27 |
| 1.6.2.11. | <i>Melanom i amelanotični melanom</i> .....                                       | 28 |
| 1.6.3.    | <b>Prognostički nepovoljne podskupine</b> .....                                   | 28 |
| 1.6.3.1.  | <i>Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća jetru</i> .....   | 29 |
| 1.6.3.2.  | <i>Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća pluća</i> .....   | 30 |
| 1.6.3.3.  | <i>Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća pleuru</i> .....  | 30 |
| 1.6.3.4.  | <i>Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća kosti</i> .....   | 31 |
| 1.6.3.5.  | <i>Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća mozak</i> .....   | 31 |
| 1.6.3.6.  | <i>Maligni ascites nepapilarno-seroznog tipa karcinomatozne histologije</i> ..... | 32 |
| 1.6.4.    | <b>Prognostički indeksi kod karcinoma nepoznatog primarnog sijela</b> .....       | 33 |
| 1.7.      | <b>Liječenje karcinoma nepoznatog primarnog sijela</b> .....                      | 35 |
| 1.8.      | <b>QTc interval u elektrokardiogramu</b> .....                                    | 40 |
| 2.        | <b>CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....  | 45 |
| 3.        | <b>ISPITANICI i METODE</b> .....  | 46 |
| 3.1.      | <b>Ispitanici</b> .....   | 46 |
| 3.2.      | <b>Metode</b> .....   | 47 |
| 3.3.      | <b>Statistika</b> .....   | 49 |
| 4.        | <b>REZULTATI</b> .....  | 51 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 4.1. | <b>Deskriptivna statistika</b> .....               | 51  |
| 4.2. | <b>Univarijatna i multivarijatna analiza</b> ..... | 55  |
| 4.3. | <b>Formiranje prognostičkog indeksa</b> .....      | 60  |
| 5.   | <b>RASPRAVA</b> .....                              | 62  |
| 6.   | <b>ZAKLJUČCI</b> .....                             | 72  |
| 7.   | <b>LITERATURA</b> .....                            | 73  |
|      | <b>POPIS SKRAĆENICA</b> .....                      | 100 |
|      | <b>ŽIVOTOPIS</b> .....                             | 103 |

## 1.1. Epidemiologija

Karcinomi nepoznatog primarnog sjela (engl. Cancers of unknown primary ili CUP) predstavljaju skupinu heterogenih tumora koji dijele zajedničke kliničke karakteristike biopsijom dokazane metastatske epitelijalne maligne bolesti bez identificiranog primarnog sjela. Nekoliko se izraza koristilo u engleskoj znanstvenoj terminologiji poput *cancers of unknown primary*, *unknown primary tumor*, *occult primary tumor*, *carcinoma of unknown primary site*, *metastases of unknown primary tumors*, *tumors of unknown or unidentified origin*. Razni autori i grupe autora predložili su različite dijagnostičke algoritme i terapijske protokole za ovu složenu bolest (1-8).

Definicija CUP-a mijenjala se kroz vrijeme ovisno o uključnim i isključnim kriterijima kao i evolucijom dijagnostičkih metoda koje su se koristile, osobito razvojem imunohistokemije. Točnu incidenciju je teško procijeniti obzirom da se ovi bolesnici često obrađuju i liječe pod drugim dijagnozama i samim time nisu adekvatno prisutni u tumorskim registrima. U ukupnoj incidenciji raka sudjeluju s oko 5% (2-11%) svih malignoma odrasle dobi čime se približuju incidenciji Ne-Hodgkinovog limfoma, karcinoma jajnika ili rektalnog karcinoma, a učestaliji su nego multipli mijelom, karcinom grlića maternice ili maligni melanom (1,3,4,9-17). Podaci iz nekoliko većih studija prikazani su u tablici 1. Navedeni podaci ukazuju da CUP zauzima 12. mjesto po učestalosti i četvrto mjesto po mortalitetu u žena i muškaraca.

Američka udruga za rak (engl. American Cancer Society ili ACS) procjenjuje da će se tijekom 2008. godine identificirati preko 30 000 slučajeva ove bolesti. Stopa

incidencije nešto je viša u muškaraca nego u žena. (3,4,6). Za Hrvatsku ne postoje egzaktni podaci. Prognoza je vrlo loša, s medijanom preživljenja od 4-13 mjeseci unatoč tretmanu. Godinu dana preživi manje od polovice bolesnika, dok je stopa petogodišnjeg preživljenja manja od 10% (1-3,12,18,19). Ipak, preživljenje je vrlo ovisno o pripadnosti kliničko-histološkim podskupinama. Podaci o preživljenju su prikazani u tablici 2.

Kliničari su često primorani liječiti bolesnike s CUP-om pod nekom drugom dijagnozom. Tako su bolesnici s plućnim metastazama ili metastazom u mediastinalnom limfnom čvoru kodirani kao rak ne-malih stanica pluća, a bolesnici sa jetrenom metastazom adenokarcinoma kao rak kolona ili pankreasa. Sve je to utjecalo na potcjenjenu incidenciju i prevalenciju kod CUP sindroma. Nedavno je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) uključena dijagnoza karcinoma nepoznatog primarnog sijela u dvije liste lijekova na osnovu kojih se vrši plaćanje za kemoterapijsko liječenje u SAD (*American Hospital Formulary Drug Information* i *United States Pharmacopeia Drug Information*).

**Tablica 1.** Učestalosti karcinoma nepoznatog primarnog sijela u svijetu

| Zemlja          | Učestalost |
|-----------------|------------|
| SAD (12)        | 2,3 %      |
| Australia (13)  | 4,2 %      |
| Finska (14)     | 2,5 %      |
| Njemačka (15)   | 7,8 %      |
| Rusija (16)     | 3,6 %      |
| Nizozemska (20) | 4 %        |
| Japan (14)      | 3 %        |

SAD – Sjedinjenje Američke Države

**Tablica 2.** Podaci o preživljenju bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela

| Autor                        | Broj bolesnika | Medijan preživljenja mjeseci    | Jednogodišnje preživljenje % |
|------------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|
| Altman i sur. 1986. (21)     | 1268           | 5                               | 23                           |
| Abbruzzese i sur. 1994. (22) | 657            | 11                              | 35                           |
| Lenzi i sur. 1997. (19)      | 957            | 9 <sup>+</sup> -13 <sup>*</sup> | -                            |
| Hess i sur. 1999. (23)       | 1000           | 11                              | 43                           |
| Culine i sur. 2002. (24)     | 150            | 7,5                             | 30                           |
| Van de Wouw i sur. 2002. (3) | 1024           | 2,75                            | 15                           |
| Levi i sur. 2002. (9)        | 543            | 4                               | 15                           |

<sup>+</sup> podaci za CUP s PHD nalazom slabo diferenciranog karcinoma

<sup>\*</sup> podaci za CUP s PHD nalazom adenokarcinoma.

## **1.2. Karcinom nepoznatog primarnog sijela kao zaseban klinički entitet**

CUP ima neke zajedničke karakteristike poput agresivnosti, rane diseminacije i tihog primarnog žarišta bolesti. Stanice tumora nepoznatog primarnog porijekla posjeduju jasno izražen metastatski fenotip. Primarni tumor ima spori rast za razliku od sekundarnih žarišta odnosno postane involutivan, a time i težak za detekciju (25). Postoje hipoteze da, zbog angiogenske inkompetencije, primarni tumor ostaje u tzv. uspavanom stanju dok se ne razviju subklonovi stanica sa angiogenetskim fenotipom koje vode u metastatsku bolest (26,27). Ne postoji konsenzus oko osnovnog pitanja prirode ove bolesti (28). Da li se radi o metastazama neprepoznatih primarnih karcinoma (u tom slučaju radi se o umjetnom grupiranju bolesti) ili je CUP zaseban klinički entitet sa sebi svojstvenim genskim i epigenetskim aberacijama? Za posljednju tvrdnju nedostaju nam multigeneska molekularna obilježja koja bi se razlikovala od molekularnih obilježja primarnog tumora (29). Moglo bi se raditi o

primarnim tumorima koji oponašaju metastatsku bolest (npr. kod samo jednog metastatskog mjesta) (28). Primarni karcinom može regredirati ili involuirati unatoč metastazama. Ova teorija je podržana pronalaženjem ožiljaka u testisima u metastatskim neoplazmama zametnih stanica (Germ cell tumors) te dokazima spontane regresije raka dojke, bubrega, melanoma i neuroblastoma (10,26,30-33). Tumori mogu nastati iz embrijskih epitelijalnih stanica koje se nalaze u "rest-cell" fazi i koje nisu završile točnu migraciju *in utero* do ciljnog organa ili tkiva. Primjer su ekstragonadni tumori zametnih stanica s primarnim lokalizacijama u medijastinumu, retroperitoneumu ili nespuštenim testisima (34). Neki od metastatskih tumora imaju neprepoznati primarni tumor poput ekstragonadalnog tumora zametnih stanica, limfoma, melanoma ili sarkoma koji može iz istih linija nastati bilo gdje u tijelu (35). Patogenetski, neki od ovih karcinoma mogu nastati kao rezultat specifičnog genetskog oštećenja prisutnog u svim stanicama odnosno mogu imati genetsku ekspresiju različitu od karcinoma s prepoznatim primarnim mjestom kao što ukazuje primjer neobičnog pojavljivanja metastatskog adenokarcinoma nepoznatog primarnog porijekla u monozigotnih blizanaca s primarnim imunodeficijencijskim sindromom (36). Tumori mogu nastati iz adultnih matičnih stanica koje ispoljavaju plastičnost (37,38). Čini se da je hematopoetska matična stanica sposobna da izraste ili se transformira u jetrenu stanicu, mišićnu, gastrointestinalnu, stanicu kože ili moždanu stanicu (37). Dokazano je da metastaze mogu inhibirati rast primarnog tumora i time maskirati primarno sjelo bolesti (39-41). Postoji i hipoteza da agresivne tumorske stanice mogu relativno rano napustiti primarni tumor i cirkulirati kroz tijelo i stvarati autotrofične ekcesivne metastaze u druge organe (42).

Vrlo je intrigantna karakteristika ovih tumora da se ne ponašaju karakteristično u načinu metastatskog širenja. Npr. rak jajnika prezentiran kao CUP, metastazira u kosti

u oko 30% slučajeva dok je taj put širenja prisutan u 1-10% slučajeva raka jajnika. Slično tome rak pankreasa prezentiran kao CUP, ima četiri puta veću sklonost koštanom širenju, dok se CUP porijekla iz prostate čak sedam puta češće širi u jetru. Moždane metastaze gastrointestinalnog CUP-a prisutne su u 16-19% što je značajno češće nego u poznatih primarnih karcinoma iz gastrointestinalnog trakta (43). O nepredvidljivosti i složenosti ove bolesti jasno govore publicirani prikazi bolesnika. Tako Shirai i sur. opisuju ženu u dobi od 33 godine sa koštanim metastazama adenokarcinoma kod koje nalaz obdukcije utvrđuje rašireni karcinom porijekla iz displastičnog lijevog bubrega (44). Freeman i sur. su opisali slučaj bolesnika sa CUP-om histologije karcinoma malih stanica uz visoke vrijednosti PSA. Obdukcijom nije utvrđen karcinom prostate (45). Torne i sur. su prezentirali slučaj bolesnice sa raširenim metastazama u koštanoj srži i jetri u trećem trimestru trudnoće sa obdukcijom utvrđenim infiltrirajućim lobularnim karcinomom dojke veličine 1,5 cm, koji je bio neprepoznat svim standardnim dijagnostičkim pretragama dojki (46). Freidrich i sur. su prezentirali ženu u dobi od 66 godina sa koštanim metastazama sa visokom sumnjom na primarno sijelo u dojci. Nalaz obdukcije nije dokazao karcinom dojke nego «signet-ring» primarni karcinom želuca (47). Yamada i sur. su opisali bolesnika u dobi od 62 godine gdje je biopsija mozga ukazala na metastazu mucinoznog adenokarcinoma bez simptoma i znakova bolesti gušterače. Autopsija je utvrdila papilarni adenokarcinom glave gušterače (48). Imamura i sur. su predstavili bolesnicu u dobi od 56 godina sa metastazama u vratne limfne čvorove. Nalaz obdukcije je utvrdio primarno mjesto nediferenciranog kolangiokarcinoma (49).

Možemo zaključiti da se CUP ne ponaša kao tumor po "1.tipu progresije" (klasičan put iz premaligne u malignu leziju) već po "2. tipu progresije" (potpuno maligni fenotip od početka) (1,43).

### 1.3. Citogenetika i molekularna biologija CUP-a

Znanstvenici iz bolnice M.D. Anderson Cancer Center pokušali su utvrditi citogenetski profil u bolesnika s CUP-om. U 12 od 13 bolesnika u ovom radu, uspješno je utvrđen kariotip s abnormalnostima na kratkom kraku 1. kromosoma (50). Slične rezultate dobili su drugi autori analizirajući metastatske stanice na regiji prvog kromosoma kod poznatih primarnih karcinoma što sugerira da je ta regija odgovorna za neke od metastatskih procesa (51,52). Aneuploidija je nađena u 70–90% solidnih tumora poznatog primarnog sjela (53). Hedley i sur. (54) opisali su aneuploidiju kod 70% bolesnika s CUP-om, ali bez jasne povezanosti s preživljenjem.

Prisutnost dodatne kopije kratkog kraka kromosoma 12 specifično je povezana s tumorima zametnog epitela. Motzer i sur. analizirali su 40 bolesnika s CUP-om i otkrili navedeni poremećaj u 12 bolesnika (55,56). Smatra se da je prisutnost  $i(12p)$  prediktivan faktor odgovora na cisplatinsku terapiju.

Rezultati važnijih citogenetskih saznanja prikazani su u tablici 3.

**Tablica 3.** Citogenetski poremećaji koji mogu usmjeriti na primarno sjelo CUP-a

| Citogenetski nalaz     | Potencijalno primarno sjelo   |
|------------------------|---|
| Izokromosom 12p;12q(-) | Zametna stanica   |
| t (11;22)              | Ewing sarkom, primitivan neuroektodermalni tumor                      |
| t (18;14)              | Limfoidna neoplazma   |
| 3p(-)                  | Mikrocelularni karcinom pluća, karcinom bubrežnih stanica, mezoteliom |
| t (X;18)               | Sinovijalni sarkom  |
| t (12;16)              | Miksoidni liposarkom  |
| t (12;22)              | Karcinom svijetlih stanica  |
| t (2;13)               | Alveolarni rabdomiosarkom   |



Razvoj malignih tumora općenito je vezan uz gubitak ili promjene funkcije tumor supresorskih gena i onkogeni. Poznato je da mutacije tumor supresorskog gena p53 rezultiraju u prekomjernoj ekspresiji aberantnog proteina i povezane su s agresivnim fenotipom u nekih tumorima (57). U dvije manje serije u bolesnika s CUP-om, autori su identificirali prekomjernu ekspresiju p53 u 53% bolesnika (58,59). Ekspresija antiapoptotičnog faktora bcl-2 je nađena u 65% CUP bolesnika (58,60). HER-2/neu (engl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) je onkogen koji kodira transmembranski glikoprotein koji dijeli homologiju s receptorom za epidermalni čimbenik rasta (engl. Epidermal Growth Factor Receptor ili EGFR) koji je pojačano iskazan u brojnim adenokarcinomima i njegovo prisustvo je povezano sa lošim kliničkim ishodom u karcinomu dojke (61). Niti jedna od studija nije dokazala povezanost između ekspresije p53, bcl-2, ili HER-2 u bolesnika s CUP-om i preživljenja odnosno terapijskog odgovora (58,62). Razlog može biti i u relativno malom broju bolesnika s CUP-om koji su analizirani. Ipak neka novija istraživanja govore da bi tumori koji snažno iskazuju p53 i bcl-2 mogli imati bolji odgovor na platinsku terapiju (58), odnosno da oko 10% bolesnika sa slabo diferenciranim karcinomom koji snažno ekspresiraju HER-2 mogu biti razumni kandidati za kliničko istraživanje trastuzumabom (62). Gustoća tumorske mikrocirkulacije (engl. Microvessel Density ili MVD) predstavlja procjenu stupnja prokrvljenosti tumora. Direktna povezanost MVD-a i ekspresije angiogenih citokina (engl. Vascular Endothel Growth Factor ili VEGF, beta-Fibroblast Growth Factor ili beta-FGF), rasta tumora i razvoja udaljenih metastaza dokazana je u mnogim studijama (63). Hillen i sur. (64) analizirali su MVD u jetrenih metastaza kod bolesnika s CUP-om. U ovoj studiji nisu nađene razlike u MVD između bolesnika s CUP-om i bolesnika s

poznatim primarnim karcinomom. Rezultati molekularnih analiza kod bolesnika s CUP-om iskazani su u tablici 4.

**Tablica 4.** Molekularna biologija u CUP-u

| Studija                 | broj bolesnika | Rezultati   | Povezanosti s kliničkopatološkim parametrima i ishodima              |
|-------------------------|----------------|---|--|
| Pavlidis i sur. (60)    | 26             | c-myc ekspresija 96 %<br>c-myc prekomjerna ekspresija 23 %<br>Ras ekspresija 92 %<br>Ras prekomjerna ekspresija 23 %<br>HER-2 ekspresija 65 %<br>HER-2 prekomjerna ekspresija 27 %  | Nema   |
| Hainsworth i sur. (62)  | 100            | HER-2 prekomjerna ekspresija 11 %   | Nema   |
| Fizazi i sur. (65)      | 56             | HER-2 prekomjerna ekspresija 4 %<br>EGFR prekomjerna ekspresija 4 %<br>c-kit prekomjerna ekspresija 11 %  | Nema   |
| Rashid i sur. (66)      | 76             | HER-2 ekspresija 68 %<br>HER-2 prekomjerna ekspresija 24 %<br>EGFR ekspresija 75 %<br>EGFR prekomjerna ekspresija 61 %<br>c-kit prekomjerna ekspresija 12 %<br>c-kit prekomjerna ekspresija 4 %<br>VEGF ekspresija 49 %<br>VEGF prekomjerna ekspresija 29 % | Bolje preživljenje u koekspresiji (54 %) EGFR, HER-2 i VEGF.         |
| Dova i sur. (67)        | 50             | EGFR ekspresija 74 %<br>EGFR prekomjerna ekspresija 12 %<br>c-kit ekspresija 81 %<br>c-kit prekomjerna ekspresija 13 %  | Nema   |
| Briasoulis i sur. (58)  | 40             | Bcl-2 ekspresija 65 %<br>Bcl-2 prekomjerna ekspresija 40 %<br>P53 ekspresija 70 %<br>P53 prekomjerna ekspresija 53 %  | Koekspresija Bcl-2 i p53 prediktivne za odgovor na platinske spojeve |
| Van de Wouw i sur. (68) | 48             | P53 ekspresija 48 %<br>CD34 microvessel density, median 56/mm<br>VEGF ekspresija 39 %<br>VEGF prekomjerna ekspresija 26 %   | Nema   |
| Hillen i sur. (64)      | 69             | Bez razlike u CD34 MVD između 39 CUP jetrenih metastaza i 30 poznatih primarnih tumora jetrenih metastaza   | CD34 MVD ima nepovoljnu prognostičku značajnost u preživljavanju     |
| Karavasilis i sur. (69) | 80             | CD34 microvessel density, median 59/mm<br>VEGF ekspresija 100 %<br>VEGF prekomjerna ekspresija 83 %<br>Stromalni TSP-1 ekspresija 83%<br>Stromalni TSP-1 prekomjerna ekspresija 20 %  | Pozitivna povezanost VEGF i inverzna povezanost TSP-1 sa MVD         |

HER-2, human epidermal growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; TSP-1, thrombospondin 1; MVD, microvessel density.

## **1.4. Dijagnostički pristup bolesniku s karcinomom nepoznatog primarnog sijela**

Obrada bolesnika s CUP-om započinje detaljnom anamnezom odnosno saznanjima o ranijim bolestima i izlaganjima (npr. pušenje, konzumacije alkohola, virusne infekcije, droge, lijekovi te sunčevo i druga zračenja), ozljedama, odnosno operativnim zahvatima. Detaljna obiteljska anamneza može biti od koristi obzirom na nakupljanje pojedinih tumorskih tipova u obitelji (npr. dojke, jajnika, debelog crijeva). U fizikalnom pregledu treba posvetiti osobitu pažnju pregledu kože, usta, ždrijela i kompletnom pregledu limfnog statusa. Osobito je nužno učiniti detaljni pregled analno-genitalne regije.

U laboratorijskim pretragama, osim kompletne i diferencijalne krvne slike, potrebno je analizirati set biokemijskih pretraga (kreatinin, elektroliti, hepatogram, alkalna fosfataza (ALP), kisela fosfataza i laktat dehidrogenaza (LDH)) koji mogu pružiti korisne informacije o proširenosti bolesti, stanju organskih sustava kao i sposobnosti za različite metode liječenja.

Radiografske i metode kompjuterizirane tomografije (CT), pružiti će nam korisne informacije o proširenosti bolesti, veličini tumorskih mjesta i omogućiti praćenje odgovora na terapiju.

Posljednje preporuke europskog udruženja ESMO (European Society for Medical Oncology) za dijagnostičku obradu bolesnika sa sumnjom u CUP prikazane su u tablici 5 (8).

**Tablica 4.** ESMO kliničke preporuke za dijagnostiku bolesnika s CUP-om 2008 (8)

| <b>Minimalni standard obrade</b>                              | <b>Ciljna populacija</b>                             |
|---|--|
| Kompletna anamneza i fizikalni pregled                        | Svi bolesnici  |
| Osnovne krvne i biokemijske pretrage                          | Svi bolesnici  |
| Analiza urina i <i>screening</i> stolice na okultno krvarenje | Svi bolesnici  |
| CT scan grudnog koša, trbuha i male zdjelice                  | Svi bolesnici  |
| <b>Dodatna obrada za kliničkopatološke podskupine</b>         |  |
| Mamografija ili MRI dojke (opcija)                            | Žene sa aksilarnom limfadenopatijom                  |
| Serumske vrijednosti beta-HCG i AFP                           | Bolesnici sa metastatskom bolesti središnjice tijela |
| Serumski PSA  | Muškarci sa adenokarcinomskom koštanom metastazom    |
| CT glave i vrata ili PET/CT (opcija)                          | Vratna metastaza skvamoznog karcinoma                |
| Endoskopija   | mora biti vođena simptomima ili znacima              |

ESMO, European Society for Medical Oncology; MRI, magnetic resonance imaging; HCG, human chorionic gonadotropin; AFP, alpha-fetoprotein; PSA, prostate specific antigen; PET/CT, positron emission tomography - computed tomography.

