



Linee guida

Tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO)

Edizione 2018




Coordinatore	Francesco Di Costanzo	S.C. Oncologia Medica 1 AOU Careggi - Firenze
Segretario	Lorenzo Antonuzzo	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
	Elisa Giommoni	S.C. Oncologia Medica 1 AOU Careggi - Firenze
	Carmelo Bengala	UOC Oncologia Medica 1 - Ospedale Misericordia Az. USL 9 - Grosseto
	Ernesto Mazza	Diagnostica per immagini- 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)
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
	Alberto Pisacane	SIAPEC U.O.A. di Anatomia Patologica - Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro - Candiolo(Torino).

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

Indice

1. Figure.....	7
2. Introduzione	10
3. Work-Up Diagnostico	11
3.1 Anatomia Patologica.....	11
3.2 Immunoistochimica.....	11
3.3 Profilo Molecolare.....	13
4. Indicazioni generali per sede	14
5. Terapia	17
6. Cure palliative	27

1. Figure

Figura 1: Diagnosi patologica

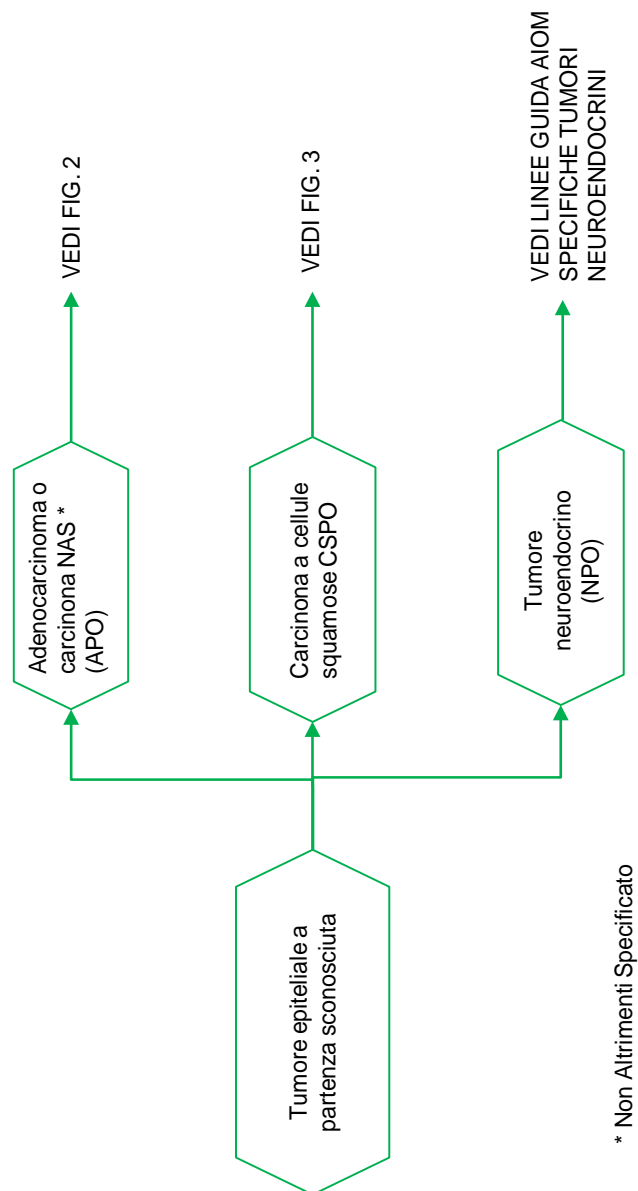


Figura 2: Adenocarcinoma a sede primitiva sconosciuta

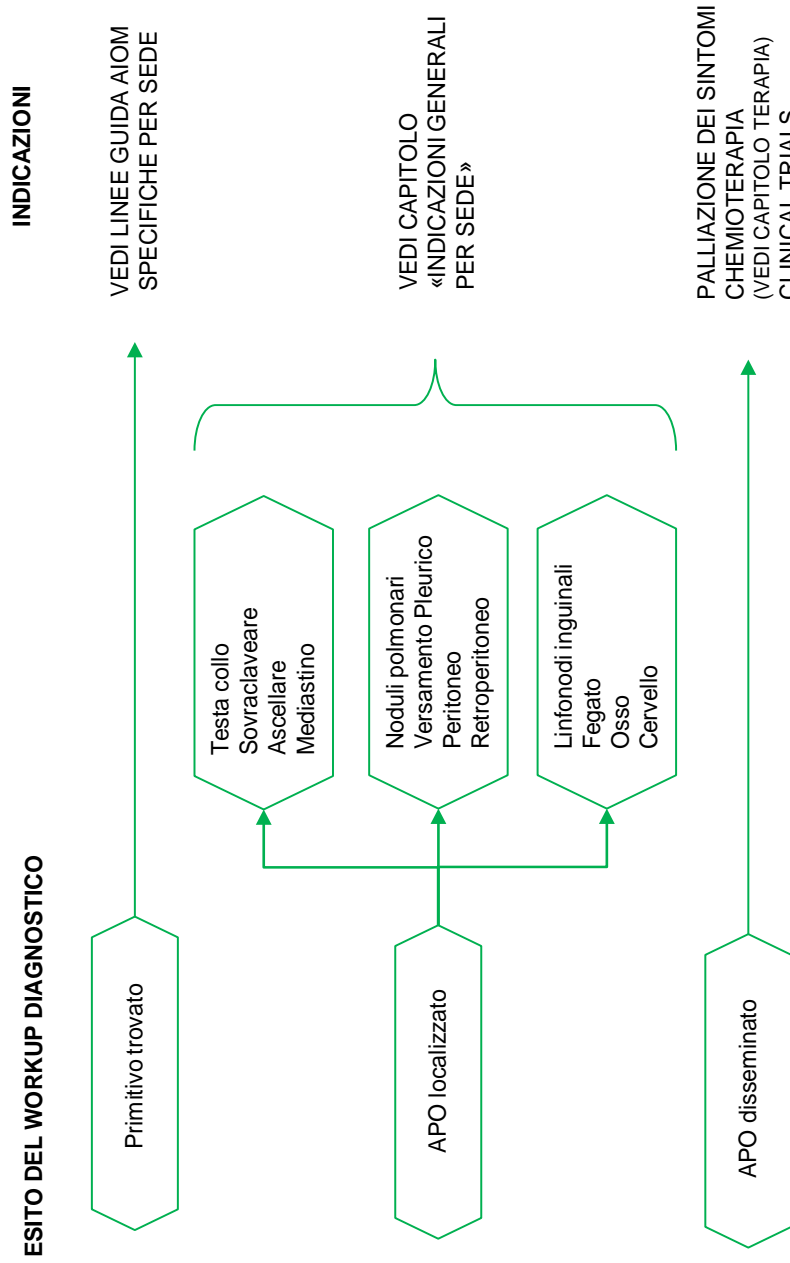
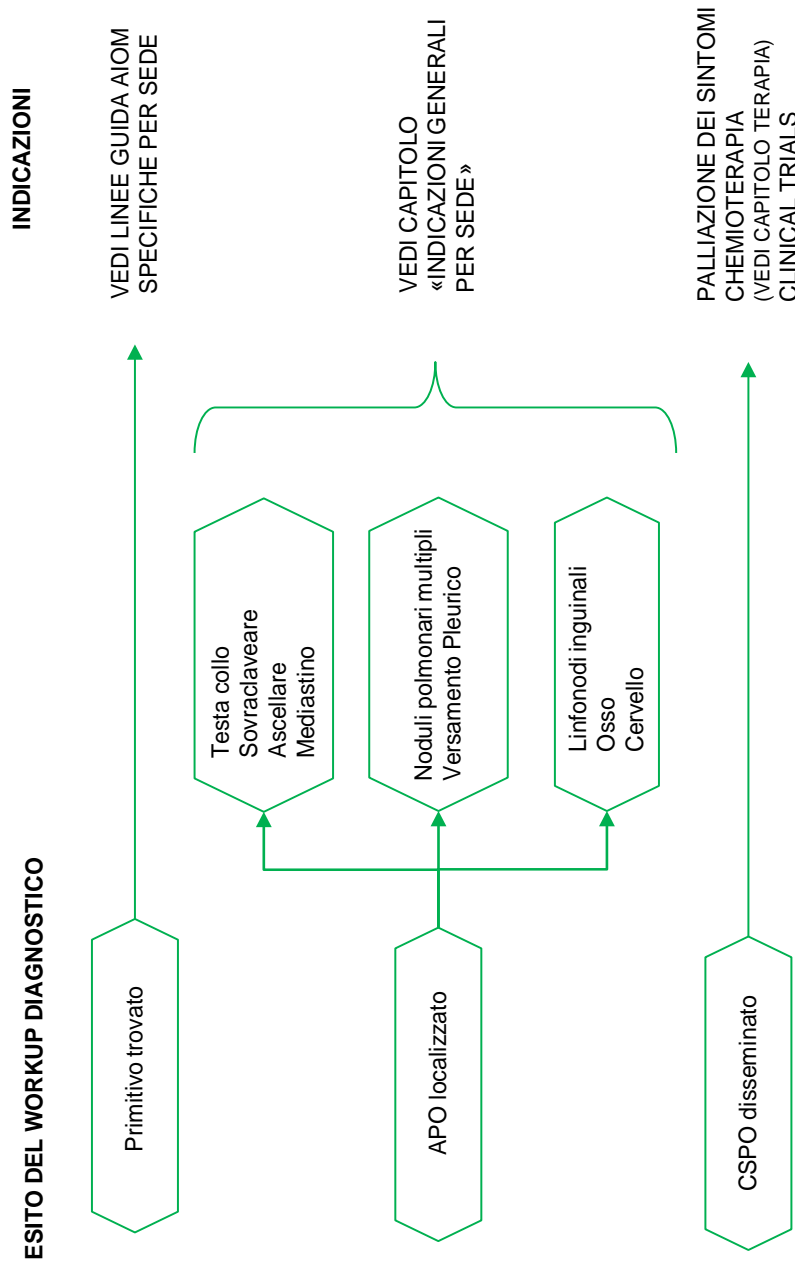


