LE CARCINOME DE SITE PRIMITIF INCONNU, UNE ENTITÉ PAS SI RARE…

E. Gonne (1), J. Collignon (2), G. Jerusalem (3), C. Gennigens (2)

Résumé : Les carcinomes de site primitif inconnu ou CaPI, forment un groupe d'entités pathologiques très hétérogènes de par leurs modes de révélation et leurs présentations cliniques. Le CaPI se définit par une tumeur épithéliale maligne, d'emblée métastatique, dont le site initial reste occulte au terme du bilan pré-thérapeutique exhaustif. Il représente 3 à 5 % des tumeurs solides malignes de l'adulte. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie allant de 6 à 10 mois. La thérapeutique sera fonction de l'histologie tumorale, de la localisation métastatique et de la suspicion d'origine du primitif. En présence d'une néoplasie localisée, une prise en charge chirurgicale accompagnée ou non d'une radiothérapie sera proposée; en cas de dissémination métastatique multiple, une chimiothérapie systémique à base de sels de platine est recommandée. L'espoir réside dans l'analyse du profil moléculaire, afin de définir avec précision l'origine tumorale primitive et d'offrir la thérapeutique la mieux adaptée possible.
Mots-clés : *Carcinomes de site primitif inconnu - Tumeur épithéliale - Chimiothérapie - Profil d'expression génique*

Carcinoma of unknown primary : a not so rare entity
Summary : Carcinomas of unknown primary (CUP) form a whole group of heterogeneous neoplasias. CUP are defined as metastatic epithelial tumors in which the initial work up has failed to detect the primary site. Their frequency is 3-5 % of the adult solid neoplasias. The prognosis is poor with a life expectancy of a few months (< 1 year). The treatment depends on the histology and, particularly, on the metastatic localization. Surgery with or without radiotherapy is the preferred treatment option for isolated lesions. Systemic chemotherapy (with platinum compound) will be recommended for multiple lesions. The genetic expression profile of tumor cells could be useful in the future to determine the site of the primary tumor and/or to offer the best therapy for each patient.
Keywords : *Carcinoma of unknown primary - Epithelial tumor - Chemotherapy - Genetic expression profile*

Introduction

Les carcinomes de site primitif inconnu (CaPI) constituent un groupe de néoplasies très hétérogènes, représentant 3 à 5 % de l'ensemble des tumeurs solides de l'adulte (1-4).

Cette entité pathologique se définit par une néoplasie épithéliale maligne, d'emblée métastatique à la première présentation clinique, avec impossibilité d'identifier la tumeur primitive au terme d'un bilan pré-thérapeutique. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie ne dépassant pas l'année.

Une instabilité chromosomique a récemment été suggérée pour expliquer la présentation clinique inhabituelle, la chimiorésistance et le mauvais pronostic de ces tumeurs (5).

Observation clinique

Une patiente de 37 ans, enceinte de quatre semaines, est admise aux urgences pour une douleur abdominale, associée à une constipation.

Dans ses antécédents, on note quatre grossesses avec accouchements par voie basse, ainsi qu'une conisation pour une dysplasie sévère (CIN III) en 2003; il existe un tabagisme actif de l'ordre de 17 paquets/année. L'examen clinique est sans particularité. L'urgentiste conclut à une constipation dans un contexte de grossesse et la patiente est autorisée à regagner son domicile, sans examen complémentaire.

Un mois plus tard, face à la persistance des symptômes, la patiente consulte son médecin traitant. A l'examen clinique, on palpe, au niveau de l'hypochondre droit, une masse de 10 cm, fixe, indurée et douloureuse ainsi que de volumineuses adénopathies cervicales bilatérales. L'échographie abdominale confirme une masse abdominale de 8 cm. Compte tenu de l'état gestationnel de la patiente, une IRM abdomino-pelvienne est réalisée qui retrouve une masse très hétérogène, de 11 x 10 cm au niveau de l'hypochondre droit, ainsi que de multiples adénopathies mésentériques.

Devant cette dissémination ganglionnaire, le premier diagnostic évoqué est un lymphome et une biopsie ganglionnaire cervicale est programmée. A l'analyse directe, un lymphome est écarté et l'anatomo-pathologiste conclut à un carcinome peu différencié. Afin d'affiner ce diagnostic, différentes analyses immuno-histochimiques sont effectuées : les cytokératines AE1/AE3 sont positives, signant une différenciation de type épithélial. De nombreuses autres analyses sont négatives (cytokératines 5/6, CD45, CD56, récepteurs hormonaux, surexpression HER2-neu, …). Le diagnostic définitif est celui de carcinome épidermoïde peu différencié.

