



CUP Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	3
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
3.1 Vorbeugung	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	4
5.1 Diagnose-Kriterien (Histologie, Primärtumoren und Einteilung).....	4
5.2 Diagnostik.....	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.2.1.1 Basisprogramm.....	6
5.2.1.2 Weitere Diagnostik (über das Basisprogramm hinaus)	7
5.4 Prognostische Faktoren	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Lokalisierte Stadien	9
6.1.1.1 Regional begrenzte thorakale/mediastinale Lymphknoten	9
6.1.1.2 Solitäre inguinale Lymphknoten	9
6.1.1.3 Solitäre Hirnmetastase	10
6.1.1.4 Solitäre Lungenmetastase	10
6.1.1.5 Solitäre Knochenmetastase	10
6.1.1.6 Solitäre Lebermetastase	11
6.1.1.7 Solitäre Metastase eines malignen Melanoms	11
6.1.1.8 Solitäre Haut- oder Weichteilmetastase außer Melanom	11
6.1.1.9 Zervikale Lymphknotenmetastasen	11
6.1.1.10 Axilläre Lymphknotenmetastasen bei Frauen.....	12
6.1.2 Fortgeschrittene Stadien	13
6.1.2.1 Extragonadale Keimzelltumoren	13
6.1.2.2 Tumore	13
6.1.2.3 Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein Adenokarzinom	14
6.1.2.4 Hormonsensitives Karzinom.....	14

6.1.2.5 Kolontypisches Adenokarzinom (immunhistologisch CK7-, CK20+, CDX2+)	15
6.1.3 Prognostische ungünstige Manifestationen	15
6.1.3.1 Adenokarzinom (ACUP) / undifferenziertes Karzinom (UCUP)	15
6.1.3.2 (squamous cell carcinoma) – SqCUP	16
6.3 Besondere Situationen	17
6.3.1 Skelettmetastasierung	17
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	17
8.2 Nachsorge	17
9 Literatur	17
10 Aktive Studien	24
11 Medikamentöse Therapie - Protokolle	24
15 Anschriften der Verfasser	25
16 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte	25

CUP Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor

Stand: Oktober 2014

Autoren: Gerdt Hübner, Markus Borner, Kai Neben, Herbert Stöger

1 Zusammenfassung

Unter dem Begriff CUP-Syndrom (= Cancer of Unknown Primary, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) wird ein sehr heterogenes Krankheitsbild zusammengefasst. Definiert ist das CUP Syndrom als ein histologisch oder zytologisch gesichertes Malignom mit unbekanntem Primärtumor nach Abschluss der primären Diagnostik. Pathogenetisch besteht ein Wachstumsvorteil der Metastasen oder auch eine fehlende Abgrenzbarkeit gegenüber dem Primärtumor, so dass letzterer oft nicht identifizierbar ist.

Die Therapie orientiert sich an definierten Subtypen. Bei prognostisch günstigen Subtypen kann ein kurativer Therapieanspruch bestehen, bei prognostisch ungünstigen Subtypen ist der Therapieanspruch palliativ.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Der Begriff CUP-Syndrom (= Cancer of Unknown Primary, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) bezeichnet ein vielgestaltiges onkologisches Krankheitsbild. Definiert ist es als

- histologisch oder zytologisch gesicherter maligner Tumor
- Primärtumor unbekannt nach Abschluss der primären Diagnostik

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz liegt bei 6-12/100.000 Einwohner/Jahr, entsprechend 2-4% aller Tumorerkrankungen [1, 2, 3]. Die Mortalität beträgt 8,4 auf 100.000 [4]. [Todesursachenstatistik in Deutschland, 2010, ICD10 C80]. Damit lag das CUP Syndrom an 7. Stelle der Todesursachen bei bösartigen Erkrankungen in Deutschland 1998-2010. Der Altersgipfel liegt bei 53-62 Jahre. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen m:w ca. 1:1 [1, 3, 7].

2.3 Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese sind weitgehend hypothetisch. Es besteht ein Wachstumsvorteil der Metastasen gegenüber dem Primärtumor. Primärtumor und Metastasen sind z.T. nicht unterscheidbar, z. B. bei Tumoren in Leber und Lunge. Ein

Primärtumor kann spontan regredient oder unbemerkt entfernt worden sein, z. B. als „Naevus oder als „Adenom“. Die Stammzelltheorie des Krebses [5, 6] erlaubt einen Ansatz zur Erklärung: Bei der asynchronen Teilung der maligne transformierten Stammzelle können Tochterzellen entstehen, die lokal nicht wachsen, jedoch metastasierungsfähig sind und an anderer Stelle bei günstigem Mikroenvironment Metastasen bilden.

Die Inzidenz ist in der letzten Dekade leicht rückläufig, das Überleben in Registerdaten etwas verlängert [7]. Dies kann auf verbesserte Diagnostik und Therapie sowie auf intensivere Behandlung auch betagter Menschen in westlichen Ländern hinweisen.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Spezifische Maßnahmen gibt es aufgrund der Natur der Erkrankung mit unbekanntem Primärtumor nicht.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das CUP-Syndrom ist ein vielgestaltiges Krankheitsbild. Mannigfache Manifestationen sind möglich und müssen unterschieden werden. Dabei lassen sich klar abgrenzbare Subgruppen unterscheiden, die einer spezifischen Therapie bedürfen.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien (Histologie, Primärtumoren und Einteilung)

Die Verteilung histologischer Subtypen beim CUP-Syndrom ist in [Tabelle 1](#) [9, 10] zusammengefasst.

Tabelle 1: Histologische Subtypen beim CUP-Syndrom

Histologie	%
Adenokarzinom	40-60
undifferenziertes Karzinom	15-30
Plattenepithelkarzinom	15-20
kleinzelliges/neuroendokrines Karzinom	3-5
andere	1-3

Nur bei 10-20% von Patienten mit CUP-Syndrom wird der Primärtumor ante mortem, selbst in Autopsieserien nur in 50-85% identifiziert. Die Verteilung identifizierter Primärtumoren ist in [Tabelle 2](#) [11] zusammengefasst.