Figura 3: CSPO



2. Introduzione

Si definiscono tumori a partenza sconosciuta o tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO) un gruppo di neoplasie maligne di derivazione epiteliale ad esordio metastatico per le quali non si è riusciti ad 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 (1).

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. Questi dati, successivamente confermati dall'analisi del SEER (1973-2008) (2) sarebbero correlati al progressivo miglioramento di strumenti diagnostici che ha permesso di ridurre l'incidenza di neoplasie occulte.

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. Meno realistica appare l'ipotesi di una possibile familiarità (3,4)

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 di tali neoplasie (5).

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 neoplasie raramente a prognosi favorevole, più spesso infausta (forme *poor-risk*). Inoltre, i pazienti possono essere classificati secondo la scala CART (Classification and Regression Tree Analyses) 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 sole metastasi linfonodali, rispetto a quelli con malattia extra-linfonodale (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, alla luce della diagnosi istopatologica, corredata da una idonea caratterizzazione immunohistochimica ed eventualmente molecolare, deve contemplare esami strumentali finalizzati sia alla valutazione della diffusione di malattia, che all'individuazione della possibile sede di insorgenza

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%), seguiti dai 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 (a tipo carcinoide/ tumore neuroendocrino).

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

3.2 Immunoistochimica

Nella valutazione dei TEPO, il quadro clinico-radiologico e morfologico devono necessariamente essere integrati da tecniche immunoistochimiche nel tentativo di ottenere informazioni aggiuntive utili all'individuazione della sede primitiva od al restringimento del ventaglio di ipotesi riguardol'origine della neoplasia (Tabella 1). 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 sarcomi, neoplasia emato-linfoidi, melanoma o tumori a cellule germinali, adottando un pannello di anticorpi rivolti contro antigeni cellulari di linea e organo-specifici come ad esempio le pancitocheratine, il CD45/Pan Leu, S-100 e Melan-A.

A supporto di una differenziazione epiteliale, seppur non esclusiva (vedi ad esempio il mesotelioma e alcuni sarcomi), è generalmente utile ricercare l'espressione di antigeni epiteliali utilizzando cocktail di citocheratine come l'AE1/AE3, CAM 5.2 o MNF116 (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 coloretale	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 immunohistochimici
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 l'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 (RE/RPgr), 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 le Linee Guida del carcinoma prostatico ([LINK](#)).

