



Disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



ARTICOLO ORIGINALE

Cancro a sede primitiva occulta: il confine tra l'utilità e la futilità nella pratica clinica

Cancer of unknown primary origin: utility and futility in clinical practice

Gianluca Airoidi *

SC Medicina Generale (Direttore: dott. Gianluca Airoidi), Presidi Ospedalieri Riuniti di Borgomanero e Arona, ASL Novara

Ricevuto il 23 novembre 2010; accettato il 10 gennaio 2011

Disponibile online il 22 settembre 2011

KEYWORDS

Cancer of unknown primary;
Occult primary tumor;
Metastases of unknown origin.

Summary

Introduction: Metastatic cancer of unknown primary (CUP) origin is one of the 10 most frequent cancers in humans; it accounts for approximately 3% to 5% of all solid malignancies. Patients with CUP present with metastatic disease whose site of origin cannot be identified at the time of diagnosis despite a thorough history, physical examination and appropriate laboratory testing, histopathology investigations and modern imaging technology (including computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography).

Materials and methods: A “state of the art” review was written reflecting all articles retrieved through a PubMed Medline search with the keywords “cancer of unknown primary”, “occult primary tumor”, and “metastases of unknown origin”, with no limits regarding date of publication, type of article, or field.

Results: CUP represents a heterogeneous group of malignancies that can be classified into distinct clinicopathological entities. Certain entities are included in favorable sub-sets that are responsive to systemic chemotherapy and/or locoregional treatment: these include poorly differentiated carcinomas involving the mediastinal–retroperitoneal nodes, peritoneal papillary serous adenocarcinomatosis in females, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas, isolated axillary node adenocarcinomas in females, cervical and inguinal node involvement by squamous cell carcinoma, and any other single metastatic site of limited extension. In these cases, identification of the primary tumor may be important and warrants special diagnostic efforts. However, in most cases, the primary site remains unknown, even after autopsy. Therefore, invasive endoscopic and laparoscopic procedures are rarely warranted in the absence of symptoms. Patients who belong to the non-favorable sub-sets (mainly metastatic CUP involving the liver, lung/pleura, brain, bones, or multiple sites) or have a poor performance status have a dismal prognosis (average median survival of 4-8 months).

* Corrispondenza: v.le Zoppis 8 - 28021 Borgomanero (NO).
E-mail: gianluca.airoidi@ASL.novara.it (G. Airoidi).

Discussion: The current evidence does not support the hypothesis that palliative chemotherapy improves survival and/or quality of life in CUP patients who do not fit into any of the favorable subsets. Therefore, only low-toxicity empirical chemotherapy regimens should be offered to patients with a good performance status, and quality of life issues should be given priority for any choice of treatment.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

Definizione

I cancri (C) di origine occulta sono neoplasie maligne metastatiche la cui sede primitiva di origine rimane indeterminata al momento della decisione terapeutica nonostante un'accurata valutazione clinica del paziente e il completamento di una serie di indagini diagnostiche di laboratorio e strumentali a carattere generale o mirate in base al quadro clinico o all'istologia.

Epidemiologia

I C occulti costituiscono il 3-4% di tutti i C in entrambi i sessi; rappresentano il settimo-ottavo più comune tipo di C nell'uomo e la quarta più comune causa di morte per C. L'incidenza nella popolazione generale varia tra 5 e 18 per 100.000/anno, con un'età di picco intorno a 60 anni. Gli organi più spesso interessati da metastasi (MTS) di origine occulta sono i polmoni, il fegato, i linfonodi e le ossa (tab. 1) [1,2] e la variante istologica più frequente è l'adenocarcinoma (tab. 2) [1-5].

Tabella 1 Sedi più frequenti di metastasi di origine occulta.

Sedi prevalenti			
All'esordio	(%)	Globale	(%)
Fegato	4-19 ^a	Fegato	33-43
Linfonodi	14-37	Linfonodi	20-42
Polmone	16-19	Ossa	25-30
Ossa	13-30	Polmoni	26-31
Cervello	7-10 ^b	Pleura	10-12
Pleura	2-12	Peritoneo	9
Cute/sottocute	5-20	Cervello	6
Peritoneo	1-6	Surrenali	4-6
Surrenali	1	Cute	4
		Midollo osseo	3

Fonti: Khong HT. In: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology 3rd Ed. Philadelphia, PE: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chpt 31, pp 385-93; Pimiento JM, et al. Am J Surg 2007;194(6): 833-7.

^a Le origini più frequenti delle MTS epatiche da adenocarcinoma sono: polmone, mammella e colon-retto.

^b L'origine più frequente delle MTS cerebrali da C occulto è il polmone (50% dei casi globalmente; fino a 90% dei casi sintomatici).

Storia naturale

I C occulti hanno nel complesso un'evoluzione rapida e la loro modalità di crescita e diffusione nell'organismo spesso differisce rispetto ai C di identica origine a partenza manifesta. Per esempio, la frequenza di metastatizzazione alle ossa dei C polmonari è molto inferiore se la primitività è occulta (circa 4%) piuttosto che manifesta (30-50%); analogamente, la metastatizzazione ossea dei C prostatici è 3 volte inferiore nelle forme occulte rispetto a quelle a partenza manifesta, mentre per i C pancreatici è 4 volte superiore. Simili differenze sono state osservate anche per la metastatizzazione viscerale; per esempio, i C prostatici occulti mostrano una tendenza più spiccata alla metastatizzazione polmonare (75%), epatica (50%) e cerebrale (25%) rispetto a quelli con primitività prostatica evidente all'esordio [6,7].

Pur con le incertezze derivanti dalle anomale modalità di evoluzione dei C occulti, nel pianificare gli accertamenti diagnostici può essere utile considerare che la primitività sopradiaframmatica (tiroide, mammella, ghiandole salivari, polmone) delle metastasi polmonari è 2 volte più frequente della primitività sottodiaframmatica, mentre il contrario accade per le metastasi epatiche, più spesso correlate a una primitività sottodiaframmatica (pancreas, fegato, colon, rene, ovaio, prostata, stomaco, surreni) [6].