Tabelle 2: Identifizierte Primärtumoren beim CUP-Syndrom

Lokalisation des Primärtumors	%
Lunge	25-35
Pankreas	15-25
Leber/Gallenwege	10-15
Kolon/Rektum	3-8
Ovar/Peritoneum	2-4
andere	je <4%

Eine Sonderform stellen CUP-Syndrome mit zervikalen Lymphknotenmetastasen im oberen und mittleren Halsdrittel dar. Die Verteilung der Primärtumoren ist in [Tabelle 3](#) zusammengestellt.

Tabelle 3: Identifizierte Primärtumoren bei zervikalen Lymphknotenmetastasen

Lokalisation des Primärtumors	%
Kopf-Hals-Tumore	60-80
Lunge	15-25
Schilddrüse	5-10
alle anderen zusammen	<5%

Das Verteilungsmuster der Metastasierung von Patienten mit CUP-Syndrom findet sich in [Tabelle 4](#) [9, 10].

Tabelle 4: Befallsmuster bei CUP

Befallsmuster	%
primär lokalisiert (solitär oder Befall einer Lymphknotenregion)	15-25
primär disseminiert	75-85
Lymphknoten	40-45
Leber	30-40
Skelett	25-35
Lunge	30-40
Pleura	5-15
Peritoneum	5-10
ZNS	5-10
Nebennieren	~ 6%

Befallsmuster	%
Haut	~ 4%

5.2 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt Prognose- und Therapie-orientiert. Dazu gehören Staging, Erfassung der definierten Subgruppen (siehe [Tabelle 7](#)), Erstellung einer Arbeitsdiagnose bzw. Identifikation des Primärtumors.

Wenn eben möglich, sollte eine histologische und nicht nur eine zytologische Diagnostik durchgeführt werden. Histologie und Immunhistologie liefern Hinweise von erheblicher, therapeutischer Relevanz für die Eingrenzung des möglichen Primärtumors und Formulierung einer Arbeitsdiagnose [12, 13]. Materialgewinnung für die Histologie ist daher früh im Rahmen der Primärdiagnostik erforderlich.

Tumorbezogene Genexpressionsprofile aus paraffinfixiertem Tumormaterial erlauben mit einer Genauigkeit von 85-90% die Zuordnung des möglichen Primärtumors [14- 17].

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Basisprogramm

Für die Diagnostik wird ein diagnostisches Basisprogramm empfohlen (**Empfehlungsgrad B**) [5, 50, 89], siehe [Tabelle 5](#) [18, 19, 20].

Tabelle 5: Diagnostisches Basisprogramm bei CUP-Syndrom B

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	
körperliche Untersuchung	bei Männern einschl. Hodenpalpitation bei Frauen einschl. Untersuchung der Mammae
Histologie/Zytologie mit Immunhistologie	Histologie empfohlen
CT Thorax CT Abdomen mit Becken	besser: frühzeitig PET-CT
Obere Intestinoskopie	
Gynäkologische Untersuchung Mammographie und Mamma-Sonographie vaginale Sonographie	
Tumormarker	LDH, AFP bei Männern zusätzlich: PSA, β -hCG

Weitere Untersuchungen erfolgen gezielt nach Anamnese, Befund und Arbeitsdiagnose. Vor allem ist nach den prognostisch günstigen Gruppen zu fahnden, siehe [Tabelle 7](#). Die Untersuchung asymptomatischer Regionen über das Basisprogramm hinaus ist nicht sinnvoll. Im Verlauf wiederholte Diagnostik trägt nicht zur

Primärtumoridentifikation bei. Nur selten wird der Primärtumor im Laufe der Erkrankung symptomatisch und dann gefunden.

Mit der PET-CT zu Anfang der Diagnostik gelingt ein rasches Staging, zusätzliche Schnittbilduntersuchungen mit CT und/oder MRT können häufig eingespart werden, die weitere Diagnostik kann gerichtet erfolgen. Die Identifikation des Primärtumors ist etwas häufiger möglich als mit der konventionellen CT; die Datenlage ist hier noch nicht eindeutig (**Empfehlungsgrad C**) [21, 22, 23].

5.2.1.2 Weitere Diagnostik (über das Basisprogramm hinaus)

Die weitere Diagnostik orientiert sich an der Lokalisation der Tumormanifestationen und an der Histologie. Empfehlungen sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Weitere Diagnostik bei CUP-Syndrom

Manifestation	Anmerkungen
lokal begrenzt (solitäre Metastase oder Befall einer Lymphknotenregion)	<ul style="list-style-type: none"> intensive Diagnostik lokoregionär, Staging einschl. PET-CT (Empfehlungsgrad C), [21, 24] Skelettszintigraphie, MRT Schädel
Befall zervikaler Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> PET-CT (Empfehlungsgrad B) [25] vor der Panendoskopie und diagnostischer Tonsillektomie, Panendoskopie mit Stufenbiopsien und diagnostischer bilateraler Tonsillektomie (Empfehlungsgrad B) [26, 27] endoskopisch möglichst Narrow-Band-Imaging (Empfehlungsgrad C) [28, 29]
Befall axillärer Lymphknoten bei Frauen	<ul style="list-style-type: none"> Skelettszintigraphie MRT der Mammæ (Empfehlungsgrad B) [30]
Neuroendokrine Tumore (Grad I-II)	<ul style="list-style-type: none"> 68-Gallium-Dotanoc-Rezeptor-PET-CT (Empfehlungsgrad C), [31, 32] wenn nicht verfügbar: Octreotrid-Szintigraphie (Empfehlungsgrad B); [33, 34] ggfs. explorative Laparoskopie / Laparotomie, wenn eine R0-Resektion der Metastase(n) möglich erscheint (Empfehlungsgrad B) [33, 34, 35, 36].
Neuroendokrine Tumore (Grad III)	<ul style="list-style-type: none"> Bronchoskopie (Empfehlungsgrad C) [37]
Kolon-typisches Adenokarzinom (immunohistochemisch CK7-, CK20+, CDX2+)	<ul style="list-style-type: none"> Koloskopie
alle anderen	<ul style="list-style-type: none"> gezielte Untersuchungen auf der Basis von Anamnese, Befund, Histologie und Staging möglich, z. B. endoskopische Ultraschalluntersuchung bei Lebermetastasen, die histologisch verdächtig auf Pankreas- oder Gallenwegskarzinom, oder auch eine Linitis plastica des Magens sind.