Kod mnogih bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela tijekom obrade čini se FDG-PET (pozitronska emisijska tomografija sa 18-fluordeoksiglukozom). Prednost PET-a pred CT-om i metodom magnetske rezonance (MR) je što može detektirati metastatski promijenjene limfne čvorove te se zbog toga u brojnim kliničkim studijama preporuča njeno uvođenje kao rutinske pretrage u staging i praćenje terapijskog odgovora (8,70-72). Integrirani PET-CT ima još veću senzitivnost i specifičnost od FDG-PET. Najnovije studije o korištenju PET/CT u detekciji okultnog primarnog tumora prikazale su identifikaciju primarne lokalizacije u značajnom broju bolesnika (73-75).

Tijekom liječenja uspije se identificirati primarno sijelo u manje od 20% slučajeva, a čak i nakon *post-mortem* evaluacije, primarno mjesto tumora ostaje neidentificirano u gotovo polovici slučajeva. Najčešća primarna mjesta pronađena na obdukciji su

gušterača i pluća, nakon čega slijede ostale gastrointestinalne i ginekološke lokalizacije (6,7,76-83). Podaci su pokazani u tablici 6.

**Tablica 6.** Utvrđena sijela obdukcijom kod karcinoma nepoznatog primarnog sijela

| Primarna sijela | Udio % |
|-----------------|--------|
| Pankreas        | 20-37  |
| Pluća           | 17-23  |
| Debelo crijevo  | 4-10   |
| Jetra           | 3-11   |
| Želudac         | 3-8    |
| Bubreg          | 4-6    |
| Jajnik          | 3-4    |
| Prostata        | 3-4    |
| Dojka           | 2      |

Razlog izostanka identifikacije primarnog mjesta sijela je vjerojatna regresija primarnog mjesta što je zapravo jedna od glavnih karakteristika ovog kliničkog entiteta. Ako je primarni tumor identificiran, on je obično vrlo mali i asimptomatičan što je druga važna karakteristika ovog kliničkog entiteta. Kod *post-mortem* identificiranih primarnih tumora često je histološki prisutan dobro diferenciran adenokarcinom (6,7,10,76-83). U šest većih studija koje su uključile bolesnike sa *ante-mortem* dijagnozom CUP-a koji su obducirani postignuti su vrlo zanimljivi rezultati (tablica 7). Vrlo je značajan vremenski period u kojemu su analize učinjene. Tako da su ranijim studijama u udjelu bolesnika s CUP-om relativno značajno mjesto zauzimali bolesnici sa *post-mortem* verificiranim primarnim sijelom u prostati ili s mezoteliomom što se u kasnijim studijama više nije vidalo kao posljedica poboljšanja u dijagnostici uvođenjem PSA, kalretinina, WT-1 i podoplanina u imunohistokemijskim analizama (eng. Immunohistochemistry ili IHC). Nakon 2000. godine uvedene su dodatne mogućnosti dijagnostike pomoću protutijela TTF-1 (engl.

Thyroid Transcription Factor 1), Hep-Par1 (Hepatocyte-Paraffin 1), RCC-Ag (Renal Cell Cancer Antigen), CDX2 (oznaka za engl. Caudal-Related Homeobox 2) kao i monoklonalnih antitijela prema različitim mucinima i drugim biljezima (84,85). Buduće kliničko-patološke studije trebale bi se usmjeriti na imunohistokemijske analize i razvoj novih dijagnostičkih testova. Osobito je važan razvoj molekularnog i genskog profiliranja.

**Tablica 7.** Usporedne serije obdukcija kod bolesnika s CUP-om

| Autori                        | Broj obduciranih bolesnika | Identificirana primarna sijela (%) | Lokalizacija identificiranih primarnih sijela  |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------|--|
| Jordan i sur. 1985. (83)      | 18                         | 72                                 | Pluća (28%)<br>Pankreas (17%)<br>Želudac (11%)<br>Bilijarni trakt (11%)<br>Mezoteliom (5%) |
| Le Chevalier i sur. 1988. (7) | 302                        | 79                                 | Pankreas (35%)<br>Ostali probavni trakt (7%)<br>Pluća (6%)<br>Prostata (5%)                |
| Mache i sur. 1993. (86)       | 64                         | 67                                 | Pluća (20%)<br>Bubreg (9%)<br>Ostali probavni trakt (8%)<br>Pankreas (6%)<br>Jetra (5%)    |
| Mayordomo i sur. 1993. (78)   | 43                         | 79                                 | Bilijarni trakt (16%)<br>Pankreas (14%)<br>Pluća (12%)<br>Jetra (7%)<br>Limfom (7%)        |
| Blaszyk i sur. 2003. (80)     | 64                         | 55                                 | Pankreas i bilijarni trakt (20%)<br>Ostali probavni trakt (14%)<br>Pluća (13%)             |
| Al-brahim i sur. 2005. (87)   | 53                         | 51                                 | Pluća (30%)<br>Kolon (22%)<br>Pankreas (15%)<br>Želudac (11%)<br>Bilijarni trakt (7%)      |

Histološki se CUP može podijeliti u 4 glavne podskupine, što je prikazano u tablici 8 (1).

**Tablica 8.** Histološka klasifikacija karcinoma nepoznatog primarnog sijela

| Histologija  | Udio (%) |
|--|----------|
| 1. Adenokarcinom dobro do umjereno diferenciran  | 50-60    |
| 2. Nediferencirani ili slabo diferencirani karcinom sa ili bez karakteristika adenokarcinoma | 30-40    |
| 3. Skvamozni karcinom  | 5-15     |
| 4. Nediferencirana neoplazma   | 2-5      |

Pomoću imunohistokemijskih metoda, danas je moguće skupinu slabo diferenciranih neoplazmi dodatno okarakterizirati u neuroendokrini tumor, slabo diferenciran karcinom, limfom, tumor zametnih stanica, melanom, sarkom ili embrionalni malignom. Citokeratinska bojenja na citokeratine 7 i 20 mogu sugerirati određena primarna mjesta neoplazmi no ipak je njihova primjena još uvijek nedovoljno točna za rutinsku uporabu. Pomoću citokeratina 7 i 20 moguće je razlikovati karcinom pluća i kolona u većeg broja bolesnika (88-90). Neke od obrazaca imunohistokemijskih bojenja prikazani su u tablici 9 (88-97).

**Tablica 9.** Imunohistokemijska bojenja tumora – obrasci korisni u diferencijalnoj dijagnostici slabo diferenciranih neoplazmi

| Tip Tumora                          | Imunohistokemijska tehnika  |
|-------------------------------------|---|
| Karcinom, općenito                  | Epitelijalne boje (npr. CK 7, 20)<br>EMA (+), LCA (-), S-100 (-), vimentin (-)                                  |
| Kolorektalni karcinom               | CK 7 (-), CK 20 (+)   |
| Karcinomi pluća                     |   |
| Adenokarcinom                       | TTF-1 (+)   |
| ostali oblici raka ne-malih stanica | CK 7 (+), CK 20 (-), TTF-1 (-)  |
| Rak malih stanica                   | TTF-1 (+), kromogranin (+), NSE (+)   |
| Neuroendokrini karcinom             | NSE, kromogranin, sinaptofizin (+),<br>Epitelijalne boje (+)  |
| Tumor zametnih stanica              | HCG (+), AFP (+), Placentalna alkalna fosfataza (+), Epitelijalne boje (+)                                      |
| Karcinom prostate                   | PSA (+), Epitelijalne boje (+),<br>CK 7 (-), CK 20 (-)  |
| Karcinom dojke                      | ER (+), PR (+), Her-2-neu (+),<br>CK 7 (+), CK 20 (-), Gross cystic fluid protein 15 (+), Epitelijalne boje (+) |
| Karcinom štitnjače                  |   |
| Folikularni/Papilarni               | Tiroglobulin (+), TTF-1 (+)   |
| Medularni                           | kalcitonin (+)  |
| Limfom                              | LCA (+), EMA moguće (+), sve druge boje (-)   |
| Sarkom                              |   |
| Mezenhimalni                        | Vimentin (+), Epitelijalne boje obično (-)  |
| Rabdomiosarkom                      | Dezmin (+)  |
| Angiosarkom                         | Faktor VIII antigen (+)   |
| Gastrointestinalni stromalni tumor  | CD117 (c-kit) (+)   |
| Melanom                             | S-100, vimentin, HMB45 (+), NSE često (+) Sinaptofizin (-), Epitelijalne boje (-)                               |

+ označava pozitivan rezultat; – označava negativan rezultat; EMA, epithelial membrane antigen; LCA, common leukocyte antigen; CK, cytokeratin; TTF-1, thyroid transcription factor-1; NSE, neuron-specific enolase; AFP $\alpha$ , alpha fetoprotein; HCG, human chorionic gonadotropin; PSA, prostate specific antigen.

Zajednički leukocitni antigen (engl. common leukocyte antigen ili LCA) bojenje je od velike važnosti za razlikovanje limfoma od karcinoma (91,92). Bojenje na neuron specifičnu enolazu (NSE), kromogranin i sinaptofizin sugeriraju neuroendokrinu neoplazmu (93). Bojenje na prostati specifičan antigen (PSA) snažno sugerira karcinom prostate u muškaraca s metastatskim adenokarcinomom (94,95). Pozitivni



estrogenski receptori i progesteronski receptori te "Gross Cystic Fluid Protein 15" ukazuju na karcinom dojke. U nekim slučajevima IHC rezultat u bolesnika sa slabo diferenciranom neoplazmom može korisno poslužiti u planiranju terapije i predviđanju ishoda bolesti. Tako npr. nediferencirana neoplazma identificirana kao limfom (na osnovu LCA pozitivnog rezultata) odgovara dobro na kemoterapiju koja se koristi za liječenje non-Hodgkinovog limfoma (96,97).

Gamble i sur. (98) su retrospektivno imunohistokemijski analizirali (koristeći devet vrsta IHC testova) 100 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom i predvidjeli sa 54-70% točnosti primarno mjesto za koje nisu imali podatak prije početka IHC analize. Hainsworth i sur. su retrospektivno učinili IHC kod 87 bolesnika koji su prethodno imali dijagnozu slabo diferenciranog karcinoma ili slabo diferenciranog adenokarcinoma nepoznatog primarnog sijela i uspjeli dijagnosticirati primarno mjesto kod 14 bolesnika (26%) i to kako slijedi: melanom u 8 bolesnika, limfom u 4 bolesnika, karcinom prostate kod jednog bolesnika i tumor žumanjačne vreće testisa kod jednog bolesnika (99).

Elektronski mikroskop je dobar za razlikovanje limfoma od karcinoma. Bolji je od IHC u dijagnoze slabo diferenciranog sarkoma. Identifikacijom neurosekretornih granula (neuroendokrini tumori) ili premelanosoma (melanom) može sugerirati primarno porijeklo. U nekim situacijama može pridonijeti razlikovanju adenokarcinoma od skvamoznog karcinoma. Karakteristike adenokarcinoma uključuju intercelularne i intracelularne luminalne i površinske mikroresice. Skvamozni karcinom je karakteriziran brojnim i prominentnim dezmosomima i može biti istaknutih vlakana prekeratinskih filamenata u susjednim citoplazmama. Tehnika elektronskog mikroskopa korištena je u patološkim studijama kod bolesnika s CUP-om (94). Smatra se da je njegova uloga u bolesnika rezervirana za situacije kada niti

imunohistokemijskim metodama nismo uspjeli utvrditi moguće primarno porijeklo tumora.

Tehnika DNA mikronizova (DNA mikročipovi ili engl. DNA microarrays) predstavlja jednu od najbitnijih novih tehnologija u molekularnoj onkologiji (100-102). Ovu je tehniku danas moguće upotrijebiti i u klasificiranju tumora nepoznatog primarnog porijekla što bi moglo dovesti do identifikacije primarnog organa i imati implikacije u specifičnijem ciljnom liječenju nakon farmakogenetske evaluacije.

U budućnosti će se znanstvenici i kliničari usmjeriti prema razvoju i unaprijeđenju metoda za detekciju i klasifikaciju primarnih tumora koristeći metode poput magnetske rezonance, pozitronske emisijske tomografije, upotrebe monoklonalnih antitijela i tehnike molekularnog profiliranja radi detekcije specifičnih genetskih i fenotipskih karakteristika malignih stanica. U kontekstu specifične biologije CUP-a, potrebno je usmjeriti se na identifikaciju potencijalno izlječivih podskupina bolesnika.

## 1.5. Klinički tijek

Klinički tijek je karakteriziran simptomima i znacima povezanim s metastazama. Bolesnici se prezentiraju s nespecifičnim sistemskim simptomima kraćeg trajanja poput gubitka na težini, gubitka apetita, umorom ili slabošću. Nerijetko prva manifestacija mogu biti i neuobičajena mjesta metastatskog širenja što je inače svojstveno kod CUP sindroma, pa tako nalazimo metastaze u bubrezima, koži, vlasištu, srcu ili udaljenim limfnim čvorovima (6,7). Najčešća mjesta zahvaćena metastazama u trenutku dijagnoze su jetra, limfni čvorovi, pluća i kosti (1-3,22-24).

Kliničke karakteristike u tri studije bolesnika s CUP-om prikazane su u tablici 10.

**Tablica 10.** Kliničke karakteristike bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela u tri značajne kliničke studije

| Autori                                 | Abbruzzese i sur. 1994 (22) | Hess i sur. 1999. (23) | Culine i sur. 2002. (24) |
|--|-----------------------------|------------------------|--------------------------|
| <b>Broj bolesnika</b>                  | 657                         | 1000                   | 150                      |
| <b>Spol %</b>                          |                             |                        |                          |
| Muškarci                               | 54                          | 52                     | 55                       |
| Žene                                   | 46                          | 48                     | 45                       |
| <b>Performans status %</b>             |                             |                        |                          |
| ECOG 0, 1                              | -                           | 78                     | 67                       |
| ECOG 2, 3                              | -                           | 22                     | 33                       |
| <b>Dominantno metastatsko mjesto %</b> |                             |                        |                          |
| Jetra                                  | 31                          | 33                     | 31                       |
| Limfni čvorovi                         | 37                          | 42                     | 58                       |
| <b>LDH</b>                             |                             |                        |                          |
| Povišen                                | -                           | -                      | 22                       |
| <b>Broj metastatskih mjesta</b>        |                             |                        |                          |
| 1                                      | 39                          | 41                     | 29                       |
| 2                                      | 33                          | 29                     | 41                       |
| 3                                      | 17                          | 18                     | 30                       |
| >3                                     | 11                          | 12                     | *                        |
| <b>PHD adenokarcinom %</b>             | 58                          | 60                     | 51                       |
| <b>Kemoterapija %</b>                  | 49                          | 52                     | 93                       |

\* imali su dva ili više metastatska mjesta; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase.

Dijagnostički algoritam uključuje prema ostalim autorima i široku histopatološku analizu i moderne slikovne pretrage. Usprkos tome, primarni tumor ostaje okultan u većini slučajeva (103).

Neke od dodatnih pretraga, usmjerene su prema simptomima ili kliničkim znacima. Tako npr. testikularni ehosonogram je predložen u muškaraca ispod 50 godina s adenokarcinomom ingvinalnih limfnih čvorova. Kolonoskopija nije rutinski preporučena u bolesnika s malignim ascitesom ukoliko nema pozitivnu stolicu na okultno krvarenje ili druge kliničke znakove ili simptome koji bi sugerirali postojanje kolorektalnog tumora (104).

Kada je svjetlosnim mikroskopom postavljena dijagnoza metastatskog adenokarcinoma, uputno je učiniti serumsku analizu tumorskih markera CEA (karcinoembrijski antigen) i prostati specifičan antigen (PSA) u muškaraca te CEA i CA 125 u žena. Kod bolesnika s CUP-om trebalo bi u obradi učiniti serumski beta-HCG (engl. human chorionic gonadotropin), alfa fetoprotein (AFP) i PSA radi isključenja potencijalno izlječivih ekstrapodalnih tumora zametnih stanica ili raka prostate (79). Visoke vrijednosti tireoglobulina također mogu uputiti na okultni rak štitnjače (105). Serumski karcinomijski antigeni CA 15-3 i CA 125 mogli bi biti od pomoći u slučajevima izoliranog metastatskog adenokarcinoma u aksilarnom limfnom čvoru odnosno kod peritonealnog papilarnog adenokarcinoma. U ostalim slučajevima, rutinski set epitelijalnih tumorskih markera (CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125), nema jasno dokazanu prognostičku ili dijagnostičku vrijednost zbog slabe senzitivnosti i specifičnosti (1,4,79,106). Varadachary i sur. nisu uspjeli u studiji kod 41 bolesnika sa vrijednostima CEA višim od 10 ng/ml potvrditi primarno sjelo (107). Ovi tumorski markeri ne pokazuju povezanost s histologijom, mjestima i brojem metastaza pa se

rutinska analiza ova 4 tumorska markera ne preporuča u osnovnom setu dijagnostičkog algoritma kod bolesnika s CUP-om (1,80,106,108).

Autori iz M.D. Anderson Cancer Center-a prikazali su rezultate u 879 bolesnika (109) u dijagnostičkom algoritmu nakon patologijom potvrđene metastaze CUP-a koji se sastojao od rutinskih laboratorijskih nalaza, radiograma prsišta te CT-a trbuha i male zdjelice. Kod muškaraca učinjeni su AFP i beta-HCG, a kod žena mamografija. Dodatne pretrage su učinjene samo u slučaju kliničke indikacije. Ovim algoritmom uspješno se identificirati primarno mjesto u 20% slučajeva iako to nije u konačnici utjecalo na preživljenje u odnosu na bolesnike kod kojih je primarno sijelo ostalo neidentificirano. Slično su potvrdili autori iz Australije na manjoj skupini bolesnika (110).

## **1.6. Prognostički čimbenici**

### **1.6.1. Prognostički čimbenici kod uznapredovalih karcinoma poznatog primarnog sijela**

Prognoza preživljavanja kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom je neophodna radi kliničkih, organizacijskih i etičkih razloga, osobito u cilju izbjegavanja dodatne patnje, neugode odnosno primjene neprikladne terapije. Postoji nekoliko korisnih indeksa koji nam sugeriraju daljnju terapiju i prognozu bolesnika sa uznapredovalim malignim bolestima poput palijativnog prognostičkog zbroja ili palijativnog prognostičkog indeksa (111,112). Podaci su prikazani u tablicama 11 i 12.

**Tablica 11.** Palijativni prognostički zbroj prema Maltoni i sur. (111).

| Prognostičko obilježje                           | bodova                                   |                     |
|--|--|---------------------|
| <b>Dispneja</b>                                  |  |                     |
| Nije prisutna                                    | 0  |                     |
| Prisutna   | 1  |                     |
| <b>Anoreksija</b>                                |  |                     |
| Nije prisutna                                    | 0  |                     |
| Prisutna   | 1,5                                      |                     |
| <b>Karnofsky performans status</b>               |  |                     |
| ≥ 50   | 0  |                     |
| 10-40  | 2,5                                      |                     |
| <b>Klinička procjena preživljenja u tjednima</b> |  |                     |
| > 12   | 0  |                     |
| 11-12  | 2  |                     |
| 7-10   | 2,5                                      |                     |
| 3-4  | 6  |                     |
| 1-2  | 8,5                                      |                     |
| <b>Broj leukocita</b>                            |  |                     |
| Normalan (4900-8500) stanica/mm <sup>3</sup>     | 0  |                     |
| Visok (8501-11 000) stanica/mm <sup>3</sup>      | 0,5                                      |                     |
| Vrlo visok (> 11 000) stanica/mm <sup>3</sup>    | 1,5                                      |                     |
| <b>Udio limfocita</b>                            |  |                     |
| Normalan (20-40%)                                | 0  |                     |
| Nizak (12-19,9%)                                 | 1  |                     |
| Vrlo nizak (0-11,9%)                             | 2,5                                      |                     |
| <b>Interpretacija zbroja</b>                     |  |                     |
| <b>Rizična skupina</b>                           | <b>Vjerojatnost preživljenja 30 dana</b> | <b>Ukupni zbroj</b> |
| <b>A</b>   | <b>&gt; 70%</b>                          | <b>0-5,5</b>        |
| <b>B</b>   | <b>30-70%</b>                            | <b>5,6-11</b>       |
| <b>C</b>   | <b>&lt; 30%</b>                          | <b>11,1-17,5</b>    |

**Tablica 12.** Palijativni prognostički indeks prema Morita i sur. (112) .

| Obilježje   | Bodova                                 |  |
|---|--|--|
| Palijativna performans skala (modificirani Karnofsky) |  |  |
| 10-20   | 4                                      |  |
| 30-50   | 2,5                                    |  |
| ≥ 60  | 0                                      |  |
| Oralni unos   |  |  |
| Ozbiljno smanjen                                      | 2,5                                    |  |
| Umjerenom smanjen                                     | 1                                      |  |
| Normalan  | 0                                      |  |
| Edemi   |  |  |
| Prisutni  | 1                                      |  |
| Nisu prisutni   | 0                                      |  |
| Dispneja u mirovanju                                  | 0                                      |  |
| Prisutna  | 3,5                                    |  |
| Nije prisutna   | 0                                      |  |
| Delirijum   |  |  |
| Prisutan  | 4                                      |  |
| Nije prisutan   | 0                                      |  |
| <b>Interpretacija zbroja</b>                          |  |  |
| <b>Ukupni zbir</b>                                    | <b>PPV za preživljavanje 6 tjedana</b> | <b>NPV za nepreživljavanje 6 tjedana</b> |
| <b>&gt; 4</b>   | <b>0,83</b>                            | <b>0,71</b>                              |

PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

Osim navedenih obilježja u tablicama, korisne su i informacije o konfuziji, kserosomiji, disfagiji, boli, mučnini, proljevima, tahikardiji, odnosno o anemiji, vrijednostima CRP (C-reaktivan protein), CEA, CA 125, albumina, proteinuriji, serumskim vrijednostima kalcija, natrija i LDH te podaci o komorbiditetu, vrsti primarnog karcinoma, dobi i spolu (1,113-123).

