



Linee guida

Tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO)

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



Coordinatore	Carmelo Bengala		UOC Oncologia Medica, Ospedale Misericordia, Azienda USL Toscana Sud Est, Grosseto
Segretario	Elisa Giommoni		S.C. Oncologia Medica 1 AOU Careggi - Firenze
Estensori	Paolo Carlini		UOC Oncologia Medica 1 Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma
	Stefano Cordio		Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Garibaldi - Catania
	Lorenzo Antonuzzo		S.C. Oncologia Medica 1 AOU Careggi - Firenze
	Vittorio Miele		Diagnostica per immagini, AOU Careggi Firenze
	Massimo Falchini		Diagnostica per immagini, Azienda USL Toscana Centro, Firenze
	Fiamma Buttitta		Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche. Università degli studi di Chieti
	Paolo Graziano		Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)
	Daniela Alterio		Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Revisori	Carmine Pinto	AIOM	Oncologia Medica – IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia S.C
	Elvio Russi	AIRO	Radioterapia – Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo
	Paolo Delrio	SICO	S.C. Chirurgia Oncologia Addominale – Istituto Nazionale dei Tumori - Fondazione G. Pascale - Napo
	Alberto Pisacane	SIAPEC	U.O.A. di Anatomia Patologica - Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro - Candiolo(Torino).
	Francesco Di Costanzo	AIOM	

Indice

1. Figure.....	6
2. Introduzione.....	9
3. Work-Up Diagnostico	10
4. Indicazioni generali per sede.....	14
5. Terapia.....	18

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE.

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

1. Figure

Figura 1: Flow chart di orientamento diagnostico

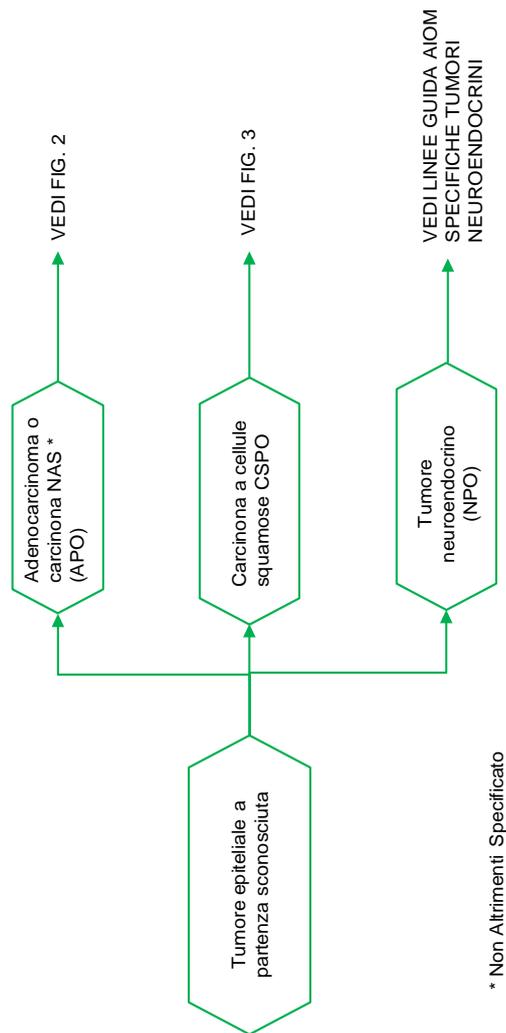


Figura 2: Adenocarcinoma a sede primitiva sconosciuta

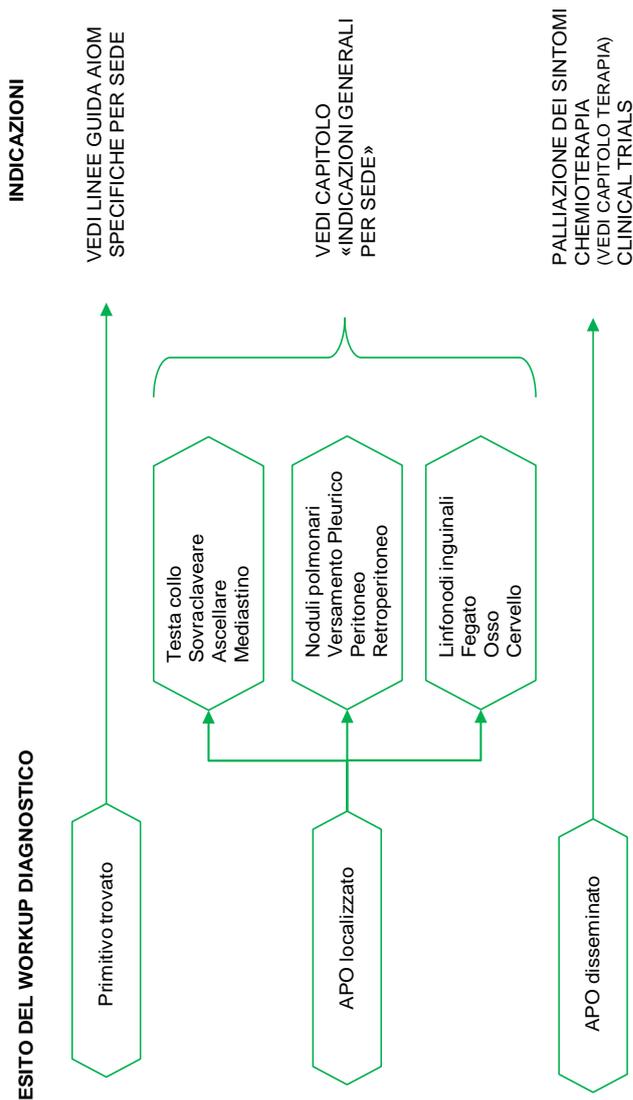
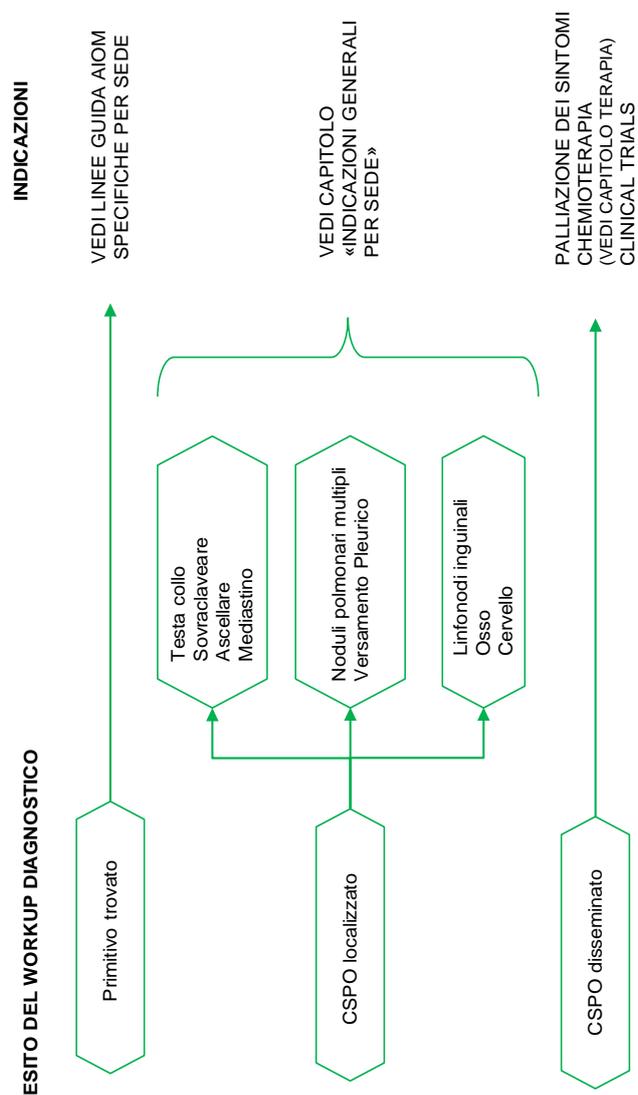


Figura 3: Carcinoma squamoso



2. Introduzione

I tumori a partenza sconosciuta o tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO) sono definiti come neoplasie maligne istologicamente documentate di tipo epiteliale che si manifestano nella maggior parte dei casi con metastasi a distanza e per le quali non è possibile individuare la sede di origine anatomica primaria.