Une discussion est entamée avec la patiente et son époux et aboutit à une décision conjointe d'interruption médicale de grossesse.

(1) Candidate spécialiste, (2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
(3) Chargé de cours, Université de Liège. Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

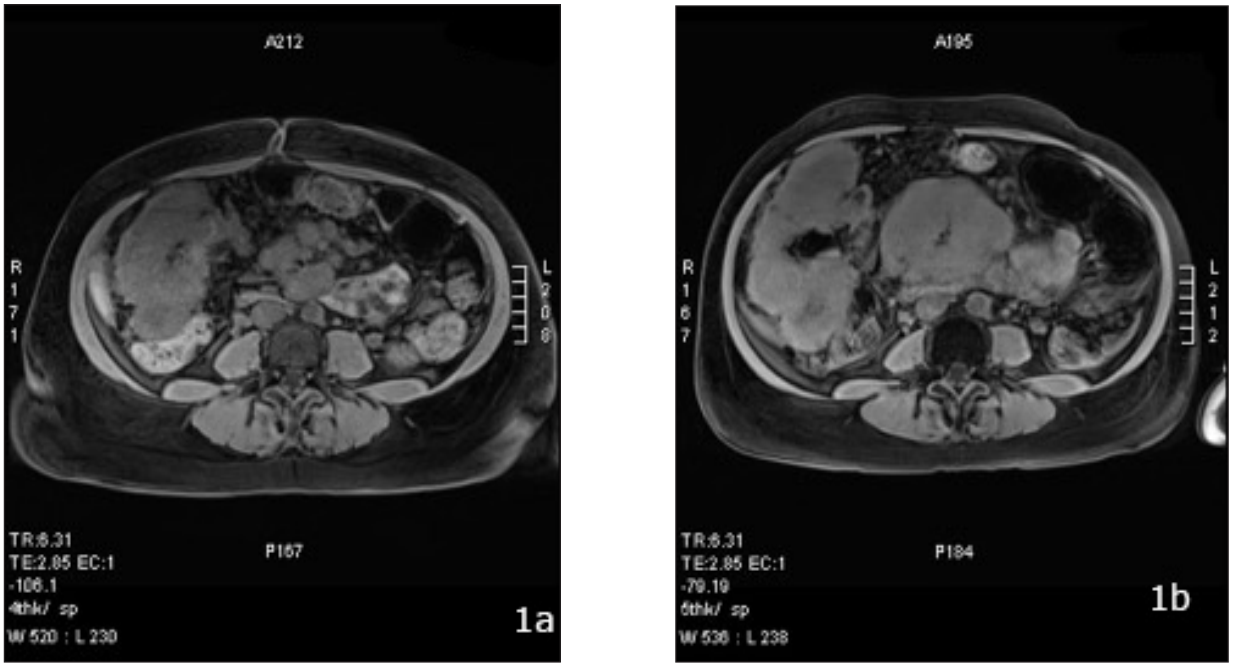

Figure 1. Comparaison entre l'IRM de départ et le contrôle post-3 cures de chimiothérapie, objectivant la progression néoplasique.

Une série d'examens complémentaires est réalisée afin de tenter de localiser la tumeur primitive :

- une biologie sanguine met en évidence une anémie ferriprive, une élévation des LDH et la présence de marqueurs néoplasiques non spécifiques (CA125, CA19-9, NSE);

- les examens ORL, mammaire et gynécologique sont négatifs;

- un PET-CT corps entier confirme l'absence d'autres localisations.

Au terme de ces investigations, un diagnostic de carcinome de site primitif inconnu (CaPI) est posé. Un traitement par polychimiothérapie à base de cisplatine et d'adriamycine est instauré. Après 3 cures, un bilan est réalisé : il révèle une progression et un échec thérapeutique (Figures 1a, 1b).

Compte tenu du jeune âge de la patiente, deux nouvelles lignes de chimiothérapie successives (cisplatine-topotécan et carboplatine-paclitaxel) seront entreprises, sans succès. Une possibilité thérapeutique par traitement ciblé de type anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est envisagée. Ceci ne sera pourtant jamais entrepris au vu de la dégradation importante de l'état général. La patiente décédera 9 mois après le diagnostic.