### 1.6.2. Prognostički povoljne podskupne CUP-a

Specifično onkološko liječenje dostupno je za bolesnike s povoljnim prognostičkim obilježjima koji imaju značajno duže preživljenje ako se adekvatno liječe (1,2,10,19,22,23). Na žalost, samo manjina bolesnika (10-15%) spada u neki od povoljnih prognostičkih podgrupa (tablica 13). Za većinu bolesnika s CUP-om ne postoji slaganje o najboljem načinu liječenja. Studije s većim brojem bolesnika, kao i uključivanje novih prognostičkih faktora su potrebne za utvrđivanja prognoze u ovih bolesnika kao i identifikaciju bolesnika koji će imati korist od agresivnih metoda liječenja (kirurgija, kemoterapija, zračenje). U nastavku su prikazane pojedine podskupine bolesnika.

**Tablica 13.** Najvažnije prognostički potencijalno povoljne podskupine bolesnika s CUP-om

|   |
|---|
| Žene s izoliranim metastazama aksilarnih limfnih čvorova s PHD nalazom adenokarcinoma                         |
| Žene s difuznom peritonealnom karcinomatozom s PHD nalazom papilarnog adenokarcinoma                          |
| Skvamozni karcinom koji zahvaća gornje cervikalne ili ingvinalne limfne čvorove                               |
| Nediferencirani karcinom sa neuroendokrinim obilježjima   |
| Muškarci s povišenim PSA ili tumor koji se boji s PSA   |
| Slabo diferencirani ili nediferencirani karcinom sa karakteristikama ekstragonadalnog tumora zametnih stanica |
| Neočekivani nalaz gestacijskog koriokarcinoma   |
| Neočekivani nalaz gastrointestinalnog stromalnog tumora   |
| Izolirana maligna pleuralna efuzija   |
| Melanom i amelanotični melanom  |

PHD, patohistološka dijagnoza; PSA, prostate specific antigen.



### ***1.6.2.1. Žene s izoliranom aksilarnom metastazom dobro ili umjereno diferenciranog adenokarcinoma***

Žene s izoliranom ipsilateralnom metastazom u limfnom aksilarnom čvoru najčešće se prezentiraju kao karcinom dojke iako se ova klinička slika može vidjeti i kod karcinoma pluća, štitnjače, glave i vrata ili gastrointestinalnih tumora. Ukoliko nema drugih naznaka o etiologiji, današnji je stav da se takva bolesnica treba liječiti kao primarni karcinom dojke. Retrospektivnim studijama takvih bolesnica utvrđeno je da se niti ponavljanjem mamografija, niti uključivanjem magnetske rezonance u 25-50% ne uspijeva identificirati primarni tumor. Unatoč agresivnom kirurškom pristupu (mastektomija ili poštedna operacija) patološkom analizom u 33-47% slučajeva ne nađe se proces u dojci (124-126).

### ***1.6.2.2. Žene s difuznom peritonealnom karcinomatozom***

Premda je pojava peritonealne karcinomatoze u žena povezana i s karcinomima pluća, dojke i gastrointestinalnog trakta, karakteristična je za karcinom jajnika. Ovaj sindrom je različito nazivan npr. papilarni karcinom peritoneuma, multifokalni ekstraovarijalni serozni karcinom, peritonealni mezotelium, ekstraovarijalni papilarni serozni karcinom, mali ovarijalni karcinom, psamom-karcinom i trenutno najprihvatljivijim imenom primarnog peritonealnog karcinoma (127-129). Obzirom da su germinativni epitel jajnika i mezotel peritoneum istog embrionalnog porijekla, smatra se da mezotel peritoneuma zadržava neke od multipotentnih osobina što sudjeluje u patogenezi ovog karcinoma (129). Tome ide u prilog i činjenica da je histološki teško razlučiti ovaj

tumor od karcinoma jajnika, odnosno da se ovaj sindrom javlja i kod žena kod kojih je ranije učinjena obostrana ovarijektomija (129,130).

Ono što ga razlikuje od karcinoma jajnika je nezahvaćenost samih jajnika. U dvije manje serije kod žena oboljelih od primarnog peritonealnog karcinoma identificirane su BRCA1 mutacije (131). U liječenju je pokazana korist "debulking" resekcije te potom agresivne sistemske kemoterapije prema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) smjernicama za liječenja karcinoma jajnika (2, 132-134).

#### ***1.6.2.3. Cervikalna limfna metastaza skvamoznog karcinoma***

Oko 1-2 % bolesnika s karcinomom glave i vrata se manifestira na ovaj način. Osim glave i vrata obrada mora biti usmjerena i na dijagnostiku primarne lokalizacije u plućima i jednjaku, osobito ako postoji limfadenopatija donjih cervikalnih regija. Upravo zbog toga ovdje je osim otorinolaringološke obrade indicirana panendoskopija (laringoskopija, bronhoskopija, ezofagoskopija) s multiplim slijepim biopsijama (135-138).

#### ***1.6.2.4. Bolesnici s ingvinalnom metastazom limfnog čvora skvamoznog karcinoma***

Skvamozni karcinom ili slabo diferencirani karcinom u ingvinalnom limfnom čvoru zahtjevaju pažljivu obradu genitalne i zdjelične regije s anoskopijom te CT-om. Neki radovi na manjem broju bolesnika ukazuju na korist u dugoročnom preživljenju kod bolesnika koji su liječeni kirurški sa ili bez adjuvantne radioterapije (1).

#### ***1.6.2.5. Neuroendokrini CUP***

Studije kod bolesnika s karcinomom nepoznatog sjela neuroendokrinih karakteristika ukazale su na povoljniju prognozu (19). Hainsworth i sur. opisuju 3 kliničke prezentacije neuroendokrinih CUP tumora (2,99). Prva skupina su bolesnici s PHD nalazom nalik karcinoidu ili tumorima stanica otočića gušterače. Često se prezentiraju s metastazama u jetri s ili bez kliničke evidencije hormonske produkcije. Ova skupina bolesnika ima indolentan tijek bolesti sa sporom progresijom uz potencijalnu korist od liječenja oktreotidom i bez značajnijeg utjecaja kemoterapijskog liječenja. Druga skupina su bolesnici s neuroendokrinim karcinomom sa histologijom koja ima karakteristike karcinoma malih stanica. Čak i u odsustvu primarne lezije na plućima, odgovor na kemoterapijski pristup sličan je odgovoru na liječenju raka malih stanica pluća. Treća skupina su bolesnici sa slabo diferenciranim karcinomom neuroendokrinih karakteristika identificiranim pomoću IHC ili elektronskog mikroskopa. Kod ovih bolesnika javlja se 60% odgovor na kemoterapiju s cisplatinskim spojevima (99).

#### ***1.6.2.6. Muškarci s povišenim PSA ili tumorom pozitivnim na PSA bojenje***

Stariji muškarci s metastazama u kostima i povišenim PSA unatoč negativnom nalazu biopsije prostate, vjerojatno imaju okultnu neoplazmu prostate koja će reagirati jednako dobro na hormonalnu terapiju kao i dokazani karcinom prostate (1,139,140). Osim određivanja serumskog PSA, svakako je potrebno i imunohistološko bojenje tkiva na PSA. Neki autori preporučuju empirijsko liječenje hormonalnom terapijom

kod svih muškaraca koji se prezentiraju s osteoblastičnim metastazama bez obzira na vrijednost PSA (141).

#### ***1.6.3.7. Ekstragonadalni tumor zametnih stanica (germ-cell tumor)***

Godinama se hipoteziralo da je CUP zapravo atipični ekstragonadalni tumor zametnih stanica, tako da i danas neki autori zauzimaju stav da su slabo diferencirani tumori s dobrim terapijskim odgovorom zapravo tumori zametnih stanica. Motzer i sur (55,56) identificirali su abnormalnost kromosoma 12 poznatu kod karcinoma zametnih stanica, kod mlađih bolesnika sa slabo diferenciranim karcinomima CUP-a koji su dobro reagirali na terapiju. Kod mladih ljudi s medijastinalnom ili retroperitonealnom masom ili multiplim plućnim nodulima, sa ili bez povišenja serumskih vrijednosti HCG ili AFP, trebalo bi sumnjati na tumor zametnih stanica.

Karakteristike potpuno iskazanog ekstragonadalnog "germ-like cancer" sindroma (1):

1. Bolesnici su obično muškarci mlađi od 50 godina
2. Predominantni smještaj tumora je u medijastinumu, retroperitoneumu ili multiplo po plućima
3. Klinička slika je kratkotrajna i karakterizirana je brzim rastom tumora
4. Serumske vrijednosti HCG i/ili AFP su povišene
5. Postoji dobar odgovor na kemoterapiju i/ili radioterapiju

#### ***1.6.2.8. Nепреpoznati gestacijski koriokarcinom***

Javlja se u mlađih žena sa slabo ili nediferenciranom neoplazmom ili karcinomom iskazanim multiplim plućnim nodulima odnosno s anamnezom nedavne trudnoće,

spontanog gubitka trudnoće ili poremećaja menstrualnih ciklusa. Vrijednost HCG je različito povišena (1,43).

#### ***1.6.3.9. Nепреpoznati gastrointestinalni stromalni tumor***

Kod bolesnika s abdominalnom masom te s PHD dijagnozom karcinoma odnosno sarkoma nepoznatog primarnog sijela trebalo bi učiniti bojanje na c-kit (CD117) zbog mogućeg dobrog odgovora na imatinib. Što navodi na zaključak da bi svakom sarkomu probavnog trakta bez jasnog primarnog sijela trebalo učiniti CD 117 bojanje (1,43).

#### ***1.6.2.10. Izolirana maligna pleuralna efuzija u žena***

Pleuralna efuzija može biti prezentacija okultnog ovarijanog ili češće ekstraovarijalnog peritonealnog karcinoma unatoč izostanku simptoma i znakova abdominalne regije, odnosno urednim nalazima CT-a i PET-a. Osim toga može biti i znak perifernog adenokarcinoma pluća ili mezotelioma. Citološki je nalaz često adenokarcinom, a elektronski mikroskop može pomoći u dijagnozi mezotelioma.

Kod bolesnica s lošim performans statusom razumno je pokušati liječenje tamoksifenom ili megestrol acetatom, a kod ostalih dolazi u obzir liječenje protokolom koji uključuju paklitaksel i platinske spojeve (1).

### ***1.6.3.11. Melanom i amelanotični melanom***

Smatra se da je 10-15% melanoma koji se prezentiraju kao melanomi nepoznatog primarnog sijela amelanotično. Kod dijagnoze nam pomaže elektronski mikroskop (nalaz melanosoma ili premelanosoma) ili imunoperoksidazna bojenja. U radu Hainsworth i sur. od 220 bolesnika sa slabo diferenciranim CUP-om za devet se bolesnika kasnijom analizom utvrdio amelanotični melanom od kojih je nekoliko dobro reagiralo na terapiju platinskim spojevima (1,43). Ukoliko je samo jedno metastatsko mjesto, npr. limfni čvor s metastazom melanoma, indicirano je definitivno lokalno liječenje resekcijom sa ili bez radijacije.

### **1.6.3. Prognostički nepovoljne podskupine**

Identificirani su brojni nepovoljni prognostički čimbenici u bolesnika s CUP sindromom, ali su samo neki potvrdili nezavisnu prognostičku vrijednost u multivarijantnim analizama poput performans statusa, prisustva jetrenih metastaza, povišene laktat dehidrogenaze (1,3,11,18,19,21-24,43,141-143). Podaci su prikazani u tablici 14.

**Tablica 14.** Utvrđeni nepovoljni prognostički čimbenici bolesnika oboljelih od CUP sindroma .

|  |
|--|
| Nepovoljni prognostički čimbenici  |
| Loš performans status  |
| Metastatski adenokarcinom jetre  |
| Povišena laktat dehidrogenaza  |
| Povišena alkalna fosfataza   |
| Nemogućnost primjene kemoterapije  |
| Limfopenija  |
| Snižen serumski albumin  |
| Zahvaćeni supraklavikularni limfni čvorovi s PHD nalazom adenokarcinoma      |
| Muški spol   |
| Multiple metastaze mozga, jetre, pluća, i kosti s PHD nalazom adenokarcinoma |
| Maligni ascites adenokarcinomskih stanica bez papilarne komponente           |
| Visceralne metastaze ispod dijafragme  |
| Tumor smješten izvan retroperitoneuma i perifernih limfnih čvorova           |
| PHD, patohistološka dijagnoza.   |

U nastavku su zasebno opisane pojedinačne prognostički nepovoljne podskupine bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela (tablica 15).

**Tablica 15.** Najvažnije prognostički nepovoljne podskupine bolesnika s CUP-om

|  |
|--|
| Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća jetru   |
| Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća pluća   |
| Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća pleuru  |
| Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća kosti   |
| Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća mozak   |
| Maligni ascites nepapilarno-seroznog tipa karcinomatozne histologije |

#### ***1.6.3.1. Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća jetru***

Nakon zahvaćanja limfnih čvorova, jetra je najčešće dominantno mjesto metastatske bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze CUP-a u oko 25% slučajeva (144). Bolesnici osjećaju bol ili napetost u gornjem desnom abdomenu ili epigastriju, naticanje trbuha, pojavljuje se ikterus i gubitak težine. Glavna primarna sijela koja se uspijevaju identificirati tijekom bolesti su pluća, debelo crijevo i pankreas. Histološki se najčešće

radi o adenokarcinomu (57%) ili slabo diferenciranom odnosno nediferenciranom karcinomu (32%) (144).

Osim preporučene minimalne dijagnostičke obrade, preporuča se kolonoskopija, osobito kod kliničkih simptoma ili znakova koji bi mogli ukazati na primarno sjelo u kolorektalnoj regiji. Ovaj pristup je sve prihvaćeniji obzirom na današnje nove kirurške i kemoterapijske mogućnosti koje uključuju ciljanu terapiju monoklonalnim antitijelima koja značajno poboljšavaju terapijski učinak u metastatskom kolorektalnom karcinomu. Osobito je naglašena uloga kolonoskopije u bolesnika sa obiteljskom anamnezom kolorektalnog raka te u onih dobrog performans statusa. Prognoza jetrenog CUP-a je vrlo loša osobito u slučajevima patohistološki dokazanog adenokarcinoma (143,144).

#### ***1.6.3.2. Karcinom nepoznatog primarnog sjela koji dominantno zahvaća pluća***

Bolesnici sa plućnim parenhimalnim metastazama čine 5-10% CUP bolesnika. Obično su prisutni periferni noduli od kojih je barem jedan dio u komunikaciji s pleurom. Metastaze CUP-a koje su centralno smještene u plućima čine samo 5-10 % slučajeva. Obično se radi o adenokarcinomu sa vrlo lošom prognozom. U slučaju naknadnog otkrivanja primarnih sjela obično se radilo o porijeklu iz pluća, dojke, bubrega i kolona (145).

#### ***1.6.3.3. Karcinom nepoznatog primarnog sjela koji dominantno zahvaća pleuru***

Ova skupina čini 3-12 % bolesnika sa CUP-om (146). Najčešći simptom je zaduha uz često izražene opće simptome poput gubitka težine, gubitka apetita, umora ili bolova u prsima (147). Najčešći PHD nalaz je adenokarcinom te je prvenstveno potrebno



isključiti potencijalna primarna sijela u plućima, dojci, jajnicima te mezoteliom (145). Prognoza u ovih bolesnika je vrlo loša, iako su pojedini autori predstavili podatke s pojedinačnim jednogodišnjim preživljenjem u 10% slučajeva (148).

#### ***1.6.3.4. Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća kosti***

Gotovo 20% bolesnika s CUP-om ima bolove u kostima od kojih će polovica imati pozitivan nalaz scintigrafije. Obično su uz bolove izraženi i znakovi neurološke disfunkcije. Hiperkalcijemija, patološke frakture ili naticanje kostiju i okolnih tkiva je rijede prisutno. U histološkoj analizi je bitno isključiti hematološke malignome i sarkom. U kontekstu CUP-a, najčešće se verificira postajanje adenokarcinoma. Određena specifična antitijela poput TTF-1 (engl. Thyroid Transcription Factor-1, PSA, estrogenskih i progesteronskih receptorskih proteina i GCDFP-15 (engl. Gross Cystic Disease Fluid Protein-15), mogu imati značajnu ulogu u daljnjem dijagnostičkom procesu. Pluća, prostata, dojka i bubreg su najčešća mjesta lokalizacije primarnih sijela kod ovih bolesnika (145,149,150). Iako je Tireoglobulin specifičan indikator, njegova rutinska upotreba nije preporučena zbog male incidencije karcinoma štitnjače sa koštanim metastazama.

#### ***1.6.3.5. Karcinom nepoznatog primarnog sijela koji dominantno zahvaća mozak***

Više od 15 % bolesnika sa moždanim metastazama nema jasno detektirano primarno mjesto bolesti unatoč detaljnoj obradi. U polovici slučajeva postoji samo jedno mjesto

detektirano CT-om ili MRI-om. Glavobolja, motorni deficiti, grčevi, mučnina, povraćanje i parestezije su najčešće manifestacije bolesti (151). Histopatološki, kod intracerebralnog CUP-a obično se radi o adenokarcinomu ili karcinomu malih stanica. Kod detektiranih primarnih sijela najčešće se radilo o plućima, (39–64%), dojci (13–17%), bubregu (4–13%), probavnom traktu (3%), i ginekološkim lokalizacijama (8–11%). Primarni tumori prostate, jajnika, testisa i mokraćnog mjehura rijede zahvaćaju mozak (152-154). Prognoza ove podskupine bolesnika CUP-a je iznimno loša i uglavnom je palijativan terapijski pristup, iako određena manja skupina bolesnika može imati koristi kod kirurške resekcije u slučaju solitarne lezije (65,155).

#### ***1.6.3.6. Maligni ascites nepapilarno-seroznog tipa karcinomatozne histologije***

Javlja se podjednako u oba spola. Kod žena je svakako potrebno isključiti patologiju jajnika, iako primarno sijelo može bit i dojka, pluća i probavni trakt. Bolesnici imaju stadij III ili IV prema shemi Gilly-a (156). U ovom slučaju najčešći patohistološki nalaz odgovara adenokarcinomu, često sa "signet-ring" staničnom diferencijacijom kada moramo posumnjati na sijelo iz probavnog trakta, osobito apendiks. Tumori ovih bolesnika imaju slab terapijski odgovor na kemoterapiju i time vrlo lošu prognozu (156,157).

#### 1.6.4. Prognostički indeksi kod karcinoma nepoznatog primarnog sijela

U publiciranim studijama postoji nekoliko značajnih radova koji su objedinili pojedine kliničke karakteristike kod ovih bolesnika (tablice 16,17,18 i 19). U nastavku prikazujemo četiri najpoznatija, a u raspravi su detaljnije objašnjene njihove kliničke vrijednosti.

**Tablica 16.** Prognostički indeks Van der Gaasta i sur. (123)

| WHO performans status | Alkalna Fosfataza (serum) | Prognostička skupina |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|
| 0                     | < 1.25                    | Dobre prognoze       |
| 1 ili više            | < 1.25                    | Umjereni rizik       |
| 0                     | ≥ 1.25                    | Umjereni rizik       |
| 1 ili više            | ≥ 1.25                    | Visok rizik          |
|                       |                           |                      |
| Prognostička skupina  | Medijan preživljenja      |                      |
| Dobre prognoze        | Više od 4 godine          |                      |
| Umjereni rizik        | 10 mjeseci                |                      |
| Visok rizik           | 4 mjeseca                 |                      |

WHO, World Health Organisation.

**Tablica 17.** Prognostički indeks prema Culine i sur. (24)

| Performans status | LDH      | Prognostička Skupina | Jednogodišnje preživljenje % | Medijan preživljenja mjeseci |
|-------------------|----------|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| 0 ili 1           | normalna | dobra                | 45                           | 11.7                         |
| > 1               | normalna | loša                 | 11                           | 3.9                          |
| 0 ili 1           | povišena | loša                 | 11                           | 3.9                          |
| > 1               | povišena | loša                 | 11                           | 3.9                          |

LDH, laktat dehidrogenaza.

**Tablica 18 .** Prognostički model u bolesnika s CUP-om prema Seve i sur. (113)

| Pokazatelj                                | Vrijednost                            | Bodova |
|---|---------------------------------------|--------|
| Performans status                         | 0 ili 1                               | 0      |
|   | 2 ili više                            | 1      |
| Komorbiditet                              | Bez ili umjeren                       | 0      |
|   | Težak                                 | 1      |
| Jetrene metastaze                         | Nisu prisutne                         | 0      |
|   | Prisutne                              | 1      |
| Serumski LDH                              | Normalan                              | 0      |
|   | Povišen (> ULN)                       | 1      |
| Broj limfocita                            | ≥ 700 per $\mu\text{L}$               | 0      |
|   | < 700 per $\mu\text{L}$ (limfopenija) | 1      |
| Serumski albumin                          | Normalan                              | 0      |
|   | Snižen (< LLN)                        | 1      |
| Interpretacija                            |                                       |        |
| Minimalna vrijednost je 0                 |                                       |        |
| Maksimalna vrijednost je 6                |                                       |        |
| Što je veća vrijednost lošija je prognoza |                                       |        |

ULN, upper limit of laboratory's reference range – gornja granica normalnih laboratorijskih vrijednosti; LLN, lower limit of laboratory's reference range – donja granica normalnih laboratorijskih vrijednosti.

**Tablica 19.** Pojednostavljeni prognostički model kod bolesnika s CUP-om prema Seve i sur. (158)

| Serumski Albumin | Jetrene Metastaze | Skupina rizika | Medijan preživljenja |
|------------------|-------------------|----------------|----------------------|
| Normalan         | Nisu prisutne     | Dobra prognoza | 371 dana             |
| Snižen           | Nisu prisutne     | Visok rizik    | 103 dana             |
| Normalan         | Prisutne          | Visok rizik    | 103 dana             |
| Snižen           | Prisutne          | Visok rizik    | 103 dana             |

## 1.7. Liječenje karcinoma nepoznatog primarnog sijela

Krajem prošlog stoljeća, bolesnici s vrlo heterogenim karakteristikama CUP-a liječeni su uglavnom kemoterapijom baziranom na cisplatinskim spojevima. Dobar terapijski odgovor i značajnije preživljenje zabilježeno je samo u malom broju bolesnika povoljnih prognostičkih podskupina.

Otprilike 85-90% bolesnika s CUP-om ne spada u ove povoljne podskupine.

