

# Tumori a sede primitiva ignota: un caso clinico

Elisa De Carlo<sup>1</sup>, Ciro Rossetto<sup>1</sup>, Gianpiero Fasola<sup>1</sup>

## Abstract

*Carcinoma of unknown primary origin (CUP) accounts for 2–10% of all malignancies. The apparent absence of the primary tumour, the development of early, uncommon systemic metastases and the resistance to therapy and poor prognosis are hallmarks of this heterogeneous clinical entity and are a challenge for physicians. The diagnostic workup of patients with CUP includes a large amount of histopathological examination, as well as the use of imaging techniques that often fail to identify the primary tumour. Therefore, the optimal workup and treatment for these patients remains to be determined. Molecular diagnostic tools, such as DNA microarray analysis, could help in the search for “lost” CUP origin and guide the further treatment approach. We report the case of a 66-year-old man, with mediastinal lymph nodes metastasis of carcinoma and neurological syndrome with diplopia and balance disorders, in which many exams have been performed without finding the primary tumour.*

**Keywords:** Cancer of unknown primary; Immunohistochemistry; Therapeutic management  
*Cancer of unknown primary origin: a case report*  
CMI 2013; 7(1): 27–34

<sup>1</sup> Dipartimento di  
Oncologia, Azienda  
Ospedaliero-  
Universitaria di Udine

## CASO CLINICO

Un uomo di 66 anni, nel marzo 2012, iniziava a manifestare diplopia e disturbi dell'equilibrio, accompagnati da astenia e lieve calo ponderale nei tre mesi precedenti.

Una risonanza magnetica dell'encefalo evidenziava una lesione parenchimale a livello dell'ippocampo sinistro, suggestiva per lesione espansiva gliale di basso grado.

L'iniziale indicazione a un intervento neurochirurgico veniva poi sospesa a seguito della comparsa di una sintomatologia cerebellare, caratterizzata da marcia precauzionale con base d'appoggio nettamente allargata, instabilità posturale e *freinage* a destra, delineando un quadro clinico che contrastava con l'ipotesi diagnostica iniziale.

Il paziente veniva quindi ricoverato presso il Dipartimento di Neurologia per ulteriori approfondimenti.

Dai primi accertamenti eseguiti, si evidenziava una positività per anticorpi anti-Ma2/Ta dopo dosaggio degli anticorpi

### Perché descriviamo questo caso

*Si tratta di una delle situazioni più difficili dell'oncologia medica in cui spesso si scontrano la necessità/desiderio del clinico di iniziare un trattamento antitumorale, di fronte a una malattia aggressiva e al rapido decadimento delle condizioni generali del paziente, e l'assenza di una diagnosi di primitività che consenta di scegliere la terapia più adatta. La ricerca della sede primitiva induce spesso il clinico a prescrivere una lunga serie di indagini che nella maggior parte dei casi si riveleranno futili*

### Corresponding author

Gianpiero Fasola  
fasola.gianpiero@ao.ud.univ.it

### Disclosure

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

anti-antigeni neuronali; risultavano invece negativi le ricerche degli anticorpi anti-epatite B, anti-*Borrelia*, anti-TBE virus e anti-gliangliosidi.

Il liquor prelevato in corso di rachicentesi si presentava limpido, incolore, con elevato contenuto proteico e rari linfociti; risultava inoltre negativa la ricerca dei principali marker virali e per *Borrelia*. Anche gli esami microbiologici davano esito negativo.

La tipizzazione linfocitaria del centrifugato del liquor non evidenziava alcuna monoclonalità, ma solo alcuni linfociti sia B sia T policlonali.

La tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome mostrava la presenza di tumefazioni linfonodali a livello del mediastino, del tripode celiaco e minute formazioni pleuriche poco significative.