Nei pazienti inizialmente definiti come portatori di C occulti la sede di partenza della neoplasia viene individuata in meno del 20-25% dei casi *ante mortem* (mediante diagnostica di laboratorio e radiologica) e nel 30-82% dei casi *post mortem* (autopsia) [8-10]. Le sedi di origine più comuni sono i polmoni (20-30% dei casi), il pancreas (20%) e il tratto gastrointestinale (10%) (tab. 3) [1,2,9,11-16].

Prognosi

La sopravvivenza media globale dei pazienti con C occulto varia tra i 6 e 9 mesi dalla diagnosi (tab. 2) [8,17]. Esistono tuttavia consistenti differenze interindividuali, in parte correlate al quadro clinico e all'istotipo delle metastasi. Benché nella maggioranza dei pazienti (80-85%) il decorso risulti rapidamente fatale e poco influenzato dalle attuali modalità di trattamento antitumorale (rispetto alla semplice terapia di supporto), sono stati individuati alcuni quadri a prognosi più favorevole, soprattutto in virtù di una più elevata frequenza di controllo della malattia con la terapia antitumorale mirata (tab. 4) [8,18-21].

Diagnostica di base (I livello)

Per tutti i pazienti con MTS di C occulto è raccomandata l'esecuzione di una batteria di esami diagnostici di base (tab. 5), allo scopo di identificare l'origine della neoplasia e

Tabella 2 Frequenza media dei possibili istotipi delle metastasi di cancro occulto e sopravvivenza media.

Istologia delle MTS		Frequenza media (%)	Sopravvivenza media
Adenocarcinoma	• differenziato o moderatamente differenziato	50	5-6 mesi
	• poco differenziato o indifferenziato	15	
Carcinoma a cellule squamose		10	2-3 anni
Carcinoma poco differenziato		15	10 mesi
Neoplasia indifferenziata		3	1 mese
Neoplasia differenziata	• Linfoma	7	10-15 mesi
	• C neuroendocrino		
	• C a cellule germinali		
	• Melanoma		7-9 mesi
	• Sarcoma		
	• Altro		

Fonti: Khong HT. In: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology 3rd Ed. Philadelphia, PE: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chpt 31, pp 385-93; Pimiento JM, et al. Am J Surg 2007;194(6):833-7; Mackay B, et al. Semin Oncol 1993;20(3):206-28; Hammar SP. Hum Pathol 1998;29(12):1393-402; Varadhachary GR, et al. Cancer 2004;100(9):1776-85.

quindi orientare più efficacemente il trattamento. La selezione delle indagini consigliate è basata su un minuzioso bilancio tra la probabilità di successo di ciascuna particolare metodica (afflitta da pesanti limiti di sensibilità e specificità in questo peculiare campo di applicazione) e l'effettiva utilità pratica di conoscere la primitività delle MTS in un particolare paziente.

Per esempio, i più comuni marcatori plasmatici dei C epiteliali sono esclusi dal pannello di base, in quanto risultano contemporaneamente elevati nella maggior parte dei pazienti con C occulto: il CA125 nel 68% dei casi, il CA19.9 (GIKA) nel 65%, il CA15.3 nel 58%, il CEA (antigene carcinoembrionale) nel 50%, la β HCG (beta-gonadotropina corionica umana) nel 40% e l' α FP (alfa-fetoproteina) nel 10%. Alcuni marcatori, tuttavia, possono risultare utili per

confermare specifiche ipotesi diagnostiche nel contesto di quadri clinici particolari:

- α FP e β HCG nei pazienti con presentazioni compatibili con C a cellule germinali (masse o linfadenomegalie mediastiniche o retroperitoneali nel maschio giovane);
- α FP nel sospetto di epato-C;
- PSA nel sospetto di C prostatico;
- CA125 nelle donne con sospetto C ovarico (MTS ai linfonodi inguinali, ai polmoni o retroperitoneali, o versamento pleurico o ascitico neoplastico) [17].

Il radiogramma standard del torace è sempre consigliato per la sua semplicità, benché consenta di differenziare i C polmonari primitivi dalle MTS di neoplasie a diversa origine solo in un terzo dei casi [22,23]. La tomografia computerizzata (TC) di torace + addome è spesso raccomandata, in quanto individua l'origine del 15-35% dei C classificati come "occuli" dopo le indagini più elementari; tuttavia la sua utilità pratica è dubbia, poiché con poche eccezioni si tratta di forme non trattabili (in genere C del pancreas; meno spesso C del polmone, colangio-C, microcitoma o C dello stomaco, delle surrenali, del rene, dell'ovaio).

Gli esami endoscopici, al contrario, sono consigliati solo nei pazienti con manifestazioni cliniche altamente suggestive di patologia dell'organo da studiare, in considerazione della loro bassissima sensibilità nei pazienti asintomatici (per esempio, in uno studio eseguito su soggetti con MTS epatiche senza sintomi gastrointestinali, la sistematica esecuzione di esofago-gastro-duodenoscopia e colonscopia ha fallito nella diagnosi di primitività nel 100% dei casi) [24].

Esame istologico

L'esame istologico è considerato parte integrante della diagnostica di I livello (tab. 5), in quanto i caratteri immunohistochemici delle metastasi possono talora suggerire la sede della neoplasia d'origine, elemento decisivo per un trattamento mirato. Inoltre il semplice istotipo costituisce uno dei criteri di definizione della maggior parte dei quadri clinici "a

Tabella 3 Sedi di partenza delle metastasi di cancro occulto.

Sede	(%)	Sede	(%)
Polmone	24	Tiroide	2
Pancreas	21	Vie urinarie	2
Ovaio	6	Esofago	1,5
Rene	5	Linfoma	1,5
Colon-retto	5	Colecisti	1
Stomaco	4	Testicolo	1
Fegato	4	Mesotelioma	0,5
Prostata	4	Utero	0,3
Mammella	3	Altre sedi	9
Surrenali	2		

Fonti: Khong HT. In: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology 3rd Ed. Philadelphia, PE: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chpt 31, pp 385-93; Pimiento JM, et al. Am J Surg 2007;194(6):833-7.