U nepovoljnim podskupinama su isprobani razni tipovi kemoterapijskog liječenja sa niskim stupnjem odgovora (2,100,129,159-180). Skupni rezultati liječenja 1515 bolesnika u 45 studija od 1964 do 2002 prikazani su u tablici 20.

**Tablica 20.** Skupni rezultati liječenja 1515 bolesnika s CUP-om u 45 studija od 1964 do 2002.

| <b>Kemoterapijski protokol</b>   | <b>Terapijski odgovor i zapažanja</b>         |
|--|---|
| 5-FU monokemoterapija (1,163,164)  | Terapijski odgovor 0-16%                      |
| Cisplatin monokemoterapija ili u kombinaciji s etoposidom, 5-FU (170-176)                          | Terapijski odgovor 19%                        |
| Monokemoterapija s metotreksatom, doksorubicinom, mitomicinom C, vinkristin ili semustin (166,180) | Terapijski odgovor 6-16%                      |
| FAM protokol (5-FU, doksorubicin, mitomicin C) (165,181-187)                                       | Bez daljnjeg poboljšanja terapijskog odgovora |
| 5-FU s leukovorinom (168,188)  | Bez značajnijeg odgovora                      |
| Etoposide (189)  | Bez značajnijeg odgovora                      |
| Cisplatin, epirubicin kombinacije (177-179)  | Bez značajnijeg odgovora                      |

5FU, 5-Fluorouracil.

Onkološka skupina "Minnie Pearl Cancer Research Network" iz Nashville, SAD, je provela pet prospektivnih studija faze II u koje su bili uključeni novi agensi: paklitaksel (189,190), docetaksel (190,191), gemcitabin (192) i irinotekan (193) u

prvoj liniji liječenja 396 bolesnika s nepovoljnim karakteristikama CUP sindroma. Ukupni terapijski odgovor za sve bolesnike iznosio je 30% (107 od 353 evaluiranih bolesnika), s 85 (94%) bolesnika s parcijalnim odgovorom i 22 (6%) bolesnika s potpunim odgovorom. Medijan preživljenja iznosio je za prvu godinu 38%, drugu godinu 19%, treću godinu 12% te za petu godinu 8%. Medijan preživljenja bez progresije iznosio je za prvu godinu 17%, drugu godinu 7%, treću godinu 5% te nakon pet godina 4%. Nije bilo razlike u preživljenju između adenokarcinoma i slabo diferenciranog karcinoma, žene su živjele značajno duže od muškaraca, kao i bolesnici s ECOG PS 0 ili 1. Studije nakon ovih potvrdile su navedene rezultate (10, 194-197). Toksičnost svih ovih protokola bila je umjerena, primarno karakterizirana mijelosupresijom s 2% smrti koji su se mogli povezati s kemoterapijom.

Grčka onkološka skupina (Hellenic Cooperative Oncology Group Study), kombinacijom paklitaksela i karboplatine prezentirala je vrlo dobre rezultate s terapijskim odgovorom od 38,7% i to bez razlika u liječenju adenokarcinoma ili nediferenciranog karcinoma (10). U studiji faze II kombinacijom paklitaksela, karboplatine i etoposida postignuta je značajna stopa preživljenja u prvoj godini 48%, drugoj godini 20% te trećoj godini od 14% (198). Greco i sur. utvrdili su da je docetaksel u kombinaciji s platinskim spojem, značajno aktivan u adenokarcinomu ili slabo diferenciranom karcinomu (199). Bolji rezultati, ali uz jaču toksičnost dobiveni su od autora iz francuske onkološke skupine za karcinome nepoznatog primarnog sijela (French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary-GEFCAPI 01) (200). Skupni rezultati ovih studija prikazani su u tablici 21.

Tablica 21. Učinak kemoterapijskog liječenja u bolesnika s CUP-om u posljednjih 40 godina

| Osnovni kemoterapeutik | Terapijski odgovor (%) | Medijan preživljenja (mjeseci) |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 5-FU/antraciklini      | 13 (2-50)              | 7 (3,5-11)                     |
| Platinski spojevi      | 30 (17-79)             | 8 (4,3-7,2)                    |
| Taksani/platina        | 39 (7-50)              | 10 (6-48)                      |

Prema nedavnim rezultatima autora iz Minnie Pearl Cancer Research Network bolesnici s refraktornim CUP-om odgovorili su značajno dobro na terapiju kombinacijom bevacizumaba i erlotiniba u multicentričnoj studiji faze II (201). Uključeno je bilo 52 bolesnika koji su primali intravenozno bevacizumab 10 mg/kg dva puta dnevno i dnevnu oralnu dozu erlotiniba 150 mg. Pet bolesnika je imalo parcijalni odgovor, 29 bolesnika je imalo stabilnu bolest. Jednogodišnje preživljenje bez progresije je bilo 16%, a medijan jednogodišnjeg preživljenja bio je 33%. Dvoje bolesnika je ostalo u zoni preživljenja bez znakova bolesti tijekom praćenja 22 mjeseca odnosno 24 mjeseca. Rezultati ove studije značajno su bolji od ranije publiciranih rezultata u drugoj liniji kemoterapijskog liječenja kod CUP-a. Rezultati malobrojnih studija kod bolesnika koji su uspjeli primiti drugu liniju kemoterapijskog liječenja očekivano su vrlo loši s terapijskim odgovorom od 0-28% i medijanom preživljenja 4,5-9 mjeseci (201-205). Shodno tome paklitaksel, karboplatina i etoposid su odobreni u SAD-u kod indikacije za liječenje karcinoma nepoznatog primarnog sijela dok se docetaksel, gemcitabin i irinotekan razmatraju za uvrštavanje. Korištenjem prediktivnih markera odgovora na kemoterapijsko i imunoterapijsko liječenje liječenje poboljšati će se rezultati terapijskog odgovora i olakšati odluka o vrsti liječenja (tablica 22).

Tablica 22. Prognostički i prediktivni čimbenici u odgovoru na kemoterapijsko i/ili imunoterapijsko liječenje (Personalizacija onkološke terapije).

| Prediktivni čimbenik                   | Vrsta karcinoma                            | Značenje   |
|--|--|--|
| ERCC1 polimorfizam (206,207)           | NSCLC,<br>Kolorektalni rak,<br>Rak jajnika | Povoljan prognostički čimbenik. Pozitivni tumori iskazuju rezistenciju na platinske spojeve (oksaliplatin, cisplatin, karboplatin)   |
| RRM1 prekomjerna ekspresija (208, 209) | NSCLC,<br>Rak pankreasa                    | Povoljan prognostički čimbenik, pozitivni tumori imaju loš odgovor na gemcitabin   |
| Beta tubulin mutacija (210)            | NSCLC                                      | Rezistencija na paklitaksel  |
| HER2-neu mutacija (61)                 | Rak dojke,<br>Rak želuca                   | Dobar terapijski odgovor na trastuzumab.   |
| KRAS mutacija (211, 212)               | NSCLC,<br>Kolorektalni karcinom            | Mutacija gena koji kodira KRAS signalni molekularni put stvara konstantno aktivan EGFR put, bez utjecaja na EGFR blokadu, a time nastaje rezistencija na tretmane inhibitorima tirozin kinaze (erlotinib i gefitinib), te na tretman protutijelima koji su usmjereni na EGFR (cetuximab, panitumumab), negativan je i prognostički čimbenik. |
| EGFR mutacija (212)                    | NSCLC                                      | Prognostički negativan čimbenik, prediktivno povoljan čimbenik - dobar odgovor na terapiju EGFR inhibitorima tirozin kinaze (erlotinib, gefitinib)   |

ERCC1, engl. excision repair cross complementation; RRM1, engl. ribonucleotide reductase M1; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, Non-small Cell Lung Cancer; HER2/neu, human epidermal growth factor receptor 2

Radioterapiju treba razmotriti kod lezija kosti, retroperitonealne mase histologije nedokazanog podrijetla zametnih stanica ili supraklavikularnog zahvaćanja limfnih čvorova s skvamoznom histologijom karcinoma (213). Mjesto radijacijske terapije je značajno u liječenju lokaliziranih metastatskih lezija nakon kirurškog tretmana disekcije limfnih čvorova aksilarne ili ingvinalne regije (ukoliko je bilo 2 ili više limfnih čvorova zahvaćeno ili je opisano ekstrakapsularno širenje).

Ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi procijenile različite kirurške modalitete liječenja bolesnika s CUP-om, a publicirane su uglavnom retrospektivne studije s malim serijama heterogenih bolesnika. Potreban je multidisciplinarni pristup u planiranju liječenja ovih bolesnika od strane onkoloških kirurga, onkologa i radioterapeuta. Jetrene metastaze generalno predstavljaju češće obilježje



generalizirane bolesti nego lokoregionalnog širenja (npr. portalno venskom cirkulacijom). Kod bolesnika s anatomski teško pristupnim lezijama ili u onih s lošijim performans statusom značajna je uloga radiofrekventne ablacije (214-216). U tablici 23 su prikazane preporuke ESMO-a za liječenje CUP-a (8).

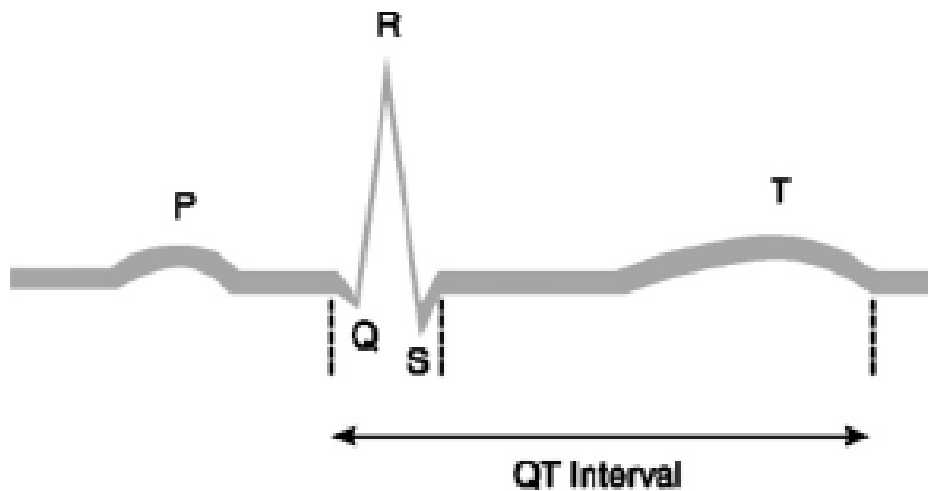
**Tablica 23.** ESMO preporuke za liječenje CUP-a 2008 (8).

| CUP podskupina   | Preporučena terapija   |
|--|--|
| Slabo diferencirani karcinom, predominantno nodalna bolest                 | Kemoterapija protokolima s platinskim spojevima  |
| Slabo diferencirani neuroendokrini karcinom                                | Kemoterapija cisplatinom ili karboplatinom uz etoposid   |
| Peritonealna karcinomatoza seroznog histološkog tipa adenokarcinoma u žena | Slično preporuci za FIGO III karcinom jajnika: optimalni kirurški "debulking" te adjuvantna kemoterapija                 |
| Izolirane aksilarne metastaze u žena                                       | Identično liječenju bolesnicama s primarnim karcinomom dojke i nodalnim širenjem   |
| Skvamozni karcinom koji zahvaća vratne limfne čvorove                      | Radioterapija za N1–N2 stadij. Za raširenije stadije indukcijska kemoterapija s platinskim spojevima ili kemoradijacija. |
| Adenokarcinom sa koštanim metastazama i povišenim PSA u muškaraca          | Hormonalna terapija kao kod karcinoma prostate   |
| Jetrene, koštane ili multiple lokalizacije metastaza adenokarcinoma        | Kemoterapija niskotoksičnim protokolima s palijativnom orijentacijom ili najbolja suportivna njega                       |

ESMO, European Society for Medical Oncology

## 1.8. QTc interval u elektrokardiogramu

QT interval predstavlja klasičan EKG parametar mjerenja trajanja ventrikularne repolarizacije i povezan je s pojavom ventrikularnih aritmija i sindroma iznenadne srčane smrti (217,218). Iako prolongacija QT intervala nije najbolji prediktor proaritmijskog rizika, QT predstavlja klinički surogatni marker pomoću kojeg je moguće procijeniti torsadogeni rizik nekog lijeka (219,220).



**Slika br.1.** Određivanje QT intervala u elektrokardiogramu.

QT interval u EKG zapisu se mjeri od početka QRS kompleksa do konca T vala (slika 1). Trajanje QT intervala se mijenja s frekvencijom srčanog rada zbog čega se određuje korigirani QT interval (QTc). Osim toga na vrijednost utječe autonomni živčani sustav. Samim time indirektno je prisutan utjecaj febriliteta tijekom infekcije, psihološkog stresa ili efekt tumorske progresije. Postoji nekoliko formula QT korekcije koje se danas manje ili više upotrebljavaju, no najčešće se koristi jednostavna formula prema Bazett-u u kojoj je izmjereni QT interval podijeljen s drugim korijenom R-R intervala da bi se dobio korigirani QT interval. Ova metoda je vrlo jednostavna za korištenje (221,222).

Poznato je da žene imaju nešto duži QTc interval čime se objašnjava da su žene nešto češće sklonije za razvoj aritmija poput "torsades de pointes" (222). U kliničkim istraživanjima je obično gornja granica 450 ms. U tablici 24 iskazani su čimbenici rizika za razvoj "torsades de pointes", a u tablici 25 srednje vrijednosti QTc intervala u nekardioloških bolesnika.

**Tablica 24.** Čimbenici rizika za razvoj "torsades de pointes" u kontekstu QTc prolongacije

| Čimbenici rizika   |
|--|
| Ženski spol  |
| Starija dob (više od 65 godina)  |
| Bradikardija   |
| Kongestivno zatajenje srca ili kardijalna hipertrofija                             |
| Klinički ili subklinički kongenitalni sindrom produljenog QT-a (LQTS)              |
| Polimorfizam ionskih kanala  |
| Produljen QT u bazičnom EKG-u  |
| QT prolongacija ili druge QTU promjene koje nastaju nakon izlaganja nekom lijeku   |
| Prolaps mitralne valvule   |
| Diuretici u terapiji   |
| Pro-aritmici   |
| Hipokalijemija   |
| Hipomagnezemija  |
| Anoreksija nervoza, dijete s tekućim proteinima, veliki gastrointestinalni by-pass |
| Ozljede živčanog sustava (subarahnoidalno krvarenje, feokromocitom)                |

Modificirano prema Viskin i sur. (223).

**Tablica 25.** Srednja vrijednost QTc u literature kod nekardioloških bolesnika

| Studija              | Broj osoba | Dob (godine) | QTc srednja vrijednost ± SD | Karakteristike populacije                      |
|----------------------|------------|--------------|-----------------------------|--|
| Goldberg i sur (218) | 5125       | 30-62        |                             | Bez poznate CAD ili lijekova koji produžuju QT |
| Muškarci             |            |              | 385±29                      |  |
| Žene                 |            |              | 401±27                      |  |
| Elming i sur. (224)  | 3455       | 30-60        | 405±25                      |  |

CAD, coronary artery disease – bolest srčanih arterija.

Kliničari se u onkologiji sve više susreću s novim lijekovima za koje je poznato ili se sumnja da utječu na QT interval ili da na neki drugi način oštećuju kardiovaskularnu funkciju, poput utjecaja antraciklina i trastuzumaba na miokard ili bevacizumaba na

endotelni metabolizam dušičnog oksida. Ova saznanja dovela su do novih standarda sigurnosnih monitoriranja od strane FDA (Food and Drug Administration) i implementaciji E14 smjernice (225-229).

Bolesnici moraju imati bazični QTc (definiran kao srednja vrijednost 3 elektrokardiografska zapisa u razmacima većim od 5 minuta) kraći od 500ms, serumski kalij veći od 4 mEq/L i serumski magnezij veći od 1,8 mg/dL.

QTc interval je uključen u neželjene događaje prema NCI-CTCAE v.3.0 (National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0, MD: NCI, 2003.) (230). Podaci su prikazani u tablici 26.

**Tablica 26.** Kardijalna disfunkcija stupnjevana prema NCI-CTCAE v.3.0

| Neželjeni događaj<br>Produženje QTc | Vrijednost QTc intervala  |
|-------------------------------------|---|
| 1 stupanj                           | > 450-470 ms  |
| 2 stupanj                           | > 470-500 ms  |
| 3 stupanj                           | > 500 ms  |
| 4 stupanj                           | > 500 ms s znacima vitalne ugroženosti npr. Aritmije, zatajivanja srca, hipotenzije, šoka, sinkope, «torsades de pointes» |
| 5 stupanj                           | smrt  |

NCI-CTCAE v.3.0, National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0, Bethesda, MD: NCI, 2003.

Vartesian i sur. (231) su objavili rezultate retrospektivne studije koje su proveli kod 128 bolesnika, starosti 30-82 godine s različitim primarnim lokalizacijama malignoma (pluća 28, kolorektum 28, dojka 19, pankreas 18 te 35 bolesnika s ostalim primarnim lokalizacijama). Srednja vrijednost u ovoj skupini bolesnika bila je 417 ms. Podaci su iskazani u tablici 27. Ovi podaci su pokazali da onkološki bolesnici imaju duži QT interval kada se usporede s ostalom populacijom kao što je ranije sugerirano iako do tada nije učinjena analiza trajanja QT u onkološkoj populaciji.

**Tablica 27.** Vrijednost QTc intervala prema spolu u onkoloških bolesnika i distribucija u kategorije rizika prema vrijednosti intervala prema Vartesianu i sur. (231).

| Kategorija rizika | Muškarci |                | Žene     |                |
|-------------------|----------|----------------|----------|----------------|
|                   | QTc (ms) | Broj bolesnika | QTc (ms) | Broj bolesnika |
| Normalan QTc      | < 430    | 43             | < 450    | 66             |
| Graničan QTc      | 430-450  | 4              | 450-470  | 8              |
| Produžen QTc      | > 450    | 5              | > 470    | 2              |

## 2. CILJ STRAŽIVANJA

Cilj ove doktorske disertacije bio je proučiti dijagnostičke i prognostičke čimbenike u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela.

Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Ispitati potencijalne epidemiološke, kliničke i laboratorijske prognostičke čimbenike u bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom nepoznatog primarnog sijela koji imaju značajni utjecaj na preživljenje u bolesnika koji ne pripadaju u prognostički povoljne podskupine bolesnika
2. Ispitati nezavisnu prognostičku vrijednost produženja QTc intervala u elektrokardiogramu u ovih bolesnika.
3. Stvoriti prognostički indeks koji bi jednostavno, brzo i točno omogućavao procjenu preživljenja u ovih bolesnika i olakšavao odluku o sposobnosti bolesnika za primjenu agresivnijih načina liječenja, osobito kemoterapijskih protokola

## 3. ISPITANICI I METODE

### 3.1. Ispitanici

Prospektivno smo pratili 145 bolesnika koji su zadovoljili kriterije postavljanja dijagnoze CUP-a (vidjeti u nastavku) od ožujka 2002. do ožujka 2007. u Kliničkom bolničkom centru Rijeka i Općoj bolnici Pula, a koji još nisu započeli liječenje.

U studiju su bili uključeni bolesnici s histološki dokazanim metastatskim karcinomom nepoznatog primarnog sjela u dobi od 18 do 85 godina koji su učinili slijedeću dijagnostičku obradu: kompletan klinički pregled, kompletnu laboratorijsko-biokemijsku analizu koja je uključila tumorske markere (CEA, CA 19-9, AFP), rtg snimku srca i pluća, analizu stolice na okultno krvarenje, kompjuteriziranu tomografiju grudnog koša, trbušnih organa, urotrakta i male zdjelice. U muškaraca je dodatno učinjen fizikalni pregled testisa i određene vrijednosti PSA. U žena je učinjen ginekološki pregled s ginekološkim ultrazvučnim pregledom, mamografija i UZ dojki te određene vrijednosti CA 125 i CA 15-3 u serumu. Prema simptomima i kliničkim znakovima učinjene su dodatne ciljane pretrage poput scintigrafije kostiju i endoskopskih pretraga.

Iz studije su bili isključeni bolesnici koji su pripadali u neke od ranije identificiranih povoljnih prognostičkih podskupina za koje postoje definirani terapijski protokoli s značajno boljim preživljenjem (sukladno tablici 13 iz uvoda).

Iz studije su isključeni i bolesnici kod kojih je postojalo samo jedno potencijalno resektibilno metastatsko mjesto.



### 3.2. Metode

Analizirali smo slijedeće kliničke varijable: dob, spol, performans status, pušenje, histologiju tumora, broj metastatskih organskih sustava, prisustvo metastaza u jetri i limfnim čvorovima, prisutnost dijabetes melitusa, broja leukocita, prisutnost anemije, vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze (ALP), vrijednosti tumorskih markera, QTc interval u elektrokardiogramu te indikaciju za liječenje kemoterapijom (završen barem jedan planirani kemoterapijski ciklus). Dob smo kategorizirali koristeći "cut-off" vrijednost od 63 godine koliko je iznosio medijan dobi u promatranih bolesnika. Performans status smo utvrdili prema kriterijima ECOG skupine (ECOG PS od engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) prema tablici 28. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije kategorije s ECOG PS 0–1 ili ECOG  $\geq$  2.

**Tablica 28.** Eastern Cooperative Oncology Group Performance status

| Stupanj performans statusa | opis  |
|----------------------------|---|
| 0                          | Normalna aktivnost, bez ograničenja   |
| 1                          | Ograničenje u aktivnosti ali radi se o ambulantnom bolesniku koji je sposoban za lakše poslove            |
| 2                          | Ambulantni bolesnik koji samo o sebi brine, ali nije sposoban za lakši posao, pokretan u više od 50% sati |
| 3                          | Ograničena samonjega, prinudno leži u krevetu ili sjedi, u stolici više od 50% sati budnosti              |
| 4                          | Potpuno onesposobljen, potpuno vezan uz krevet, često je potrebna hospitalizacija                         |
| 5                          | Smrt  |

Osjenčano su naglašeni 0 i 1 stupanj performans statusa prepoznati kao prognostički povoljniji stupnjevi

Biopsije su učinjene na metastatskom mjestu, bez potrebe ponavljanja uzimanja bioptičkih uzoraka na svim dostupnim lokalizacijama. Multiple metastaze u jednom organu bile su okarakterizirane kao jedno metastatsko mjesto pa je npr. bolesnik s brojnim metastazama u jetri kodiran kao zahvaćanje samo jednog organa.