Rappresentano circa il 3-5% delle neoplasie dell'adulto e si collocano al settimo-ottavo posto come incidenza tra i tumori maligni epiteliali.

L'età media al momento della diagnosi è di circa 60 anni con una prevalenza nel sesso maschile. A livello mondiale l'incidenza cumulativa (*age-standardized*) per 100.000 individui per anno varia tra i 4 ed i 19 casi.

Dal punto di vista epidemiologico uno studio Svedese (Swedish Family-Cancer database) ha rilevato un incremento dell'incidenza di questo tipo di patologia negli anni 1995–2000, seguito da un progressivo decremento di circa il 25% negli anni successivi. Questo dato è stato successivamente confermato dall'analisi del SEER (1973-2008). Questi dati potrebbero sostenere che il miglioramento diagnostico avvenuto negli anni 2000 ha permesso di ridurre l'incidenza di neoplasie occulte.

Dallo stesso registro svedese emerge che i TEPO potrebbero avere una base genetica in quanto il 2,8 % dei tumori occulti ha una possibile familiarità.

Pur esistendo limitati dati circa i fattori di rischio, si rileva una forte associazione con gli stili di vita rappresentati principalmente dal fumo di sigaretta ed in minor misura dal consumo alcool e dal sovrappeso. Studi autoptici sono stati in grado di identificare il tumore primario in una percentuale variabile dal 50 al 75% dei casi di TEPO ed hanno mostrato che il polmone, fegato, pancreas ed il tratto gastrointestinale (esofago, colon e retto) sono le sedi principali di localizzazione della neoplasia primitiva.

Circa l'80% di tutti i pazienti con diagnosi di TEPO hanno una prognosi severa con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi e nel 50% dei casi la malattia è diffusamente metastatica.

I TEPO sono prevalentemente suddivisi in forme a prognosi favorevole oppure in forme cosiddette poor-risk. Inoltre, i pazienti possono essere classificati secondo la scala CART (Classification and Regression TreeAnalyses) proposta da Petrakis in 3 categorie : low, intermediate, and high risk. Infatti, i pazienti con fattori prognostici favorevoli hanno un range di sopravvivenza più prolungato (12-36 mesi).

Da una analisi su oltre 18.000 pazienti con TEPO è stata rilevata una buona prognosi nei pazienti con metastasi solo linfonodali, rispetto a quelli con malattia extra-nodale (mediana di sopravvivenza 8 mesi vs 3 mesi).

Sono considerati fattori prognostici negativi: il sesso maschile, il performance status ECOG superiore a 1, l'età > 65 anni, la presenza di comorbidità, bassi valori di albumina ed elevati livelli di LDH e fosfatasi alcalina, localizzazioni plurime di malattia, presenza di ascite, metastasi peritoneali e cerebrali; Sono invece

considerati fattori di prognosi positivi il carcinoma papillare della cavità peritoneale e le metastasi ascellari da adenocarcinoma nella donna, le metastasi linfonodali inguinali da carcinoma ad istotipo squamoso (SCC), i tumori neuroendocrini scarsamente differenziati, le metastasi osteoblastiche associate ad elevati valori del PSA le singole neoformazioni potenzialmente resecabili.

Il clinico sulla base dell'esame istologico e della localizzazione anatomica metastatica deve orientarsi circa gli esami utili per la ricerca della sede primitiva di origine.

La strategia iniziale, dopo aver accertato la diagnosi istopatologica avvalendosi anche di markers immunoistochimici e biomolecolari, deve comprendere esami strumentali utili ad una prima valutazione della diffusione di malattia, seguendo poi un possibile filo logico per i successivi esami di approfondimento per individuare la possibile sede primitiva di malattia

Bibliografia

1. Urban D, Rao A, Bressel M, et al. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer* 2013;109:1318-1324
2. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(14):2026-36.
3. Chen KW, Liu CJ, Lu HJ, et al. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavorable carcinoma of unknown primary site: a 10-year cohort study. *BMC Res Notes* 2012;5:70.
4. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol* 2011
5. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J Clin Oncol* 2011;29:435-440.

3. Work-Up Diagnostico

3.1 Anatomia Patologica

In base alle caratteristiche morfologiche, i TEPO possono essere classificati nei seguenti istotipi (1)

1. adenocarcinoma.
2. carcinoma a cellule squamose (CSPO).
3. carcinoma scarsamente differenziato/indifferenziato non altrimenti specificato (NAS)
4. tumore neuroendocrino a partenza sconosciuta.

Gli adenocarcinomi rappresentano l'istotipo più frequente (50-60%), seguono carcinomi scarsamente differenziati od indifferenziati (30-40%), mentre i CSPO ed i tumori neuroendocrini costituiscono rispettivamente il 5% circa dei restanti istotipi (2,3).

Tra i tumori neuroendocrini, si possono osservare sia forme scarsamente differenziate (carcinoma a piccole od a grandi cellule), sia neoplasie neuroendocrine maggiormente differenziate assimilabili al carcinoide od al tumore neuroendocrino ben differenziato.

La diagnostica dei TEPO volta ad identificare la sede di origine, richiede un approccio multidisciplinare.

3.2 Immunoistochimica

Nella valutazione di un TEPO, il quadro clinico-radiologico disponibile ed istopatologico, possono essere integrati a tecniche immunoistochimiche nel tentativo di ottenere informazioni aggiuntive utili all'individuazione della sede primitiva od al restringimento del ventaglio di possibilità dell'origine della neoplasia (Tab. 1).

Seppur l'immunoistochimica appartenga al gruppo delle metodiche *low cost* ancillari, è auspicabile che questi test vengano eseguiti nell'ambito di una collaborazione tra clinico e patologo. non solo un impiego giudizioso dei test di caratterizzazione immunofenotipica, ma anche e soprattutto una profonda conoscenza della metodologia e dei singoli marcatori anticorpali, compresi i loro limiti ed il rispettivo livello di confidenza ed una loro conseguente valutazione da parte del patologo.

Il primo obiettivo che la caratterizzazione immunofenotipica di un TEPO deve prefiggersi è quello di dimostrare la natura epiteliale della neoplasia escludendo ipotesi alternative quali sarcoma, linfoma, melanoma o tumore a cellule germinali adottando un pannello di anticorpi come ad esempio le pancitocheratine, vimentina, CD45 e proteina S-100.

A supporto di una differenziazione epiteliale, seppur non esclusiva, come ad esempio nel mesotelioma ed in alcuni sarcomi, è generalmente utile ricercare l'espressione di antigeni epiteliali come le citocheratine AE1-3 e CAM 5.2 (4,5).

All'interno della famiglia delle citocheratine, le differenti combinazioni di espressione della CK7 e CK20 sono usualmente utilizzate per individuare le possibili origini dei TEPO (Tabella 1).