Tabella 4 Quadri clinici in cui il trattamento attivo di prima linea (colonna di destra) migliora significativamente la prognosi rispetto alla semplice terapia di supporto.

Quadri a prognosi favorevole (15-20%)	
Quadro clinico	Terapia consigliata
Carcinoma indifferenziato della linea mediana (LN mediastino/retroperitoneo) (“carcinoma germinale extragonadico”)	CT come per C a cellule germinali (platino, etoposide, bleomicina) RC 15-25%; LS 10-15%
Donne con ascite neoplastica e cellule di carcinoma sieroso (papillifero)	CHIR/CT come per C ovaio (platino/taxani) RC 10-39%; LS 11-26%
Donne con MTS di adenocarcinoma ai LN ascellari	CHIR/CT/RT/antiestrogeni come per C mammella RC 75%; LS 60%
MTS di carcinoma squamocellulare ai LN laterocervicali alti, o MTS ai LN sovraclaveari con polmoni indenni	CHIR/CT/RT come per C testa/collo RC >50%; LS 35-50%
MTS di carcinoma squamocellulare ai LN inguinali	CHIR/RT come per C ano/retto/vulva
MTS di C neuroendocrino <i>poco differenziato</i> (cellule grandi 80%, o piccole 20%)	CT a base di platino/etoposide RC 30%; LS 10-15%
Maschi con MTS osteoblastiche di adeno-C e PSA elevato	Terapia ormonale come per C prostata
Unica MTS isolata (LN, fegato, polmoni, surreni, cervello)	CHIR e/o RT eradicante RC 30-45%; LS 10-15%

Legenda: LN = linfonodi; CT = chemioterapia; CHIR = chirurgia; RT = radioterapia; RC = risposta completa; LS = lunga sopravvivenza; PSA = antigene prostatico specifico.

Fonti: Pavlidis N, et al. Eur J Cancer 2003;39(14):1990-2005; Hainsworth JD, et al. Semin Oncol 2009;36(1):44-51; Pavlidis N, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271-8; www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf; Pavlidis N, et al. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v228-31.

prognosi favorevole” descritti in *tab. 4*, candidabili a terapie antitumorali più aggressive, ed è un elemento determinante per scegliere il tipo di chemioterapia palliativa a bassa tossicità da offrire ai pazienti con quadri clinici a “prognosi non favorevole” in alternativa alla semplice terapia di supporto (si veda di seguito). In un limitato numero di casi (*tab. 6*) [25], l’esame istologico non è necessario per la

corretta gestione del paziente e può quindi essere ragionevolmente omesso (soprattutto se impone procedure rischiose, difficoltose o costose), nell’ottica di limitare gli interventi invasivi e risparmiare spese inutili.

In *tab. 7* sono riportati a titolo di esempio alcuni dei marcatori immunoistochimici usualmente impiegati per la caratterizzazione delle più comuni neoplasie [8,20,26].

Tabella 5 Test diagnostici da eseguire in tutti i pazienti con metastasi (indipendentemente dalla sede) di cancro occulto, al fine di definire la sede della primitività.

Diagnostica di I livello	
Anamnesi ed esame obiettivo	Incluse le mammelle nelle femmine e i testicoli e la prostata nei maschi
Esami ematochimici	Emocromo, AST, ALT, Fal, LDH, CPK, creatinina, Ca, Na, K, QP, bilirubina, albumina, PCR
Esame dell’urina	Completo
Sangue occulto nelle feci	3 campioni
Radiografia del torace	2 proiezioni
Mammografia	Nella femmina (specie se adeno-C)
TC torace + addome	Nella femmina va inclusa la pelvi
PSA, α FP e β HCG	Nel maschio
CA125	Nella femmina con versamento ascitico o pleurico neoplastico
α FP	Nel sospetto di epato-C
Esame istologico	Possibili eccezioni in <i>tab. 6</i>

Tabella 6 Quadri clinici in cui l'esame istologico può essere omissivo, perché la diagnosi è chiarita dai soli test indiretti o perché l'istotipo non influenza il trattamento (indicazione alla sola terapia di supporto*).

Diagnosi istologica facoltativa
Diagnostica per immagini indicativa di malattia metastatica con positività di un marcatore tumorale plasmatico specifico (per esempio, α FP o β HCG) e quadro clinico coerente (per esempio, contesto compatibile con C epatico o a cellule germinali)
Performance status WHO > 2 (terapia antitumorale non indicata)
Più di 3 sedi di metastatizzazione (la terapia antitumorale non influenza la prognosi)
Metastasi epatiche multiple non operabili (la terapia antitumorale non influenza la prognosi)

* Criteri in tab. 9.

Fonte: Shaw PH, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(1):87-95.

Tabella 7 Marcatori immunohistochimici di vari tipi di cancro.

Istotipo	Marcatori spesso positivi
Carcinomi	CK (incluse CAM5.2 e LMWCK), EMA, S100 (raro), PLAP (raro)
Linfoma	CLA, EMA (raro), CD45, CD20, CD3
Sarcoma	Vimentina, desmina, fattore VIII ag
Melanoma	S100, HMB-45, vimentina, NSE, MART1, tirosinasi, MITF, melan-A
Mesotelioma	HMWCK 5/6, calretinina, WT-1, mesotelina, N-caderina, SP-A, D2-40
C neuroendocrino	Cromogranina, sinaptofisina, citocheratine, EMA, NSE
C a cellule germinali	CK, EMA, HCG, α FP, PLAP, OCT4
C della prostata	PSA, citocheratine, EMA
C della mammella	Citocheratine, EMA, ER, PR
C della tiroide	Tireoglobulina, CK, EMA, calcitonina, TTF-1
C del cortisurrene	Melan-A, inibina, calretinina, vimentina

Legenda: CK = citocheratine; LMWCK = citocheratine a basso peso molecolare (per esempio, CK5/6, CAM5.2); EMA = epithelial membrane antigen; PLAP = fosfatasi alcalina placentare; CLA = common leucocyte antigen; NSE = neuron-specific enolase; HMWCK = citocheratine ad alto peso molecolare; WT-1 = proteina codificata dal gene del tumore di Wilms; HCG = human chorionic gonadotropin; α FP = alfa-fetoproteina; OCT4 = octamer-binding transcription factor 4; PSA = antigene prostatico specifico; ER = recettore per estrogeni; PR: recettore per progesterone.