Venivano quindi eseguiti il dosaggio dei principali marcatori tumorali (CEA – *Carcino-Embryonic Antigen*, Ca19.9, CgA – *Chromogranin A*, NSE – *Neuron Specific Enolase*, LDH – lattato deidrogenasi,  $\beta$ HCG –  $\beta$ -gonadotropina corionica umana,  $\alpha$ FP –  $\alpha$ fetoproteina, PSA – *Prostate-Specific Antigen*) e l'ecografia testicolare, che risultavano negativi. Una tomografia a emissione di positroni (PET/TC) documentava la presenza di un linfonodo mediastinico, a livello sottocarenale, possibile sede di patologia metabolicamente attiva non ulteriormente classificabile, e una captazione a livello intestinale e un'ulteriore captazione a livello tiroideo, entrambe meritevoli di correlazioni clinico-strumentali. Sulla base delle risultanze PET, il paziente veniva sottoposto a broncoscopia con biopsia trans-bronchiale su conglomerato linfonodale in sede sottocarenale: l'esame istologico risultava suggestivo per la presenza di una "neoplasia maligna preferenzialmente di origine epiteliale, possibile carcinoma scarsamente differenziato con focali aspetti pleomorfi". Il successivo approfondimento immunocitochimico (positività a panceratina e vimentina, negatività a S-100 e CD45) confermava l'o-

rientamento diagnostico. È stato eseguito anche un agoaspirato a livello tiroideo che risultava compatibile con struma nodulare a cellule ossifile.

Sulla base dei risultati degli esami clinici e delle indagini immunocitochimiche, veniva quindi posta diagnosi di carcinoma a origine primitiva non determinata ed encefalite limbica paraneoplastica. Tenuto conto del miglioramento delle condizioni cliniche, dopo l'avvio di terapia steroidea, il paziente veniva trasferito presso il Dipartimento di Oncologia per iniziare un trattamento antitumorale di prima linea con carboplatino e paclitaxel nel luglio 2012.

La rivalutazione TC dopo il secondo ciclo mostrava un quadro di stabilità radiologica, con conseguente prosieguo del programma terapeutico per altri due cicli.

La rivalutazione dopo il quarto ciclo confermava una stabilità radiologica, ma nel frattempo erano comparsi un lieve peggioramento dell'equilibrio e del *visus*. A seguito di una discussione multidisciplinare, il trattamento chemioterapico veniva sospeso. Inoltre si decideva di sottoporre il paziente a una colonscopia (in considerazione anche dell'ipercaptazione intestinale, evidenziata dalla precedente TC-PET) e a una nuova biopsia transbronchiale, per acquisire materiale per ulteriori indagini istologiche e immunocitochimiche. La colonscopia risultava negativa, evidenziando solo un quadro di marcato edema e congestione vascolare.

Il profilo immunofenotipico del secondo campionamento bioptico, eseguito con *Trans-Bronchial Needle Aspiration* (TBNA) sottocarenale, mostrava una positività per citocheratina 7 e p63; risultavano invece negativi il fattore di trascrizione tiroideo 1 (TT-F1), CD56, cromogranina A e sinaptofisina. L'insieme dei reperti, con i limiti imposti dall'esiguità del materiale diagnostico, deponeva per la presenza di un carcinoma scarsamente differenziato, in accordo con le conclusioni tratte sulla base della prima biopsia.

Alla successiva visita di novembre il quadro clinico appariva in evoluzione, e la risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo documentava un quadro di progressione di malattia. In considerazione del fatto che gli ulteriori approfondimenti eseguiti non avevano consentito di arrivare a una definizione del sito primario e che le condizioni del paziente stavano rapidamente peggiorando, si è scelto di non iniziare ulteriori trattamenti antitumorali e di avviare il paziente a terapia di supporto e sintomatica.

#### Domande che il medico dovrebbe porsi di fronte a casi come questo

- Quali accertamenti clinico-strumentali dovrebbero essere fatti in questi casi?
- Qualora tali indagini dovessero risultare inconcludenti, che cosa bisognerebbe fare o evitare?
- Su quali presupposti dovrebbe essere impostato un eventuale programma terapeutico?

## DISCUSSIONE

Malgrado i numerosi progressi compiuti nel corso degli ultimi decenni, la ricerca della sede primitiva di una neoplasia non sempre risulta efficace, e spesso anche l'esame autoptico non è in grado di individuare il sito primario da cui ha avuto origine la malattia.