5.4 Prognostische Faktoren

Die mediane Überlebenszeit bei CUP-Syndrom liegt bei 6-10 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensraten bei 25-40%, die 5-Jahres-Überleben bei 5-15% [7, 9, 39]. Definierte Subgruppen mit günstiger Prognose sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Prognostisch günstige Subgruppen bei CUP-Syndrom

Manifestation	Anmerkungen
lokale (resezierbare) Erkrankung	solitäre Metastase, Befall einer Lymphknotenregion
zervikale Lymphknotenmetastase eines Plattenepithel- oder undifferenzierten Karzinoms	
axilläre Lymphknotenmetastasen bei Frauen	siehe Onkopedia Mammakarzinom der Frau
Peritonealkarzinose durch ein (papilläres) Adenokarzinom bei Frauen	siehe Onkopedia Ovariakarzinom
extragonadale Keimzelltumore	Männer, < 50 Jahre, wenig differenziertes Karzinom, retroperitoneal/mediastinal/pulmonal, rascher Progress, zytogenetisch i12p
Neuroendokrine Tumore	
Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein Adenokarzinom	
Kolontypisches Adenokarzinom	immunhistologisch CK7-, CK20+, CDX2+
Hormonsensitive Karzinome	
Spezifische Histologie	z. B. Melanom, Sarkom u.a.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

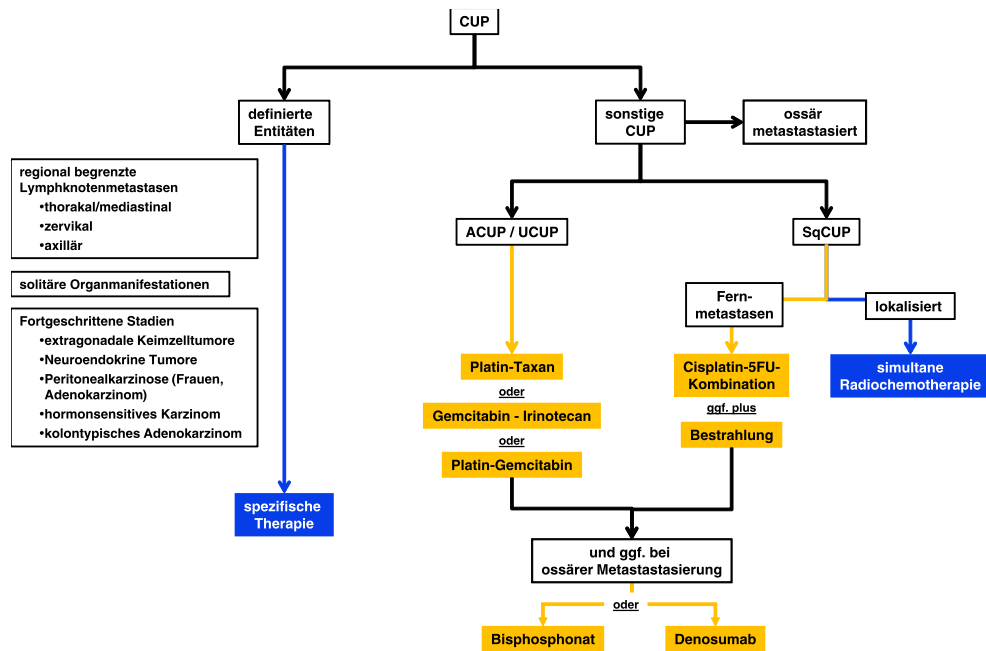
Die Behandlungsstrategie richtet sich nach

- dem Vorliegen einer definierten Gruppe, siehe [Tabelle 7](#)
- dem Befallsmuster
- der Histologie/Immunhistologie
- der Arbeitsdiagnose
- dem Allgemeinzustand und dem Therapiewunsch des Patienten.

Patienten mit CUP-Syndrom einer definierten Gruppe erhalten eine entsprechende Therapie, siehe Kapitel [6. 1. 1.](#) und [6. 1. 2.](#). Die Mehrzahl der Patienten (ca 70-85%) fallen jedoch nicht darunter und werden als ‚ungünstige Manifestationen‘ zusammengefasst, siehe Kapitel [6. 1. 3.](#)

Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Abbildung 1: Therapiestruktur beim CUP-Syndrom



Legende:

ACUP - Adenokarzinom, UCUP - undifferenziertes Karzinom, SqCUP - Plattenepithelkarzinom

6.1.1 Lokalisierte Stadien

Bei solitärer Metastase oder Befall nur einer Lymphknotenregion erfolgt eine lokale radikale Therapie in kurativer Intention [40].

6.1.1.1 Regional begrenzte thorakale/mediastinale Lymphknoten

Selten; Primärtumor häufig pulmonal, aber auch Mammakarzinom oder extragonadale Keimzelltumoren kommen vor. In einigen Fällen ist ein Langzeitüberleben nach Operation oder kombinierter Radiochemotherapie beschrieben.