Fonti: Pavlidis N, et al. Eur J Cancer 2003;39(14):1990-2005; www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf; Ghosh L, et al. Curr Probl Surg 2005;42(1):12-66.

Il pannello base di marcatori per i C di origine sconosciuta dovrebbe comprendere almeno CK7, CK20, EMA, S100, TTF-1, CDX2, PLAP, LCA, NSE, cromogranina, PLAP, HCG, S100, HMB45, GCDFFP-15, ER (solo femmine), PSA (solo maschi) ed eventualmente tireoglobulina, calcitonina, vimentina e desmina [17,21,27,28]. In particolare, la caratterizzazione del fenotipo citocheratinico CK20 e CK7 (tab. 8) [5,17,25,29,30] si è rivelata molto utile nella diagnosi differenziale delle metastasi di origine epiteliale (carcinomi).

Diagnostica avanzata (II livello)

Approfondimenti diagnostici più "mirati", rispetto a quelli di I livello, vanno eseguiti solo nei pazienti in cui i reperti clinico-strumentali di base suggeriscono un'elevata probabilità di poter acquisire con essi dati utili al trattamento della neoplasia (in genere la sua origine o l'istotipo). La tab. 9

presenta le principali metodiche diagnostiche di II livello e i relativi contesti clinici in cui esse vanno considerate [8,17,18,20,27,31]. Fuori da questo ambito non andrebbero eseguite, poiché nella quasi totalità dei casi la resa diagnostica è molto bassa (circa 1% per ciascuna metodica) e/o l'identificazione della sede d'origine del tumore non fornisce informazioni utili né per la prognosi né per il trattamento [32-34].

Per l'attuazione delle indagini di II livello è necessario che il paziente comprenda le ragioni per cui vengono proposte, i potenziali rischi e i benefici, ma soprattutto è essenziale che sia disponibile ad accettare la terapia antitumorale (coi relativi rischi) qualora fosse individuata una forma neoplastica che possa beneficiarne [17].

Non è considerata buona pratica clinica offrire approfondimenti diagnostici di II livello a pazienti non idonei per il trattamento antitumorale o non disponibili ad accettarlo. Ogni decisione in questo ambito richiede quindi che vengano

Tabella 8 Fenotipo CK20 e CK7 dei più comuni carcinomi.

Organo	CK20	CK7
Colon/retto (Ad 80%); C-Merkel (70%); stomaco (Ad 30%)	+	-
Polmone (Ad: 85%); utero endometrio (85%) e cervice; mammella (90%); pancreas (Ad 30%); tiroide (tutti) (100%); salivari (100%); ovaio (mucinoso 23%; non mucinoso 95%); urotelio (25%); colangio-C (45%); stomaco (25%); esofago (12%); mesotelioma (60%); rene (10%)	-	+
Esofago (80%); ovaio (mucinoso 80%; non mucinoso 5%); urotelio (60%); pancreas (Ad 60%); colangio-C (35%); stomaco (Ad 40%); colon (10%)	+	+
Prostata (80%); rene (Ad 85%); surreni (100%); epato-C (80%); testa-collo (Sq 70%); stomaco (6%); colon (10%); urotelio (15%); seminoma (95%); prostata (85%); carcinoide (enterico o bronchiale 80%); polmone (Sq e SC 75%); esofago (Sq 70%); mesotelioma (35%)	-	-

Legenda: Ad = adeno-C; Sq = squamocellulare; SC = a piccole cellule.

Fonti: Varadhachary GR, et al. Cancer 2004;100(9):1776-85; www.nice.org.uk/guidance/CG104; Shaw PH, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(1):87-95; Tot T. Cancer 1999;85(1):171-7; Tot T. Eur J Cancer 2002;38(6):758-63.

preliminarmente fornite al paziente (e a chi lo assiste) dettagliate informazioni circa le finalità delle indagini da eseguire o, al contrario, circa le ragioni per cui ulteriori studi non modificherebbero la gestione del caso [17].

I pazienti con quadri clinici a prognosi “non favorevole” (tab. 10) [1,17,19,25] sono, per definizione, portatori di C a

evoluzione rapida e poco influenzata dalla terapia antitumorale. Per questi soggetti non sono indicati approfondimenti diagnostici di II livello, in quanto l’individuazione della sede d’origine e la definizione dell’istotipo non influenzano l’atteggiamento terapeutico. Nella maggioranza di questi casi, infatti, è indicata la sola terapia di supporto o in

Tabella 9 Test diagnostici di II livello da eseguire in pazienti selezionati, in base al quadro clinico.