La definizione di *Cancer of unknown primary* (CUP) può essere usata ogni qual volta ci si trovi dinnanzi a un paziente che presenta un quadro istopatologico certo di neoplasia, non compatibile con diagnosi di primitività nella sede della biopsia, e senza che l'anamnesi, l'esame obiettivo, le indagini radiologiche convenzionali e gli esami ematochimici routinari abbiano consentito di individuare la sede di origine del tumore.

I CUP possono essere suddivisi in due gruppi principali. Fanno parte del primo gruppo quelle neoplasie in cui sulla base degli esami clinici e anatomopatologici eseguiti, è possibile ipotizzare un sito di partenza presuntivo. Nel secondo caso invece, malgrado tutti gli accertamenti eseguiti, l'origine della neoplasia rimane indeterminata.

Contrariamente a quanto si potrebbe ritenere, non si tratta di casi così rari: infatti i CUP rappresentano complessivamente circa dal 3% al 5% delle neoplasie dell'adulto, secondo le diverse casistiche pubblicate [1].

L'età media di insorgenza è di circa 58 anni mentre maschi e femmine sembrano essere colpiti in egual misura [2].

Da un punto di vista anatomopatologico, i CUP possono assumere l'aspetto di neoplasie con differenziazione di tipo squamoso, adenocarcinomatosa, o indifferenziata (Tabella I).

Nella maggior parte dei casi si tratta di situazioni di malattia diffusa con interessamento metastatico di più organi.

I sintomi d'esordio sono di solito piuttosto aspecifici e risentono soprattutto del tipo di organo o apparato che è stato maggiormente colpito. Tra questi ritroviamo con maggior frequenza dolore (60%), sintomi respiratori (15%), perdita di peso (5%) e disturbi neurologici (5%) [2].

Il quadro di presentazione iniziale è frequentemente quello di una malattia in fase avanzata, scarsamente responsiva ai trattamenti sistemici con finalità palliativa. Si tratta di pazienti che spesso presentano una storia clinica costellata da una lunga serie di procedure ed esami diagnostici, che nella maggior parte dei casi si rivelano futili. Infatti l'individuazione del sito primario

Tipi istologici	%
Adenocarcinomi ben differenziati/moderatamente differenziati	60
Carcinomi squamosi	5
Carcinomi e adenocarcinomi scarsamente differenziati	30
Neoplasie indifferenziate	5

avviene in meno del 15% dei casi e perfino il riscontro autoptico risulta non dirimente in una percentuale compresa tra il 20% e il 50% a seconda delle casistiche [4].

Dal punto di vista del comportamento biologico, i CUP sembrano differenziarsi in alcuni aspetti cruciali rispetto a neoplasie dall'aspetto simile, ma dall'origine clinicamente ben determinata.

Le neoplasie più frequenti nella popolazione generale quando la sede di partenza sia nota non sono quelle più rappresentate nelle casistiche dei riscontri autoptici eseguiti quando la sede di partenza risulta essere ignota in vita. In uno studio retrospettivo in cui sono stati riportati i risultati di circa 900 autopsie, si è visto come tumori a elevata prevalenza nella popolazione generale, come il carcinoma della mammella e del colon, rappresentino rispettivamente solo lo 0,8% e il 7% del totale, mentre neoplasie solitamente più "rare", come quelle a carico del pancreas e delle vie biliari, arrivino ad esempio al 24% e all'8% rispettivamente [4].

Anche le sedi di metastatizzazione nel caso dei CUP appaiono diverse rispetto a quelle comunemente attese. Esempio a tale proposito è il caso delle lesioni epatiche da carcinoma prostatico che passano dal 15% a oltre il 50% nei casi in cui la sede primitiva non sia stata identificata in vita [2].

Tuttavia a oggi non sono state ancora individuate differenze genotipiche tra i CUP e le corrispettive neoplasie a origine nota [5-7].

La maggior parte dei pazienti affetti da CUP ha una prognosi sfavorevole con una mediana di sopravvivenza che oscilla tra 8 e 12 mesi. Tuttavia circa il 20% dei casi sembra avere una prognosi nettamente più favorevole soprattutto quando, ipotizzando una sede primitiva presunta, sono trattati in analogia alle corrispettive neoplasie a origine nota. È il caso, ad esempio, degli adenocarcinomi della regione ascellare nelle donne, trattati al pari dei tumori mammari, oppure dei carcinomi poco differenziati del mediastino o del retroperitoneo in giovani maschi, trattati come i tumori a cellule germinali extragonadici.