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 l' imaging 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. Umbehrl 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 2013 Volume 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. *Gastrointest 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 permettano di individuare il tumore primario, 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 (RO) comprese tra il 20% ed il 35% ed una sopravvivenza mediana (OS) tra i 5 ed i 10 mesi. Gli adenocarcinomi scarsamente differenziati o indifferenziati 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 narrativa della letteratura in soggetti con fattori prognostici sfavorevoli ha evidenziato che non esiste uno specifico regime che possa essere raccomandato come terapia standard (8).

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: BASSO**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	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 tumori del distretto testa- 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

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 II 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% (10, 11). Più recentemente regimi contenenti gemcitabina e taxani si sono dimostrati attivi in alcuni studi di fase II (12-15).

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 (16).

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%.(17) .

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 (18).

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 (19). 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 (20).

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 (21) .

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 (22) .

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 (23). 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 (24). 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 (25).

Carcinoma Squamoso Primitivo Occulto

Per quanto concerne la variante CSPO, esso rappresenta il 5% di tutti i TEPO e può avere vari sedi metastatiche più frequenti di presentazione: linfonodi del collo, linfonodi sopraclaveari, linfonodi inguinali o a livello osseo.

I pazienti con localizzazioni sopraclaveari 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: MOLTO BASSO**).

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 RT-CT rispetto alla RT monolaterale postoperatoria in termini di OS e RFS (27) (**livello di evidenza MOLTO BASSO**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	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 II/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 (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 (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) (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 (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. 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 ha dimostrato efficacia simile al cisplatino più etoposide in pazienti anziani o con malattie ad alto rischio con cancro polmonare a piccole cellule esteso e non precedentemente trattati. (37). 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 tumori 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).

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).

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 sono state 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 con metastasi del distretto testa collo e 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 chemio-radoterapia concomitante, con conseguente tasso di controllo attuariale locoregionale del 95,5% ed un tempo mediano per la recidiva locoregionale di 18 mesi.

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 stereotassica può essere preso in considerazione nel caso di poche lesioni metastatiche polmonari (1-3). Raccomandate dosi di (48-60 Gy in 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 sopraclavari, 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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D et al :Carboplatin Plus Paclitaxel in Unknown PrimaryCarcinoma: A Phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study *J ClinOncol* 18:3101-3107 2000.
17. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA et al: Carcinoma of unknown primary site: treatment with one hour paclitaxel, carboplatin and extended schedule etoposide. *J ClinOncol* 15:2385-2393 1997
18. 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
19. Greco FA, Erland JB, Morrisey LH et al: Carcinoma of unknown primary site. Phase II trials with docetaxel plus cisplatin and carboplatin. *Ann Oncol* 2000. 11: 211-215
20. 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.*ActaOncol* 2008. 47: 1148-1155
21. Culine S, Lortholary A, Voigt JJTrial 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 ClinOncol*. 2003 Sep 15;21(18):3479-82.
22. 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 ClinOncol*. 2013 Apr;18(2):226-31.
23. HainsworthJD,SpigelDR,Burris H et al: Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknownprimary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer*. 2010 May 15;116(10):2448-54.
24. 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.
25. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment ofpatients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist* 2009; 14: 1189-97.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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
35. Spigel DR: Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol.* 2009;36:52-9
36. 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.
37. 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
38. Fjällskog M-LH, Granberg DPK, Welin SLV, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101-1107.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

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.

6. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice.



Appendice 1



QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?								
Judgement	Research evidence					Additional considerations		
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably ○ Probably ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	no	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?								
Judgement	Research evidence					Additional considerations		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't 	know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
			Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
		Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	^{-a}	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
		Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	^{-a}	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
		Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
			35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				

Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>e. I²=67%</p> <p>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>k. I²=92%</p> <p>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>						

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't 	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No <p style="text-align: center;">included studies</p>	<p style="text-align: center;">low</p> <p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I2=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L 7. I2=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm 	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL"). 	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA.</p> <p>ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
Cost effectiveness		

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably no reduced impact ○ Probably no increased impact ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">no yes</p> <p>know</p> <p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">no yes</p> <p>know</p> <p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

	JUDGEMENT						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFIRMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI:” SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?”, SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478). COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI. L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.