Diagnostica di II livello (mirata, guidata dalla clinica)	
Reperto clinico	Test consigliati
MTS ossee	<ul style="list-style-type: none"> • Scintigrafia ossea • Radiografia di ossa dolenti o portanti
<ul style="list-style-type: none"> • Blastiche: possibile C prostata, tiroide 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • Tireoglobulina
<ul style="list-style-type: none"> • Litiche: possibile mieloma, carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofissazione S/U • Biopsia osteomidollare
MTS epatiche operabili (1-3)	<ul style="list-style-type: none"> • Colonscopia
MTS a linfonodi ascellari	
<ul style="list-style-type: none"> • Femmina: possibile C mammella 	<ul style="list-style-type: none"> • CA15.3 • Ecografia, RMN mammella se mammografia negativa
<ul style="list-style-type: none"> • Maschio: possibile C polmone, gastrointestinale 	<ul style="list-style-type: none"> • TC torace • Broncoscopia • Esofago-gastro-duodenoscopia/colonscopia
MTS a linfonodi cervicali	
<ul style="list-style-type: none"> • Alti (squamocellulare): possibile C testa-collo 	<ul style="list-style-type: none"> • TC collo (valutazione estensione) • Endoscopia ORL + PET (per ricerca primitività) • Tonsillectomia omolaterale (tutti i pazienti)
<ul style="list-style-type: none"> • Bassi (sovraclavari): possibile C polmone, gastroesofageo, testa-collo, mammella 	<ul style="list-style-type: none"> • TC torace e collo • Endoscopia ORL, broncoscopia, esofago-gastro-duodenoscopia
MTS a linfonodi linea mediana (mediastino, retroperitoneo): possibile C a cellule germinali, linfoma, C polmone (mediastino)	<ul style="list-style-type: none"> • αFP e βHCG • Ecografia testicoli • Biopsia linfonodi (in broncoscopia, mediastinoscopia, laparoscopia o laparotomia)
MTS a linfonodi inguinali (squamocellulare): possibile C ano, retto, vulva, cervice uterina, pene	<ul style="list-style-type: none"> • Anoscopia • Rettoscopia • Colposcopia

Tabella 9 (Continua)

Diagnostica di II livello (mirata, guidata dalla clinica)	
Reperto clinico	Test consigliati
MTS cerebrali isolate (1-3): possibile C polmone, mammella	• TC torace ^a
C indifferenziato o poco differenziato: possibile C a cellule germinali	• αFP e βHCG
C neuroendocrino	
• Ben differenziato (10%)	• Endoscopia (broncoscopia, esofago-gastro-duodenoscopia, colonscopia)
	• Octreoscan/PET
• Poco differenziato (90%): cellule piccole 20% o grandi 80%	• TC cerebrale (per MTS)
	• Octreoscan/PET
Ascite e MTS peritoneali: possibile C ovaio; meno spesso stomaco, intestino, mammella, polmone, rene, mesotelioma	• Citologico urina
	• Biopsia peritoneale (laparoscopia o laparotomia esplorativa)
MTS in qualsiasi sede con nodulo tiroideo freddo: possibile C tiroide	• Tireoglobulina
	• Agoaspirato di nodulo tiroideo
Noduli polmonari	• CA125 (femmine), PSA (maschi)
	• Biopsia percutanea
	• Broncoscopia (anche in assenza di malattia endobronchiale o ai linfonodi)
Emoglobina feci positiva: possibile C gastrointestinale	• Esofago-gastro-duodenoscopia
	• Pancolonscopia
MTS in una singola sede: possibile eradicazione chirurgica o radioterapia	• PET (per escludere altre sedi prima di trattare)

Fonti: Pavlidis N, et al. Eur J Cancer 2003;39(14):1990-2005; www.nice.org.uk/guidance/CG104; Hainsworth JD, et al. Semin Oncol 2009;36(1):44-51; www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf; Spigel DR, et al. Semin Oncol 2009;36(1):52-9; Latief KH, et al. AJR Am J Roentgenol 1997;168(5):1339-44.

^a Latief KH, et al. AJR Am J Roentgenol 1997;168(5):1339-44.

alternativa, se le condizioni generali del paziente sono ottimali (performance status WHO 0-1; tab. 11) [35], una terapia antitumorale empirica a bassa tossicità basata unicamente sulla sede di localizzazione o sull'istotipo delle MTS.

Terapia antitumorale

I trattamenti antitumorali di comprovata efficacia per i pazienti con C occulto "a prognosi favorevole" sono presentati in tab. 4. Con queste modalità di intervento la

Tabella 10 Categorie di pazienti in cui non è appropriato ricercare la sede primitiva del tumore con mezzi ulteriori rispetto alla diagnostica di I livello descritta in tab. 5.

Quadri a prognosi non favorevole (80-85%)	
Quadro clinico	Istologia
MTS epatiche non operabili	Ogni istologia (specie adeno-C)
MTS cerebrali non operabili	Adeno-C o carcinoma squamocellulare
MTS polmonari o pleuriche multiple	Adenocarcinoma
MTS ossee multiple	Adenocarcinoma senza PSA elevato
MTS in più di 3 sedi	
Ascite carcinomatosa	Tranne quella da adenocarcinoma sieroso papillifero
Performance status > 2	Tranne C neuroendocrini o C trattabili con terapia ormonale

Fonti: Khong HT. In: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology 3rd Ed. Philadelphia, PE: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chpt 31, pp 385-93; www.nice.org.uk/guidance/CG104; Pavlidis N, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271-8; Shaw PH, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19(1):87-95.

Tabella 11 Performance status WHO-ECOG.

0	Asintomatico (paziente in grado di svolgere le normali attività, senza limitazioni)
1	Incapace di eseguire attività fisiche impegnative. Capace di camminare e di eseguire lavori leggeri o sedentari (a casa o in ufficio)
2	Incapace di effettuare lavori di ogni tipo. Completamente autosufficiente nella cura personale; deambulante e attivo per > 50% delle ore di veglia
3	Parzialmente autosufficiente nella cura personale. Non allettato, ma trascorre a letto o su una sedia > 50% delle ore di veglia
4	Del tutto dipendente nella cura personale. Trascorre a letto o in sedia il 100% delle ore di veglia
5	Deceduto

Fonte: Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-55.

percentuale di remissioni complete di malattia varia tra il 15% e il 75% (secondo il quadro clinico/patologico) e il tasso di “lunghi sopravvivenenti” si aggira intorno al 20% (con punte oltre il 50% per le neoplasie altamente chemiosensibili o ormonodipendenti).

Nei pazienti che non rientrano tra i quadri a prognosi favorevole l'efficacia degli attuali trattamenti antitumorali è dubbia e per lo più di minima entità.