Tabella 1

CK7+/CK20+	CK7+/CK20-	CK7-/CK20+	CK7-/CK20-
Carcinoma uroteliale	Carcinoma mammella	Adenocarcinoma mucinoso polmonare	Carcinoma a cellule renali
Adenocarcinoma bilio-pancreatico	Adenocarcinoma endometrioido	Adenocarcinoma colo-rettale	Carcinoma epatocellulare
Adenocarcinoma mucinoso ovarico	Adenocarcinoma endocervicale	Adenocarcinoma del piccolo intestino	Carcinoma corticale surrenalica
Adenocarcinoma gastrico	Adenocarcinoma sieroso ovarico	Adenocarcinoma dell'appendice cecale	Adenocarcinoma acinare prostatico
Adenocarcinoma del piccolo intestino	Adenocarcinoma polmonare	Adenocarcinoma gastrico	Adenocarcinoma gastrico

Adenocarcinoma mucinoso polmonare	Adenocarcinoma bilio-pancreatico	Adenocarcinoma della vescica	
	Tumore delle ghiandole salivari	Carcinoma a cellule renali, papillare di tipo II	
	Carcinoma tiroideo		
	Carcinoma dell'ano		
	Carcinoma epatocellulare (tipo fibrolamellare)		
	Adenocarcinoma gastrico		
	Carcinoma uroteliale		

Adattato da [Kandukuri SR, Lin F, Gui L](#) et al. *Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach*, Arch Pathol Lab Med. 2017 Aug;141(8):1014-1032

Unitamente al profilo individuato dalla combinazione di espressione di CK7 e CK20, ulteriori informazioni aggiuntive possono emergere dall'utilizzo di marcatori organo od istotipo tumorale specifici (Tabella 2).

Tabella 2

Probabile sede origine tumore	Marcatori immunoistochimici
Adenocarcinoma del polmone	TTF-1, Napsina A
Carcinoma della mammella	GCDFP-15, ER, GATA3
Carcinoma uroteliale	CK5/6, p63, CK20, GATA3
Carcinoma squamoso	P40, CK5/6, p63
Carcinoma a cellule renali chiare	RCC, PAX-8
Carcinoma a cellule renali con traslocazione	TFE3
Neoplasia della corteccia surrenalica	α -inibina, calretinina, MART-1
Adenocarcinoma tratto gastro-intestinale	CdX2
Tumore solido pseudopapillare pancreatico	β -catenina nucleare, CD10, vimentina, assenza di cromogranina

Adenocarcinoma prostatico	PSA, ERG, PSAP
Carcinoma sieroso ovarico	WT1,ER, PAX-8
Adenocarcinoma endometrioido	PAX-8/PAX-2, vimentina, ER
Adenocarcinoma endocervicale	PAX-8, p16
Carcinoma tiroideo (follicolare)	PAX-8, tireoglobulina, TTF-1
Carcinoma midollare tiroideo	Calcitonina, cromogranina, CEA, TTF-1
Carcinoma timico	P63, PAX-8, CD5

Adattato da [Kandukuri SR, Lin F, Gui L](#) et al. *Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach*, Arch Pathol Lab Med. 2017 Aug;141(8):1014-1032

3.3 Profilo Molecolare

Con il progressivo incremento delle conoscenze sulla genetica dei tumori assistiamo oggi ad una vera rivoluzione nella diagnostica molecolare e di conseguenza nella ricerca di nuovi farmaci (6). Negli ultimi anni il progredire della tecnologia in ambito molecolare ha consentito l'immissione sul mercato di nuove piattaforme basate su strategie chimiche sempre più sofisticate che consentono procedure di sequenziamento genico oggi comunemente indicate come sequenziamento di nuova generazione (NGS). Il sequenziamento NGS consente analisi multigeniche con uno spettro di ampiezza differente, a seconda del numero di geni e del numero di varianti che il pannello prescelto consente di valutare. Nel caso di forme tumorali a primitività ignota, potrebbero rivelarsi utili pannelli molto ampi in grado di coprire alterazioni molecolari a carico di un alto numero di geni.

Nonostante questi progressi al momento qualsiasi determinazione biomolecolare non trova un supporto scientifico tale da poter essere indicata come base per il trattamento dei TEPO se non in studi clinici controllati. Le indagini molecolari possono essere di aiuto anche nel caso di patologie neoplastiche non epiteliali. Fra i vari esempi che possono essere riportati, la possibilità di discriminare fra melanoma e sarcoma a cellule chiare merita una particolare attenzione. Infatti, una diagnosi differenziale, in questo caso, è impossibile attraverso indagini immunoistochimiche, essendo l'immunoreattività delle due forme neoplastiche simile per i test morfomolecolari utilizzati nella pratica clinica, secondo le più recenti linee guida WHO. Al contrario, le analisi geniche mediante NGS, nel caso in cui mettano in evidenza la presenza di una traslocazione t(12;22), responsabile della fusione EWSR1-ATF1, orientano per una natura sarcomatosa essendo la traslocazione presente 70-90% dei sarcomi a cellule chiare (7).

Sulla base di quanto sopra detto emerge che per la migliore scelta terapeutica risulta critica la adeguata disponibilità di tessuto tumorale. La caratterizzazione tumorale, così importante per le decisioni terapeutiche,

richiede esami morfologici standard, test immunoistochimici, fluorescenza (FISH) e test molecolari che siano utili a definire l'origine primaria del tumore.

Bibliografia

1. Fritz A, Percy C, Jack A, et al., editors. ICD-O. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2000:
2. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2011. p. 2033–2051.
3. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am* 1996; 80: 153–171.
4. Schlegel R, Banks-Schlegel S, McLeod JA, et al. Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms: a preliminary survey. *Am J Pathol.* 1980;101:41–49.,
5. Miettinen M, Lehto VP, Badley RA, et al. Expression of intermediate filaments in soft-tissue sarcomas. *Int J Cancer.* 1982;30:541–546
6. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):40-9.
7. Jo VY1, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology.* 2014;46(2):95-104.

4. Indicazioni generali per sede

Il 10-15% dei TEPO appartengono al gruppo a cosiddetta prognosi favorevole e possono essere trattati in maniera simile ai pazienti che hanno una diagnosi certa per la sede della neoplasia primitiva. (1)

In questi scenari clinici rientrano le seguenti diagnosi:

- *Donne che presentano un quadro di metastasi da adenocarcinoma a livello ascellare*
- *Metastasi linfonodali mediastiniche da adenocarcinoma*
- *Adenocarcinoma a possibile origine germinale*
- *Carcinosi peritoneale da adenocarcinoma*
- *Metastasi ossee in pazienti maschi*
- *Metastasi viscerali da adenocarcinoma con immunofenotipo di tipo intestinale CSPO con localizzazioni metastatiche linfonodali cervicale*
- *CSPO con metastasi a sede linfonodale inguinale*
- *Tumori occulti di origine neuroendocrina (NPO)*

Questi sottogruppi di TEPO, se correttamente trattati, possono avere un buon controllo della malattia duratura in circa il 30-60% dei casi e sono descritti anche casi di lungo-sopravvivenza;(2)

Donne con metastasi da adenocarcinoma a sede linfonodale ascellare

Una diagnosi di carcinoma con linfonodi ascellari positivi in una donna è suggestiva in prima ipotesi di tumore ad origine mammaria. (3)

Si tratta di adenopatie molto spesso N2 N3 e nella maggior parte dei casi si tratta di carcinoma di tipo duttale; è importante in questi casi l'esecuzione della determinazione dei recettori ormonali (ER/PgR), che se positivi possono orientare in modo certo per l'origine mammaria del tumore. In questi casi è indicata esecuzione della mammografia. (4) La risonanza magnetica (RM) della mammella dovrebbe essere eseguita in caso di mammografia non diagnostica in quanto permette di identificare la sede primitiva del tumore dal 50% al 70% delle pazienti con adenopatie ascellari patologiche ed è indipendente dalla densità mammaria (5,6).