Discussion

• *Epidémiologie*

Une définition exhaustive du CaPI inclut les patients pour lesquels une néoplasie métastatique a été démontrée par l'analyse histologique d'un prélèvement de qualité et chez lesquels l'anamnèse, l'examen clinique, la biologie sanguine, la revue histo-pathologique et un bilan d'imagerie, ont tous échoué à identifier l'origine tumorale (6). Ceci implique un faible développement local, mais un fort potentiel métastatique acquis précocement dans l'histoire de la maladie.

En fréquence, le CaPI représente 3 à 5 % de l'ensemble des néoplasies solides de l'adulte (7). Son incidence est en diminution régulière au cours des trente dernières années, suite aux progrès des méthodes des examens paracliniques (2, 8). La tumeur initiale est diagnostiquée dans 20 % des cas au cours de l'évolution de la maladie (6) et dans 50 % des cas au cours de l'autopsie (9). Les origines les plus fréquentes, révélées à l'autopsie, sont pancréatiques et pulmonaires (2, 9). Les sites métastatiques les plus fréquemment incriminés sont le foie, les poumons et le squelette (2). Cette entité tumorale survient en général vers la sixième décennie avec une légère prédominance masculine (3, 6, 10, 11).

• *Anatomopathologie*

On distingue cinq grands types histologiques:

Tableau I. Dosages immuno-histochimiques de base

	Cyto-kératine	S100, HMB45	LCA, CD45	Vimentine, Desmine	ER, PgR	PSA	NSE, Chromogranine, Synaptophysine	Thyro-globuline, Calcitonine	AFT, OCT4, hCG
Carcinome	+	-	-	-	+/-	-	+/-	-	-
Mélanome	-	+	-	+	-	-	+	-	-
Lymphome	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Sarcome	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Cancer du sein	+	-	-	-	+/-	-	-	-	-
Cancer de Prostate	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Neuro-endocrine	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Cancer de la thyroïde	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Cancer des cellules germinales	+	-	-	-	-	-	-	-	+

AFP, alfa-foetoprotéine; ER, récepteur oestrogène; hCG, human chorionic gonadotropin; LCA, leukocyte common antigen; NSE, neuron-specific enolase; OCT 4, octamer-binding transcription factor 4; PgR, récepteur progestérone; PLAP, placental alkaline phosphatase; PSA, prostate-specific antigen.

- les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés,
- les carcinomes épidermoïdes,
- les carcinomes neuro-endocrines,
- les carcinomes peu ou indifférenciés (incluant les adénocarcinomes peu différenciés),
- les néoplasies indifférenciées.

Pour aider l'anatomo-pathologiste à chaque étape du diagnostic, diverses techniques sont disponibles. Entre autres, l'analyse immuno-histochimique (IHC) (Tableau I) doit être méticuleuse afin de mettre en évidence une tumeur dont la chimiosensitivité serait particulièrement élevée ou qui serait potentiellement curable (lymphome ou tumeur germinale). En général, cette analyse IHC (CK5/6, CK7, CK20, CA125, TTF-1 et cdx2) permet de poser un diagnostic correct dans 85 % des cas (2). En plus de ces marqueurs, pour une question de retombées thérapeutiques, il convient de tester le PSA, la présence de récepteurs hormonaux (oestrogène ou progestérone) et la chromogranine A (1).

• *Médecine personnalisée*

Des techniques efficaces dans la définition de profils d'expression génique sont d'ores et déjà disponibles et utilisées. Il s'agit de RT-PCR de l'ARN et de technologies utilisant des «microarrays» sous forme d'oligonucléotides. Elles permettent la réalisation d'une cartographie génétique spécifique de la tumeur afin de définir avec certitude et précision son site originel, mais aussi de déceler la présence éventuelle d'altération génique, pouvant faire l'objet d'un ciblage thérapeutique. Ces techniques ne sont envisageables que si l'on considère que les cellules qui métastasient à distance conservent les caractéristiques d'expression génique de leur site primitif (12). On pourrait, dès lors, espérer pouvoir offrir une thérapeutique tout à fait adaptée pour un meilleur contrôle de la maladie. Toutefois, l'impact de l'administration d'un traitement spécifique sur le pronostic reste incertain et non prouvé par des études randomisées (13). Une étude prospective de phase II non randomisée (incluant 252 patients) suggère une amélioration de survie grâce à l'utilisation d'un traitement spécifique et déterminé par le profil d'expression génique obtenu via une analyse effectuée sur la biopsie (14). Actuellement, une étude randomisée de phase III est en cours en Europe; elle teste la stratégie d'une médecine

de précision *versus* l'utilisation d'un traitement par chimiothérapie empirique (NCT01540058).