Chemioterapia di prima linea

Nessuno schema chemioterapico tra quelli più comunemente impiegati si è dimostrato inequivocabilmente più efficace della semplice terapia di supporto nei pazienti con MTS di C occulto a prognosi non favorevole (in genere adenocarcinomi a localizzazione ossea, epatica o in sedi multiple) [19,21,34]. Nei pochi lavori che hanno mostrato qualche beneficio della chemioterapia (in genere retrospettivi o non randomizzati) i tempi di sopravvivenza dei pazienti trattati sono risultati comunque molto limitati (intorno a 8-9 mesi) [20,21]. Inoltre, le inconsistenze metodologiche di questi lavori adombrano dubbi sull'attendibilità dei risultati. In particolare, l'arruolamento non randomizzato dei pazienti può aver condizionato l'assegnazione al solo trattamento di supporto dei soggetti con peggiore performance status o con neoplasie più aggressive ed estese, per i quali la chemioterapia

presentava controindicazioni o era giudicata probabilmente inefficace o troppo rischiosa [34]. Negli studi randomizzati di confronto tra diversi protocolli terapeutici e in una recente metanalisi condotta sui 10 di essi di migliore qualità (N = 684) [36] non sono emerse significative differenze di efficacia tra gli schemi a base di platino e quelli a base di taxani, né tra gli schemi a base di platino combinato con gemcitabina o con irinotecan [21].

È quindi ragionevole concludere che, allo stato attuale, i pazienti con C occulti a prognosi “non favorevole” (tab. 10) in buone condizioni generali (performance status 0-1) vadano trattati con chemioterapie aggressive esclusivamente nell'ambito di studi sperimentali controllati; fuori da questi dovrebbero ricevere semplice terapia di supporto o in alternativa, in casi selezionati (tab. 12) [6,19–21], chemioterapie palliative a basso profilo di tossicità basate sulla sede di localizzazione delle MTS o sul loro istotipo (tabb. 13 e 14) [20,21], con l'obiettivo di garantire la palliazione dei sintomi, un'accettabile qualità di vita e un dubbio, modesto prolungamento del tempo di sopravvivenza [19,21]. In questi pazienti, tuttavia, gli aspetti relativi alla qualità di vita sono considerati prioritari rispetto al tempo di sopravvivenza, cosicché un'eccessiva tossicità correlata al trattamento non è giustificata. La risposta terapeutica va quindi valutata precocemente (in genere entro i primi 2 mesi) allo scopo di interrompere tempestivamente le terapie inefficaci [21].

Tabella 12 Quadri clinici a prognosi non favorevole in cui il trattamento antitumorale empirico di prima linea (colonna di destra) può essere proposto se il paziente ha un performance status 0-1.

Quadro clinico	Terapia consigliata
MTS polmonari/pleuriche multiple (adeno-C)	Chemioterapia a bassa tossicità (se sono ragionevolmente escludibili C mammari o tiroidei)
MTS epatiche non operabili	Chemioterapia a bassa tossicità
Ascite neoplastica da C non papillifero (adeno-C)	Chemioterapia a bassa tossicità
MTS cerebrali isolate (da 1 a 3)	Chirurgia o radioterapia (panirradiazione + stereotattica)
MTS cerebrali multiple (> 3) (adeno-C o C squamoso)	Radioterapia (panirradiazione)
MTS osee multiple (adeno-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonati • Radioterapia per: dolore; deficit neurologici; MTS a rischio di frattura su ossa portanti

Fonti: Neumann KH, et al. Semin Oncol 1982;9(4):427-34; Pavlidis N, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(3):271-8; www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf; Pavlidis N, et al. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v228-31.

Tabella 13 Schemi di chemioterapia palliativa a bassa tossicità per pazienti con cancri occulti a prognosi non favorevole in buone condizioni generali (performance status 0-1).

Farmaco	Dose	Schema
Cisplatino	60-75 mg/m ²	Giorno 1 ogni 21 giorni
Gemcitabina	1.000 mg/m ²	Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni
Cisplatino + Etoposide	75 mg/m ² 100 mg/m ²	Giorni da 1 a 3 ogni 21 giorni
Paclitaxel + Carboplatino	175 mg/m ² AUC 5	Giorno 1 ogni 21 giorni
Docetaxel + Carboplatino	75 mg/m ² AUC 5	Giorno 1 ogni 21 giorni
Irinotecan + Oxaliplatino	160 mg/m ² 80 mg	Giorno 1 ogni 21 giorni
Capecitabina ± Oxaliplatino	2.000 mg/m ² 85-130 mg/m ²	Giorni da 1 a 14 ogni 21 giorni Giorno 1 ogni 21 giorni

Fonte: Pavlidis N, et al. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v228-31.

Tabella 14 Schemi di chemioterapia palliativa a bassa tossicità per pazienti con cancri occulti a prognosi non favorevole in buone condizioni generali (performance status 0-1), in base all'istotipo.

Istologia: adenocarcinoma		
Farmaco	Dose	Schema
Paclitaxel + Carboplatino	200 mg/m ² ev AUC 6 ev	Giorno 1 ogni 21 giorni
Paclitaxel + Carboplatino + Etoposide	200 mg/m ² ev AUC 6 ev 50-100 mg os a giorni alternati	Giorno 1 ogni 21 giorni Giorno 1 ogni 21 giorni Giorni da 1 a 10 ogni 21 giorni
Docetaxel + Carboplatino	65 mg/m ² ev AUC 6 ev	Giorno 1 ogni 21 giorni
Gemcitabina + Cisplatino	1,25 g/m ² ev 100 g/m ² ev	Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni Giorno 1 ogni 21 giorni
Gemcitabina + Docetaxel	1 g/m ² ev 75 g/m ² ev	Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni Giorno 8 ogni 21 giorni
Istologia: cancro squamocellulare		
Farmaco	Dose	Schema
Paclitaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracile	175 mg/m ² ev 100 mg/m ² ev 500 mg/m ² ev	Giorno 1 ogni 21 giorni Giorno 2 ogni 21 giorni Giorni da 1 a 5 infusione ev continua ogni 21 giorni
Docetaxel + Cisplatino + 5- Fluorouracile	75 mg/m ² ev 75 mg/m ² ev 750 mg/m ² ev	Giorno 1 ogni 21 giorni Giorno 2 ogni 21 giorni Giorni da 1 a 5 infusione ev continua ogni 21 giorni

Fonte: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf.

