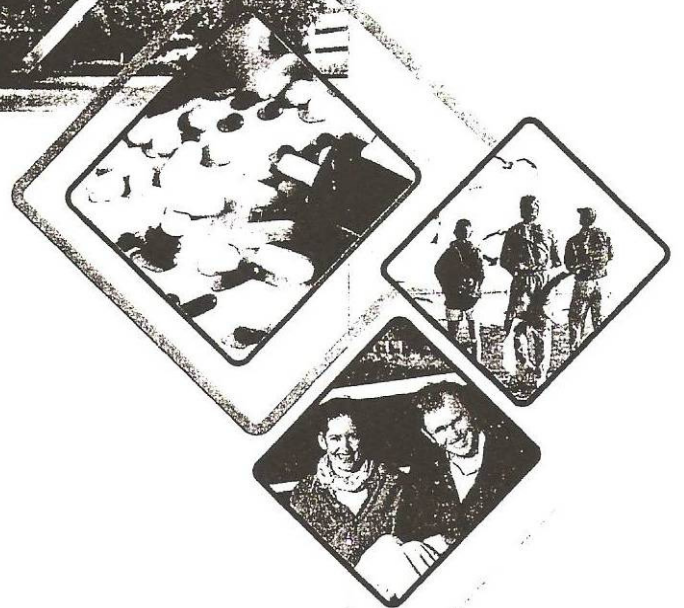
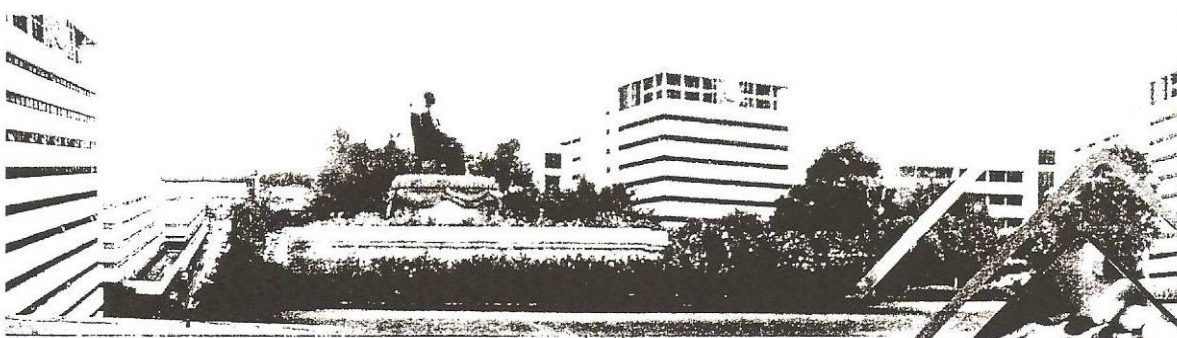


คณะแพทยศาสตร์

อายุรศาสตร์วารี Medicine Varieties



รัตนา สีลาวัฒนา
บรรณาธิการ

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
อ้วน (Obesity) จุฬารัตน์ รุ่งพิสุทธิพงษ์	1
ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด (Intradialytic parenteral nutrition) ประเสริฐ ธนกิจจารุ	17
กระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) อุทัย แก้วเอี่ยม	29
การดูแลรักษาผู้ป่วย acute coronary syndrome (Approaches to patient with acute coronary syndrome : ACS) วรวิมล จินตภากร	45
การรักษาภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis : the treatment) รัตนา ลีลาวัดมนานา	57
การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะแรกและการให้คำแนะนำ (Early management and education in stroke) พรชัย สติธิปัญญา	77
การทำหัตถการต่อหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (Percutaneous coronary intervention : PCI) นพดล ชำนาญผล	97
แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจาย ของมะเร็งชนิด solid tumor (Approach to metastatic lymphadenopathy from solid tumor) ภัทรพิมพ์ สรรพวีระวงศ์	109
ดัชนี (Index)	119