Diagnostic

La prise en charge des CaPI est délicate, car il est important de faire la part des choses entre examens indispensables et techniques coûteuses ou superflues qui retardent le moment du début de traitement. Néanmoins, certains examens complémentaires sont essentiels afin d'exclure des entités pathologiques représentant un pronostic plus favorable, nécessitant une approche particulière et permettant, dans certains cas, une survie prolongée (3, 15). Il convient donc de reconnaître :

- des adénopathies cervicales d'un cancer épidermoïde (surtout en cas d'éthylo-tabagisme);
- des adénopathies axillaires d'un adénocarcinome chez la femme;
- un carcinome indifférencié de la ligne médiane de l'homme jeune (avec élévation de l'HCG ou de l'AFP sérique);
- une carcinose péritonéale d'un adénocarcinome chez la femme;
- des métastases d'une tumeur neuro-endocrine.

D'une manière générale, selon les guidelines de l'ESMO, les examens à réaliser de manière systématique sont :

- une anamnèse précise et exhaustive, incluant les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risques, les symptômes et la chronologie de présentation de ceux-ci;
- un examen clinique complet, comprenant un examen ORL, dermatologique et mammaire, un toucher rectal, un examen vaginal chez la femme et testiculaire chez l'homme;
- une biologie sanguine, une culture urinaire et une recherche de sang dans les selles;
- un scanner thoraco-abdomino-pelvien;
- une mammographie chez la femme.

En plus de cela, il existe des situations particulières : il convient de réaliser une IRM mammaire en cas d'adénopathie axillaire chez une femme; un scanner de la tête et du cou (voire un Pet scan) en cas d'adénopathies cervicales d'un carcinome épidermoïde, un DOTANOC devant l'évidence d'une tumeur neuroendocrine.

En ce qui concerne les marqueurs tumoraux en biologie sanguine, rares sont ceux qui ont fait leur preuve lors d'un dosage systématique. Celui-ci n'est donc pas recommandé. Cependant, citons le dosage de l'HCG total, de l'alfa-foetoprotéine, de la chromogranine A et du PSA chez un homme pour exclure une tumeur germinale, neuroendocrine ou une néoplasie prostatique qui relèvent d'un traitement spécifique (1, 6, 15).

Concernant le Pet scan, il n'est recommandé, à l'heure actuelle, qu'en cas d'adénopathies cervicales ou de métastase unique. Néanmoins, il permet de localiser le primitif dans plus de 30 % des cas et entraîne une modification thérapeutique dans un même ordre de fréquence (4, 9, 10).

Les endoscopies seront guidées par les symptômes, les signes cliniques ou biologiques (15, 16) :

- adénopathies cervicales d'un carcinome épidermoïde : panendoscopie;
- métastases hépatiques isolées d'un adénocarcinome, anémie, trouble du transit : colonoscopie;
- adénopathies inguinales : colposcopie et anuscopie.

Pronostic

Au sein des CaPI, une série de conditions ont été identifiées qui peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique et pour lesquelles, on peut, donc, tenter d'améliorer le pronostic (Tableau II). De la même manière, une minorité de patients (15 à 20 %) appartiendrait à un sous-groupe de pronostic défavorable (Tableau III).

Outre cette classification, d'autres critères sont pris en compte afin de définir le pronostic des patients : le sexe (meilleures chances de survie chez les femmes), l'état clinique général évalué sous une forme standardisée : le Performance Status (PS > 2 est un facteur de mauvais pronostic), la localisation révélatrice (meilleur pronostic en cas d'adénopathie), le nombre de site(s) métastatique(s) au diagnostic (défavorable quand > 1), ainsi que le type histologique (moins bon pronostic pour l'adénocarcinome), la présence de facteurs de comorbidité (tabagisme actif) et, enfin, la biologie sanguine où un taux accru de LDH ainsi qu'un taux d'albumine diminué, sont des signes péjoratifs (2, 6, 11, 17, 18).

Cependant, la majorité des patients n'appartient pas à un sous-groupe spécifique et la sensibilité au traitement est modeste, de sorte que le pronostic reste globalement très péjoratif et inférieur à 1 an (6 à 10 mois) (1).