Ergänzende Diagnostik: PET-CT, Bronchoskopie.

Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [40, 41]

- Resektion unter Einschluss suspekter Lungenanteile; anschließend Radio/ Radiochemotherapie *oder* primäre Radiochemotherapie

6.1.1.2 Solitäre inguinale Lymphknoten

Selten, dann häufig auf einen lokoregionären Primärtumor zurückzuführen.

Ergänzende Diagnostik: Dermatologische Untersuchung, gynäkologische Untersuchung, urologische Untersuchung, Proktoskopie, ggf. Zystoskopie; Histologie/ Immunhistologie (Ausschluss eines amelanotischen Melanoms bzw. eines Weichteilsarkoms!)

Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [42, 43, 44]:

- Exstirpation
- anschließend Radiatio einschließlich der iliakalen Lymphabflusswege

6.1.1.3 Solitäre Hirnmetastase

Die Identifikation des Primärtumors gelingt in 50–75% der Fälle. Meist handelt es sich um ein Lungenkarzinom, seltener um ein Mammakarzinom.

Ergänzende Diagnostik: MRT-Schädel (auch zum Ausschluss weiterer Metastasen), PET-CT; histologische Sicherung und Immunhistologie obligat.

Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [45, 46, 47]:

- Exstirpation, wenn neurochirurgisch möglich
- Gamma-Knife oder stereotaktische Radiatio bei inoperablen Läsionen <5 cm
- (Ganzhirn)Radiatio bei unvollständiger Resektion oder Satellitenherd(en) bzw. nach histologischem Befund

6.1.1.4 Solitäre Lungenmetastase

Selten; meist multipel. Die Abgrenzung zum primären Lungenkarzinom ist oft schwierig.

Therapie (**Empfehlungsgrad C**, Evidenzstärke V - Expertenmeinung):

- atypische Resektion, Schnellschnitt, ggfs. Lobektomie, systematische hiläre mit/ohne mediastinale Lymphadenektomie

6.1.1.5 Solitäre Knochenmetastase

Selten; meist multipel. Bei Osteolysen sollte insbesondere nach Lungen- und Nierenzellkarzinom, bei osteoplastischen Anteilen insbesondere nach Mamma- bzw. Prostatakarzinom, aber auch Magenkarzinom gesucht werden.

Ergänzende Diagnostik: Histologische Sicherung! (DD Plasmozytom, M. Paget, primäre Knochentumoren, u.a.) [48, 49, 50].

Therapie (**Empfehlungsgrad C**):

- Resektion in kurativer Intention
- gegebenenfalls anschließend Radiatio
- bei ungünstiger Lokalisation primäre definitive (nicht palliative!) Radiatio

6.1.1.6 Solitäre Lebermetastase

Selten, meist multipel [51, 52, 53, 54, 55]. Differenzierte neuroendokrine Karzino-
me (Karzinoid!) haben eine günstige Prognose.

Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [56]:

- Resektion; lokal ablativ Therapieverfahren
- Palliative Chemotherapie, wenn keine lokoregionäre Therapie durchführbar ist, s.u., disseminierte Erkrankung

6.1.1.7 Solitäre Metastase eines malignen Melanoms

Solitäre Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms weisen bei unbekanntem Primärtumor eine bessere Prognose auf als bei bekanntem Primärtumor [57, 58, 59]

Therapie (**Empfehlungsgrad C**): Resektion - analog zum malignen Melanom mit bekanntem Primärtumor, siehe [Leitlinie Melanom](#)

6.1.1.8 Solitäre Haut- oder Weichteilmetastase außer Melanom

Selten; Lungen- oder Mammakarzinom häufigste Primärtumore, DD seltene Tumoren, besonders Merkelzelltumor [59, 60, 61, 62]

Therapie (**Empfehlungsgrad C**):

- Resektion, ggf. anschließend Radiatio

6.1.1.9 Zervikale Lymphknotenmetastasen

6.1.1.9.1 Level I, II, III, V, VI (nicht Level IV)

Charakteristika:

- 3-9% aller Tumoren im HNO-Bereich, 70-90% Männer
- 50% Plattenepithelkarzinom, 35% undifferenziertes Karzinom, immunhistologisch fast immer als Plattenepithelkarzinom zuzuordnen (CK 5/6, CK 14, p63)
- Lokoregionäre Primärtumoren in 70-80% (Kopf-Hals-Bereich, gelegentlich Schilddrüse), ca. 15-25% Lungenkarzinome
- 5-Jahres-Überleben bei N1-Befall 61%, N2-Befall 51%, N3-Befall 26%; extrakapsuläre Ausbreitung (ECE+) 57%, ECE- 82% [63]

Therapie:

- Bei N1-Stadien ohne zusätzliche Risikofaktoren: funktionelle Neck Dissection (FND) mit anschließender postoperativer Bestrahlung *oder* primäre definitive Radiatio (**Empfehlungsgrad B**) [64]
- Bei N2-Stadien ohne zusätzliche Risikofaktoren: funktionelle Neck Dissection (FND) mit anschließender postoperativer Bestrahlung *oder* primäre definitive Radiatio oder FND mit anschl. kombinierter Radiochemotherapie (**Empfehlungsgrad C**) [63, 64, 65, 66, 67]
- Bei N3-Stadien oder zusätzlichen Risikofaktoren (Befall von 2 oder mehr Lymphknoten, extranodale Ausbreitung, R1-Resektion): FND, anschließend kombinierte postoperative Radiochemotherapie (**Empfehlungsgrad C**) [63, 64, 65, 66, 67]. Alternativ kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor FND sinnvoll sein.
- Bei Adenokarzinom: FND mit postoperativer Radiatio (**Empfehlungsgrad C**); [64]. Heilung selten, aber 2-Jahres-Überlebensrate ca. 50%.