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor (Approach to Metastatic lymphadenopathy from solid tumor)

ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

การแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor ไปยังตำแหน่งอื่นสามารถเกิดได้ 2 ทาง ได้แก่ ทางระบบเลือดและทางระบบน้ำเหลือง มะเร็งชนิด solid tumor ที่แพร่กระจายไปทางระบบน้ำเหลืองทำให้มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโต ทั้งในระดับพื้นผิว (superficial lymphadenopathy) หรือที่อยู่ภายใน (visceral lymphadenopathy) ลักษณะดังกล่าวเป็นอาการหรืออาการแสดงสำคัญทางคลินิกที่พบได้บ่อยและยังคงเป็นปัญหาสำหรับแพทย์ในการวินิจฉัยเพื่อระบุอวัยวะต้นกำเนิดของมะเร็งนั้นรวมทั้งในการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

บทความนี้ได้สรุปลักษณะทางคลินิก การตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาและแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor เพื่อให้แพทย์สามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมในเบื้องต้น ก่อนที่จะส่งผู้ป่วยต่อไปยังแพทย์เฉพาะทาง

การตรวจทางพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิด solid tumor ที่แพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองนั้น มีจุดมุ่งหมายสำคัญเพื่อระบุอวัยวะต้นกำเนิดของมะเร็ง การตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นวิธีที่ให้ผลจำเพาะและมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยวิธีการทางรังสีวิทยาโดยทั่วไป วิธีการทางพยาธิวิทยาที่ใช้ในการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา, histochemistry, immunohistochemistry, การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอณู (molecular diagnostic) โดยในการวินิจฉัยสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นบางครั้งต้องใช้หลายวิธีดังกล่าวร่วมกัน โดยทั่วไปพยาธิแพทย์ใช้การย้อมพิเศษทาง immunohistochemistry สำหรับสารหรือโปรตีนที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ เพื่อให้ได้ข้อมูลประกอบการวินิจฉัยทาง histocytology ทำให้สามารถระบุชนิดและต้นกำเนิดของเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายมานั้นได้ถูกต้องหรือใกล้เคียงที่สุด (ตารางที่ 1) ในกลุ่ม adenocarcinoma นั้น ชนิดของ cytokeratin (CK) สามารถนำมาใช้จำแนกอวัยวะต้นกำเนิดได้ เช่น การใช้ CK-20 แยกมะเร็งที่แพร่กระจายจาก colon cancer ออกจาก lung และ breast cancer เป็นต้น นอกจากนี้มะเร็งบางชนิดยังมี immunohistochemical tumor marker ที่จำเพาะและมีประโยชน์ในการวินิจฉัยเช่น ใน neuroendocrine tumor สามารถตรวจพบ chromogranin หรือ synaptophysin เป็นต้น แต่ปัญหาของ immunohistochemical tumor marker คือความไม่จำเพาะของ tumor marker แต่ละตัว

นอกจากนี้แพทย์สามารถใช้ serum tumor marker บางชนิดช่วยในการวินิจฉัยต้นกำเนิดของมะเร็งที่แพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองได้ (ตารางที่ 2) เช่น alpha-fetoprotein (AFP) ในการวินิจฉัย germ cell tumor (GCT) และ hepatocellular carcinoma หรือ human chorionic gonadotropin (HCG) ในการวินิจฉัย GCT และ gestational trophoblastic disease (GTD) เป็นต้น ข้อควรระวังในการส่งตรวจ serum tumor marker สำหรับ solid tumor คือความไม่จำเพาะของ serum tumor marker ทำให้การวินิจฉัยต้นกำเนิดของมะเร็งที่แพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองนั้นอาจผิดพลาดได้ถ้าแพทย์ใช้ข้อมูลจาก serum tumor marker เดี่ยวเพียงอย่างเดียวโดยไม่ใช้ข้อมูลทางคลินิกหรือการสืบค้นเพิ่มเติมอื่นร่วมด้วย ตัวอย่างเช่น serum CEA มีค่าสูงได้ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma จากหลายอวัยวะต้นกำเนิด เช่น gastric, colon, lung, breast หรือ serum CA19-9 มีค่าสูงได้ทั้งใน pancreas, breast หรือ colon cancer เป็นต้น ดังนั้น โดยทั่วไปจึงไม่แนะนำให้ใช้ serum tumor marker ที่ไม่จำเพาะเหล่านี้ ในการวินิจฉัยหรือตรวจคัดกรองโรคมะเร็งดังกล่าว แต่แนะนำให้ใช้สำหรับติดตามผลการรักษาหรือการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