Traitement

D'une manière générale, compte tenu du sombre pronostic de cette pathologie, un traite-

Tableau II. Sous-groupe de CaPI de pronostic favorable

- Tumeur germinale extra-gonadique chez l'homme jeune
- Carcinomatose péritonéale séropapillaire chez la femme
- Adénopathie inguinale d'un carcinome épidermoïde
- Adénopathie axillaire isolée d'un adénocarcinome chez la femme
- Adénocarcinome avec métastase osseuse ostéocondensante ou PSA élevé
- Adénopathie cervicale d'un carcinome épidermoïde
- Carcinome neuro-endocrine
- Profil immuno-histochimique ou moléculaire orientant vers une origine colique
- Site métastatique unique, potentiellement résécable

Tableau III. Sous-groupe de CaPI de pronostic défavorable

- Métastase hépatique ou autre d'un adénocarcinome
- Ascite maligne non séropapillaire
- Métastases cérébrales multiples
- Métastases pulmonaires ou pleurales multiples
- Métastases osseuses multiples

ment n'est recommandé que face à un patient jeune, présentant un bon état général (PS < 2) et une espérance de vie supérieure à 3 mois avec une possibilité de prolonger cette survie (17). Les patients avec un état général médiocre représentent de mauvais candidats à la chimiothérapie.

L'orientation thérapeutique sera fonction de la localisation métastatique et de l'histologie du CaPI, en tentant de retracer l'histoire néoplasique et, donc, de définir un «carcinome non retrouvé» plutôt qu'inconnu. En effet, une dissémination métastatique n'est pas aléatoire et obéit à des règles anatomiques et biologiques. Définir une hypothèse est très important car plusieurs études rétrospectives ont montré que la réponse au traitement et le pronostic s'apparentaient à ceux d'une population de patients traités pour une tumeur métastatique similaire, dont le primitif est connu, quand ils bénéficient d'un traitement adapté et orienté (19, 20).

Par exemple, en cas d'adénopathie cervicale d'un carcinome épidermoïde, une métastase d'une néoplasie ORL est à redouter et un traitement de cette entité (chirurgie associée à une radiothérapie de la région cervicale) sera entamé. Une carcinomatose péritonéale avec ascite ou adénopathies latéro-aortiques chez la femme entraînera un traitement de type ovarien (chimiothérapie à base de platine) et des métastases hépatiques ou osseuses multiples d'un adénocarcinome orienteront le choix thérapeutique vers une chimiothérapie palliative peu toxique ou vers des soins supportifs.

Un traitement maximaliste sera appliqué en cas de maladie localisée, mais la chimiothérapie reste la base du traitement des CaPI en dissémination multiple. Le standard consiste en une polychimiothérapie à base d'un sel de platine associé à des drogues cytotoxiques de nouvelle génération (gemcitabine, irinotecan, dérivés taxanes, alcaloïdes de la pervenche) (9, 21, 22). En cas de progression après cette première ligne, aucune seconde ligne n'est recommandée. C'est pourquoi, lorsqu'une hypothèse primitive peut être avancée, on offre au patient la chance de bénéficier des différentes lignes de conduite spécifiques à chaque organe.

Notons que, actuellement, aucune étude de phase III n'a mis en évidence de bénéfice en terme de survie de la chimiothérapie *versus* une thérapie palliative de soutien chez les patients porteurs d'un CaPI de pronostic défavorable (21).

L'avenir réside dans l'utilisation de traitement personnalisé via le recours aux thérapies ciblées, c'est-à-dire qui inhibent une anomalie moléculaire spécifique de la cellule néoplasique ou une voie spécifique de l'oncogenèse. Par exemple, la surexpression de l'EGFR a souvent été rapportée au sein des cellules d'une néoplasie de type CaPI (6). Une thérapeutique de type anti-EGFR pourrait être recommandée dans ce cas. D'autres thérapies ciblées peuvent être intéressantes: les molécules anti-angiogéniques (bévacizumab) ou des inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib) ont montré un effet bénéfique (12, 23). Des combinaisons de ces agents peuvent également être envisagées, comme le montre un essai de phase II, associant l'erlotinib au bévacizumab, avec une survie sans progression de 16 % à 1 an et une survie globale de 33 % (24).

L'inclusion au sein d'études cliniques combinant des agents cytotoxiques à des thérapies ciblées, testant une immunothérapie ou encore, des traitements spécifiques de sites lorsqu'un primitif est suspecté, doit être largement encouragée.

Suivi

La réponse au traitement doit être rapidement évaluée par un bilan d'imagerie et, cela, après 2 à 3 cycles. Concernant le suivi à long terme, celui-ci comportera un simple examen clinique; aucun suivi paraclinique particulier n'est préconisé chez les patients asymptomatiques (1).