Dijagnoza dijabetes melitusa postavljena je shodno standardnim kriterijima (232).

Leukocitoza je definirana kao broj leukocita  $>10 \times 10^9/L$ . Sukladno tome anemija je definirana prema kriteriju vrijednosti serumskog hemoglobina  $<13.2$  g/l. Povišene serumske vrijednosti LDH i ALP definirane su kao 1.25 puta više vrijednosti od gornje granične vrijednosti laboratorija. Pozitivna vrijednost tumorskih markera bila je svaka vrijednost iznad gornje granice vrijednosti za dob, pušaće i spol.

Elektrokardiografski zapisi su bilježeni u bolesnika u mirovanju (na aparatu Schiller Cardiovit AT-2 plus cardiograph, Baar, Switzerland) pri brzini papira 25 mm/s. QT interval je ručno određen u 3 kontinuirane srčane akcije u svih 12 odvoda. Potom je izvršena korekcija QT intervala dijeleći vrijednost s drugim korijenom R-R intervala u EKG-u prema Bazzet-ovoj formuli (222), a konačna vrijednost QTc je dobivena srednjom vrijednošću njegova trajanja u svim izmjerenim QT intervalima. Produženje QTc intervala definiralo se vrijednošću višom od 440 ms. Isključili smo sve bolesnike s anamnezom *long* QT sindroma, podržanih ventrikularnih tahikardija, kompletnog bloka grane, implantiranim elektrostimulatorom srca ili s izmjerenom značajnom bradikardijom nižom od 50 otkucaja u minuti. Isključeni su bili i bolesnici liječeni s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produženje QTc intervala (tablica 29).

**Tablica 29.** Lijekovi za koje je poznato da povisuju rizik za nastanak ventrikularnih tahiaritmija

| Generični naziv lijek | indikacije                             |
|-----------------------|--|
| Amiodaron             | Antiaritmik                            |
| Arsen trioksid        | Kemoterapeutik                         |
| Klorpromazin          | Antipsihotik, antiemetik               |
| Klaritromicin         | Antibiotik                             |
| Disopiramid           | Antiaritmik                            |
| Domperidon            | Antiemetik                             |
| Eritromicin           | Antibiotik                             |
| Haloperidol           | Antipsihotik                           |
| Metadon               | Opijatni agonist, narkomanska ovisnost |
| Probukol              | Antilipemik                            |
| Prokainamid           | Antiaritmik                            |
| Kinidin               | Antiaritmik                            |
| Sotalol               | Antiaritmik                            |

Modificirano prema [www.torsades.org](http://www.torsades.org)

### 3.3. Statistika

Sveukupno preživljenje (OS od engl. Overall Survival) predstavlja izmjereni interval između trenutka biopsijom dokazane dijagnoze CUP sindroma i nastupa smrti. Rezultati su prikazani tablično i grafički. U statističkoj obradi rezultata dobivenih u ovom istraživanju korištene su prikladne metode deskriptivne statistike te Coxov test multivarijatne regresije.

Svi čimbenici koji su Coxovom metodom identificirani kao značajni u univariatnoj analizi, uključeni su u interpretaciju multivarijatne analize prema "backward stepwise" selekciji svih varijabli otklanjajući značajne varijable prema redu smanjujuće statističke značajnosti.

Omjeri hazarda (HR od engl. Hazard ratio) i 95% intervali pouzdanosti (CI od engl. confidence interval) su izračunati za sve varijable. Čimbenici koji su bili identificirani značajnim u OS, korišteni su u razvoju prognostičkog indeksa za stratifikaciju

bolesnika u 3 rizične podskupine. Krivulje OS-a između prognostičkih podskupina prema novoformiranom indeksu su analizirane prema Kaplan–Meier metodi i uspoređene pomoću log-rank testa. Zaključivanje o statističkim hipotezama u ovom radu provedeno je uz razinu sigurnosti  $p < 0.05$  kod svih primijenjenih testova. Analiza je učinjena koristeći statistički programski paket SPSS, inačica 13.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivna Statistika

U studiju je bilo uključeno 145 bolesnika liječenih u KBC Rijeka i OB Pula od ožujka 2002. do ožujka 2007, od čega 85 muškaraca i 60 žena, koji su se prezentirali s patohistološki dokazanim metastazama CUP sindroma i kod kojih je učinjen kompletan dijagnostički algoritam. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji nisu zadovoljili sve uvjete opisane u poglavlju o ispitanicima i metodama. Učestalost i raspodjela ispitanika u odnosu na kliničko-patološke čimbenike prikazani su u tablici 30.

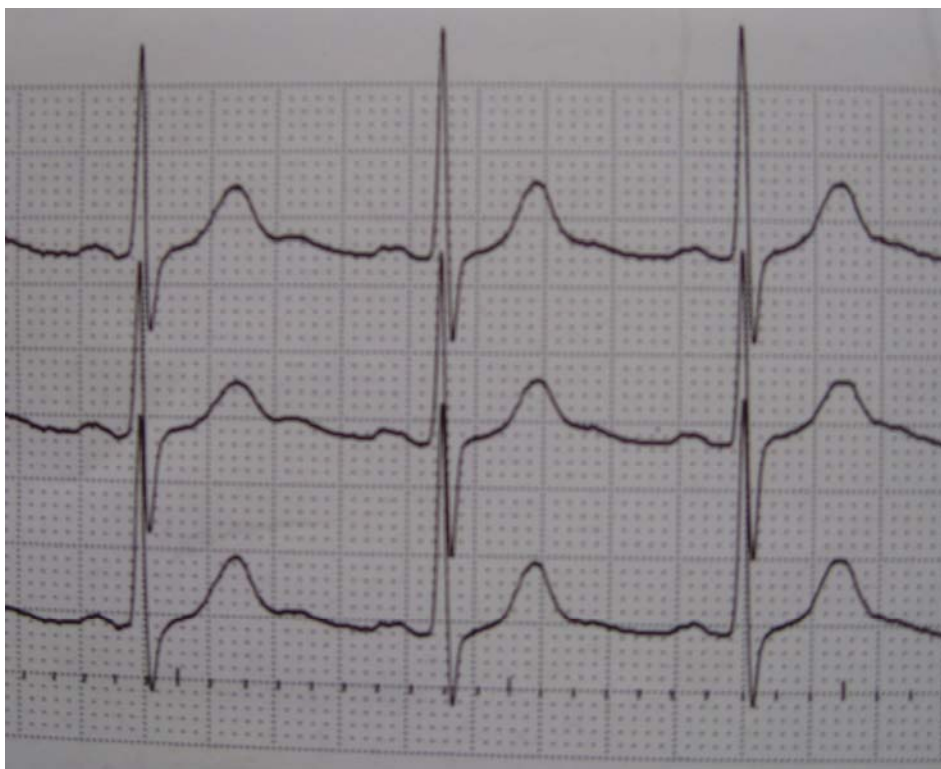
Medijan praćenja bio je 24 mjeseca, a medijan preživljenja 330 dana (raspon 23-1260). Jednogodišnje, dvogodišnje i trogodišnje preživljenje bilo je 42 %, 17 % i 7 %. Nisu zabilježene iznenadne srčane smrti.

Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon 34-85). Većina bolesnika bili su muškarci (58,6%). Lošiji performans status (ECOG PS  $\geq$  2) imalo je 51.7% bolesnika. Polovica bolesnika bila su pušači. Histološki je dominirala histologija metastatskog adenokarcinoma, a kod polovice bolesnika inicijalnom obradom ustanovljen je samo jedan zahvaćen organ.

Jetra (31.8%) i limfni čvorovi (27.6%) bili su najčešća mjesta metastaza. Četvrtina bolesnika bili su dijabetičari. Kao što smo i očekivali, pola bolesnika imala je anemiju, a značajan broj bolesnika imao je povišene pokazatelje progresije maligne bolesti (LDH i ALP).

Tumorski markeri bili su povišeni u 53,1% bolesnika. Trideset i dvoje bolesnika imalo je produžen QT interval u EKG-u prije početka liječenja (slika 2).

Osamdeset sedam bolesnika je bilo liječeno kemoterapijom, od čega 46 platinskim spojevima, a 41 kemoterapijom bez platinskih preparata. Daljnja analiza utjecaja kemoterapije na preživljenje nije bila sastavni dio ove studije.



Slika 2. EKG u bolesnikom s produženim QTc intervalom (446 ms).

U nastavku su tablično prikazani rezultati osnovnih obilježja bolesnika u ovoj studiji.

**Tablica 30.** Osnovna obilježja 145 bolesnika i univarijatna analiza jednogodišnjeg preživljenja

| Kliničko Obilježje        | Broj bolesnika (%) | Broj smrti (%) | Medijan preživljenja u danima | HR (95% CI)      | P       |
|---------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------|------------------|---------|
| Dob                       |                    |                |                               |                  |         |
| Medijan (Raspon)          | 63 (34-85)         |                |                               |                  |         |
| <63                       | 77 (53.1)          | 42 (54.5)      | 331                           |                  |         |
| ≥63                       | 68 (46.9)          | 42 (61.8)      | 273                           | 1.44 (1.01-2.06) | 0.045   |
| Spol                      |                    |                |                               |                  |         |
| Žene                      | 60 (41.4)          | 32 (53.3)      | 280                           |                  |         |
| Muškarci                  | 85 (58.6)          | 52 (61.2)      | 245                           | 1.02 (0.70-1.48) | 0.92    |
| ECOG PS                   |                    |                |                               |                  |         |
| 0 and 1                   | 70 (48.3)          | 31 (44.3)      | 390                           |                  |         |
| 2 or more                 | 75 (51.7)          | 53 (70.7)      | 125                           | 2.43 (1.56-3.80) | < 0.001 |
| Pušenje                   |                    |                |                               |                  |         |
| Ne                        | 63 (43.4)          | 35 (55.6)      | 361                           |                  |         |
| Da                        | 82 (56.6)          | 49 (59.8)      | 297                           | 1.18 (0.82-1.69) | 0.38    |
| Patohistologija           |                    |                |                               |                  |         |
| Osim adenokarcinoma       | 53 (36.6)          | 31 (58.5)      | 280                           |                  |         |
| Adenokarcinom             | 92 (63.4)          | 53 (57.6)      | 334                           | 0.87 (0.60-1.26) | 0.46    |
| Broj zahvaćenih organa    |                    |                |                               |                  |         |
| 1-organ                   | 72 (49.7)          | 38 (52.8)      | 298                           |                  |         |
| 2-organa ili više         | 73 (50.3)          | 46 (63.0)      | 368                           | 1.19 (0.83-1.70) | 0.35    |
| Jetrene metastaze         |                    |                |                               |                  |         |
| Ne                        | 99 (68.3)          | 48 (48.5)      | 386                           |                  |         |
| Da                        | 46 (31.8)          | 36 (78.3)      | 100                           | 2.07 (1.67-3.99) | < 0.001 |
| Metastaze limfnih čvorova |                    |                |                               |                  |         |
| Da                        | 40 (27.6)          | 20 (50.0)      | 298                           |                  |         |
| Ne                        | 105 (72.4)         | 64 (61.0)      | 370                           | 1.45 (0.88-2.40) | 0.15    |

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence intervals; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Nastavak na sljedećoj stranici

**Tablica 30.** Osnovna obilježja 145 bolesnika i univarijatna analiza jednogodišnjeg preživljenja – nastavak s prethodne stranice

| Kliničko Obilježje        | Broj bolesnika (%) | Broj smrti (%) | Medijan preživljenja u danima | HR (95% CI)      | P       |
|---------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------|------------------|---------|
| Dijabetes melitus         |                    |                |                               |                  |         |
| Ne                        | 111 (76.6)         | 64 (57.7)      | 386                           |                  |         |
| Da                        | 34 (23.4)          | 20 (58.9)      | 298                           | 0.82 (0.54-1.22) | 0.33    |
| Leukociti                 |                    |                |                               |                  |         |
| Normalne vrijednosti      | 114 (78.6)         | 61 (53.5)      | 360                           |                  |         |
| Povišene vrijednosti      | 31 (21.4)          | 23 (74.2)      | 158                           | 1.89 (1.17-3.06) | 0.009   |
| Anemija                   |                    |                |                               |                  |         |
| Nije prisutna             | 72 (49.7)          | 35 (48.6)      | 386                           |                  |         |
| Prisutna                  | 73 (50.3)          | 49 (67.1)      | 211                           | 1.75 (1.13-2.70) | 0.011   |
| LDH                       |                    |                |                               |                  |         |
| ≤ 1.25 x ULN              | 90 (62.1)          | 41 (45.5)      | 395                           |                  |         |
| > 1.25 x ULN              | 55 (37.9)          | 43 (78.2)      | 96                            | 2.75 (1.79-4.24) | < 0.001 |
| ALP                       |                    |                |                               |                  |         |
| ≤ 1.25 x ULN              | 99 (68.3)          | 54 (54.5)      | 334                           |                  |         |
| > 1.25 x ULN              | 46 (31.7)          | 30 (65.2)      | 210                           | 1.29 (0.88-1.89) | 0.19    |
| Povišeni tumorski markeri |                    |                |                               |                  |         |
| Nisu zabilježeni          | 68 (46.9)          | 40 (58.8)      | 305                           |                  |         |
| Barem jedan povišen       | 77 (53.1)          | 44 (57.1)      | 333                           | 1.02 (0.71-1.46) | 0.91    |
| QTc interval u EKG, ms    |                    |                |                               |                  |         |
| ≤ 440                     | 113 (77.9)         | 59 (52.2)      | 361                           |                  |         |
| > 440                     | 32 (22.1)          | 25 (78.1)      | 86                            | 2.23 (1.68-4.31) | < 0.001 |
| Kemoterapija              |                    |                |                               |                  |         |
| Primili                   | 87 (60.0)          | 42 (48.3)      | 2.98                          |                  |         |
| Nisu primili              | 58 (40.0)          | 30 (51.7)      | 3.34                          | 1.34 (0.98-1.95) | 0.10    |

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence intervals; LDH, laktat dehidrogenaza; ULN, upper limit of laboratory's reference range – gornja granica laboratorijskih vrijednosti; QTc, korigirani QT interval u elektrokardiogramu; ALP – alkalna fosfataza; EKG, elektrokardiogram.



## 4.2. Univarijatna i Multivarijatna Analiza

Od 16 ispitanih kliničkih obilježja, sedam je bilo povezano sa slabijom prognozom prema univarijatnoj Cox-ovoj analizi (dob  $\geq$  63 godina, ECOG PS  $\geq$  2, prisutnost metastaza u jetri, anemija, povišene serumske vrijednosti LDH i leukocita te produžen QTc interval u EKG-u). Preostale kliničke varijable nisu imale statističku značajnost.

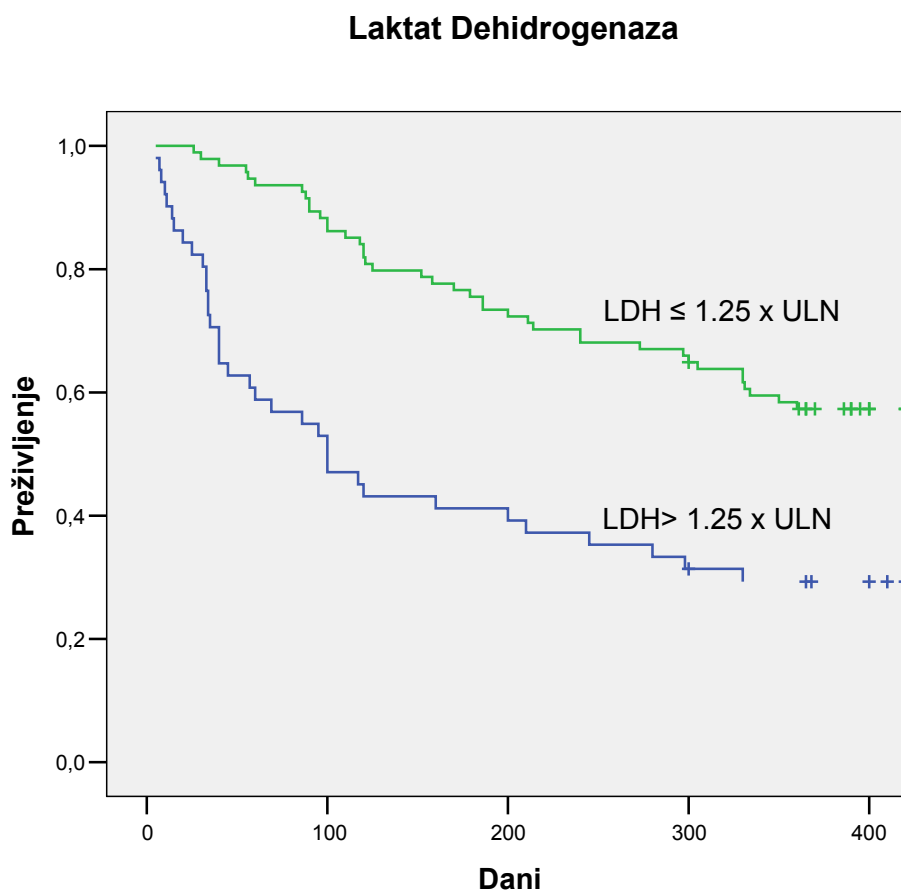
U multivarijatnoj Cox-regresijskoj analizi nezavisan prognostički učinak imale su četiri kliničke varijable: povišen LDH, produžen QTc interval, prisustvo jetrenih metastaza i lošiji ECOG performans status. Podaci su iskazani u tablici 31.

**Tablica 31.** Čimbenici povezani s jednogodišnjem preživljenjem prema multivarijatnoj analizi

| Nepovoljni prognostički čimbenici | Multivariatna Analiza |       |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|
|                                   | HR (95% CI)           | P     |
| LDH > 1.25 x ULN                  | 2.21 (1.41-3.47)      | 0.001 |
| QTc interval > 440 ms             | 2.10 (1.28-3.44)      | 0.003 |
| Jetrene metastaze                 | 1.77 (1.11-2.81)      | 0.016 |
| ECOG PS $\geq$ 2                  | 1.69 (1.05-2.73)      | 0.030 |
| Leukocitoza                       | 1.56 (0.93-2.63)      | 0.39  |
| Anemija                           | 1.12 (0.70-1.81)      | 0.63  |
| Dob $\geq$ 63 godina              | 1.01 (0.63-1.61)      | 0.95  |

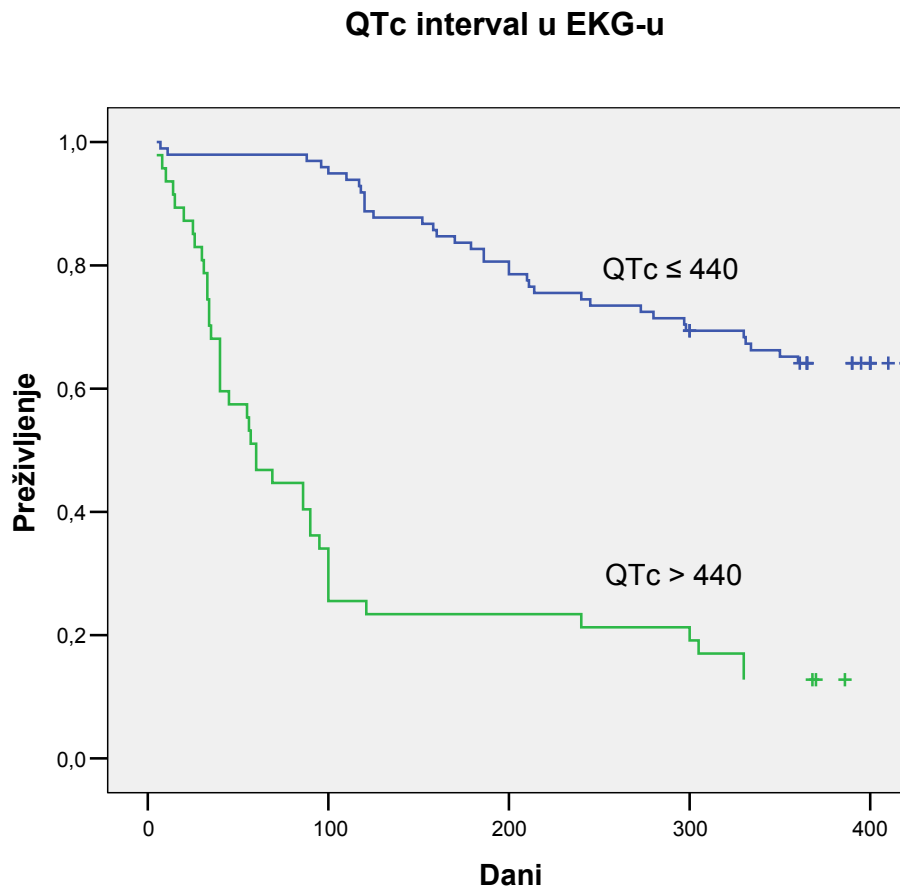
HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence intervals; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of laboratory's reference range – gornja granica laboratorijskih vrijednosti; QTc, korigirani QT interval u elektrokardiogramu; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Bolesnici s povišenom vrijednošću LDH imali su loš medijan preživljenja od samo 96 dana, za razliku od bolesnika bez povišenog LDH (slika 3) čiji je medijan preživljenja bio 395 dana (HR 2.21; 95% CI 1.41–3.47).