**Tabella I.**  
Classificazione anatomopatologica dei CUP [3]

Quando ciò sia possibile, la terapia nei pazienti con CUP andrebbe quindi scelta tenendo conto di una "origine presunta", ipotizzabile sulla base dell'esito degli accertamenti eseguiti. Non è chiaro però se tale approccio abbia sempre una ricaduta positiva sulla prognosi [8,9].

Secondo le linee guida internazionali (NCCN [10], ESMO [1]), in presenza di un sospetto CUP, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a un'accurata anamnesi con particolare attenzione a eventuali pregresse asportazioni di altre neoplasie, ma anche di presunte "formazioni benigne", oppure regressione spontanea di lesioni non altrimenti specificate. Andrebbero inoltre eseguiti esami ematochimici di funzionalità midollare, epatica, renale, una TC del torace, addome e pelvi. Le donne dovrebbero essere sottoposte inoltre a uno screening eco-mammografico, mentre negli uomini dovrebbe essere eseguito il dosaggio del PSA [11].

Sul possibile ruolo della tomografia a emissione di positroni (TC-PET) i pareri sono ancora discordanti e un impiego routinario nella stadiazione dei CUP non è considerato obbligatorio, tenendo conto che i dati a disposizione si basano soprattutto su analisi retrospettive. L'impiego della PET sembra essere utile soprattutto nel caso di localizzazioni laterocervicali da carcinomi squamosi, per la ricerca di una possibile primitività a livello dell'oro- o ipofaringe [12].

L'esecuzione di altre procedure diagnostiche, quali ad esempio le indagini di tipo endoscopico (colonscopia, gastroscopia, laringoscopia), dovrebbe essere valutata solo in presenza di una sintomatologia che possa suggerire l'utilità di tali indagini.

Un adeguato prelievo biptico e la conseguente analisi anatomopatologica, immunostochimica e, se possibile, molecolare, rappresentano uno dei momenti fondamentali nel percorso diagnostico-terapeutico di un paziente con CUP. Il ruolo svolto dall'anatomopatologo è quindi cruciale ed è compito dell'oncologo medico renderlo più agevole fornendo informazioni cliniche più dettagliate possibili.

È infatti essenziale non perdere l'opportunità di identificare la neoplasia primitiva in tutti quei casi per i quali può essere disponibile un trattamento efficace.

Secondo Greco e colleghi un primo pannello di screening per le indagini immunostochimiche dovrebbe comprendere citocheratine (CK7, CK20), recettori estrogenici, Hep par-1, *placental alkaline*

*phosphatase/OCT-4*, WT-1/PAX8, sinaptofossina e cromogranina [8].

In questo modo Dennis e collaboratori hanno dimostrato che è possibile identificare correttamente il sito di partenza di una metastasi nell'88% dei casi di adenocarcinoma applicando un algoritmo diagnostico che prevede l'impiego di 10 marcatori testati mediante immunostochimica (IHC) [13].

Occorre sottolineare, però, che questi studi sono nella maggior parte dei casi di tipo retrospettivo e sono stati eseguiti in pazienti con neoplasie metastatiche in cui era nota la sede di partenza, e quindi non si trattava di veri CUP.

Per questo motivo l'opportunità di trattare dei CUP sulla base della "presunta origine", dedotta sulla sola base dei risultati dei test di IHC, è controversa.

Inoltre esistono diverse neoplasie per le quali non sono ancora disponibili dei marcatori sufficientemente specifici, come ad esempio i carcinomi del tratto digerente superiore e delle vie biliari. Se si considera poi che la quantità di materiale biptico a disposizione rappresenta spesso un fattore limitante il numero di marker che possono essere testati, si comprende meglio perché, nella maggior parte dei casi, gli esami di IHC siano orientativi piuttosto che dirimenti.