6.1.1.9.2 Level IV (supraklavikuläre = tiefe caudojuguläre zervikale Lymphknoten)

Charakteristika:

- Als lokalisierte Form sehr selten, meist parallel disseminierte Erkrankung
- Adenokarzinom 35%, Lungenkarzinom als Primärtumor 50%
- „Virchowsche Drüse“: Magenkarzinom, aber auch Keimzelltumor u.v.a. möglich

Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [68, 69, 70]

- Plattenepithel-, undifferenziertes und Adenokarzinom: LK-Exstirpation, anschließend Radiatio
- Neuroendokrines (kleinzelliges) Karzinom: s.u., solitäre Metastase eines neuroendokrinen (kleinzelligen) Karzinoms

6.1.1.10 Axilläre Lymphknotenmetastasen bei Frauen

Sie stellen bei Frauen einen definierten Sonderfall des CUP-Syndroms dar. Diagnostik und Therapie wie bei nodal positivem Mammakarzinom (gegebenenfalls bis zum Beweis des Gegenteils – Immunhistologie!).

Charakteristika:

- Bei Frauen in 75%, bei Männern gelegentlich Mammakarzinom als Primärtumor

- sonst häufig Lungenkarzinom, gelegentlich amelanotisches Melanom, malignes Lymphom, Weichteilsarkom (Immunhistologie!)
- 5-Jahres-Überleben 50–88%

Therapie bei Adeno- oder undifferenziertem Karzinom (**Empfehlungsgrad B**) [30]:

- Axilladissektion (Level I + II)
- Ablatio Mammae oder Quadrantenresektion ist nicht erforderlich
- Adjuvante Chemotherapie wie bei nodal-positivem Mammakarzinom, siehe Onkopedia [Mammakarzinom der Frau](#)
- anschließend Bestrahlung (einschl. der ipsilateralen Mamma) wie nach brusterhaltender Therapie (**Empfehlungsgrad C**) [30]
- anschließend antihormonelle Therapie bei rezeptorpositivem Tumor
- zusätzlich Anti-HER2-Therapie bei HER2-positivem Tumor.

Therapie bei Plattenepithelkarzinom (**Empfehlungsgrad C**):

- Axilladissektion
- anschließend Bestrahlung einschl. der infra- und supraklavikulären Lymphknotenregionen

6.1.2 Fortgeschrittene Stadien

6.1.2.1 Extragonadale Keimzelltumoren

Kriterien: Männer, < 50 Jahre, wenig differenziertes Karzinom, retroperitoneal/mediastinal/pulmonal, rascher Progress, Isochromosom i12p.

Therapie (**Empfehlungsgrad B**) [40, 72]:

Cisplatin-Etoposid-basierte Polychemotherapie wie bei metastasiertem Hodentumor in kurativer Intention

6.1.2.2 Tumore

6.1.2.2.1 Gut differenzierte neuroendokrine Tumore - NET Grad I-II

Bei einem gut differenzierten neuroendokrinen Karzinom ist der Spontanverlauf meist günstig [73], häufig treten multiple Leber-, seltener Lungen- oder Skelettmetastasen auf.

Ergänzende Diagnostik: 68-Ga-Dotanoc-Rezeptor-PET-CT; wenn nicht verfügbar: Octreotid-Szintigraphie; hormonelle Diagnostik auf endokrin aktive NET.

Therapie (**Empfehlungsgrad B**) [36, 73, 74]:

analog zum metastasierten differenzierten neuroendokrinen Tumor

6.1.2.2 Undifferenzierte neuroendokrine (kleinzellige) Karzinome

Kleinzellige neuroendokrine Karzinome können in den verschiedensten Organen entstehen. Ein unbekannter Primärtumor ist ein seltener Sonderfall. Es besteht eine relativ hohe Chemotherapie-Sensitivität.

Therapie (**Empfehlungsgrad B**) [[38](#), [73](#), [74](#), [75](#)]:

analog zum kleinzelligen Lungenkarzinom mit Platin-Etoposid-basierter Chemotherapie, ggf. plus Radiatio, siehe [Leitlinie kleinzelliges Lungenkarzinom](#)

6.1.2.3 Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein Adenokarzinom

Kriterien: weibliches Geschlecht, Peritonealkarzinose, keine weiteren Metastasen ± maligner Pleura-/Perikarderguss ± retroperitoneale Lymphknotenmetastasen. Patientinnen mit typischer Histologie (serös-papilläres Adenokarzinom) sollten nicht mehr als CUP-Syndrom, sondern als „primär peritoneales Adenokarzinom“ klassifiziert werden.

Therapie (**Empfehlungsgrad B**) [[76](#), [77](#)]:

analog Ovarialkarzinom mit (ggfs.) Debulking-Operation, Carboplatin-Paclitaxel-basierter Chemotherapie; ggfs. ergänzt durch Bevacizumab (**Empfehlungsgrad C**).

6.1.2.4 Hormonsensitives Karzinom

6.1.2.4.1 Kriterien für ein Mammakarzinom

Mammakarzinom in der Anamnese (auch vor Jahrzehnten), axillärer Lymphknotenbefall, supraklavikulärer Lymphknotenbefall, maligner Pleuraerguss, (gemischt osteolytische-osteoplastische) Skelettmetastasierung, immunhistologisch: Hormonrezeptor-, HER2- oder GCDFP-15-Expression).

Therapie (**Empfehlungsgrad C**):

antihormonelle Therapie wie bei metastasiertem Mammakarzinom, siehe [Leitlinie Mammakarzinom](#)

6.1.2.4.2 Kriterien für ein Prostatakarzinom

osteoplastische Skelettmetastasierung, immunhistologisch Nachweis von Androgenrezeptoren oder PSA.