Conclusion

Les CaPI représentent un ensemble d'entités pathologiques très hétérogène. Ils conservent, à l'heure actuelle, un pronostic sombre et, cela, malgré les nombreux progrès réalisés au niveau des analyses anatomo-pathologiques et l'apport de l'immuno-histochimie. La recherche du site primitif ne doit pas entraîner de dépenses inconsidérées ou retarder le début d'un traitement. Néanmoins, divers examens sont indispensables afin de mettre en évidence des entités de meilleur pronostic qui justifieraient une thérapeutique adaptée. Lorsque le diagnostic de CaPI avancé est posé, une thérapeutique de type polychimiothérapie à base de sel de platine est recommandée. Les thérapeutiques ciblées ou l'inclusion dans des protocoles d'études sont à envisager lors d'échec des chimiothérapies habituelles. Un grand espoir réside dans les techniques de définition de profils d'expression génique, afin d'obtenir avec certitude l'origine néoplasique des CaPI et de découvrir des mutations pouvant faire l'objet d'un ciblage thérapeutique, pour ainsi permettre une médecine de précision, adaptée à chaque tumeur.

Bibliographie

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al.— Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annual Oncology : official Journal of European Society for Medical Oncology. *ESMO*, 2015, **26**, 133-138.
2. Soria J-C, Vignot S, Massart C, Mir O.— *Cours de chimiothérapie anti-tumorale et traitement médical du cancer*. 30ème cours de Gustave Roussy. Le book, 2015, Paris, 2016, 511-516.
3. Standards, Options et recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de carcinome de site primitif inconnu.— Rapport intégral, sur le Site Web : http://www.fnclcc.fr/sor.htm
4. Plantade A, Saban-Roche L, Merrouche Y.— Les entités anatomocliniques des CAPI relevant d'une prise en charge spécifique. *Oncologie*, 2008, **10**, 713-717.
5. Vikesa J, Moller AK, Kaczkowski B, et al.— Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. *BMC cancer*, 2015, **15**, 151.
6. Pavlidis N, Fizazi K.— Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2009, **69**, 271-278
7. Massard C, Loriot Y, Fizazi K.— Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, **8**, 701-710.
8. Pavlidis N, Pentheroudakis G.— Cancer of unknown primary site. *Lancet*, 2012, **379**, 1428-1435.
9. Garin E, Lesimple T.— Intérêt de la tomographie d'émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucaose (TEP-FDG) dans la prise en charge des syndromes CAPI. *Oncologie*, 2008, **10**, 707-712.
10. Oien KA.— Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Sem Oncol*, 2009, **36**, 8-37.
11. Kaminsky M-C, Blot E.— Bilan paraclinique des carcinomes de site primitif inconnu. *Oncologie*, 2008, **10**, 698-702.
12. Bender R.A, Erlander M.G.— Molecular classification of unknown primary cancer. *Sem Oncol*, 2009, **36**, 38-43.
13. Hainsworth JD, Greco FA.— Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Archiv*, 2014, **464**, 393-402.
14. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al.— Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 217-223.
15. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guérin O.— Cancers d'origine indéterminée : à propos de 311 cas. *Bull Cancer*, 2001, **88**, 619-627.
16. Culine S.— Prognostic factors in unknown primary cancer. *Sem Oncol*, 2009, **36**, 60-64.
17. Massard C, Fizazi K.— Chimiothérapie des CAPI : quelles leçons peut-on en tirer en 2008 ? *Oncologie*, 2008, **10**, 728-732.
18. Gross-Goupil M.— Génomique, thérapie ciblée et CAPI : vers une prise en charge basée sur l'analyse moléculaire des CAPI ? *Oncologie*, 2008, **10**, 718-721.
19. Hainsworth JD, Fizazi K.— Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Sem Oncol*, 2009, **36**, 44-51.
20. Hemminki K, Riihimaki M, Sundquist K, Hemminki A.— Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. *Int J Cancer*, 2013, **133**, 182-9.
21. Voigt J.J.— Immunohistochimie : un progrès majeur pour la classification des CAPI. *Oncologie*, 2008, **10**, 693-697.
22. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, et al.— Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2009, **35**, 570-573.
23. Jerusalem G, Rorive A, Ancion G, et al.— Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary : radio-imaging inverstigations. *Ann Oncol*, 2006, **17**, 166-176.
24. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al.— Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1747-1752.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr. E. Gonne, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : egonne@chu.ulg.ac.be