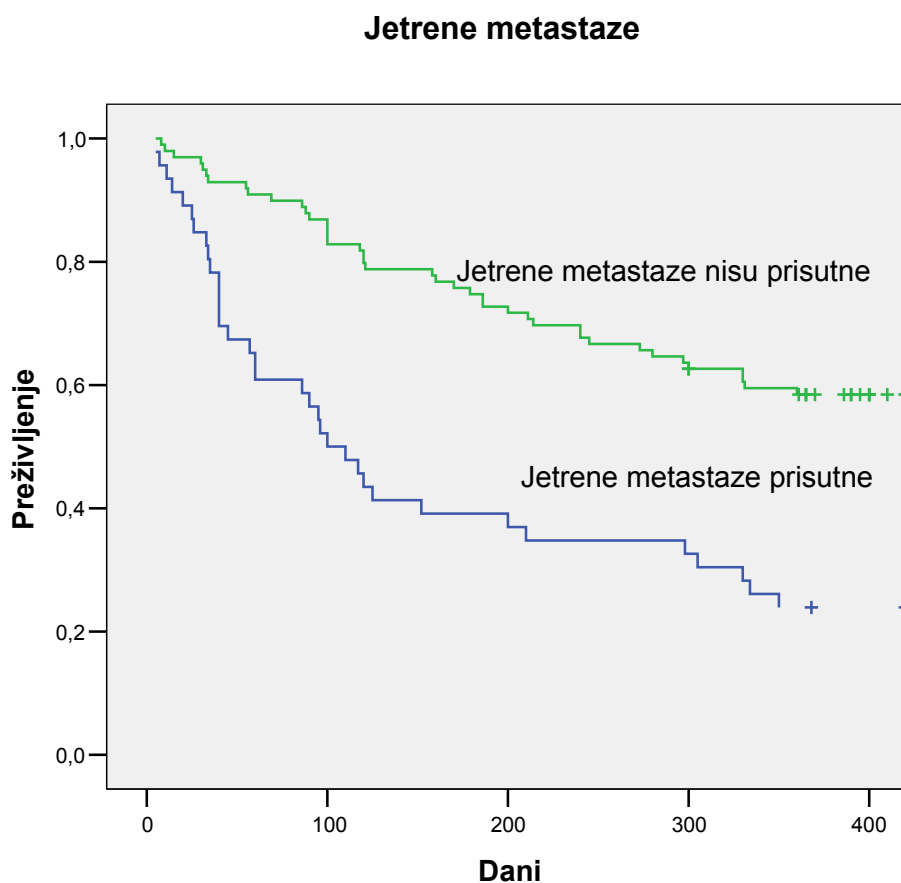
**Slika 3.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja bolesnika ovisno o povišenoj vrijednosti LDH

Produžen QTc interval u EKG-u identificiran je kao snažan nezavisan prognostički čimbenik (slika 4). Trideset dvoje bolesnika imalo je produžen QTc interval s medijanom preživljenja od 86 prema 361 dan (HR 2.10; 95% CI 1.28–3.44).



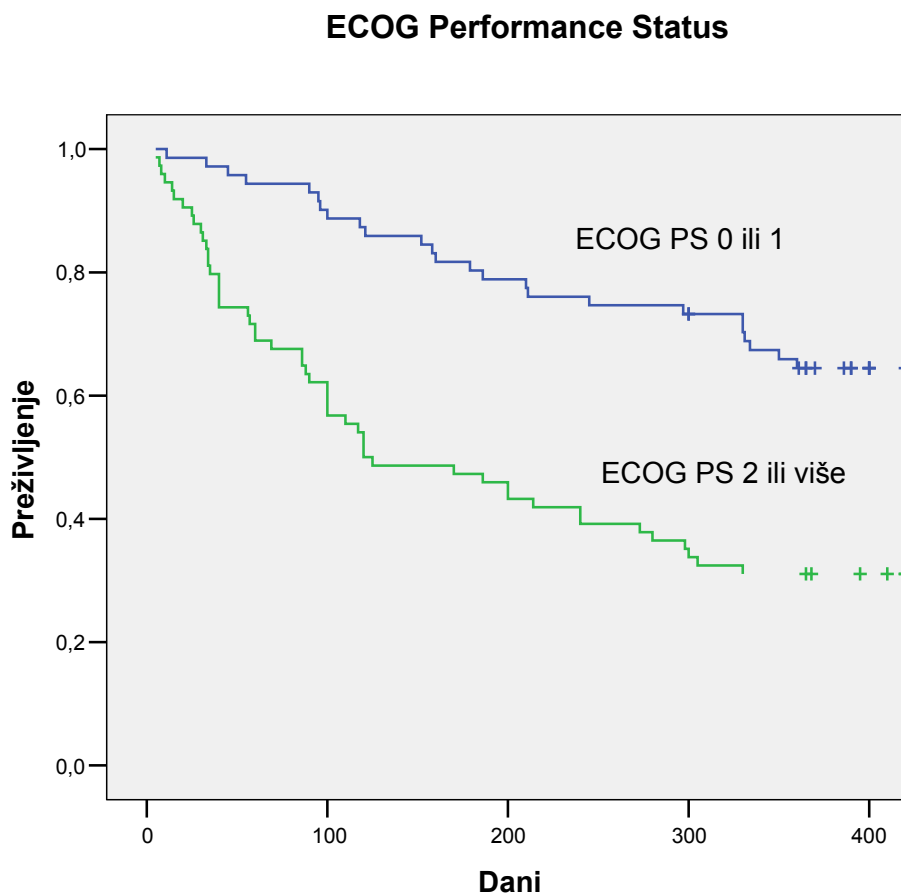
**Slika 4.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja bolesnika ovisno o vrijednosti QTc intervala u EKG-u.

Bolesnici s jetrenim metastazama u trenutku dijagnoze imali su medijan preživljenja 100 dana što je bilo značajno kraće u odnosu na bolesnike bez dokazanih jetrenih metastaza u trenutku dijagnoze (slika 5) koji su imali medijan preživljenja 386 dana (HR 1.77; 95% CI 1.11–2.81).



**Slika 5.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja bolesnika ovisno o prisutnosti jetrenih metastaza

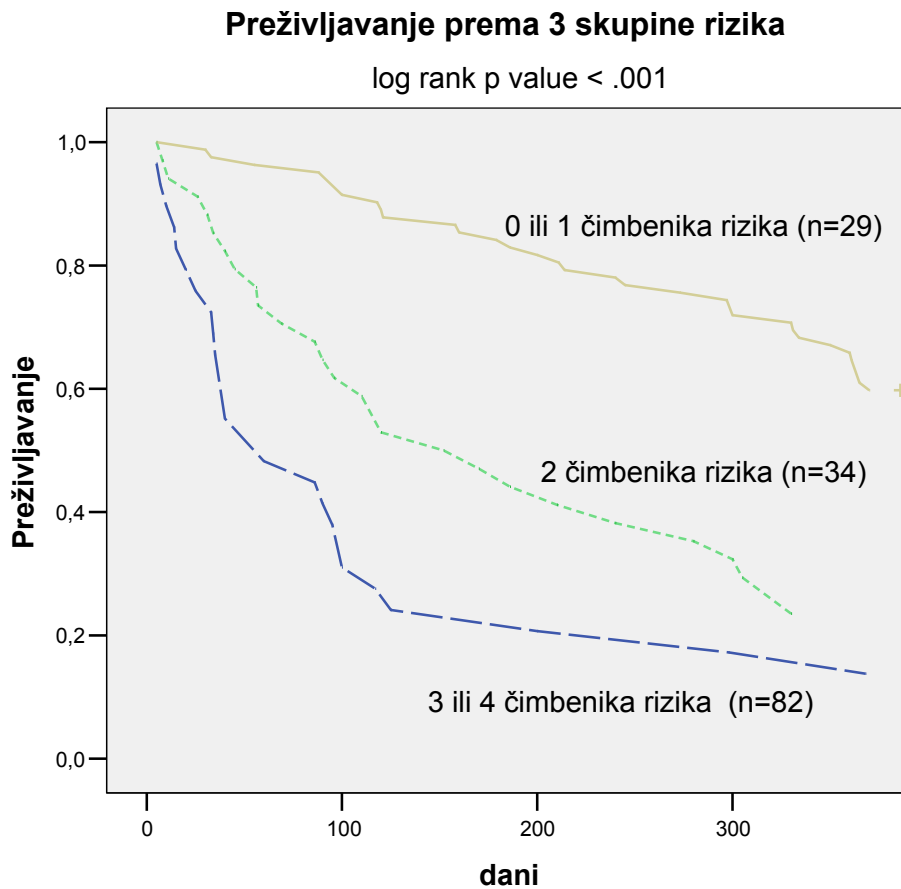
Bolesnici lošijeg performans statusa (ECOG PS  $\geq 2$ ) živjeli su značajno kraće u odnosu na one boljeg statusa mjereno medijanom preživljenja 125 dana naprema 390 dana (HR 1.69; 95% CI 1.05–2.73). Rezultati su iskazani u slici 6.



**Slika 6.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja bolesnika ovisno o ECOG performans statusu.

### 4.3. Formiranje prognostičkog indeksa

Bodovanjem s jednim bodom svakog od četiri nepovoljna prognostička čimbenika (povišen LDH, produžen QTc interval, prisutnost jetrenih metastaza i loš ECOG PS) razvili smo prognostički indeks kojim smo bolesnike kategorizirali u 3 podskupine s različitim ishodom bolesti. Dvadeset i devet bolesnika bez ili sa samo jednim nepovoljnim čimbenikom klasificirali smo u podskupinu bolje prognoze (good-risk) s medijanom preživljenja od 420 dana. Trideset i četiri bolesnika s 2 nepovoljna prognostička čimbenika klasificirani su u podskupinu umjerenog rizika (intermediate-risk) uz medijan preživljenja od 152 dana. Osamdeset i dva bolesnika koji su imali tri ili četiri nepovoljna prognostička čimbenika klasificirani su u podskupinu loše prognoze (poor-risk) s medijanom preživljenja od 60 dana. Razlika između preživljenja u ovim podskupinama bila je statistički značajna (slika broj 7).



**Slika 7.** Kaplan–Meier krivulje preživljenja tri različite podskupine bolesnika povoljne prognoze s niti jednim ili jednim nepovoljnim čimbenikom ( $n = 29$ , medijan preživljenja 420 dana), s dva nepovoljna čimbenika ( $n = 34$ , medijan preživljenja 152 dana), tri ili četiri nepovoljna čimbenika ( $n = 82$ , medijan preživljenja 60 dana). Četiri nezavisna nepovoljna prognostička čimbenika su povišen LDH, produžen QTc interval, prisutnost jetrenih metastaza i slab Eastern Cooperative Oncology Group performans status  $\geq 2$ .

## 5. RASPRAVA

Bolesnici oboljeli od metastatskog raka nepoznatog porijekla su vrlo čest problem u kliničkoj praksi (1,3,4,9-16,233). Manjak konsenzusa o entitetu, dijagnostičkom algoritmu i liječenju još uvijek je prisutan u kliničkoj medicini.

Cilj ove disertacije bio je procijeniti dijagnostičke i prognostičke čimbenike u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela s osobitim osvrtom na većinu bolesnika iz ove skupine koji ne pripadaju podskupinama s definiranom terapijom i boljom prognozom. U ovom radu identificirane su četiri kliničke varijable koje imaju nezavisnu prognostičku vrijednost nakon multivarijatne analize svih prognostičkih čimbenika. To su: povišena vrijednost serumske laktat dehidrogenaze, produžen QTc interval u elektrokardiogramu, prisutnost jetrenih metastaza i slab performans status.

Rezultati analize epidemioloških, kliničkih i bioloških čimbenika prikazani u ovoj disertaciji u skladu su s radovima drugih autora (22-24,158). Univarijatnim analizama su utvrđeni brojni nepovoljni prognostički čimbenici u bolesnika s CUP-om poput: prisutnosti visceralne metastaze ispod dijafragmalne lokalizacije, metastaza tumora izvan retroperitoneuma ili limfnih čvorova, muškog spola, slabog performans statusa, velikog broja metastazama zahvaćenih organa, prisustva jetrenih metastaza, povišene vrijednosti serumskih ALP i LDH, snižene vrijednosti albumina, limfopenije, histologije adenokarcinoma te nemogućnost provođenja kemoterapijskog liječenja (1,3,8,10,22-24,43,71,79,96,113,142,158,227,230-241).

U ovoj studiji, univarijatnom analizom kao značajni čimbenici pokazali su se loš performans status (ECOG PS), prisutnost jetrenih metastaza, anemije, leukocitoze,



povišene vrijednosti LDH u serumu, dobi od 63 ili više godina i produljenje QTc intervala u EKG-a.

Medijan dobi bolesnika oboljelih od CUP-a bio je 63 godine, što je nešto više nego u ranije publiciranim studijama (1,22,24,233) kod kojih je medijan iznosio od 57 do 59 godina. Seve i suradnici iz francuske onkološke grupe prikazali su 2006. godine medijan u trenu dijagnoze kod bolesnika s CUP-om od 65 godina (113,158).

U svim prethodnim studijama zabilježeno je da nešto češće obolijevaju muškarci s omjerom 5:4 (1,22-24,113). Naš rezultat od 58% udjela muškaraca među ovim bolesnicima odgovara ranijim zapažanjima.

Prema publiciranim radovima (1,22-24,113,241) performans status je određivan prema kriterijima ECOG skupine (ili WHO kriterijima) i kategoriziran u grupu boljeg performans statusa (PS 0 ili PS 1) i grupu lošijeg performans statusa (PS 2 ili više). Analizirani bolesnici u ovoj disertaciji s PS 0 ili 1 imali su značajno dulji medijan preživljenja u odnosu na one s lošijim performans statusom. Slične rezultate potvrdili su brojni autori kod svih CUP studija. Osobito je to bilo naznačeno što su bolesnici bili bliže letalnom ishodu bolesti (1,22-24,144,146,230,241). Seve i sur. su pokazali da je performans status jako ovisan o komorbiditetu kod CUP-a (113).

U našem ranije objavljenom radu na 83 bolesnika s ECOG PS 0 i 1 medijan preživljenja bio je 400 dana ukoliko nisu pripadali slabijem PS-u, odnosno 118 dana ukoliko su bili slabog PS što je blisko dobivenim podacima ove disertacije (239). Stoga je danas poznat stav da je ECOG PS ključan pri odlučivanju o agresivnijem pristupu liječenja ovih bolesnika. Nedavno su Shaw i suradnici potvrdili ulogu PS kao i prisutnosti jetrenih metastaza te indikaciju za kemoterapijsko liječenje kao najvažnije kliničke varijable kod prognoze daljnjeg tijeka bolesti u ovih bolesnika (236).

Većina bolesnika u našoj studiji imali su patohistološki nalaz adenokarcinoma što je bilo prisutno i kod ostalih većih studija pa tako Abruzzesse prezentira podatke s 58 % bolesnika s adenokarcinomom, Culine 51%, a Seve 49,5% (22,24,158).

Bolesnici s CUP-om imaju u više od polovice slučajeva zahvaćeno više od jednog mjesta, dok oko trećine imaju tri ili više mjesta zahvaćeno metastazama što ih bitno razlikuje od bolesnika s poznatim primarnim sijelom bolesti kod kojih je u manje od 15% bolesnika sa prisutnim metastazama u 3 ili više organa u trenutku dijagnoze (1, 23,24,28,43,82). Bolesnici sa samo jednim organom zahvaćenim metastazama u trenutku dijagnoze CUP-a činili su oko polovice bolesnika i imali su očekivano bolju prognozu iskazanu medijanom preživljenja, iako je ta razlika izvan statističke značajnosti. To se može objasniti većom važnošću ostalih čimbenika poput ECOG PS, komorbiditeta ili PHD-a. Slične rezultate imali su i ostali autori. U radu Culine i sur. 29% bolesnika je imalo samo jedno metastatsko mjesto prije liječenja (24). Seve publicira značajno veliku razliku između bolesnika od gotovo dvostruko dužeg medijana preživljenja u onih koji nisu imali više od jednog organa zahvaćenog metastazom (158).

Zahvaćenost jetre nalazi se u ranijim studijama u nešto manje od polovice bolesnika i ima negativan prognostički značaj. Tako Pousel i sur. identificiraju jetrenu zahvaćenost metastazom uz loš performans status i kemoterapiju kao glavne prognostičke čimbenike (234). Naši podaci su sukladni ovim rezultatima.

Limfni organi češće su zahvaćeni kao primarno mjesto metastaza u odnosu na jetru ali s manjom prognostičkom značajnošću. Udio bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima varira od 42% u studijama Hess i sur. i Seve i sur. pa do značajno velikog udjela u studiji Culine i sur. od 58% bolesnika (23,24,158). Naši rezultat s 27,6%

bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima nešto je niži od ranije publiciranih, ali isto tako nije iskazao značajnu nezavisnu prognostičku vrijednost.

U ranijim studijama publiciran je prognostički značaj limfopenije (114), ali ne i leukocitoze koju smo razmatrali u ovoj disertaciji. Iako je univarijatom analizom ukazano da je kod 31 bolesnika (21,4%) leukocitoza bila prisutna i utjecala na značajno smanjenje trajanja preživljenja, ta se nezavisna prognostička vrijednost nije potvrdila multivarijatom analizom.

Anemija je u onkoloških bolesnika prisutna vrlo često osobito s višim stadijem bolesti (242). Bolesnici s CUP-om imaju često izraženu anemiju u trenutku dijagnoze (1). U ovom radu kod 50,3 % bolesnika bila je prisutna anemija. Ovi bolesnici imali su kraći medijan preživljenja. Multivarijatom analizom nezavisna vrijednost sniženog hemoglobina nije potvrđena.

Slične rezultate publicirali su i ostali autori dok Seve i sur. opisuju značajno smanjenje preživljenja u anemičnih bolesnika što ima nezavisnu prognostičku vrijednost (113).

Iako je serumski LDH povezan s rastom i diseminacijom tumora isto tako je povišen i u jetrenim bolestima, hemolizi, šoku, srčanoj dekompenzaciji, stanjima s izraženom destrukcijom stanica poput traume, fraktura ili mišićnog oštećenja (116). LDH se smatra nespecifičnim, ali značajnim markerom progresije bolesti osobito u bolesnika s jetrenim metastazama (24,113,143,235,241,243). Suh i sur. su dokazali vrijednost LDH u prospektivnom praćenju 93 bolesnika kada se vrijednost značajno povećavala kako su se bolesnici približavali letalnom ishodu (235).

U ovom radu vrijednost povišenog LDH imala je najznačajniju prognostičku vrijednost među promatranim obilježjima s više od dvostruko lošijim preživljenjem

ovih bolesnika u odnosu na bolesnike s normalnim vrijednostima LDH (HR 2,21; CI 95% 1,41-3,47).

Alkalna fosfataza identificirana je u studiji Shawa (236) kao i u nekim ranijim studijama kao značajan prognostički čimbenik, no ovaj značaj ALP nismo dokazali u našoj studiji unatoč tome što smo "cut off" vrijednost ALP (kao i LDH) za kategorizaciju povisili na 1,25 od gornje vrijednosti normale.

Obzirom na slabu senzitivnost i specifičnost tumorskih markera u dijagnozi i prognozi CUP-a (10,106-108) kao i relativno mali broj bolesnika u studiji te brojne vrste tumorskih markera odlučili smo se za povišenje barem jednog od tumorskih markera kao pozitivnu vrijednost varijable. Potvrdili smo da unatoč tome što je u 53,1% bolesnika bio povišen barem jedan tumorski marker to nije imalo utjecaja na dijagnozu ili preživljenje u ovih bolesnika.

Indikacija i spremnost bolesnika da započne kemoterapijsko liječenje pokazali su se važnim prognostičkim čimbenikom u nekim ranijim studijama (1,113,143). Udio bolesnika kod kojih se započinje kemoterapija je od 30-60%. Iako nismo imali namjeru analizirati kemoterapijsko liječenje kao i tumorski odgovor u ovih bolesnika, zabilježili smo početak liječenja u 60% bolesnika s CUP-om, no to nije utjecalo na kasnije preživljenje.

Čak i kada smo kod 87 bolesnika koji su liječeni kemoterapijom analizirali ova 4 prognostička čimbenika oni su zadržali nezavisnu prognostičku vrijednost i to LDH (HR 2.03 CI 1.25-3.32,  $p = 0.004$ ), prisutnost jetrenih metastaza (HR 1.72, CI 1.08-2.75,  $p = 0.023$ ), ECOG PS (HR 1.74, CI 1.09-2.78,  $p = 0.02$ ), i QTc prolongacije (HR 1.89, CI 1.12-3.20,  $p = 0.017$ ).

Prema nama dostupnim podacima, ovo je prva studija koja je procijenila ulogu produženog QTc intervala u bolesnika s CUP-om. Na QTc interval utječu brojni

neurokardiološki stimulansi, osobito upala i promjene u autonomnom živčanom sustavu, oba mehanizma koja su prisutna u uznapredovaloj fazi maligne bolesti.

Mehanizam produženja QT intervala nije u potpunosti razjašnjen smatra se da je QT prolongacija dodatni rizični čimbenik u bolesnika s uznapredovalim rakom (244,245).

Analiza novih lijekova s potencijalom utjecaja na ventrikularnu repolarizaciju, prolongiranje QTc intervala i proaritmijskog učinka, postalo je jedan od važnih elemenata u fazama I i II kliničkih ispitivanja (244,245).

Prolongacija QTc intervala je nezavisan prediktor srčane i opće smrtnosti u starijih ljudi. U Zutphen i Rotterdam studijama stariji muškarci s QTc intervalom većim od 420 ms imali su trostruki rizik od kardijalnog mortaliteta (246,247). U Dutch Civil Servants studiji (247), QTc interval veći od 440 ms bio je povezan s dvostrukim rizikom od srčane smrti, ali i ukupnog mortaliteta.

Varterasian i sur. (231) su u retrospektivnoj studiji analize QTc intervala prije početka liječenja u 128 odraslih bolesnika s heterogenim primarnim lokalizacijama uznapredovalog raka potvrdili ranije pretpostavke koje su upućivale da ovi onkološki bolesnici u kasnoj fazi bolesti imaju duži QTc interval nego ostala populacija.

U ovom je radu identificiran prolongirani QTc interval kao snažan negativan i nezavisan prognostički čimbenik u bolesnika s nepoznatim primarnim sijelom bolesti (HR 2.10). U studiji smo, koristeći 440 ms kao "cut-off" vrijednost, identificirali 32 bolesnika s produženim QTc-om od kojih dvadeset i pet bolesnika (78.1%) nije preživjelo prvu godinu.

Van der Gaast i sur. su 1995. (123) razvili prognostički model u populaciji od 79 bolesnika u Nizozemskoj. Univarijatnom analizom, prognostičku vrijednost su iskazali histološka klasifikacija (adenokarcinom u odnosu na slabo diferencirani karcinom), prisutnost jetrenih i koštanih metastaza, povišena serumske vrijednosti

alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaze, no multivarijatnu vrijednost potvrdili su samo ALP i loš performans status.