Una maggiore specificità potrebbe essere ottenuta mediante tecniche di biologia molecolare volte a individuare precisi profili di espressione genica tipici di alcuni tipi tumorali come nel caso del DNA *microarray*.

Si tratta nello specifico di test in grado di rilevare l'espressione di centinaia o migliaia di geni contemporaneamente all'interno di un campione tissutale e di risalire poi a un determinato tessuto/neoplasia mediante il riconoscimento di pattern di espressione precedentemente codificati, utilizzando appositi algoritmi.

I *microarray* sono dei supporti particolari sui quali sono stati precedentemente inseriti centinaia o migliaia di campioni di DNA corrispondenti ad altrettanti geni. L'RNA messaggero (mRNA) relativo a una proteina espressa da un certo tessuto, viene estratto e riconvertito in DNA (cDNA) e messo a contatto con questi chip dopo essere stato marcato con una molecola fluorescente. Nelle opportune condizioni il cDNA tende poi a legarsi ai *microarray* in un punto preciso in cui vi sia una sequenza complementare: la presenza e l'intensità del segnale di fluorescenza indica la presenza e l'abbondanza del trascritto nel campione testato.

La maggior parte degli studi condotti impiegando tali tecniche potevano contare sul fatto che esisteva sempre la possibilità di verificare la bontà dei risultati ottenuti. Infatti venivano impiegati campioni di lesioni metastatiche di cui era comunque noto il tessuto o l'organo di origine e in tali condizioni l'accuratezza di questi test ha raggiunto percentuali tra l'80% e il 90%. Nel caso dei veri CUP questo tipo di verifica non è di fatto possibile.

L'mRNA è piuttosto delicato e tende a degradarsi quando vengono impiegati i comuni processi di fissazione dei campioni biotici, per cui è stata ipotizzata la possibilità di impiegare anche i microRNA (miRNA). Si tratta di sequenze di 21-25 nucleotidi non codificanti proteine, ma in grado di regolare l'espressione di altri geni influenzando la traduzione dell'mRNA in proteine. Sono molecole estremamente importanti in quanto coinvolte nel processo di differenziazione cellulare e dotate di un'elevata specificità tissutale. Inoltre possono essere estratti anche da preparati conservati in paraffina.

Varadhachary e collaboratori hanno valutato prospetticamente 104 casi di CUP di cui 41 sono stati trattati sulla base di risultati ottenuti mediante l'analisi di miRNA e IHC, riportando una concordanza nell'84% dei casi tra i risultati ottenuti con l'analisi molecolare e il quadro di presentazione clinica e morfologica. I risultati dell'IHC sono stati inconcludenti in 9 casi (12%), mentre il profilo molecolare è riuscito a individuare un possibile sito primario in 7 di questi 9 casi. In altri 10 casi invece è stata proprio la tipizzazione genetica a non essere in grado di stabilire un'origine plausibile della neoplasia, a differenza di quanto era invece emerso con IHC, documentando come anche le più sofisticate metodiche di tipizzazione molecolare vadano viste come un complemento piuttosto che un'alternativa alle più "tradizionali" indagini anatomopatologiche [14].

Alcuni studi hanno comunque dimostrato che le conclusioni tratte sulla base dei test di biologia molecolare correlano con quelle a cui si è giunti a seguito di IHC nel 94% dei casi, ma con il vantaggio di restringere il numero di ipotetici siti primari spesso a un'unica potenziale sede [15].

Al momento esistono in commercio almeno quattro tipi di test per l'identificazione dei CUP mediante valutazione di profili genetici con un'accuratezza tra l'80% e il 90%.

Va da sé che per quanto possano essere utili, questi test di biologia molecolare

mantengono alcuni limiti. Prima di tutto non è sempre possibile avere a disposizione materiale idoneo per eseguire tali test spesso perché il tessuto inizialmente a disposizione è già stato completamente utilizzato per indagini IHC. In tali situazioni occorrerebbe procedere con nuovi prelievi biotici, ma non sempre questo è possibile per motivi tecnici o a causa del rapido peggioramento delle condizioni cliniche. I test attualmente disponibili sono in grado di individuare solo un numero limitato di neoplasie (da 15 a 54 tipi) e solo nell'ambito di quei profili per cui sono stati concepiti, ragion per cui la loro attendibilità non è assoluta [8,14,16].