Metastasi linfonodali mediastiniche da adenocarcinoma

Interessamento di linfonodi mediastinici da adenocarcinoma in uomini di età tra i 20 ed i 35 anni può suggerire una neoplasia germinale extragonadica; questa ipotesi diagnostica può essere considerata altresì in presenza di una concomitante massa retroperitoneale; si tratta in genere di carcinomi scarsamente differenziati oppure indifferenziati. La diagnostica è supportata da livelli elevati di beta-HCG e/o alfafetoproteina a cui deve seguire una ecografia testicolare; in casi con markers negativi è sempre indicata una revisione istopatologica per la possibile diagnosi differenziale con l'origine polmonare della neoplasia. (4,15).

Nelle donne con interessamento mediastinico ed in assenza di evidenza di tumore mammario primitivo, la diagnosi differenziale iniziale deve essere volta a discriminare tra un tumore di origine polmonare o mammaria (7).

Carcinosi peritoneale da adenocarcinoma

Quando la diagnostica denota la presenza di carcinosi peritoneale con istotipo papillare eventualmente associato a localizzazioni linfonodali in sede retroperitoneale è possibile porre il sospetto di una origine ovarica della neoplasia. Si tratta generalmente di donne con età superiore ai 60 anni con ascite e masse addominali sintomatiche (1,2,3,4). Il dosaggio del CA 125 è sempre raccomandato in questi casi unitamente alla valutazione ginecologica con ecografia endovaginale (10); nei casi dubbi e' possibile integrare il work up strumentale con l'esecuzione di RM dello scavo pelvico che ha elevata sensibilità e specificità (prossima al 90%) per lo studio degli annessi (9).

Metastasi ossee in pazienti maschi

In pazienti di sesso maschile con work-up positivo per metastasi ossee, prevalentemente osteoblastiche da carcinoma con espressione sierica oppure immunoistochimica tissutale del PSA, deve essere presa in

considerazione la possibile origine prostatica della malattia; la diagnostica potrebbe comprendere la stadiazione completa secondo LG prostata

Metastasi viscerali da adenocarcinoma con profilo immunoistochimico di tipo intestinale

Sono stati descritti recentemente casi di pazienti con diagnosi di adenocarcinoma prevalentemente di sesso femminile ed età mediana superiore ai 60 anni in cui la determinazione immunoistochimica rilevava una positività per CK20, CK7- e CDX2+. Si tratta di scenari clinici avanzati con malattia coinvolgente spesso diverse sedi addominali ed interessamento del peritoneo con ascite in oltre il 50% dei pazienti. L'origine della neoplasia è verosimilmente dal tratto gastroenterico (2, 16)

CSPO con localizzazioni metastatiche linfonodali cervicale

I CSPO con sede di metastasi nel distretto cervicale coinvolgono generalmente i pazienti uomini con età mediana intorno ai 60 anni, spesso fumatori e con storia di potus. La presentazione clinica è in genere con adenopatie voluminose monolaterali a livello cervicale non associate a sintomatologia dolorosa con estensione frequente al II livello (giugulo-digastrico o superiore). Deve essere eseguita sempre una TC distrettuale della regione del testa-collo che però ha una sensibilità modesta (22%) per cui è spesso mandatoria l'integrazione con RM testa-collo e la PET-TC con buon incremento della sensibilità al 60% e possibilità di rilevazione della neoplasia primaria nel 25% dei pazienti nonché di eventuali altri siti metastatici (3-4,22). Un test HPV o EBV positivo suggerisce fortemente la presenza di tumore primario alla tonsilla o base linguale (10,11).

CSPO con metastasi a sede linfonodale inguinale

Nel caso di pazienti con metastasi di carcinoma squamocellulare a sede inguinale è necessario eseguire TC dell'addome completo, valutazione dei genitali esterni, ed ano-rettoscopia nel sospetto di neoplasia del tratto genitourinario esterno o a partenza dal canale anale.

Tumori occulti di origine neuroendocrina (NPO)

Sono rappresentati in oltre il 90% da carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati con una quota minimale di istotipi bene o moderatamente differenziati; sono in genere uomini (65%) con età mediana superiore ai 65 anni. I siti metastatici di più frequente riscontro sono a i linfonodi mediastinici oppure retroperitoneali seguiti dal fegato e scheletro. In caso di riscontro di localizzazioni esclusive a livello linfonodale deve essere preso in considerazione il tumore a cellule di Merkel a presentazione esclusivamente

nodale. Nel caso di NPO deve essere valutata la sintomatologia correlata per la possibile esistenza di sindrome da secrezione ormonale anche se poco frequente nelle forme scarsamente differenziate.

Il work-up deve comprendere nel caso di forme scarsamente differenziate la FDG-PET e limaging encefalico mentre la scintigrafia con somatostatina oppure la Gallio-PET possono essere utili nelle forme differenziate, specie se sindromiche. Nel caso in cui il work-up iniziale evidenzia esclusive adenopatie in sede addominale è necessario uno studio dell'intestino tenue con entero-RM oppure entero-TC nel sospetto di una sede primitiva occulta nell'intestino tenue (17,18).

Bibliografia

1. Nicholas Pavlidis , Hussein Khaled et al: A mini review on cancer of unknown primary site:A clinical puzzle for the oncologists *Journal of Advanced Research* (2015) 6, 375–382
2. K. Fizazi, F. A. Greco, N. Pavlidis et al: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v133–v138, 2015
3. Massard, C. et al. Carcinomas of an unknown primary origin. diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, November 2011
4. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100:1776-1785.
5. Bleicher RJ1, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Nov;21(12):1521-8
6. Buchanan CL1, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van ZeeKJ.Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005 Dec;12(12):1045-53.
7. Olson JA Jr1, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000 Jul;7(6):411-5.
8. Vaes E. et al. Differential diagnosis of adnexal masses: sequential use of the risk of malignancy index and HistoScanning, a novel computer-aided diagnostic tool. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Volume 39, Issue 1, January 2012, Pages 91–98.
9. Obeidat B.R. et al. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Volume 85, Issue 3, June 2004, Pages 255–258
10. Begum S, Gillison ML, Nicol TL, WestraWH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1186-91.
11. Fakhry C, GillisonML.Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 10;24(17):2606-11.
12. Kevin Martell , Joanna Mackenzie, Warren Kerney et al: Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study Martell et al. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (2017) 46:39
13. F. Losa, G.Soler Casado A et al: SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017) *Clin Transl Oncol* (2018) 20:89–96
14. [Umbehr](#) M. H. et al. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. July 2013Volume 64, Issue 1, Pages 106–117.

15. Taylor M.B. et al. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), 661-671.
16. Tomuleasa C. et al. How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. *Gastrointestin Liver Dis*, March 2017 Vol. 26 No 1: 69-79
17. Minordi L.M. et al. Multidetector CT in small-bowel neoplasms, *La Radiologia Medica*, Edizioni Minerva Medica, Torino, 2007, 112: 1013-1025.
18. Golder S.K. et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. [International Journal of Colorectal Disease](#). March 2006, Volume 21, [Issue 2](#), pp 97–104.
19. Carcinomi neuroendocrini: Linee Guida AIOM 2017
20. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-232.
21. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N et al: Neuroendocrine carcinoma of unknown primary a systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2011;37:358–65.
22. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK et al.: 18-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: a literature review. *Oncologist* 2011, 16:445-51

5. Terapia

In tutti i pazienti in cui gli esami strumentali non permettano di confermare la diagnosi di TEPO in quanto il tumore primario viene individuato, il trattamento sarà eseguito sulla base delle Linee Guida AIOM relative alla sede primitiva del tumore.

Nei pazienti con diagnosi confermata di TEPO, le scelte terapeutiche potranno comprendere chirurgia, chemioterapia (CT) e radioterapia, da sole o in combinazione.

Chemioterapia

Il trattamento sistemico con CT verrà preso in considerazione principalmente nei pazienti con malattia diffusa sintomatici (PS=1-2) o asintomatici (PS=0) ed in cui i trattamenti locoregionali possono non avere alcun impatto. La scelta del regime CT sarà basata principalmente sul tipo istologico della neoplasia (vedi TAB 1a; 1b; 2a;2b).