Chemioterapia di prima linea per metastasi epatiche di cancro occulto

I pazienti con MTS epatiche non operabili (60% dei quali da adenocarcinoma) costituiscono un gruppo a prognosi particolarmente grave (sopravvivenza media 7,2 mesi; rischio di

morte 1,75 volte rispetto ai pazienti con C occulti extraepatici) [37], per i quali le attuali terapie antitumorali si mostrano quasi invariabilmente inefficaci (per esempio: carboplatino + docetaxel; oxaliplatino + irinotecan o capecitabina; fluorouracile + acido folinico o irinotecan; docetaxel; capecitabina).

In una recente casistica di 38 pazienti trattati con schemi terapeutici a base di oxaliplatino il tasso di risposta oggettiva (parziale o completa) si aggira intorno al 12% e una stabilizzazione di malattia (non progressione) si osserva nel 18% dei casi. In entrambi i casi, tuttavia, l'effetto terapeutico ha breve durata, con tempo medio di progressione di malattia intorno a 4 mesi e sopravvivenza media di 10 mesi (3 mesi nei pazienti con performance status 2-3, 12 mesi in quelli con performance status 0-1). Nessuna variabile clinica, laboratoristica o istologica è risultata predittiva della risposta alla chemioterapia [34].

Risultati simili erano stati ottenuti in un precedente studio condotto su 118 pazienti, in cui il tasso di risposte obiettive alle chemioterapie di prima linea si era attestato intorno al 20%, e la sopravvivenza media intorno a 6,6 mesi, indipendentemente dall'impiego o meno di derivati del platino [38]. Un ulteriore lavoro condotto su 62 pazienti ha evidenziato che il trattamento antitumorale attivo (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, da sole o in combinazione) non garantisce un significativo vantaggio di sopravvivenza rispetto alla semplice terapia palliativa (49 giorni vs 52 giorni; $p = 0,128$) [33].

Chemioterapia di seconda linea

Gli schemi chemioterapici di seconda linea a base di gemcitabina, fluorouracile/acido folinico o fluorouracile/doxorubicina/ciclofosfamide si sono rivelati inefficaci nei pazienti in cui fallisce la terapia con derivati del platino (risposte obiettive 0-8%) [39–41]. Nessun beneficio, inoltre, è stato

evidenziato con la chemioterapia ad alte dosi, anche con supporto di cellule staminali periferiche [42].

Conclusioni

Il paziente con C occulto costituisce certamente una formidabile sfida professionale per l'internista, per la gravità della malattia (che concede poco tempo alle decisioni), per i limiti di accuratezza delle indagini diagnostiche (che ne rendono difficoltosa la scelta e ambigua l'interpretazione) ma, soprattutto, per la scarsa disponibilità di terapie efficaci, che costituisce un "collo di bottiglia" in grado di vanificare i più brillanti ragionamenti clinici e i più eclatanti successi della tecnologia diagnostica. Nell'approccio al paziente con C occulto è richiesto al clinico uno straordinario esercizio della propria coscienza critica, al fine di garantire che il peso dell'intervento diagnostico e terapeutico attuato (in termini di sofferenza per il singolo e costi per la comunità) sia costantemente bilanciato dal valore che il paziente (*non* il medico) riconosce all'obiettivo proposto, e dalla probabilità/rischio con cui il medico (*non* il paziente) confida di poterlo raggiungere. L'armonica integrazione di due ruoli la cui indipendenza di giudizio va sempre lucidamente preservata permette invariabilmente a medico e paziente di discernere l'utilità dalla futilità.

Conflitto di interesse

L'autore dichiara di essere esente da conflitto di interessi.

Appendice

Altri marcatori immunoistochimici

Polmone	CK7	CK20	TTF1	SP-A	SP-B	E-cad
Adeno-C	85%	13%	80%	50%	63%	95% ^a
Squamoso			25%	—	—	
Microcitoma	—	—	+	—		
Neuroendocrino			85%	25%		
Mammella	CK7	CK20	Er/Pr	SP-A	SP-B	G-15
	83%	7%	50% ^b	45%	45%	67% ^c
Colon-retto	CK7	CK20	TTF1	Villina	CDX2	G-15
	15%	85%	—	90% ^d	98% ^e	—
Epato-C	CK7	CK20	HP-1	α FP	Alb	MOC
	—	—	90% ^f	25%	90%	—
Prostata	CK7	CK20	PSA	PAP	G-15	
	11%	14%	91% ^g	+	Raro	
Tiroide	Cal	TTF1	CK7	CK20		
Papillare/follicolare		95%	100%	0%		
Midollare	+	+	100%	0%		

Appendice (Continua)

Colangio-C	CK7	CK20	HP-1	Villina	CK19	MOC
	80%	33%	–	90% ^d	+	90% ^h
Merkel-C	CK7	CK20	CD117	TTF1		
	–	+	+	–		
Mesotelioma	N-cad	SP-A	TTF1	HCK	CalR	WT-1
	78% ⁱ	98%	–	90% ^j	85% ^k	95% ^l
C-urotelio	CK7	CK20	Uro3	THR	HCK	
	75%	60%	55%	69%	60% ^j	

Legenda: αFP = alfa-fetoproteina; Alb = albumina (ibridazione in situ); Cal = calcitonina; CalR = calcitonina; E-cad = caderina-E; Er/Pr = recettori per estrogeni o progestinici; G-15 = gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFF-15; anche chiamata prolactin-inducibile protein o glycoprotein-17); HCK = citocheratina ad alto peso molecolare (high molecular weight cytokeratin); HP-1 = Hep-par-1; MOC = MOC31; N-cad = caderina-N; PSA = prostate-specific antigen; PAP = prostate acid phosphatase; SP-A e SP-B = surfactant proteins (A e B); THR = tromboomodulina; TTF-1 = thyroid transcription factor 1; Uro3 = uroplachina III; WT-1 = proteina codificata dal gene del tumore di Wilms.