ตารางที่ 1 แสดง immunohistochemical tumor marker ที่สำคัญในการวินิจฉัยแยกประเภทของ solid tumor

Tumor type	CK-7	CK-20	CEA	TTF-1	S-100	AFP	PSA	ER	CA19-9	Vimentin	desmin	CG, SYN
Adenocarcinoma												
- Lung	+	-	+	+	±	-	-	±	-	-	-	-
- Breast	+	-	+	-	±	-	±	+	±	-	-	-
- Colorectal	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
- Cholangiocellular	+	±	+	-	-	-	-	±	+	-	-	-
- Hepatocellular	-	-	+	-	-	+	-	±	-	-	-	-
- Prostate	±	-	-	-	±	-	+	-	-	-	-	-
- Gastric	±	+	+	-	±	-	-	-	+	-	-	-
- Pancreas	+	±	+	-	-	-	-	±	+	-	-	-
- Ovarian	±	±	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
- Urothelial	+	+	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
- Endometrium	+	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-
- Renal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	+
Neuroendocrine	±	-	±	-	±	-	-	-	-	±	-	-
Sarcoma	±	±	-	-	±	-	-	-	-	+	±	-
Melanoma	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-

CK = Cytokeratin CEA = carcinoembryonic antigen TTF-1 = thyroid transcription factor-1 CG = chromogranin
 AFP = alpha-fetoprotein PSA = prostate specific antigen ER = estrogen receptor SYN = synaptophysin
 + = ให้ผลบวกใน solid tumor ชนิดนั้นโดยส่วนใหญ่ - = ให้ผลลบใน solid tumor ชนิดนั้นโดยส่วนใหญ่
 ± = อาจให้ผลบวกหรือลบใน solid tumor ชนิดนั้น

ตารางที่ 2 แสดง serum tumor marker ที่สำคัญทางคลินิก

Tumor marker	โรคมะเร็งที่สัมพันธ์กัน	ค่าปกติใน serum	ระยะเวลาครึ่งชีวิต (t½)	ประโยชน์ทางคลินิก
AFP	GCT, HCC pancreas, gastric (rare)	8.5 - 20 µg/L	5 - 6 วัน	วินิจฉัยและติดตาม HCC และ GCT
hCG	GCT, GTD	< 10 IU/L	24 - 36 ชั่วโมง	วินิจฉัยและติดตาม GCT และ GTD
CEA	colorectal, gastric, lung, breast, pancreas, uterine, cervix, bladder, thyroid, liver	< 5 ng/mL	3 - 11 วัน	ติดตาม colorectal cancer
CA125	ovarian, uterine, lymphoma, breast, lung, GI	< 35 U/mL	5 - 10 วัน	ติดตาม ovarian cancer และเป็นปัจจัยในการ พยากรณ์โรค
PSA	prostate salivary gland (rare)	4 ng/mL	1.5 - 3.2 วัน หลังจาก radical prostatectomy	ติดตาม prostate cancer
CA19-9	pancreas, bile duct breast, GI	< 37 U/mL	3 - 14 วัน	ติดตาม pancreatic cancer

AFP = alpha-fetoprotein
GCT = germ cell tumor
HCC = hepatocellular carcinoma
hCG = human chorionic gonadotropin
GTD = gestational trophoblastic disease
CEA = carcinoembryonic antigen
GI = gastrointestinal