Dal 1980 sono in uso schemi di trattamento polichemioterapico comprendenti cisplatino o carboplatino in associazione a 5-fluorouracile. Con questi trattamenti sono state riportate percentuali di risposte obiettive (RR) comprese tra il 20% ed il 35% ed una sopravvivenza mediana (OS) tra i 5 ed i 10 mesi. Gli adenocarcinomi scarsamente differenziati o indifferenziato mostrano una maggiore responsività al trattamento rispetto alle varianti bene o moderatamente differenziate (1-7).

Recentemente studi di fase II hanno dimostrato come l'impiego dei taxani ottenga buoni risultati nel trattamento dei TEPO.

Nel 2012 una revisione sistematica della letteratura in soggetti con fattori prognostici sfavorevoli ha evidenziato che non esiste uno specifico regime che possa essere raccomandato come terapia standard (8) **(livello di evidenza 1+)**.

In una recente meta-analisi di 32 studi sono stati evidenziati significativi benefici in sopravvivenza per i regimi a base di taxani, con un prolungamento della OS mediana di 1,52 mesi (P=0.03) e un più alto tasso di OS a 1 anno del 6,25% (P=0.05), ma tale vantaggio non perdura a 2 anni (9) **(livello di evidenza 1+)**.

Recentemente uno studio randomizzato di fase II su 130 pazienti con TEPO ha esplorato la possibilità di trattare i pazienti con regime chemioterapico con Carboplatino + Paclitaxel o un trattamento sede-specifico sulla base dello studio dei profili di espressione genica. L'end-point primario dello studio era la percentuale di sopravvivenza ad 1 anno. Il trattamento sede-specifico non ha dimostrato produrre vantaggi in sopravvivenza rispetto al trattamento chemioterapico empirico (OS ad 1 anno 44 % vs 54.9 % p:0.26). (10)

Quesito:

Nei pazienti con malattia metastatica candidati a ricevere chemioterapia, un trattamento con regimi contenenti taxani può essere considerato in prima intenzione

Descrizione delle evidenze:

Lo studio pubblicato da:

J Lee S Hahn, D-W Kim et al

Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis

British Journal of Cancer (2013) 108, 39–48

condotto in termini di:

revisione sistematica e metaanalisi

con disegno:

I risultati della sopravvivenza sono analizzati per ogni specifica categoria di regimi terapeutici usando il modello random-effect model ed il modello di meta-regressione ed aggiustamento dei fattori prognostici noti per ridurre le differenze tra i trials

su un campione di:

32 studi

con criteri di selezione:

- Studi rilevanti attraverso la strategia di ricerca
- Studi pubblicato per esteso
- Valutazione della qualità degli studi inseriti

avente come obiettivo la valutazione di:

platino vs no-platino

taxano vs no-taxano

platino e taxano vs platino and no-taxano vs no-platino e taxano vs no-platino e no-taxano

da condurre sugli outcome:

Overall Survival
percentuali di OS a 1 e 2 anni

Ha evidenziato:

migliore sopravvivenza di combinazioni contenenti platino e taxano;
dopo aggiustamento per i fattori prognostici noti la differenza tra combinazioni contenenti platino e non contenenti platino rimane non significativa

Le combinazioni terapeutiche contenenti Taxani sono comunque associate a prolungamento della OS di 1.52 mesi (p.0.03)

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- Eterogeneità delle popolazioni inserite nei trials
- Elevati bias di selezione
- Molti trials presi in esame hanno un sample size molto limitato
- Lungo intervallo di tempo durante il quale gli studi si sono sviluppati
- Debolezza della metodologia *cross trials comparison*

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con malattia metastatica candidati a ricevere chemioterapia, un trattamento con regimi contenenti taxani può essere considerato in prima intenzione	Positiva debole

Adenocarcinoma (APO)

L'APO rappresenta l'80% di tutti i TEPO.

I pazienti con localizzazioni di adenocarcinoma a livello dei linfonodi sopraclaveari o del distretto cervico-facciale dovrebbero essere trattati come TEPO della testa e del collo, mentre le localizzazioni linfonodali mediastiniche come tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC).

Le pazienti con localizzazioni peritoneali o ascite dovrebbero essere trattate come una possibile primitività ovarica, mentre negli uomini si potrà utilizzare una combinazione che tenga conto della probabile origine gastroenterica. In uno studio retrospettivo su 1051 pazienti con carcinosi peritoneale con TEPO il trattamento chemioterapico ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza mediana 8,2 mesi vs. 1,2 mesi per i pazienti non trattati con chemioterapia. La sopravvivenza mediana per pazienti era di

La presentazione nelle donne di adenocarcinoma localizzato a livello dei linfonodi ascellari o con markers mammari positivi depone per una probabile origine mammaria e le pazienti dovrebbero essere trattate in tal senso.

Il riscontro di adenocarcinoma localizzato a livello del mediastino può derivare con maggiore probabilità o da un tumore di origine germinale o da un tumore polmonare non a piccole cellule.

In questi casi il trattamento raccomandato dipende dall'età del paziente al momento della diagnosi. Pazienti che hanno meno di 40 anni dovrebbero essere trattati come tumori testicolari o ovarici. I pazienti con età compresa tra 40 e 50 anni possono essere trattati come NSCLC o in alternativa come tumori testicolari o ovarici. I pazienti con età superiore ai 50 anni dovrebbero essere trattati come NSCLC.

Gli studi condotti e pubblicati fino ad oggi nei pazienti con APO sono relativi a casistiche di piccole dimensioni di fase 2 mentre non ci sono studi di fase III randomizzati che abbiano confrontato regimi chemioterapici diversi o diverse strategie terapeutiche. Negli anni novanta sono stati condotti due studi che riportavano un tasso di risposte parziali del 53% e del 63% (11, 12).

Più recentemente regimi contenenti gemcitabina e taxani si sono dimostrati attivi in alcuni studi di fase II (13-16).

In uno studio Cooperativo Ellenico sono stati trattati 77 pazienti con la combinazione di carboplatino e paclitaxel ottenendo un RR del 38.7% ed una OS mediana di 13 mesi (17) **(Livello di evidenza 3)**.

Con l'aggiunta dell'etoposide la percentuale di RR è simile (48%) come riportato dal gruppo Minnie Pearl Cancer Center (MPCC) in 71 pazienti; in questi pazienti si evidenziava una OS mediana di 11 mesi ed una percentuale di sopravvivenza a 12 mesi del 48%.(18) **(Livello di evidenza 3)**.

Lo stesso gruppo ha riportato con l'utilizzo di varie schedule contenenti platino e taxani una OS mediana di 10 mesi con una percentuale intorno al 20% di sopravvissuti a 2 e 3 anni (19).

Il docetaxel rappresenta una alternativa al paclitaxel in associazione al cisplatino. Tale combinazione è stata oggetto di uno studio di fase II del MPCC, che in 26 pazienti ha registrato un RR del 26% ed una OS mediana di 8 mesi, con 42% di sopravvissuti ad 1 anno, con una elevata tossicità.

Una successiva esperienza MPCC ha riportato risultati sovrapponibili con il carboplatino ed il docetaxel: è stata ottenuta una RR 22% e OS mediana di 8 mesi, con migliore profilo di tossicità gastrointestinale e midollare (20). Questo risultato è confermato anche nello studio di fase II del Gruppo Cooperativo Ellenico che ha riportato con questa schedula una OS mediana di 16.2 mesi in pazienti con buon PS e basso carico di malattia (21) **(Livello di evidenza 3)**.