Inoltre l'utilità di risalire al tumore primitivo mediante l'analisi delle caratteristiche anatomopatologiche e i profili di espressione genetica andrebbe valutata mediante studi clinici randomizzati. Bisognerebbe confrontare la sopravvivenza in pazienti che ricevono un trattamento selezionato sulla base del profilo molecolare, rispetto a gruppi di controllo in cui i pazienti sono trattati empiricamente. Purtroppo studi di questo tipo appaiono di difficile attuazione: per avere un'adeguata potenza statistica dovrebbero coinvolgere centinaia di pazienti e, tenuto conto dell'eterogeneità dei CUP, i risultati potrebbero essere inconcludenti [14].

Recentemente Hainsworth e colleghi hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico in cui più di 194 pazienti affetti da CUP sono stati trattati con protocolli terapeutici scelti sulla base dei risultati dei test di *gene-profiling*, che nel 98% dei casi sono stati in grado di individuare il possibile tessuto d'origine. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati è stata di circa 12,5 mesi. Però, nei casi in cui l'istotipo tumorale era tra quelli più chemioresponsivi, la sopravvivenza mediana è stata significativamente superiore se paragonata a quella di neoplasie solitamente meno chemiosensibili (13,4 vs 7,6 mesi) [17].

Oltre che dal tipo istologico, la prognosi dei pazienti affetti da CUP sembra essere condizionata anche dal performance status, dal numero di siti metastatici e dall'eventuale presenza di elevati livelli di LDH o bassi livelli di albumina [18-21].

Anche nel caso clinico da noi descritto, dal momento in cui sono stati eseguiti i primi accertamenti a quando è stata avviata la terapia antitumorale, sono trascorsi più di sei mesi. Se confrontiamo questo dato con l'aspettativa di vita mediana, possiamo affermare che il potenziale vantaggio legato

a un eventuale trattamento antitumorale più specifico rischia di essere vanificato dal tempo impiegato nello svolgere accertamenti di vario tipo, tempo che può anche influenzare un decadimento del performance status del paziente stesso.

Quindi è opportuno ricordare che nei pazienti con neoplasia a sede di partenza non determinata è necessario rendere più efficace ed efficiente la fase diagnostica.

Il primo step è rappresentato senz'altro da una visita accurata che includa la storia clinica e il programma dei principali esami strumentali. Successivamente andrà individuata la sede più idonea per effettuare un adeguato prelievo biotico, nella maniera meno invasiva per il paziente.

Il trattamento antitumorale di questi pazienti, che al momento si basa su pochi schemi consolidati, sarà verosimilmente gui-

dato in futuro dalle indagini molecolari. Gli schemi di chemioterapia "empirica" utilizzati oggi nei CUP determinano tassi di risposta inferiori al 50% e una sopravvivenza mediana inferiore a 12 mesi.

Nel corso degli anni sono stati studiati vari regimi di chemioterapia, al fine di prolungare la sopravvivenza e alleviare i sintomi nei pazienti con diagnosi di CUP. In generale la chemioterapia ha dimostrato limitata efficacia. Ad oggi non stati pubblicati studi clinici con randomizzazione a terapia antitumorale *versus* placebo. Amela e collaboratori [22] hanno condotto un'analisi sistematica di 38 trial di fase II, pubblicati tra il 1997 e il 2011; tale analisi però non ha permesso di definire un regime terapeutico standard nella cura dei CUP. Molte combinazioni a base di cisplatino sono state indagate in prima linea. Regimi più recenti che utilizzavano

**ALGORITMO DIAGNOSTICO [8]**



gemcitabina o i taxani hanno dimostrato una discreta efficacia in studi di fase II. Per esempio Culine e colleghi [23] hanno valutato la combinazione cisplatino + gemcitabina *versus* cisplatino + irinotecan, mostrando tassi di risposta lievemente migliori a favore della prima.