Metastatic lymphadenopathy ที่มีลักษณะเฉพาะ

ปัจจุบันสามารถจำแนกผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor ที่มีลักษณะเฉพาะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา ได้แก่ (ตารางที่ 3)

1. ผู้ป่วยที่มี *cervical lymph node metastasis*

lymphatic drainage ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอมาจากอวัยวะหลายตำแหน่ง อวัยวะต้นกำเนิดของมะเร็งในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองระดับ upper และ mid-cervical โดยส่วนใหญ่ ได้แก่ อวัยวะบริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งการสืบค้นเพิ่มเติม ที่สำคัญได้แก่ การตรวจทางนาสิกกราฟิกส์ เพื่อให้การรักษาต่อไปตามวิธีมาตรฐานของโรคมะเร็งต้นกำเนิดที่พบ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีพยากรณ์โรคดี

ในระดับ lower cervical lymph node ซึ่งรวมถึง supraclavicular lymph node นั้น อวัยวะต้นกำเนิดที่เป็นไปได้ ได้แก่ lung, GI tract, urogenital tract, thyroid และ breast ซึ่งต้องการการตรวจค้นเพิ่มเติมสำหรับอวัยวะที่สงสัยและให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

2. ผู้ป่วยที่มี *isolated axillary lymph node metastasis*

ผู้ป่วยหญิงที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้โตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด adenocarcinoma จำเป็นต้องได้รับการตรวจร่างกายบริเวณเต้านมโดยละเอียด เนื่องจากมะเร็งต้นกำเนิดโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ มะเร็งเต้านม และควรได้รับการรักษาเหมือนมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 (stage II) การสืบค้นเพิ่มเติม ได้แก่ mammography และหากพบความผิดปกติที่อาจเป็นต้นกำเนิดของมะเร็งควรจะทำ biopsy บริเวณนั้นเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ 2 ในปัจจุบันได้แก่ การทำการผ่าตัดบริเวณเต้านม โดยผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (modified radical mastectomy) หรือผ่าตัดเฉพาะก้อน (lumpectomy / breast conserving surgery) ร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (axillary lymph node dissection) ตามด้วยรังสีรักษาบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ และสามารถพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy โดยเลือกยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline

3. ผู้ป่วยที่มี *isolated inguinal lymph node metastasis*

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งบริเวณ genitalia หรือ anorectal area มีการแพร่กระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลือง inguinal ได้ ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งมายัง inguinal lymph node ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายทางนรีเวช ได้แก่ บริเวณ vulva , ช่องคลอดและปากมดลูกอย่างละเอียดในผู้หญิง และตรวจบริเวณองคชาติ (penis) ในผู้ชาย

ตารางที่ 3 แสดงกลุ่มต่อมหน้าเหลืองที่พบบ่อยจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor และแนวทางการดูแลรักษา