L'utilizzo di gemcitabina ed irinotecan in associazione al cisplatino è stato oggetto di un trial di fase II multicentrico francese (GEFCAPI 01); 80 pazienti sono stati randomizzati a ricevere cisplatino in associazione a gemcitabina (CG) oppure irinotecan (IC): i risultati sono sostanzialmente sovrapponibili (RR 55% vs 38% , OS mediana 8 vs 6 mesi) ma con importante tossicità che ha portato alla sospensione del trattamento nel 20% dei pazienti trattati (22) **(Livello di evidenza 1+)**.

Nell'ottica di una riduzione della tossicità, la sostituzione del cisplatino con oxaliplatino è stata oggetto di uno studio di fase II in combinazione con gemcitabina: 28 pazienti trattati hanno ottenuto una RR del 30%

con OS mediana di 12.8 mesi, con un profilo di tollerabilità superiore agli schemi precedentemente riportati (23) **(Livello di evidenza 3)**.

Per quanto riguarda il trattamento dell'adenocarcinoma a sede primitiva ignota con l'utilizzazione di schedule non contenenti il cisplatino si segnala un trial di fase II del Sarah Cannon Oncology Research Consortium in cui 48 pazienti pretrattati sono stati sottoposti alla schedula capecitabina + oxaliplatino ottenendo 19% di risposte obiettive con una OS mediana di 9.7 mesi. Questo regime di trattamento ha evidenziato un buon profilo di tollerabilità rappresentando una valida alternativa in questo setting (24) **(Livello di evidenza 3)**. Inoltre, in una serie di 35 pazienti non pretrattati, la combinazione di gemcitabina e docetaxel si è dimostrata attiva con una percentuale di risposte obiettive del 40%, una OS mediana di 10 mesi ed una tossicità molto limitata. I risultati di questi due trials, pur con i limiti del modesto numero di pazienti inseriti, sembrano tuttavia in linea con quelli raggiunti con le schedule di associazione con i sali di platino, ma rispetto a questi ultimi sono più maneggevoli e con una migliore compliance in pazienti ambulatoriali e sintomatici (25) **(Livello di evidenza 3)**.

Riguardo alle terapie a bersaglio molecolare, si segnala uno studio in cui 60 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con carboplatino e paclitaxel con o senza bevacizumab seguito da erlotinib di mantenimento; il RR è stato del 53% e la OS mediana di 13 mesi. In un secondo studio 47 pazienti hanno ricevuto bevacizumab ed erlotinib in seconda linea: la percentuale di risposte è stata del 10% con OS mediana di 7 mesi **(Livello di evidenza 3)** (26).

Carcinoma Squamoso Primitivo Occulto

Per quanto concerne la variante del Carcinoma Squamoso Primitivo Occulto (CSPO) rappresenta il 5% di tutti i TEPO e può avere vari sedi metastatiche più frequenti di presentazione: linfonodi del collo, linfonodi sovraclaveari, linfonodi inguinali o a livello osseo.

I pazienti con localizzazioni sovraclaveari e del distretto cervico-facciale dovrebbero essere trattati come tumori della testa e del collo mentre le localizzazioni ai linfonodi mediastinici come tumore polmonare non a piccole cellule.

In caso di localizzazioni ossee isolate a rischio di frattura specie in pazienti con buon PS potrà essere proposta sia la chirurgia che la radioterapia a scopo palliativo.

Generalmente i pazienti con sedi linfonodali nei distretti sovraclaveare, ascellare ed inguinale vengono trattati con la dissezione linfonodale. Dopo la chirurgia, in alcuni casi, può essere proposto un trattamento chemioterapico.

La radioterapia può essere presa in considerazione per il controllo locale della malattia, ad esempio in caso di coinvolgimento linfonodale bilaterale.

In pazienti con CSPO e con metastasi linfonodali al collo, una valutazione retrospettiva di una singola istituzione ha evidenziato che solo una piccola parte di pazienti (5/28, 17%) viene sottoposta a CT “adiuvante” dopo chirurgia radicale seguita da RT o dopo RT definitiva. La OS a 5 anni si attesta intorno al 40%, mentre il controllo locale è del 72.7% (26) (**Livello di evidenza: 3**).

In una analisi retrospettiva che ha valutato pazienti con CSPO N1-N3 sottoposti a chirurgia radicale seguita da combinazione di RT e CT concomitante sono stati ottenuti tassi di OS a 2 e 5 anni rispettivamente del 71±6% e 48±7. Il tasso di RFS a 2 e 5 anni è stato 58±6% e 48%±7%. Non si osserva un vantaggio della associazione RTCT rispetto alla RT monolaterale postoperatoria in termini di OS e RFS (27) (**livello di evidenza 3**).

Quesito:

Nei pazienti con metastasi linfonodali da CSPO occulto dopo chirurgia radicale e radioterapia può essere preso in considerazione un trattamento chemioterapico “adiuvante”

Descrizione delle evidenze:**Lo studio pubblicato da:**

Pflumio C, Troussier I, Sun XS et al

Unilateral or bilateral irradiation in cervical lymph node metastases of unknown primary? A retrospective cohort study

European Journal of Cancer (2019) 111, 69–81

condotto in termini di:

pazienti affetti da CSPO con metastasi linfonodali laterocervicali a istotipo spinocellulare

con disegno:

studio retrospettivo multicentrico di coorte in un periodo compreso tra 2000 ed il 2015.

su un campione di:

350 pazienti di cui 74.5% presentavano malattia a sede unilaterale e 25.5% presentavano malattia a sede bilaterale; 62% dei pazienti venivano sottoposti a chemioterapia concomitante alla Radioterapia

con criteri di selezione:

- Disponibilità dei dati sul trattamento radiante eseguito in 297 pazienti

avente come obiettivo la valutazione di:

valutazione della percentuale di *locoregional failure*

valutazione *CSPO specific survival*

valutazione *CSPO specific deaths*

da condurre sugli outcome:

- *controllo locale nei pazienti sottoposti a dissezione cervicale versus dissezione cervicale + radioterapia versus dissezione cervicale + radiochemioterapia concomitante*
- *valutazione della tossicità del trattamento radioterapico e concomitante chemioradioterapico in termini di interruzioni del trattamento per un periodo maggiore di 4 giorni*

Ha evidenziato:

Il trattamento radioterapico e radiochemioterapico effettuato dopo un intervento chirurgico di svuotamento latero- cervicale ha evidenziato una riduzione non significativa della percentuale di recidiva locale e linfonodale regionale; lo studio ha altresì rilevato un incremento statisticamente significativo della tossicità

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- Studio retrospettivo condotto in un lungo intervallo di tempo
- Eterogeneità dei pazienti trattati
- Eterogeneità dei trattamenti eseguiti
- Rischio di bias di selezione

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con metastasi linfonodali da CSPO occulto dopo chirurgia radicale e radioterapia può essere preso in considerazione un trattamento chemioterapico “adiuvante”	Positiva debole

Gli studi condotti e pubblicati fino ad oggi nei pazienti con CSPO sono relativi a casistiche di piccole dimensioni, di fase 2, mentre non ci sono studi di fase III randomizzati che abbiano confrontato regimi chemioterapici diversi o diverse strategie terapeutiche.

Per lungo tempo sono stati utilizzati schemi includenti regimi a base di platino, il più frequentemente usato è la combinazione cisplatino-5-fluorouracile (28-29).

Recentemente Kusaba et al. hanno rivisto la loro esperienza riguardo l'utilizzo di questa combinazione per il trattamento dei CSPO riportando un tasso di risposte del 54.5% ed una sopravvivenza mediana di circa 10 mesi (**Livello di evidenza 3**) (30).

La combinazione carboplatino-docetaxel è stata valutata in trial di fase II in cui sono stati arruolati 47 pazienti con CSPO o con carcinomi primitivi occulti scarsamente differenziati riportando un tasso di risposte del 32% ed una sopravvivenza mediana di 16.2 mesi (**Livello di evidenza 3**) (31).