Therapie (**Empfehlungsgrad C**):

antihormonelle Therapie wie bei metastasiertem Prostatakarzinom, siehe [Leitlinie Prostatakarzinom](#)

6.1.2.5 Kolontypisches Adenokarzinom (immunhistologisch CK7-, CK20+, CDX2+)

Weitere Kriterien: Lebermetastasen und/oder Peritonealkarzinose

Therapie (**Empfehlungsgrad B**) [78]:

analog zum metastasierten Kolonkarzinom, siehe [Leitlinie Kolonkarzinom](#) oder [Leitlinie Rektumkarzinom](#)

6.1.3 Prognostische ungünstige Manifestationen

Kriterien: disseminierte Metastasierung entweder multipel in einem Organ (Leber, Lunge, Skelett, Pleura- oder Peritonealkarzinose) oder in verschiedenen Organ-systemen, keine Zugehörigkeit zu den definierten Gruppen (s.o., 5. 4. Prognose und 6. Therapie). Diese ‚ungünstigen Manifestationen‘ machen 70-85% der CUP-Situationen aus!

Das Therapieziel ist palliativ, d.h. Verlängerung des Lebens / Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität. Bei der Wahl der Chemotherapie ist entscheidend, dass die Therapie den Chemotherapie-sensitivsten denkbaren Ausgangstumor mit erfasst. Bei der Auswahl der Chemotherapie, z.B. Kombinationstherapie oder Monotherapie, ist eine Orientierung an Alter, Komorbidität, funktionellem Status und Therapiewunsch analog dem geriatrischen Assessment sinnvoll.

Eine Übersicht über das weitere Vorgehen gibt [Abbildung 1](#).

6.1.3.1 Adenokarzinom (ACUP) / undifferenziertes Karzinom (UCUP)

Erstlinientherapie (Empfehlungsgrad B) [79, 80]: siehe [Anhang Therapieprotokolle CUP](#):

- Platin-Taxan-basierte Chemotherapie
- Gemcitabin - Irinotecan
- ‚Französisches Regime‘ (cave Toxizität): Cisplatin – Gemcitabin (**Empfehlungsgrad C**) [81, 82]
- Therapie aufgrund des vom GeneArray ‚CancerTypeID‘ vorgeschlagenen Primärtumors (**Empfehlungsgrad C**) [83]
- Bei Komorbidität oder schlechtem AZ (**Empfehlungsgrad C**): Monotherapie z.B. mit Gemcitabin Monotherapie

Zweitlinientherapie (Empfehlungsgrad C) [84, 85, 86, 87, 88]:

- Gemcitabin – Irinotecan (nach Platin-Taxan-basierter Erstlinientherapie)
- Gemcitabin Monotherapie
- Erlotinib - Bevacizumab
- Oxaliplatin –Capecitabin

Zielgerichtete Therapie (monoklonale Antikörper, Tyrosin- oder Multikinaseinhibitoren, u.a.)

Es liegen fast keine Studien vor, außer der oben zitierten Studie mit Erlotinib/Bevacizumab (s.o., Erstlinientherapie). Daher kann keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden. Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bzw. zielgerichteten Substanzen sind Gegenstand aktueller Studien.

Therapie auf der Basis von Genexpressionsprofilen oder Tests auf ‚drugable targets‘

Ein spannender Ansatz in der Therapie ist die sogenannte ‚site-specific therapy‘ aufgrund des Ergebnisses von Genexpressionsprofilen. Dazu liegt eine prospektive Studie vor, die als explorativ gelten kann aber eine klare Empfehlung nicht zulässt [83]. Ein weiterer hochinteressanter Ansatz in der Behandlung ist die Therapie aufgrund der Untersuchung sogenannter ‚druggable targets‘ an den Tumorzellen. Dabei werden mit immunhistochemischen und molekulargenetischen Methoden Schrittmacherenzyme an Tumorzellen untersucht mit dem Ziel, dafür passende zielgerichtete Substanzen oder auch Chemotherapeutika zu identifizieren, die die Behandlung leiten können. Therapiestudien zu diesem Ansatz gibt es noch nicht, sind aber in Vorbereitung.

6.1.3.2 (squamous cell carcinoma) – SqCUP

Die Histologie erlaubt keinen Rückschluss auf den Sitz des primären Plattenepithelkarzinoms. HPV-Nachweis in den Metastasen ist bei primär gynäkologischen Malignomen die Regel, kommt aber auch bei Kopf-Hals-Tumoren nicht selten vor [89, 90] (. In zahlreichen Studien zum CUP-Syndrom werden Plattenepithelkarzinome genau wie Adeno- und undifferenzierte Karzinome behandelt, so dass eine Aussage über den Erfolg dieser Therapie bei plattenepithelialer Histologie aufgrund deren Seltenheit nicht möglich ist.

Therapie (Empfehlungsgrad C):

- Kombinierte Radiochemotherapie, z.B. Cisplatin/ 5-Fluorouracil, möglichst plus Bestrahlung
- Bei Komorbidität oder schlechtem AZ lokale Radiatio, ggfs. ergänzend z.B. Carboplatin AUC = 2/Paclitaxel 50 mg/m² wöchentlich

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Skelettmetastasierung

Therapie (**Empfehlungsgrad C**):

- Konsequente analgetische Therapie, bei Bedarf analgetische Radiatio
- Konsequente Bisphosphonat- bzw. Denusomab-Therapie

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.2 Nachsorge

Evidenzbasierte Richtlinien für das CUP-Syndrom liegen nicht vor. Aufgrund der Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes sind detaillierte Empfehlungsgrade nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt:

- Bei kurativer Therapieintention: intensive Nachsorge
- Bei palliativer Therapieintention: symptomorientierte Nachsorge