Koristeći performans status i povišenu ALP (više od 1.25 puta od gornjih referentnih vrijednosti laboratorija) kao nezavisne prognostičke čimbenike razvili su model kojim su identificirane tri podskupine bolesnika s medijanima preživljenja od četiri mjeseca (prisutna oba čimbenika), deset mjeseci (pozitivan barem jedan čimbenik) i četiri godine (PS 0 i bez povišenja ALP). U podskupini s oba pozitivna čimbenika nitko nije preživio više od 14 mjeseci. Ipak, ovaj model je ograničen na bolesnike sa slabo diferenciranim ili nediferenciranim adenokarcinomom (tablica 16).

Lenzi i sur. (19) su analizirali 140 bolesnika s histološkom dijagnozom slabo diferenciranog adenokarcinoma i slabo diferenciranog karcinoma. Multivarijatnom analizom prognostičku vrijednost (povoljne podskupine) imali su bolesnici s jednim ili više prisutnih čimbenika: dominantna zahvaćenost limfnih čvorova, ženski spol, manje od tri metastatska organa, slabo diferencirani karcinom (u odnosu na slabo diferencirani adenokarcinom) i dob mlađa od 64 godine. Rezultati ove studije imali su utjecaj na kasnije postavljanje dizajna studije faze II u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela.

Hess i sur. (23) publicirali su CART (od engl. Classification and Regression Trees) analizu na 1000 bolesnika liječeni u M.D. Anderson centru između 1987. i 1994. godine. Identificirano je deset podskupina sa medijanima preživljenja od pet do 40 mjeseci. Podskupina sa najdužim preživljenjem bila je u 127 bolesnika koji su imali jedno ili dva metastatska mjesta, histologiju ne-adenokarcinoma, koji nisu imali zahvaćene adrenalne žlijezde, kosti, jetru ili pleuru. Drugu podskupinu sa relativno dobrom prognozom činili su 28 bolesnika sa izoliranom jetrenom metastazom neuroendokrinog karcinoma. Jedna od najlošijih podskupina bila je ona s 153

bolesnika koji su bili stariji od 61,5 godina, histologijom ne-neuroendokrinog karcinoma ili s jetrenim metastazama. Stvorena su i dva alternativna regresijska stabla na osnovu početne podjele bolesnika ovisno o histologiji tumora i zahvaćenosti limfnih čvorova. Najpovoljnija prognoza sa medijanom preživljenja od 45 mjeseci, bila je kod 99 bolesnika sa ne-neuroendokrinim karcinomom, jednim ili dva metastatska mjesta i prisutnosti zahvaćanja limfnih čvorova. Ova studija potvrdila je prognostičku važnost jetrenih i nodalnih metastaza, tumorske histologije i broja metastatskih mjesta. Ipak primjena ove CART analize u kliničkoj praksi bila je teško primjenljiva zbog složenosti.

Francuska onkološka skupina (GEFCAPI) je predložila jednostavnu prognostičku klasifikaciju koristeći WHO (od engl. World Health Organisation) performans status i serumsku vrijednost LDH (24). Klasifikacija je prikazana u tablici 17. Uključivanjem u model u drugom dijelu analize varijable povišene vrijednosti LDH, izgubio se značaj prognostičke vrijednosti prisustva jetrenih metastaza tako da su bolesnici s lošim performans statusom imali 2,1 veći relativni rizik, kao i bolesnici s povišenom vrijednošću LDH. Ovaj prognostički model je validiran u vanjskom setu bolesnika te je skupina dobrog prognostičkog indeksa imala medijan preživljenja 12 mjeseci za razliku od skupine s lošim prognostičkim indeksom koji su imali medijan od 7 mjeseci. Nedavne studije potvrdile su nezavisnu vrijednost prognostičkih čimbenika poput performans statusa, LDH i prisustva jetrenih metastaza u trenutku dijagnoze.

(24,113,158,234-241).

Seve i sur. su nedavno prezentirali kanadsku retrospektivnu studiju u kojoj su procijenili utjecaj komorbiditeta u bolesnika s CUP-om (113). Koristili su ACE-27 (od engl. Adult Comorbidity Evaluation-27) protokol u trenutku postavljanja dijagnoze. Autori su reevaluirali medicinsku dokumentaciju kod 389 bolesnika sa

dijagnozom CUP-a u periodu od 2000. do 2003. godine. Prema univarijatnoj analizi, kraće preživljenje bilo je povezano s dobi od 65 godina ili više, PS 2 ili više, ACE-27 stupnju 2 ili više, histologijom adenokarcinoma, prisustvu jetrenih i peritonealnih metastaza, manjkom zahvaćenih limfnih čvorova, prisutnošću metastaza u dva ili više organskih sustava i s povišenim serumskim vrijednostima LDH. Multivarijatnom analizom, značaj je potvrđen za PS 2 ili više, prisustvo jetrenih i peritonealnih metastaza, visok komorbiditetni zbroj i prisutnost metastaza u dva ili više organskih sustava. Zbog nekompletnih podataka za LDH, ova varijabla nije ušla u finalni multivarijatni model. Utjecaj komorbiditeta je bio snažno povezan s lošim performans statusom. Isti autori su proveli i retrospektivnu studiju u Cross Cancer Institutu u Edmontonu u Kanadi (158) obradivši bolesnike liječene od 1998. do 2004. godine. Cilj ovog ispitivanja je bio utvrditi značaj limfopenije i niske vrijednosti serumskog albumina. Univarijatnom analizom utvrđen je prognostički značaj za obilježja lošeg performans statusa (PS 2 ili više), visok stupanj ACE-27, prisutnost jetrenih i peritonealnih metastaza, prisutnost metastaza u dva ili više organskih sustava, s povišenim serumskim vrijednostima LDH ili ALP, anemije, trombocitoze, limfopenije ( $\leq 0,7 \times 10^9/L$ ) i niskog serumskog albumina. Prognostički značaj u multivarijatnoj analizi zadržali su loš performans status, visok komorbiditetni zbroj, prisustvo jetrenih metastaza, povišene serumske vrijednosti LDH, limfopenije i niskog serumskog albumina. Obzirom na najsnažniji prognostički utjecaj jetrenih metastaza i niskog albumina stvoren je novi prognostički indeks koji je svrstao bolesnike u podskupinu bolje prognoze (bez jetrenih metastaza i hipoalbuminemije) sa jednogodišnjim preživljenjem 39% i medijanom preživljenja 371 dan. Ostali bolesnici su imali jednogodišnje preživljenje od 12% i medijan preživljenja 103 dana. Ova klasifikacija je kasnije validirana u vanjskoj skupini bolesnika sa sličnim



rezultatima. Ova dva modela i pojednostavljeni model su prikazani ranije u tablicama 18 i 19.

Dodavanjem novog prognostičkog čimbenika QTc intervala, ovim kliničkim karakteristikama razvili smo jednostavan, lako primjenljiv klinički indeks. Prema primijenjenom indeksu moguće je identificirati 3 prognostičke podskupine. Prva skupina su bili bolesnici kod kojih je bio samo jedan od četiri prognostička čimbenika pozitivan ili niti jedan, druga skupina su bolesnici s dva negativna prognostička čimbenika te treća skupina su bolesnici s tri ili četiri prognostička čimbenika s gotovo trostrukim razlikama u preživljenju između skupina.

Deset bolesnika je živjelo duže od 3 godine, a značajno je istaknuti da niti jedan nije imao više od tri prognostička čimbenika, kao i da niti jedan o njih nije imao produžen QTc interval.

Potrebno je istaknuti i neka ograničenja ove disertacije. Poput ostalih studija koje su analizirale prognostičke čimbenike u bolesnika s CUP-om i ova studija je imala relativno mali broj bolesnika za evaluaciju. Osim toga imunohistokemijska analiza nije učinjena kod većine bolesnika zbog nedovoljne opremljenosti laboratorija u početnim godinama praćenja bolesnika ili zbog tehničkih razloga.

Mogući "confounding" efekti dobi, primjene lijekova i komorbiditeta zahtijevaju daljnje analize i definiranje u ovih bolesnika.

## 6. ZAKLJUČCI

1. QTc interval u elektrokardiogramu je novi nezavisni prognostički čimbenik u uznapredovalom raku nepoznatog primarnog sjela. Bolesnici s produženim QTc intervalom u trenutku postavljanja dijagnoze imaju značajno slabiju prognozu i nisu kandidati za liječenje kemoterapijom.
2. Od 16 ispitanih obilježja, sedam je bilo povezano sa slabijom prognozom. To su bili dob od 63 godine ili više, loš performance status (ECOG PS  $\geq$  2), prisutnost metastaza u jetri, anemija, povišene serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze i leukocita te produžen QTc interval u EKG-u.
3. Nezavisnu statističku značajnost imaju povišena vrijednost serumskog LDH, produžen QTc interval u EKG-u, prisutnost jetrenih metastaza i loš ECOG PS. Bolesnici s prisustvom ovih čimbenika imaju značajno slabije preživljenje.
4. Nije utvrđena statistički značajna razlika u ostalim pokazateljima (dob, spol, pušenje, patohistološki nalaz adenokarcinoma, broj zahvaćenih organa, prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, prisutnost dijabetes melitusa, vrijednost alkalne fosfataze, pozitivni tumorski markeri i početak liječenja kemoterapijom).
5. Novi prognostički indeks koji koristi četiri kliničke varijable može svrstati bolesnike u tri prognostičke skupine s bitno različitom prognozom i time olakšava odluku o načinu liječenja.

## 7. LITERATURA

1. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. U: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, ur. Cancer: principles and practice of oncology, 6<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; str. 2537–60.
2. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1995;329:257–63.
3. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409–13.
4. Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690–693.
5. Schildt RA, Kennedy PS, Chen TT i sur. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1983;67:77–9.
6. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J i sur. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4:53–8.
7. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P i sur. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988;148:2035–9.
8. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:106-7.

9. Levi F, Te VC, Erler G, i sur. Epidemiology of unknown primary tumors. *Eur J Cancer* 2002;38:1810-2.
10. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J i sur. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990–2005.
11. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist* 1997;2:142-52.
12. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995;75:353–6.
13. Coates M, McCredie M, Taylor R. NSW Central Cancer Registry and Cancer Epidemiology Research Unit, eds. *Cancer in New South Wales. Incidence and Mortality 1990*. Sidney: NSW Cancer Council, 1992.
14. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL i sur. *Cancer incidence in five continents*. Vol. VI. IARC Scientific Publication No.120. Lyon.1992.
15. Neumann G. The impact of cancer with unspecified site. *Off Gesundheitswes* 1988;50:13-19.
16. Komov DV, Komarov IG, Podregulskii KR i sur. Cancer metastases from an unestablished primary tumor (clinical aspects, diagnosis, treatment). *Sov Med Rev F Oncology* 1991;4:1-33.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, i sur. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2):106–30.
18. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995;13:2094–103.
19. Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC, Raber MN, Ordoñez NG, Abbruzzese JL. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of

- unknown origin: favorable subsets of patients with unknown-primary carcinoma? *J Clin Oncol* 1997;15:2056–64.
20. Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ. Incidence of Cancer in the Netherlands 1993. Utrecht: TNC Registry, 1993.
  21. Altman E, Cadman E. Cancer. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. 1986 1;57:120-4.
  22. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, i sur. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272–80.
  23. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:3403–10.
  24. Culine S, Kramar A, Saghatchian M i sur. Development and validation of prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20:4679–83.
  25. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C i sur. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1993;79:321–4.
  26. Naresh KN. Do metastatic tumours from an unknown primary reflect angiogenic incompetence of the tumour at the primary site?—a hypothesis. *Med Hypotheses* 2002;59:357–60.
  27. Lenzi R, Raber MN, Frost P, Schmidt S, Abbruzzese JL. Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with carcinoma of unknown primary origin. *Eur J Cancer* 1993;29A:1634.
  28. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ i sur. The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol* 2003;14:191–6.

29. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist* 2007; 12:418–25.
30. Krutchik AN, Buzdar AU, Blumenschein GR, Lukeman JM. Spontaneous regression of breast carcinoma. *Arch Intern Med* 1978;138:1734-5.
31. Printz C. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst* 2001;18:1047-8.
32. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y i sur. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N Engl J Med* 1998 Apr 30;338:1265-71.
33. Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A i sur. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 1998;16:1265-9.
34. Fabre E, Jira H, Izard V i sur. 'Burned-out' primary testicular cancer. *BJU Int* 2004;94:74-8.
35. Richardson RL, Schoumacher RA, Fer MF i sur. The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann Intern Med* 1981;94:181-6.
36. Wood LA, Venner PM, Pabst HF. Monozygotic twin brothers with primary immunodeficiency presenting with metastatic adenocarcinoma of unknown primary. *Acta Oncologica* 1998;37:771-2.
37. Korbling M, Katz RL, Khanna A i sur. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells. *N Engl J Med* 2002;346:738-46.
38. McCulloch EA. Stem cells and diversity. *Leukemia* 2003;17:1042-8.
39. Frost P, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors—are they a unique subgroup of neoplastic disease? *Cancer Bull* 1987;39:216–8.
40. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell

- lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. *Cancer Res* 1989;49:4311–5.
41. Yuhas JM, Pazmino NH. Inhibition of subcutaneously growing line 1 carcinomas due to metastatic spread. *Cancer Res* 1974;34:2005–10.
  42. Riethmuller G, Klein CA. Early cancer cell dissemination and late metastatic relapse: clinical reflections and biological approaches to the dormancy problem in patients. *Semin Cancer Biol* 2001;11:307–11.
  43. Seve P. Clinical Presentations of Metastatic Carcinomas of Unknown Origin. U Wick MR, ur. *Metastatic Carcinomas of Unknown Origin*. New York: Demos Medical Publishing, LLC, 2008;1-26.
  44. Shirai M, Ketagawa T, Nakata H, Urano Y. Renal cell carcinoma originating from dysplastic kidney. *Acta Pathol Jpn* 1986;36:1263–9.
  45. Freeman NJ, Doolittle C. Elevated prostate markers in metastatic small cell carcinoma of unknown primary. *Cancer* 1991;86:1118–20.
  46. Torne A, Martinez-Roman S, Pahisa J, i sur. Massive metastases from a lobular breast carcinoma from an unknown primary during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1995;40:676–80.
  47. Freidrich T, Kellerman S, Leinung S. Atypical metastases of stomach carcinoma. *Zentralbl Chir* 1997;122:117–21.
  48. Yamada K, Miura M, Miyayama H, i sur. Brain metastases from asymptomatic adenocarcinoma of the pancreas: an autopsy report. *Surg Neurol* 2002;58:332-6.
  49. Imamura S, Suzuki H. Head and neck metastases from occult abdominal primary site: a case report and literature review. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:107–12.

50. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN i sur. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 1993;20:238-43.
51. Atkin NB. Chromosome 1 aberrations in cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;21:279-85.
52. Rowley JD. Abnormalities of chromosome No. 1: significance in malignant transformation. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1978;29:139-44.
53. Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW. Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours. *J Clin Pathol* 1984;37:961-74.
54. Hedley DW, Leary JA, Kirsten F. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: abnormalities of cellular DNA content and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:185-9.
55. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE i sur. Genetic analysis as an aid in diagnosis for patients with midline carcinomas of uncertain histologies. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:341-6.
56. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE i sur. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995;13:274-82.
57. Belluco C, Guillem JG, Kemeny N i sur. p53 Nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *J Clin Oncol* 1996;14:2696-701.
58. Briasoulis E, Tsokos M, Fountzilias G i sur. Bcl2 and p53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Anticancer Res* 1998;18:1907-14.
59. Bar-Eli M, Abbruzzese JL, Lee-Jackson D i sur. p53 gene mutation spectrum in



- human unknown primary tumors. *Anticancer Res* 1993;13:1619–23.
60. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai M i sur. Overexpression of C-myc, Ras and C-erbB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res* 1995;15:2563–7.
61. Paik S, Hazan R, Fisher ER, i sur. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein Overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:103–12.
62. Hainsworth JD, Lenington WJ, Greco FA. Overexpression of Her-2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2000;18:632–5.
63. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briassoulis E i sur. Angiogenesis in cancer of unknown primary: a clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *BMC Cancer* 2005;5:25–32.
64. Hillen HF, Hak LE, Joosten-Achjanie SR i sur. Microvessel density in unknown primary tumors. *Int J Cancer* 1997;74:81-5.
65. Fizazi K, Voigt JJ, Lesimple T, Lortholary A, Bugat R i sur. Carcinoma of unknown primary (CUP): are the tyrosine kinase receptors HER-2, EGF-R, and c-Kit suitable targets for therapy? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;97:857-61.
66. Rashid A, Hess KR, Lenzi R i sur. Overexpression and prevalence of molecular markers in patients with cancer of unknown primary (CUP). *Proc Am Soc Clin Onco* 2005;24:9683.
67. Dova L, Georgiou I, Vartholomatos G i sur. EGFR and C-KIT/CD117 gene mutational screening and oncoprotein expression in patients with cancer of unknown primary: implications for molecular pathophysiology and therapy. *Eur J Cancer* 2005;3:424.

68. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Griffioen AW, Hillen HF. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res* 2004;24:297–301.
69. Karavasilis V, Tsanou E, Malamon-Mitsi V, i sur. Microvessel density and vascular endothelial growth factor in cancer of unknown primary. An immunohistochemical study. *Proc ESMO* 2002;51.
70. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;51:228-47.
71. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998;78:521-7.
72. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J i sur. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 15;82:1160-6.
73. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004;45:4S-14S.
74. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:15-22.
75. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2 deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;15:292-9.
76. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74–85.

77. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979;1:1530–3.
78. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C i sur. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1993;79:321–4.
79. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14:1-8.
80. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *Apmis* 2003; 111:1089–94.
81. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH. Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site—natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med* 1987; 62:143–61.
82. Hamilton CS, Langlands AO. ACUPS (adenocarcinoma of unknown primary site): a clinical and cost benefit analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1497–503.
83. Jordan WE 3rd, Shildt RA. Adenocarcinoma of unknown primary site. The Brooke Army Medical Center experience. *Cancer* 1985; 55:857–60.
84. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, i sur. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3766–72.
85. Nguyen MD,Plasil B,WenP, FrankelWL. Mucin profiles in signetring carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:799–804.
86. Maiche AG. Cancer of unknown primary. A retrospective study based on 109 patients. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:26–9.

87. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin—20 year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diag Pathol* 2005; 9:77–80.
88. Wong NP, Zee S, Zarbo RJ i sur. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinoma. *Appl Immunohistochem* 1995;3:99.
89. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38:758.
90. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997;107:12-19.
91. Warnke RA, Gatter KC, Falini B i sur. Diagnosis of human lymphoma with monoclonal antileukocyte antibodies. *N Engl J Med* 1983;109:75-81.
92. Battifora H, Trowbridge IS. A monoclonal antibody useful for the differential diagnosis between malignant lymphoma and nonhematopoietic neoplasms. *Cancer* 1983;51:816-21.
93. Tapra FJ, Polak JM, Barbosa AJA i sur. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1981;1:808-11.
94. Mackey B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20:206.
95. Allhof EP, Proppe KH, Chapman CM. Evaluation of prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen. *J Urol* 1983;57:1084.
96. Horning SJ, Carrier EK, Rouse RV i sur. Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: characteristics and response to treatment *J Clin Oncol* 1989;17:1281.

97. Hales SA, Gatter KC, Heryet A, Mason DY. The value of immunocytochemistry in differentiating high-grade lymphoma from other anaplastic tumours: a study of anaplastic tumours from 1940 to 1960. *Leuk Lymphoma* 1989;1:59.
98. Gamble AR, Bell JA, Ronan JE i sur. Use of tumour marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer. *Br Med J* 1993;306:295–8.
99. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site; clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol* 1991;9:1931-8.
100. Ramaswamy S, Golub TR. DNA microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol* 2002;20:1932-41.
101. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM i sur. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001;15:7388-93
102. Ramaswamy S, Tamayo P, Rifkin R i sur. Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:15149-54.
103. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243–50.
104. Schapira DV, Jarrett AR. The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med* 1995;155:2050–4.
105. Panza N, Lombardi G, De Rosa M, Pacilio G, Lapenta L, Salvatore M. High serum thyroglobulin levels. Diagnostic indicators in patients with metastases from unknown primary sites. *Cancer* 1987;60:2233-6.
106. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briasoulis E i sur. Evaluation of six tumor markers in

- patients with carcinoma of unknown primary. *Med Ped Oncol* 1994;22:162-7.
107. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100:1776–85.
  108. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002; 8:25–30.
  109. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R i sur. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995;13:2094–103.
  110. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL i sur. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979;1:1530–3.
  111. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M i sur. Successful validation of the Palliative Prognostic Score in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Management* 1999;17:240-7.
  112. Morita T, Tsunoda J, Satoshi I i sur. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:128-33.
  113. Seve P, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The influence of comorbidities, age, and performance status on the prognosis and treatment of patients with metastatic carcinomas of unknown primary site: a population-based study. *Cancer* 2006;106:2058–66.
  114. Claude L, Perol D, Ray-Coquard I i sur. Lymphopenia: a new independent prognostic factor for survival in patients treated with whole brain radiotherapy for brain metastases from breast carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;76:334–9.
  115. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O i sur. A new palliative prognostic score: a

- first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:231–9.
116. Vigano A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160:861–8.
117. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C i sur. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005;23:6240–8.
118. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, i sur. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg* 2003;138:962–6.
119. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Kondo K, Hiwada K, Miyake M. Natural autoantibody to MUC1 is a prognostic indicator for non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:589–94.
121. Parker D, Bradley C, Bogle SM i sur. Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:888–93.
121. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY i sur. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091–8.
122. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE i sur. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:284–90.
123. Van der Gaast A, Verweij J, Planting AS, Hop WC, Stoter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated

- carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995;13:1720–5.
124. Ashikari R, Rosen PP, Urban JA, Senoo T. Breast cancer presenting as an axillary mass. *Ann Surg* 1976;183:415-7.
  125. Patel J, Nemoto T, Rosner D i sur. Axillary lymph node metastases from an occult breast cancer. *Cancer* 1981;47:2923-7.
  126. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E i sur. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990;66:1461-7.
  127. Lele SB, Piver MJ, Mathara J i sur. Peritoneal papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;31:315-20.
  128. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P i sur. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64:110-5.
  129. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J i sur. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. *Ann Intern Med* 1989;111:213-7.
  130. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA i sur. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet* 1982;2:795-7.
  131. Schorge JO, Muto MG, Welch WR i sur. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germ-line BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:841-5.
  132. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL i sur. Papillary serous carcinoma of the peritoneum: a review of 33 cases treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1990;66:1091-4.
  133. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, i sur. Two sequential studies for



- primary peritoneal carcinoma: induction with weekly cisplatin followed by either cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide or paclitaxel/cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997;67:141-6.
134. Chen KT, Flam MS. Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer* 1986;58:1371-3.
  135. Jones AS, Cook JA, Phillips DE i sur. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993;72:1756-61.
  136. De Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K i sur. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck: advantages of an aggressive treatment. *Cancer* 1989;64:510-5.
  137. LeFebvre JL, Coche-Dequeant D, Van JT i sur. Cervical lymph nodes from unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 1990;160:443-6.
  138. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SR. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21:121-5.
  139. Tell DT, Khoury JM, Taylor HG i sur. Atypical metastasis from prostate cancer: clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate-specific antigen. *JAMA* 1985;253:3574-5.
  140. Gentile PS, Carloss HW, Huang T-Y i sur. Disseminated prostate carcinoma simulating primary lung cancer. *Cancer* 1988;62:711-5.
  141. Daugaard G. Unknown primary tumours. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:119-47.
  142. Hainsworth JD, Wrigth EP, Gray GF Jr, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1275-80.