In uno studio di fase II sono stati trattati 31 pazienti con TEPO con l'associazione cisplatino-paclitaxel a prognosi sfavorevole. Di questi 3 avevano un CSPO ed hanno riportato un tasso di risposte del 42% ed una sopravvivenza mediana di 11 mesi (95% CI, 8.3 – 13.5) (**Livello di evidenza 3**) (32).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione cisplatino- docetaxel è stata valutata in 45 pazienti con TEPO dei quali 2 avevano un CSPO. I tassi di risposta riportati erano del 65.1% con una OS di 11.8 mesi (**Livello di evidenza 3**) (33).

Tumori Neuroendocrini Primitivi Occulti (TNPO)

I TNPO sono neoplasie rare il cui comportamento clinico dipende dal grading e dal loro grado di differenziazione (34) rappresentando un sottogruppo prognostico favorevole dei TEPO essendo molto spesso responsivi alla polichemiterapia, in una minoranza dei casi, rendono possibile una sopravvivenza a lungo termine (35)

Hainsworth e coll (36) hanno valutato l'efficacia di un regime polichemioterapico contenente paclitaxel, carboplatino e etoposide in carcinomi neuroendocrini poco-differenziati (CNPD) metastatici non pretrattati (**Livello di evidenza 3**). Di questi pazienti, il 62% aveva il CNPD con sito primario sconosciuto ed i rimanenti avevano sito primario conosciuto. Le risposte sono state osservate nel 53% dei pazienti e la sopravvivenza mediana era di 14,5 mesi, con tassi di sopravvivenza a 2 e 3 anni rispettivamente del 33% e del 24%.

I risultati di questo studio hanno mostrato che il CNPD sono chemiosensibili, con un elevato tasso di risposte globali ed in una minoranza il riscontro di risposte complete.

In uno studio randomizzato di fase III (JCOG 9702), la combinazione di carboplatino più etoposide era altrettanto efficiente quanto il cisplatino più etoposide in pazienti anziani o con malattie ad alto rischio con cancro polmonare a piccole cellule esteso e non precedentemente trattati. (37) (**Livello di evidenza 1+**). Non sono state osservate differenze significative nel tasso di risposta (73% per entrambi i regimi di terapia) ed una sopravvivenza mediana rispettivamente di 10,6 mesi per carboplatino e etoposide e di 9,9 mesi per il cisplatino ed etoposide.

In un uno studio di fase II (38) la combinazione di cisplatino e etoposide ha prodotto significative risposte in pazienti con scarsa differenziazione ed in quelli rapidamente progressivi (carcinoidi ed in tumori pancreatici neuroendocrini) quando utilizzati come trattamento di seconda o terza linea. Infine in due piccole serie di pazienti, trattati con temozolomide da sola od in combinazione con la talidomide hanno evidenziato un efficace trattamento per neoplasie neuroendocrine avanzate o metastatiche (39,40) (**Livello di evidenza 3**).

Radioterapia

La radioterapia può essere considerata un'opzione di trattamento per una varietà di tumori TEPO localizzati, ed in particolare dopo la dissezione linfonodale .

La terapia di radioterapia adiuvante può essere appropriata se la malattia è limitata ad un singolo sito di malattia linfonodale con estensione extra-nodale, od in caso di insufficiente dissezione linfonodale con interessamento di malattia di più linfonodi

La radioterapia definitiva può essere considerata in pazienti selezionati con malattia localizzata mentre quella stereotassica può essere appropriata nei pazienti con limitate metastasi polmonari o cerebrali.

La radioterapia inoltre può essere considerata anche in caso di lesioni ossee, di masse retro peritoneali limitate ad istologia non germinale, od in caso di coinvolgimento linfonodale sopraclaveare nel caso di carcinomi a piccole cellule.

La radioterapia può avere un ruolo palliativo, per i pazienti sintomatici con dolore incontrollato, nel caso di frattura patologica imminente o compressione midollare.

Uno studio ha esaminato l'attività della (IMRT) con volumi di trattamento pianificati per rischio in 28 pazienti con metastasi cervicali linfonodali da tumori primitivi occulti .(41) **(Livello di evidenza 3)**

La maggior parte dei pazienti (71%) aveva ricevuto una terapia sistemica concomitante.

In questa coorte, la sopravvivenza a 3 anni, il controllo di malattia a livello mucosale, del collo e di sopravvivenza senza metastasi è stata rispettivamente del 76%, 100%, 93% e 88%.

Sono comunque necessari studi controllati per valutare ulteriormente il ruolo della IMRT in questa tipologia di pazienti.

In uno studio retrospettivo è stata valutata la radioterapia in 68 pazienti affetti da carcinoma a piccole cellule metastatico della testa e del collo di origine primitiva occulta (42).

Questi pazienti sono stati sottoposti a radioterapia mirata all' orofaringe per risparmiare la mucosa del nasofaringe, dell'ipofaringe e della laringe. Il 40% dei pazienti hanno ricevuto IMRT mentre il 56% dei pazienti hanno chemio-radoterapia concomitante, con conseguente tasso di controllo attuariale locoregionale del 95,5% ed un tempo mediano per la recidiva locoregionale di 18 mesi **(Livello di evidenza 3)**.

Per riassumere, la radioterapia viene proposta secondo i seguenti principi generali:

MALATTIA LOCALIZZATA

Un trattamento con intento radicale sarà preso in considerazione in caso di malattia localizzata .

Il trattamento con radioterapia sterotassica può essere preso in considerazione nel caso di poche lesioni metastatiche polmonari (1-3). Raccomandate dosi di (48-60 Gy/4-5 Frazioni)

SETTING ADIUVANTE

Dopo dissezione linfonodale se la malattia è limitata ad una singola stazione linfonodale con estensione extranodale, la RT può essere presa in considerazione;

In caso di inadeguata dissezione linfonodale con multipli linfonodi positivi per metastasi sono raccomandati 45 Gy con e senza boost di 5-9 Gy/1,8-2,0 Gy frazione per isolate metastasi ai linfonodi sopraclaveari, ascellari o inguinali

INTENTO PALLIATIVO

In caso di pazienti sintomatici; può essere utilizzata RT ipofrazionata come trattamento palliativo del dolore, per impedire fratture patologiche o compressioni midollari

Possono essere utilizzate varie tipi di schedule e dosi.

Bibliografia

1. Woods RL, Fox RM, Tattersall MH, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *N Engl J Med* 1980;303:87-89
2. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W, et al. 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:395-399
3. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:1652-1657
4. Eagan RT, Therneau TM, Rubin J, et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1987;10:82-85.
5. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1645-1648.
6. Alberts AS, Falkson G, Falkson HC, van der Merwe MP. Treatment and prognosis of metastatic carcinoma of unknown primary: analysis of 100 patients. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:188-192
7. Becouarn Y, Brunet R, Barbe-Gaston C. Fluorouracil, doxorubicin, cisplatin and altretamine in the treatment of metastatic carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:861-865.
8. [Amela EY](#), [Lauridant-Philippin G](#), [Cousin S](#), [Ryckewaert T](#), [Adenis A](#), [Penel N](#): Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature [Crit Rev OncolHematol](#). 2012 Nov;84(2):213-23.
9. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;108:39-48
10. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y et al.: Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol* 2019, 37: 570-579
11. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J Clin Oncol* 1992;10:912- 922.
12. van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, et al. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? *Ann Oncol* 1990;1:119-122.
13. Carlson H, Lenzi R, Raber MN, Varadhachary GR. A phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin in combination with gemcitabine in carcinoma of unknown primary. *Int J Clin Oncol* 2012.
14. Schneider BJ, El-Rayes B, Muler JH, et al. Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;110:770-775.
15. Greco FA, Burris HA, 3rd, Litchy S, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol* 2002;20:1651-1656.
16. Moller AKH, Pedersen KD, Gothelf A, Daugaard G. Paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in treatment of carcinomas of unknown primary site, a phase II study. *Acta Oncol* 2010;49:423-430.

17. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D et al :Carboplatin Plus Paclitaxel in Unknown Primary Carcinoma: A Phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study *J Clin Oncol* 18:3101-3107 2000.
18. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA et al: Carcinoma of unknown primary site: treatment with one hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol* 15:2385-2393 1997
19. Greco FA, Gray J, Burris HA, et al: Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J* 2001; 7: 203-212
20. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH et al: Carcinoma of unknown primary site. Phase II trials with docetaxel plus cisplatin and carboplatin. *Ann Oncol* 2000. 11: 211-215
21. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP et al: Docetaxel and carboplatin combinations chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary site. A multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol* 2008. 47: 1148-1155
22. [Culine S](#), [Lortholary A](#), [Voigt JJ](#) [Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary \(GEFCAPI 01\)](#). 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 Sep 15;21(18):3479-82.
23. [Carlson H](#), [Lenzi R](#), [Raber MN](#), [Varadhachary GR](#). A phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin in combination with gemcitabine in carcinoma of unknown primary. *Int J Clin Oncol*. 2013 Apr;18(2):226-31.
24. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris H et al: Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer*. 2010 May 15;116(10):2448-54.
25. [Pouessel D](#), [Culine S](#), [Becht C](#) et al: Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1257-61.
26. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist* 2009; 14: 1189-97.
27. [Christiansen H](#), [Hermann RM](#), [Martin A](#), et al. Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. *Strahlenther Onkol*. 2005 Jun;181(6):355-62.
28. [Fakhrian K](#), [Thamm R](#), [Knapp S](#) Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol*. 2012 Jan;188(1):56-61.
29. Jeremic B, Zivic DJ, Matovic M, Marinkovic J. Cisplatin and 5- fluorouracil as induction chemotherapy followed by radiation therapy in metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. A phase II study. *J Chemother* 1993;5:262-265.
30. Khansur T, Allred C, Little D, Anand V. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Invest* 1995;13:263-266.
31. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24:259-264.
32. Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol*. 2008;47:1148-1155.
33. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:681-685.
34. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:32-35.
35. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:364-371
36. Spigel DR: Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2009;36:52-9

37. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3548-3554.
38. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-169
39. Fjällskog M-LH, Granberg DPK, Welin SLV, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101-1107.
40. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
41. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
42. Janssen S, Glanzmann C, Huber G, Studer G. Individualized IMRT treatment approach for cervical lymph node metastases of unknown primary. *Strahlenther Onkol* 2014;190:386-393.
43. Mourad WF, Hu KS, Shasha D, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Anticancer Res* 2014;34:243-248.
44. Thomassen I, Verhoeven RHA, van Gestel YRB et al.: Population-based incidence, treatment and survival of patients with peritoneal metastases of unknown origin. *Eur J Cancer* 50:50-56, 2014

REGIMI SELEZIONATI DI CHEMOTERAPIA PER CSPO (TAB 1a)**PACLITAXEL E CARBOPLATINO:**

Paclitaxel 200 mg/m² EV gg 1
Carboplatino AUC 6 EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-7.

CISPLATINO E GEMCITABINA:

Cisplatino 100 mg/m² EV gg 1
Gemcitabina 1250 mg/m² EV gg 1 e 8
Ripetuto ogni 3 settimane

Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomized GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer 2012;48(5):721-727.

mFOLFOX6:

Oxaliplatino 85 mg/m² EV gg 1
Leucovorin 400 mg/m² EV gg 1
Fluorouracile 400 mg/m² EV bolo gg 1, poi
Fluorouracile 1200 mg/m²/die EV infusione continua x 2 gg
(totale 2400 mg/m² in 46-48 ore)
Ripetuto ogni 2 settimane

Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.

Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399.

DOCETAXEL, CISPLATINO, E FLUOROURACILE

Docetaxel 75 mg/m² EV gg 1
Cisplatino 75 mg/m² EV gg 1
Fluorouracile 750 mg/m²/die EV infusione continua gg 1-5
Ripetuto ogni 3 settimane

Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498-506.

REGIMI SELEZIONATI DI CHEMOTERAPIA PER CSPO (TAB 1b)

PACLITAXEL E CISPLATINO

Paclitaxel 175 mg/m² EV gg 1
Cisplatino 60 mg/m² EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34(11):681-685.

DOCETAXEL E CARBOPLATINO

Docetaxel 75 mg/m² EV gg 1
Carboplatino AUC 5 EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.

DOCETAXEL E CISPLATINO

Docetaxel 60 mg/m² EV gg 1
Cisplatino 80 mg/m² EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32-35.

O**DOCETAXEL E CISPLATINO**

Docetaxel 75 mg/m² EV gg 1
Cisplatino 75 mg/m² EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(4):1581-1584.

CISPLATINO E FLUOROURACILE

Cisplatino 20 mg/m² EV gg 1-5
Fluorouracile 700 mg/m²/die EV infusione continua gg 1-5
Ripetuto ogni 4 settimane

Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259-264.

REGIMI SELEZIONATI DI CHEMOTERAPIA PER APO (TAB 2a)

PACLITAXEL E CARBOPLATINO

Paclitaxel 200 mg/m² EV gg 1
Carboplatino AUC 6 EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-7.

PACLITAXEL, CARBOPLATINO, ED ETOPOSIDE

Paclitaxel 200 mg/m² EV gg 1
Carboplatino AUC 6 EV gg 1
Etoposide 50 mg/d PO alternato con 100 mg/die PO gg 1-10
Ripetuto ogni 3 settimane

Greco F, Burris, H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000;89:2655-2660.

DOCETAXEL E CARBOPLATINO

Docetaxel 65 mg/m² EV gg 1
Carboplatino AUC 6 EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Greco F, Erland J, Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000;11:211-215.

GEMCITABINA E CISPLATINO

Gemcitabina 1250 mg/m² EV gg 1 and 8
Cisplatino 100 mg/m² EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomized GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer 2012;48(5):721-727.

GEMCITABINA E DOCETAXEL

Gemcitabina 1000 mg/m² EV gg 1 and 8
Docetaxel 75 mg/m² EV gg 8
Ripetuto ogni 3 settimane

Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261.

REGIMI SELEZIONATI DI CHEMOTERAPIA PER APO (TAB 2b)

CAPEOX

Oxaliplatino 130 mg/m² EV in 2 ore, gg 1
Capecitabine 850–1000 mg/m² PO x2/die gg 1–14
Ripetuto ogni 3 settimane

Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/m² EV gg 1
Leucovorin 400 mg/m² EV gg 1
Fluorouracile 400 mg/m² EV bolo al gg 1, e poi
Fluorouracile 1200 mg/m²/d EV infusione continua x 2 gg
(totale 2400 mg/m² in 46–48 ore)
Ripetuto ogni 2 settimane

Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399.

DOCETAXEL E CISPLATIN

Docetaxel 75 mg/m² EV gg 1
Cisplatino 75 mg/m² EV gg 1
Ripetuto ogni 3 settimane

Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(4):1581-1584.

IRINOTECAN E CARBOPLATINO

Irinotecan 60 mg/m² EV gg 1, 8, e 15
Carboplatino AUC 5 EV gg 1
Ripetuto ogni 4 settimane

Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 2009;100(1):50-55.

IRINOTECAN E GEMCITABINA

Irinotecan 100 mg/m² EV gg 1 e 8
Gemcitabina 1000 mg/m² EV gg 1 e 8
Ripetuto ogni 3 settimane

Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon. Oncology Research Consortium Trial. Cancer J 2010;16(1):70-75.