Molti trial hanno valutato combinazioni con carboplatino, sia doppiette sia triplete, tuttavia non ci sono studi che confrontino regimi con cisplatino *versus* carboplatino. Una delle combinazioni più studiate è l'associazione carboplatino e paclitaxel [24,25], che ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva tra il 16% e il 38% e una sopravvivenza mediana tra 6,5 e 13 mesi. È da sottolineare che i regimi con triplete sia con cisplatino sia con carboplatino non hanno determinato alcun vantaggio rispetto a quelli con doppietta. A oggi vi è solo uno studio di fase III [26] che ha confrontato paclitaxel/carboplatino/etoposide con gemcitabina/irinotecan, senza differenze significative tra i due regimi terapeutici. La combinazione gemcitabina e docetaxel ha dimostrato outcome

simili a quelli riportati con derivati del platino. Tuttavia l'esperienza clinica si basa solo su uno studio randomizzato di fase II con 35 pazienti [27]. La combinazione oxaliplatino-capecitabina è stata studiata in due studi di fase II; il tasso di risposta è stato basso in entrambi (11-13%), la sopravvivenza mediana (7,5-9,5 mesi) più bassa di quella riportata in trial con altri regimi [28,29]. Rimane ancora dibattuto e necessita di ulteriori studi l'utilizzo degli agenti a target molecolare. A oggi non vi è quindi evidenza significativa per trattare tutti i pazienti con diagnosi di CUP con una terapia antitumorale, piuttosto che con la sola terapia sintomatica e di supporto soprattutto in caso di pazienti con basso performance status o con varianti istologiche tradizionalmente poco chemiosensibili. Inoltre non vi sono evidenze circa la superiorità di un regime terapeutico rispetto a un altro, benché sia ormai abbastanza condiviso che i derivati del platino rappresentino la classe di farmaci singolarmente più attiva e maggiormente utilizzata nel trattamento dei CUP.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi64-vi8
2. Casciato DA. Metastases of unknown origin. Manual of clinical oncology, 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012
3. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* 1993; 329: 257-63
4. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026-36
5. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 8-37
6. Greco FA, Erlander MG. Molecular classification of cancers of unknown primary site. *Mol Diagn Ther* 2009; 13: 367-73
7. Bender RA, Erlander MG. Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 38-43
8. Greco FA, Oien K, Erlander M, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol* 2012; 23: 298-304
9. Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 570-3
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Evidence-based guidelines: <http://www.nccn.org> (ultimo accesso marzo 2013)
11. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. *Oncologist* 1997; 2: 142-52
12. Møller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: A literature review. *Oncologist* 2011; 16: 445-51
13. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3766-72

14. Varadhachary GR, Spector Y, Abbruzzese JL, et al. Prospective gene signature study using microRNA to identify the tissue of origin in patients with carcinoma of unknown primary. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4063-70
15. Horlings HM, van Laar R, Kerst JM, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4435-41
16. Ferracin M, Pedriali M, Veronese A, et al. MicroRNA profiling for the identification of cancers with unknown primary tissue-of-origin. *J Pathol* 2011; 225: 43-53
17. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the sarah cannon research institute. *J Clin Oncol* 2013; 10: 217-23
18. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679-83
19. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, et al. 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
20. Trivanović D, Petkovic M, Stimac D. New prognostic index to predict survival in patients with cancer of unknown primary site with unfavourable prognosis. *Clin Oncol* 2009; 21: 43-8
21. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1272-80
22. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, et al. Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature. *Crit Rev Oncol Hemato* 2012; 84: 213-23
23. Culine S, Lhortolary A, Voigt JJ, et al. 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
24. Briasoulis E, Klofonos 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
25. Berry W, Elkory M, O'Rourke M, et al. Results of a phase II study with weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of unknown primary origin: a reasonable regimen for the community-based clinic? *Cancer Invest* 2007; 25: 27-31
26. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the firstline treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer J* 2010; 16: 70-5
27. 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: 1257-61
28. Schuette K, Folprecht G, Kretschmar A, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma of unknown primary. *Onkologie* 2009; 32: 162-6
29. Briasoulis E, Fountzilias G, Bamias A, et al. Multicenter phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin [IROX regimen] in patients with poor-prognosi cancer of unknown primary: a Hellenic cooperative oncology group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 277-84