ตำแหน่งของต่อมหน้าเหลือง	ชนิดเซลล์ที่พบ	อวัยวะต้นกำเนิดที่เป็นไปได้	การสืบค้นเพิ่มเติม *	การดูแลรักษาเมื่อไม่พบต้นกำเนิดของมะเร็ง **	ยาเคมีบำบัดที่แนะนำ
upper หรือ mid- cervical	squamous cell carcinoma	head and neck, cervical esophagus	head and neck examination, endoscopy of upper aerodigestive tract, blind/systematic pharyngeal biopsy, cervical CT	รักษาเหมือนมะเร็ง head and neck โดย RND และ/หรือ radiotherapy	-
lower cervical/ supraclavicular	Adenocarcinoma / undifferentiated carcinoma	lung, GI, urogenital, thyroid, breast	CXR, endoscopy of chest หรือ GI, abdominal ultrasonography หรือ CT, breast/ urogenital examination	พิจารณา ให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มี performance status ดี	taxane/ platinum หรือ platinum/ etoposide-based
axillary	adenocarcinoma	breast	ข้อมูล ER, PR สำหรับชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง, breast examination, mammography	รักษาเหมือนมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 โดย MRM และ radiotherapy	anthracycline- based (เช่น doxorubicin, epirubicin)
inguinal	undifferentiated, squamous, mixed squamous/ adenocarcinoma	perineal, gynecologic, anorectal, urothelial, melanoma	skin/ anorectal/ urogenital examination, cystoscopy, anoscopy, abdominal CT	node dissection และ/หรือ radiotherapy	-
mediastinal หรือ retroperitoneal (แนว midline)	undifferentiated/ poorly differentiated carcinoma	extragonadal germ cell	testicular/ gynecological examination, thoracic/ abdominal CT	รักษาเหมือน extragonadal germ cell tumor	cisplatin/ etoposide-based
ตำแหน่งใดก็ตาม	neuroendocrine tumor	small cell lung cancer, carcinoid, islet cell tumor	สืบค้นต้นกำเนิดตามอวัยวะที่สงสัย	พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มี performance status ดี	platinum/ etoposide-based

* สามารถทำการสืบค้นเพิ่มเติม ที่ละอย่างหรือเพียงบางอย่างก็ได้ และเมื่อยังไม่พบต้นกำเนิดของมะเร็ง จึงทำการสืบค้นด้วยวิธีอื่นดังกล่าวต่อไป โดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจทุกอย่างตามที่ทั้งหมด

** ถ้าพบต้นกำเนิดของมะเร็ง ให้การดูแลรักษาตามประเภทของมะเร็งนั้น แต่ถ้าไม่พบต้นกำเนิดของมะเร็ง แนะนำให้ทำการดูแลรักษาตามนี้

- RND = radical neck dissection
- ER = estrogen receptor
- MRM = modified radical mastectomy
- GI = gastrointestinal
- PR = progesterone receptor

รวมถึงการ PR (per rectal examination) และ anoscopy เพื่อหาความผิดปกติบริเวณ anorectal ถ้าพบมะเร็งต้นกำเนิดดังกล่าว ผู้ป่วยสามารถหายเป็นปกติได้ด้วยวิธีรักษาตามมาตรฐานของแต่ละชนิดมะเร็งนั้น ในผู้ป่วยที่ไม่พบมะเร็งต้นกำเนิด การรักษาที่แนะนำได้แก่ การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออก และ/หรือ รังสีรักษาบริเวณดังกล่าว

4. ผู้ป่วยที่มี *mediastinal หรือ retroperitoneal lymph node metastasis*

ต่อมน้ำเหลืองภายใน (visceral lymph node) ที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor ได้บ่อยตำแหน่งหนึ่ง ได้แก่ บริเวณ mediastinum และ retroperitoneum ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ เป็นผู้ป่วยชายอายุน้อย (< 50 ปี) ที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองภายในแนวกลางลำตัว (midline) บริเวณดังกล่าวโต และพบผลทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองเป็น undifferentiated หรือ poorly differentiated carcinoma หากผู้ป่วยมี serum tumor marker ได้แก่ AFP และ/หรือ hCG ซึ่งบ่งบอกถึงต้นกำเนิดจาก germ cell ขึ้นสูงบ่งว่าผู้ป่วยมี " extragonadal germ-cell syndrome " การสืบค้นที่สำคัญคือการหาหลักฐานของอวัยวะต้นกำเนิดได้แก่บริเวณอัณฑะในเพศชาย และรังไข่ในเพศหญิง เนื่องจาก germ cell tumor ตอบสนองดีทั้งต่อเคมีบำบัด (cisplatin/ etoposide-based) และรังสีรักษา ผู้ป่วยจึงควรได้รับการรักษาในขั้นต้นด้วยวิธีดังกล่าว