^a Presente anche nel 22-40% dei mesoteliomi.

^b Presenti anche nelle MTS di C endometrio (100%) e ovaio (53%); occasionalmente nelle MTS di C polmone (10%), ghiandole salivari (25%), colon (10%), stomaco (5%), tiroide, esofago e raramente anche negli epato-C.

^c Occasionalmente positivo nelle MTS di C prostata e delle ghiandole salivari e sudoripare; negativo nelle MTS di C colon, stomaco, polmone, ovaio, pancreas.

^d Positiva in > 90% dei C colon-retto, stomaco, pancreas, colangio-C; inoltre occasionalmente nei C ovaio, endometrio, rene. Assente nei C polmone, prostata e mammella.

^e Spesso positivo anche nei C ovaio mucinosi e negli adeno-C vescicali; inoltre, occasionalmente (e nella minoranza delle cellule), nei C stomaco, pancreas e colangio-C. Sempre assente nei C polmone, prostata, mammella, urotelio e ovaio non mucinosi.

^f Spesso marcatamente positivo anche nelle MTS di adeno-C gastrici ed esofagei (60-80%) e in una minoranza delle MTS di adeno-C polmone. Generalmente assente nei colangio-C, nei melanomi e nei C rene e neuroendocrini.

^g Di rado debolmente positivo nelle MTS di C pancreas o ghiandole salivari.

^h Spesso positivo anche nelle MTS di adeno-C di colon-retto, stomaco, pancreas, polmone, mammella, ovaio. Assente nell'epato-C.

ⁱ Presente anche nel 25% degli adenocarcinomi polmonari.

^j Quasi sempre presente (> 90%) nei mesoteliomi e nei carcinomi squamosi e spesso anche nei carcinomi a grandi cellule indifferenziati del polmone. Assente negli adeno-C.

^k Focalmente presente nel 10% delle MTS di vari adenocarcinomi.

^l Generalmente presente anche nei C a cellule renali e nei C papillari sierosi dell'ovaio.

Associazioni comuni dei marcatori tumorali plasmatici

Marcatori tumorali plasmatici

α-Fetoproteina	Epato-C, C a cellule germinali
βHCG	C a cellule germinali, trofoblastico
CA15-3	C ovaio, polmone, gastrointestinale > mammella
CA19-9	C pancreas, gastrointestinale
CA125	C ovaio, utero > mammella, polmone
CEA	Carcinoma vs mesotelioma

Bibliografia

- [1] Khong HT. Carcinoma of unknown primary. In: The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PE: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 385–93. [Chpt 31].
- [2] Pimiento JM, Teso D, Malkan A, Dudrick SJ, Palesty JA. Cancer of unknown primary origin: a decade of experience in a community-based hospital. *Am J Surg* 2007;194(6):833–7.
- [3] Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993;20(3):206–28.
- [4] Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 1998;29(12):1393–402.
- [5] Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100(9):1776–85.
- [6] Neumann KH, Nystrom JS. Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Semin Oncol* 1982;9(4):427–34.
- [7] Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4(1):53–8.
- [8] Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39(14):1990–2005.
- [9] Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, Moore RH. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg* 1977;186(5):625–30.

- [10] Lembersky BC. Metastatic malignancies of unknown primary: the medical oncologist's point of view. *Pathol Case Rev* 2001;6:4178–84.
- [11] Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988;148(9):2035–9.
- [12] Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 3):iii11–8.
- [13] Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer* 2002;38(13):1810–2.
- [14] Demir H, Berk F, Raderer M, Plowman PN, Lassen U, Daugaard G, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2): 164–73.
- [15] Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3403–10.
- [16] van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol* 2003;14(2):191–6.
- [17] NICE Clinical Guideline 104. Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin. Full guideline (July 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG104.
- [18] Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009;36(1):44–51.
- [19] Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(3):271–8.
- [20] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1 2011. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf.
- [21] Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v228–31.
- [22] Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA* 1979;241(4):381–3.
- [23] Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979;1(6177):1530–3.
- [24] Mousseau M, Schaerer R, Lutz JM, Ménégos F, Faure H, Swiercz P. Hepatic metastasis of unknown primary site. *Bull Cancer* 1991;78(8):725–36.
- [25] Shaw PH, Adams R, Jordan C, Crosby TD. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(1):87–95.
- [26] Ghosh L, Dahut W, Kakar S, Posadas EM, Torres CG, Cancel-Santiago R, et al. Management of patients with metastatic cancer of unknown primary. *Curr Probl Surg* 2005;42(1):12–66.
- [27] Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009;36(1):52–9.
- [28] Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3766–72.
- [29] Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999;85(1):171–7.
- [30] Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38(6):758–63.
- [31] Latief KH, White CS, Protopapas Z, Attar S, Krasna MJ. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(5):1339–44.
- [32] Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995;13(8):2094–103.
- [33] Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, Browne TJ, Pender S, O'Kelly P, et al. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol* 2002;57(12):1073–7.
- [34] Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): a retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2008;34(8):693–700.
- [35] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
- [36] Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):570–3.
- [37] Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2105–12.
- [38] Pouessel D, Thezenas S, Culine S, Becht C, Senesse P, Ychou M. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(12):1224–32.
- [39] Voog E, Merrouche Y, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Peaud PY, Rebattu P, et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2000;23(6):614–6.
- [40] Culine S, Ychou M, Fabbro M, Romieu G, Cupissol D. 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site. *Anticancer Res* 2001;21(2B):1455–7.
- [41] Hainsworth JD, Burris 3rd HA, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin Jr DC, Bramham J, et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 2001;19(4):335–9.
- [42] Culine S, Fabbro M, Ychou M, Romieu G, Cupissol D, Pujol H. Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: a high-dose intensity policy. *Ann Oncol* 1999;10(5):569–75.