143. Kambhu SA, Kelsen DP, Fiore J i sur. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and treatment results. *Am J Clin Oncol* 1990;13:55–60.
144. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC i sur. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998;16:2105-12.
145. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH i sur. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106:1624–33.
146. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987;31:85–97.
147. Antony V, Loddenkemper R, Astoul P i sur. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18:402–19.
148. Bonnefoi H, Smith IE. How should cancer presenting as a malignant pleural effusion be managed? *Br J Cancer* 1996; 74:832–5.
149. Berrettoni BA, Carter JR. Mechanisms of cancer metastasis to bone. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:308–12.
150. Vandecandelaere M, Flipo RM, Cortet B i sur. Bone metastases revealing primary tumors. Comparison of two series separated by 30 years. *Joint Bone Spine* 2004;71:224–9.
151. Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 1998;83:2181–4.
152. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781–8.
153. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;

- 43:795–803.
154. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol* 2000; 50:265–73.
  155. Eapen L, Vachet M, Catton G, i sur. Brain metastases with an unknown primary: a clinical perspective. *J Neurooncol* 1988;6:31–5.
  156. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O i sur. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–63.
  157. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63:364–7.
  158. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V i sur. 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.
  159. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:547-53.
  160. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:365-70.
  161. Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Etoposide/cisplatin-based chemotherapy for patients with metastatic poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1992;19:14-8.
  162. Hainsworth JD, Dial TW, Greco FA. Curative combination chemotherapy for patients with advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary

- site. *Am J Clin Oncol* 1988;11:138-45.
163. Johnson R, Castro R, Ansfield F. Response of primary unknown cancers to treatment with 5-fluorouracil (NSC-19893). *Cancer Chemoth Reports* 1964; 38:63-4.
164. Moertel C, Reitemeier R, Schutt AJ, Hhn RG. Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* 1972;30:1469-72.
165. McKeen E, Smith F, Haidak D. Fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C for adenocarcinoma of unknown origin (abstr). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980; 21:358.
166. Anderson H, Thatcher N, Rankin E, Wagstaff J, Scarffe JH, Crowther D. VAC (vincristine, adriamycin and cyclophosphamide) chemotherapy for metastasis carcinoma from an unknown primary site. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:49-52.
167. Al-Idrissi HY. Combined 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C in the management of adenocarcinoma metastasizing to the liver from an unknown primary site. *J Int Med Res* 1990;18:425-9.
168. Kelsen D, Martin DS, Colofiore J, Sawyer R, Coit D. A phase II trial of biochemical modulation using N-phosphonacetyl-L-aspartate, high-dose methotrexate, high-dose 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1992; 70:1988-92.
169. van der Gaast A, Henzen-Logmans SC, Planting AS, Stoter G, Verweij J. Phase II study of oral administration of etoposide for patients with well—and moderately—differentiated adenocarcinomas of unknown primary site. *Ann Oncol* 1993; 4:789-90.
170. Lenzi R, Abbruzzese J, Amato R. Cisplatin, 5-fluorouracil and follinic acid for

- the treatment of carcinoma of unknown primary: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:301.
171. Gill I, Guaglianone P, Grunberg SM, Scholz M, Muggia FM. High dose intensity of cisplatin and etoposide in adenocarcinoma of unknown primary. *Anticancer Res* 1991; 11:1231–5.
  172. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. The role of etoposide in the treatment of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 1991; 67:310–4.
  173. Wagener DJT, de Muelder PHM, Burghouts JT i sur. Phase II trial of cisplatin for adenocarcinoma of unknown primary site. *Eur J Cancer* 1991;27:755 -7.
  174. Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D i sur. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. *Ann Oncol* 1992;3:631–4.
  175. Khansur T, Allred C, Little D, Anand V. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Invest* 1995; 13:263–6.
  176. Rigg A, Cunningham D, Gore M, i sur. A phase I/II study of leucovorin, carboplatin, and 5-fluorouracil (LCF) in patients with carcinoma of unknown primary site or advanced oesophagogastric/pancreatic adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1997;75:101–5.
  177. Briasoulis E, Tsavaris N, Fountzilas G, i sur. Combination regimen with carboplatin, epirubicin and etoposide in metastatic carcinomas of unknown primary site: a Hellenic Co-operative Oncology Group Phase II study. *Oncology* 1998;55:426–30.
  178. Parnis FX, Olver IN, Kotasek D, i sur. Phase II study of epirubicin, cisplatin

- and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) for carcinoma of unknown primary site. *Ann Oncol* 2000;11:883–4.
179. Karapetis CS, Yip D, Virik K, i sur. Epirubicin, cisplatin, and prolonged or brief infusional 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2001;18:23–32.
  180. Casciato DA. Metastasis of unknown origin. U: Haskell E, ur. *Cancer treatment*, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1995:1128.
  181. Milliken ST, Tattersall MHN, Woods RL i sur. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: a randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1645-8.
  182. Woods RL, Fox RM, Tattersall MHN i sur. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *N Engl J Med* 1980;303:87-9.
  183. Eagan RT, Thermean TM, Rubin J i sur. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. *Am Clin Oncol* 1987;10:82-5.
  184. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W i sur. Fluorouracil, adriamycin and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:395-9.
  185. Valentine J, Rosenthal S, Arseneau JC. Combination chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary origin. *Cancer Clin Trial* 1979;2:265.
  186. Sulkes A, Uziely B, Isacson R i sur. Combination chemotherapy in metastatic tumors of unknown origin. *Ist J Med Sci* 1988;24:604-10.
  187. Van der Gaast A, Verweij J, Planting AST i sur. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for metastatic

- adenocarcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:765-8.
188. Nole F, Colleoni M, Buzzoni R i sur. Fluorouracil plus folinic acid in metastatic adenocarcinoma of unknown primary site suggestive of a gastrointestinal primary. *Tumori* 1993;79:116-8.
189. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman CA i sur. Carcinoma of unknown primary site: treatment with one-hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997;15:2385-93.
190. Greco FA, Gray J, Burris HA i sur. Taxane-based chemotherapy with carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2001;7:203-12.
191. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH i sur. Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000;11:211-5.
192. Greco FA, Burris HA, Litchy S i sur. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2002;20:1651-6.
193. Greco FA, Rodriguez GI, Shaffer DW i sur. Carcinoma of unknown primary site: sequential treatment with paclitaxel/carboplatin/etoposide and gemcitabine/irinotecan: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Oncologist* 2004;9:644-52.
194. Pavlidis N, Kalofonos H, Bafaloukos D i sur. Cisplatin/Taxol combination chemotherapy in 72 patients with metastatic cancer of unknown primary site: a phase II trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:195.
195. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D i sur. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-7.

196. Lastra E, Munoz A, Rubio I i sur. Paclitaxel, carboplatin, and oral etoposide in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:579.
197. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N. Unknown primary carcinoma: a feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel. Int J Clin Oncol 2003;8:23-5.
198. Greco F, Burris, H, Erland J i sur. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000;89:2655-60.
199. Greco F, Erland J, Morrissey H i sur. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000;11:211-5.
200. Culine S, Lortholary A, Voigt J i sur. Cisplatin in Combination With Either Gemcitabine or Irinotecan in Carcinomas of Unknown Primary Site: Results of a Randomized Phase II Study Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol 2003;21:3479-82.
201. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2007;25:1747-52.
202. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Calvert SW i sur. 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; 19:335-9.
203. 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; 21:1455–7.
204. Pouessel D, Culine S, Becht C, i sur. Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Anticancer Res* 2003;23:2801–4.
205. Greco FA, Burris III HA, Spigel DR, Thompson DS i sur. Paclitaxel/carboplatin (PC) plus bevacizumab/erlotinib as first-line treatment for patients (pts) with carcinoma of unknown primary (CUP) site. *J Clin Oncol* 2008;26:4607.
206. Olausson KA, Dunant A, Fouret P i sur. DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
207. Park DJ, Zhang W, Stoecklacher J i sur. ERCC1 gene polymorphism as a predictor for clinical outcome in advanced colorectal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:162-6.
208. Ceppi P, Volante M, Novello S i sur. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol*. 2006;17:1818-25.
209. Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M i sur. Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007;120:1355-63.
210. Monzo M, Rafael R, Jose JS, Jin i sur. Palitaxel resistance in non-small cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999;17:1786–93.
211. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i sur. Bevacizumab plus irinotecan,

- fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
212. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K i sur. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:4268-75.
213. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin* 2005;55:117-34.
214. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, i sur. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transplant* 2000; 6:97–101.
215. Hogan BA, Thornton J, Brannigan M, i sur. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm: survival, prognostic indicators and values of extensive investigations. *Clin Radiol* 2002;57:1073–7.
216. Adam R, i sur. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. *Ann Surg* 2006; 244:534–5.
217. Toivonen L. More light on QT interval measurement. *Heart* 2002;87:193–4.
218. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, i sur. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 1991;67:55–8.
219. Shah RR. Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? *Pharmacogenomics* 2006;7:889–908.
220. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
221. Malik M. If Dr. Bazett had had a computer.... *Pacing Clin Electrophysiol*

- 1996;19:1635-9.
222. Sana M, Al-Khatib, Nancy M, Allen LaPointe, Judith M Kramer i sur. What Clinicians Should Know About the QT Interval. *JAMA* 2003;289:2120-2127.
  223. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
  224. Elming H, Holm E, Jun L, i sur. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19:1391–400.
  225. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22:263–302.
  226. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
  227. Sarapa N, Huang X, Fingert H. Risk management and eligibility criteria for QTc assessment in patients with advanced cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2005;23:203.
  228. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:61-6.
  229. Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience future strategies. *Ann Oncol* 2008;19:1530-9.
  230. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. Bethesda, MD: NCI, 2003.
  231. Varterasian M, Meyer M, Fingert H, i sur. Baseline heart rate-corrected QT and eligibility for clinical trials in oncology. *J Clin Oncol* 2003;21:3378–9.

232. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–7.
233. Cancer research UK. *CancerStats monograph*, 2004.
234. Pouessel D, Thezenas S, Culine S i sur. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1224–32.
235. Suh SY, Ahn HY. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer* 2007;43:1051–9.
236. Shaw PHS, Adams R, Jordan C, Crosby TDL. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *Clin Oncol* 2007;19:87–95.
237. Randen M, Lewin F, Helde Franklin M, Johansson H, Lagerros C, Rutqvist LE. Cancer with unknown primary - implementation of a regional referral process and clinical practice guidelines. *Clin Oncol* 2008;20:564.
238. Seve P, Mackey J, Sawyer M i sur. Impact of clinical practice guidelines on the diagnostic strategy for carcinomas of unknown primary site: a controlled ‘before–after’ study. *Clin Oncol* 2008;20:658-9.
239. Trivanović D, Petković M, Štimac D. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:2623–4.
240. Ponce Lorenzo J, Segura Huerta A, Díaz Beveridge R i sur. Carcinoma of unknown primary site: development in a single institution of a prognostic model based on clinical and serum variables. *Clin Transl Oncol* 2007;9:452–8.
241. Trivanović D, Petković M, Štimac D. New Prognostic Index to Predict

- Survival in Patients with Cancer of Unknown Primary Site with Unfavourable Prognosis. *Clinical Oncology* 2009;21:43-48.
242. Yates JM, Logan EC, Stewart RM. Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad Med J* 2004 Jul;80(945):405-10.
243. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E. Cancers of unknown origin: 311 cases. *Bull Cancer* 2001; 88(6):619-27.
244. Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf* 2005;28:1009-28.
245. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ i sur. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;44:494-500.
246. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P i sur. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Zutphen study. *Circulation* 1994;90:779-85.
247. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA i sur. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:278-84.

## POPIS SKRAĆENICA

CUP – Karcinomi nepoznatog primarnog sijela (od engl. Cancers of Unknown Primary)

ECOG PS – Performans status prema kriterijima skupine ECOG (od engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

LDH - Lactate Dehydrogenase

EKG – Elektrokardiogram

ECG – (od eng. Electrocardiogram)

HR – Omjer hazarda (od engl. Hazard Ratio)

CI - Interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)

ACS – Američko onkološko udruženje (od engl. American Cancer Society)

SAD - Sjedinjene Američke Države

HER2/neu - Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

EGFR – Receptor epidermalnog čimbenika rasta (od engl. Epidermal Growth Factor Receptor)

VEGF – Žiljni endotelni čimbenik rasta (od engl. Vascular Endothel Growth Factor)

FGF – Čimbenik rasta fibroblasta (od engl. Fibroblast Growth Factor)

ALP - Alkalna Fosfataza

ESMO – Europska onkološka udruga (od engl. European Society for Medical Oncology)

CT – Kompjuterizirana tomografija (od engl. Computed Tomography)

PET – Pozitronska emisijska tomografija (od engl. Positron Emission Tomography)

MRI – Magnetska rezonanca (od engl. Magnetic Resonance Imaging)

Hep-PAR1 - Hepatocyte-Paraffin 1

RCC-Ag - Renal Cell Cancer Antigen

CDX2 - Oznaka za engl. Caudal-Related Homeobox 2

TSP-1 - Thrombospondin 1

PSA – Prostati specifičan antigen (*od engl. Prostate Specific Antigen*)

IHC – Imunohistokemija (od engl. Immunohistochemistry)

HCG – Human Chorionic Gonadotropin

AFP – Alpha-Fetoprotein

CEA – Karcinoembrijski Antigen

CA 19-9 - Karbohidratni Antigen 19-9

CA 125 - Karcinomski Antigen 125

CA 15-3 - Karcinomski Antigen 15-3

EMA – Anitgen epitelijalne membrane (od engl. Epithelial Membrane Antigen)

CLA – Zajednički leukocitni antigen (od engl. Common Leukocyte Antigen)

CK – Citokeratin (od engl. Cytokeratin)

TTF – Tireoidni transkripcijski čimbenik 1 (od engl. Thyroid Transcription Factor-1)

NSE – Neuron-Specific Enolase

GCFP 15 - Gross Cystic Fluid Protein 15

DNA - Deoxyribonucleic Acid

PaP - Palijativni prognostički zbroj (od engl. Palliative Prognostic Score)

PPI - Palijativni prognostički indeks (od engl. Palliative Prognostic Index)

PPV – Pozitivna prediktivna vrijednost (od engl. Positive Predicted Value)

NPV – Negativna prediktivna vrijednost (od engl. Negative Predictive Value)

5FU – 5-Fluorouracil

GEFCAPI – Francuska skupina za karcinome nepoznatog primarnog sijela (od engl. French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary)

LQTS - Kongenitalni sindrom produljenog QT interval (od engl. Congenital Long QT Syndrom)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (od engl. Food and Drug Administration)

NCI-CTCAE – Zajednički terminološki kriteriji za neželjene događaje nacionalnog instituta za rak (od engl. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

OS – Ukupno preživljenje (od engl. Overall Survival)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. World Health Organisation)

CART– Klasifikacijska i regresijska stabla (od engl. Classification and Regression Trees)

ULN – Gornja granica normalnih laboratorijskih vrijednosti (od engl. Upper Limit of Laboratory's Reference Range)

LLN – Donja granica normalnih laboratorijskih vrijednosti (od engl. Lower Limit of Laboratory's Reference Range)

FIGO – Međunarodna udruga za ginekologiju i porodiljstvo (od engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics)

ERCC1 - Excision Repair Cross Complementation

RRM1 - Ribonucleotide reductase M1

NSCLC – Rak ne-malih stanica pluća (od engl. Non Small Cell Lung Cancer)

PHD - Patohistološka dijagnoza



## ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10. travnja, 1968. godine u Puli. Osnovnu i srednju medicinsku školu pohađao sam u Puli. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1987. godine, a diplomirao 1993. godine.

Obavezan pripravnički liječnički staž proveo sam u Općoj Bolnici Pula, Kliničko Bolničkom Centru Rijeka i Domu Zdravlja u Rijeci. Državni ispit položio sam 1994. godine.

Tijekom 1994. godine sudjelovao sam u Domovinskom ratu u sastavu Oružanih snaga Republike Hrvatske kao liječnik na ratištu.

Specijalizaciju iz interne medicine započeo sam 2003. godine u Općoj Bolnici Pula i završio u Kliničkom Bolničkom Centru Rijeka 2007. Specijalistički ispit položio sam 2007. godine. nakon čega sam godinu dana radio na djelatnosti za unutarnje bolesti Opće Bolnice Pula. Trenutno radim na djelatnosti za unutarnje bolesti, odjelu Onkologije i Hematologije.

Od rujna 2008. nalazim se na dvogodišnjoj subspecijalizaciji iz Internističke Onkologije pod mentorstvom Prof.dr.sc. Renate Dobrila-Dintinjana u Kliničkom Bolničkom Centru Rijeka.

Od 1999. do 2003. pohađao sam magistarski znanstveni studij iz Biomedicine pri Medicinskom Fakultetu, Sveučilišta u Rijeci gdje sam i stekao titulu magistra znanosti obranivši rad pod nazivom "Utjecaj Hiperbarične Oksigenacije na Tijek Trudnoće u Abortivnom Modelu Miševa".

Sudjelovao sam, aktivno i pasivno, na velikom broju domaćih i međunarodnih kongresa.

Član sam slijedećih akademskih i stručnih društava: Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko imunološko društvo, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju, Američko kliničko onkološko društvo (ASCO – American Society of Clinical Oncology), udruženja kliničkih ispitivača (ACRP –Association of Clinical Research Professionals).

Tijekom 2005. nalazio sam se na edukaciji u Cleveland Clinic Hospital - Taussig Cancer Center-u na edukaciji pod mentorstvom dr.Alana Lichtina.

Tajnik sam časopisa "Glasnik Pulske bolnice", koji izdaje Opća Bolnica Pula.

Do sada sam objavio više znanstvenih i stručnih publikacija od kojih se dva citiraju u Current Contentsu, a sadržajem su usko vezani uz internističku onkologiju i temu doktorske disertacije.

Aktivno vladam engleskim jezikom.

#### **Current Contents:**

**Trivanović D**, Petković M, Štimac D. New Prognostic Index to Predict Survival in Patients with Cancer of Unknown Primary Site with Unfavourable Prognosis. Clinical Oncology 2009;21:43-48.

**Trivanović D**, Petković M, Štimac D. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. Cancer 2007;109:2623-4; author reply 2624.

#### **Ostale razne publikacije:**

**Trivanović D**, Petković M, Dobrila Dintinjana R, Mavrić Ž, Štimac D. QTc interval in advanced cancer patients. J Clin Oncol 2009;27 (suppl;abstr e20658).

**Trivanović D**, Petković M, Štimac D. New prognostic index to predict survival in cancers with unknown primary cancer with Unfavourable Prognosis. 5. kongres *Hrvatskog gastroenterološkog društva*. Dubrovnik, 2.-5. travanj 2009.

Radić M, **Trivanović D**, Čanik N, Zekić T, Dobrila Dintinjana R, Štimac D. Rezultati primjene bevacizumaba u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 5. kongres *Hrvatskog gastroenterološkog društva*. Dubrovnik, 2.-5. travanj 2009.

**Trivanović D**, Vretenar G, Raušl D. Is there any difference in diagnosis, treatment and survival between patients with right versus left colon cancer ? 5. kongres *Hrvatskog gastroenterološkog društva*. Dubrovnik, 2.-5. travanj 2009.

**Trivanović D**, Raušl D, Vretenar G. Treatment of the elderly colorectal patients in General Hospital Pula. 5. kongres *Hrvatskog gastroenterološkog društva*. Dubrovnik, 2.-5. travanj 2009.

Peharda T, **Trivanović D**, Breški D. Multidisciplinarni pristup onkološkim pacijetima u OB Pula . 1. Hrvatski kongres psihoonkologije i liasonske psihijatrije, Pula 19.-21. ožujak 2009.

**Trivanović D**, Dobrila Dintinjana R, Petković M, Štimac D. Epidemiologija karcinoma nepoznatog primarnog sijela u Istarskoj i Primorsko-Goranskoj županiji. 2. Godišnji sastanak Hrvatskog društva za internističku onkologiju 09. – 12. listopada 2008.

Belci D, Peteh-Labinac L, **Trivanović D**. Ovarial And Extraovarial Carcinoma (Diagnosis And Treatment). Glasnik pulske bolnice. 2006;3:69-74.

**Trivanović D**, Tatković M. Cancer of Unknown Primary: Clinical and Prognostic Factors of 32 patients, preliminary analysis. 1. Annual Meeting of Croatian Society for Internal Oncology Society. Osijek 2005.

Božac M, Ekl D, **Trivanović D** et al. Oligodendroglioma Mimicking Post-Traumatic Syndrome. Glasnik pulske bolnice, 1:18-21. 2004

**Trivanović D**, Petri N, Kapović M. The Role of hyperbaric oxygenation in the first and the second third of gestation on abortion-prone mice combination CBA/JxDBA/2. Croatian Immunological Society, Annual meeting, Brijuni 2003.

**Trivanović D**, Božac M, Stančić M. CNS tumors mimicking PTSP, Neurosurgery symposium, Zagreb 2002.

Božac M, Radolović L, Donkić-Pavičić I, **Trivanović D**. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy in patients with Head and Neck Tumors in Istrian County. 1. Congress of Croatian society for Radiotherapy and Oncology., Plitvice 2001.

Božac M., Radolović L, **Trivanović D**. Analysis of Melanoma patients in istrian County from 1990. do 2000.1.Congress of Croatian Oncology association. Zagreb 2001.