5. ผู้ป่วยที่มี *lymph node metastasis จาก neuroendocrine tumor*

ตัวอย่างของ neuroendocrine tumor ได้แก่ small cell lung cancer , carcinoid , islet cell tumor เป็นต้น ซึ่งมะเร็งกลุ่มนี้ สามารถตรวจพบ neuroendocrine tumor marker เช่น chromogranin หรือ synaptophysin ได้จากการย้อมชิ้นเนื้อทาง immunohistochemistry เนื่องจากมะเร็งกลุ่มนี้ มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด platinum / etoposide-based ดี จึงสามารถพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวในผู้ป่วยที่มี performance status ดี

มะเร็งแพร่กระจายที่ไม่ทราบต้นกำเนิด (unknown primary cancer)

ในทางปฏิบัติยังมีผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor จำนวนหนึ่งที่ไม่พบมะเร็งต้นกำเนิด แม้ว่าจะได้ทำการถามประวัติ ตรวจร่างกาย สืบค้นเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาและทางรังสีวิทยาดังกล่าวข้างต้นแล้ว ซึ่งสามารถจัดผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าวนี้ไว้ในกลุ่มมะเร็งแพร่กระจายที่ไม่ทราบต้นกำเนิด หรือ unknown primary cancer (UPC) หรือ cancer of unknown primary (CUP) สมมุติฐานของการเกิด UPC ที่อ้างอิงกันในปัจจุบันได้แก่ อาจเป็นเพราะ มะเร็งต้นกำเนิดยังมีขนาดเล็กหรือจำนวนเซลล์มะเร็งน้อย ทำให้ยังไม่สามารถตรวจพบทางคลินิกได้ หรือ อาจเป็นเพราะการที่เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดตายไป หลังจากได้มีการแพร่กระจาย ไปยังตำแหน่งอื่นของร่างกายแล้ว

ผู้ป่วยมะเร็ง UPC ที่แพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง สามารถพิจารณาจัดกลุ่มตามลักษณะทางคลินิก และข้อมูลทางพยาธิวิทยาได้ทั้งตามชนิดเซลล์มะเร็ง และตามตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่พบ โดยกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี ได้แก่

1. squamous cell carcinoma ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณ upper หรือ mid-cervical
2. isolated axillary lymph node adenocarcinoma ในผู้หญิง
3. squamous cell carcinoma ของ inguinal lymph node
4. mediastinal หรือ retroperitoneal lymph node metastasis จาก undifferentiated /poorly differentiated carcinoma
5. neuroendocrine tumor

โดยการดูแลรักษาที่เหมาะสมของแต่ละกลุ่มมีรายละเอียด ดังแสดงในตารางที่ 3

บทสรุป

ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากการแพร่กระจายของมะเร็งชนิด solid tumor พบได้บ่อย โดยผู้ป่วยบางกลุ่มสามารถมีการพยากรณ์โรคที่ดี ถ้าได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ควรทราบแนวทางในการเลือกวิธีสืบค้นเพิ่มเติมในเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ และสามารถส่งผู้ป่วยเพื่อรับการรักษายังแพทย์เฉพาะทางต่อไป

Reference

1. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clinical chemistry* 1999; 45:10:1695 -707.
2. Sturgeon C. Practice Guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clinical chemistry* 2002; 48 (8): 1151-9.
3. Timar J, Csuka O, Orosz Z, et al. Molecular pathology of tumor metastasis. *Pathological oncology research* 2002 ; 8 (3): 204-19.
4. Greco FA, Hainsworth JD. Tumors of unknown origin. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1992; 42 (2): 96-115.

5. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 1990-2005.
6. Hillen HFP. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690-693.
7. Demir H, Berk F, Raderer M, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 164-73.
8. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 325-33.
9. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies or unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100: 1776-85.
10. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 3): iii11-8.
11. Casciato DA (eds). *Manual of clinical oncology*, fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
12. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al (eds). *Cancer management: a multidisciplinary approach*, eighth Edition. New York, 2004.