9 Literatur

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin ; 63:11-30, 2013. DOI: [10.3322/caac.21166](https://doi.org/10.3322/caac.21166)
2. Bevier M, Sundquist J, Hemminki K: Incidence of cancer of unknown primary in Sweden: analysis by location of metastasis. Eur J Cancer Prev 21:596-601, 2012. DOI: [10.1097/CEJ.0b013e3283523468](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3283523468)
3. Randen M, Rutqvist LE, Johansson H: Cancer patients without a known primary: incidence and survival trends in Sweden 1960-2007. Acta Oncol 48:915-920, 2009. PMID: [19363713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363713/)
4. Todesursachenstatistik in Deutschland, 2010, ICD10 C80
5. Aktipis CA, Boddy AM, Gatenby RA, Brown JS, Maley CC: Life history trade-offs in cancer evolution. Nat Rev Cancer 13:883-892, 2013. DOI: [10.1038/nrc3606](https://doi.org/10.1038/nrc3606)
6. Visvader JE: Cells of origin in cancer. Nature 469(7330):314-322, 2011. DOI: [10.1038/nature09781](https://doi.org/10.1038/nature09781)
7. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL: Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. Clin Cancer Res 5:3403-3410, 1999. PMID: [10589751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589751/)
8. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K: Time trends in survival from cancer of unknown primary: small steps forward. Eur J Cancer 49:2403-2410, 2013. DOI: [10.1016/j.ejca.2013.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.022)

9. Pavlidis N, Pentheroudakis G: Cancer of unknown primary site. *Lancet* 379:1428-1435, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61178-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1)
10. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P: Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:1272-1280, 1994. PMID: [8201389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201389/)
11. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N: Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer* 43:2026-2036, 2007. DOI: [10.1016/j.ejca.2007.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.023)
12. Schwartz AM, Harpaz N: A primary approach to cancers of unknown primary. *J Natl Cancer Inst* 105:759-761, 2013. DOI: [10.1093/jnci/djt115](https://doi.org/10.1093/jnci/djt115)
13. Kaufmann O, Fietze E, Dietel M: Immunohistochemical diagnosis in cancer metastasis of unknown primary tumor. *Pathologie* 23:183-197, 2002. PMID: [12089786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12089786/)
14. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP, Weiss LM, Rogers WM, Kim OS et al.: A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol* 37:1067-1075, 2013. DOI: [10.1097/PAS.0b013e31828309c4](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828309c4)
15. Gross-Goupil M, Massard C, Lesimple T, Merrouche Y, Blot E, Loriot Y et al.: Identifying the primary site using gene expression profiling in patients with carcinoma of an unknown primary (CUP): a feasibility study from the GEFCAPI. *Onkologie* 35:54-55, 2012. DOI: [10.1159/000336300](https://doi.org/10.1159/000336300)
16. Morawietz L, Floore A, Stork-Sloots L, Folprecht G, Buettner R, Rieger A et al.: Comparison of histopathological and gene expression-based typing of cancer of unknown primary. *Virchows Arch* 456:23-29, 2010. DOI: [10.1007/s00428-009-0867-y](https://doi.org/10.1007/s00428-009-0867-y)
17. Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, Rigl CT, Henner WD, Sciulli C et al.: Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol* 27:2503-2508, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.17.9762](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9762)
18. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 13:2094-2103, 1995. PMID: [7636553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636553/)
19. Losa GF, Germa JR, Albareda JM, Fernandez-Ortega A, Sanjose S, Fernandez TV.: Metastatic cancer presentation. Validation of a diagnostic algorithm with 221 consecutive patients. *Rev Clin Esp* 202:313-319, 2002. PMID: [12093395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093395/)
20. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 100:1776-1785, 2004. PMID: [15112256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15112256/)
21. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Damgaard PK, Graff J, Christensen CB et al.: 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: a literature review. *Oncologist* 16:445-451, 2011. DOI: [10.1634/theoncologist.2010-0189](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0189)

22. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:635-644, 2010. DOI: [10.1007/s00259-009-1295-6](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1295-6)
23. Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 109:292-299, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22410](https://doi.org/10.1002/cncr.22410)
24. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W.: Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 12:1605-1609, 2001. PMID: [11822762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822762/)
25. Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C: FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55:500-508, 2011. PMID: [22019707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019707/)
26. Galer CE, Kies MS: Evaluation and management of the unknown primary carcinoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw* 6:1068-1075, 2008. PMID: [19176202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176202/)
27. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R et al.: Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 25:2-12, 2005. PMID: [16080309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080309/)
28. Ryu IS, Choi SH, Kim DH, Han MW, Roh JL, Kim SY et al: Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: Preliminary report. *Head Neck* 35:10-14, 2012. DOI: [10.1002/hed.22901](https://doi.org/10.1002/hed.22901)
29. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, Sugimoto R, Maki D, Iida M.: New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 120:1779-1783, 2010. DOI: [10.1002/lary.21030](https://doi.org/10.1002/lary.21030)
30. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N: Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 119:1-11, 2010. DOI: [10.1007/s10549-009-0554-3](https://doi.org/10.1007/s10549-009-0554-3)
31. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R, Malhotra A et al.: (68)Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. *Clin Nucl Med* 37:245-251, 2012. DOI: [10.1097/RLU.0b013e31823ea730](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31823ea730)
32. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP: Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:67-77, 2010. DOI: [10.1007/s00259-009-1205-y](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1205-y)
33. Massimino KP, Han E, Pommier SJ, Pommier RF: Laparoscopic surgical exploration is an effective strategy for locating occult primary neuroendocrine tumors. *Am J Surg* 203:628-631, 2012. DOI: [10.1016/j.amjsurg.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.12.010)

34. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS et al.: Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 145:276-280, 2010. DOI: [10.1001/archsurg.2010.10](https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.10)
35. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T et al.: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 95:157-176, 2012. DOI: [10.1159/000335597](https://doi.org/10.1159/000335597)
36. Polish A, Vergo MT, Agulnik M: Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(12):1397-1402, 2011. PMID: [22157557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157557/)
37. Lobins R, Floyd J: Small cell carcinoma of unknown primary. *Semin Oncol* 34:39-42, 2007. PMID: [17270664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270664/)
38. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Varadhachary GR, Hainsworth JD: Carcinoma of unknown primary site (CUP): Outcomes in patients with a colorectal molecular profile treated with site-specific chemotherapy. *J Clin Oncol* 29 (suppl), Abstract 3563. 2011. <http://meetinglibrary.asco.org/content/80352-102>
39. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22 Suppl 6:vi64-vi68, 2011. DOI: [10.1093/annonc/mdr389](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr389)
40. Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF, Dujon A, Danel C: Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg* 75:244-249, 2003. PMID: [12537223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12537223/)
41. Faure E, Riquet M, Lombe-Weta PM, Hubsch JP, Carnot F: Malignant mediastinal lymph node tumors with unknown primary cancers. *Rev Mal Respir* 17:1095-1099, 2000. PMID: [11217505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217505/)
42. Hainsworth JD, Fizazi K: Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 36:44-51, 2009. DOI: [10.1053/j.seminoncol.2008.10.006](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.006)
43. Guarischi A, Keane T, Elhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. *Cancer* 59:572-577, 1987. PMID: [3791166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791166/)
44. Zaren HA, Copeland EM 3d: Inguinal node metastases. *Cancer* 41:919-923, 1978. PMID: [638977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/638977/)
45. Kyritsis AP, Markoula S, Levin VA: A systematic approach to the management of patients with brain metastases of known or unknown primary site. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:1-13, 2012. DOI: [10.1007/s00280-011-1775-9](https://doi.org/10.1007/s00280-011-1775-9)
46. Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N: Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev* 31:247-255, 2005. PMID:[15913895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15913895/)

47. Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ: Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 83:2181-2184, 1998. PMID: [9827723](#)
48. Destombe C, Botton E, Le GG, Roudaut A, Jousse-Joulin S, Vauchelle-Pensec V et al.: Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine* 74:85-89, 2007. PMID: [17218141](#)
49. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, Ishii T, Yonenobu K, Yoshikawa H. Outcome of total en bloc spondylectomy for solitary metastasis of the thoracolumbar spine. *J Spinal Disord Tech* 17:297-300, 2004. PMID: [15280758](#)
50. Rougraff BT: Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop* (415 Suppl):S105-S109, 2003. PMID: [14600599](#)
51. Erichsen R, Jepsen P, Jacobsen J, Norgaard M, Vilstrup H, Sorensen HAT: Time trends in incidence and prognosis of primary liver cancer and liver metastases of unknown origin in a Danish region, 1985-2004. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:104-110, 2008. DOI: [10.1097/MEG.0b013e3282f17517](#)
52. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N: Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 34:693-700, 2008. DOI: [10.1016/j.ctrv.2008.05.005](#)
53. Pouessel D, Thezenas S, Culine S, Becht C, Senesse P, Ychou M: Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol* 29:1224-1232, 2005. PMID: [16518276](#)
54. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, Browne TJ, Pender S, O'Kelly P et al.: Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol* 57:1073-1077, 2002. PMID: [12475531](#)
55. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL: Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 16:2105-2112, 1998. PMID: [9626210](#)
56. Mylona S, Stroumpouli E, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L: Radiofrequency ablation of liver metastases from cancer of unknown primary site. *Diagn Interv Radiol* 15:297-302, 2009. DOI: [10.4261/1305-3825.DIR.1714-08.1](#)
57. Prens SP, van der Ploeg AP, van Akkooi AC, van Montfort CA, van Geel AN, de Wilt JH et al: Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. *Ann Surg Oncol* 18:3586-3592, 2011. DOI: [10.1245/s10434-011-1801-5](#)
58. Rutkowski P, Nowecki ZI, Dziewirski W, Zdzienicki M, Pienkowski A, Salama-ch M et al.: Melanoma without a detectable primary site with metastases to lymph nodes. *Dermatol Surg* 36:868-876, 2010. DOI: [10.1111/j.1524-4725.2010.01562.x](#)

59. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL: Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 26:535-541, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.0285](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0285)
60. De Cicco L, Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Pruneri G, Catalano G, Ferrari AM et al: Lymph node metastases of Merkel cell carcinoma from unknown primary site: report of three cases. *Tumori* 94:758-761, 2008. PMID: [19112956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112956/)
61. Nazarian Y, Shalmon B, Horowitz Z, Bedrin L, Pfeffer MR, Talmi YP: Merkel cell carcinoma of unknown primary site. *J Laryngol Otol* 121(4):e1, 2007. DOI: [10.1017/S0022215107006378](https://doi.org/10.1017/S0022215107006378)
62. Carroll MC, Fleming M, Chitambar CR, Neuburg M: Diagnosis, workup, and prognosis of cutaneous metastases of unknown primary origin. *Dermatol Surg* 28:533-535, 2002. PMID: [12081687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12081687/)
63. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM: Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 22:19-26, 1990. PMID: [2298962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2298962/)
64. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: Does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* 122:1279-1282, 2012. DOI: [10.1002/lary.22424](https://doi.org/10.1002/lary.22424)
65. Head And Neck Cancers; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site. NCCN Practice Guidelines 2014; Version 1. 2014:OCC-1-OCC-4.
66. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ: Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:346-352, 2011. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2010.06.031](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.031)
67. Boscolo-Rizzo P, Gava A, Da Mosto MC: Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 14:1575-1582, 2007. PMID: [17508250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508250/)
68. Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS et al: Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol* 14:1306-1311, 2003. PMID: [12881397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12881397/)
69. Giridharan W, Hughes J, Fenton JE, Jones AS: Lymph node metastases in the lower neck. *Clin Otolaryngol* 28:221-226, 2003. PMID: [12755760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12755760/)
70. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55:121-129, 2000. PMID: [10799723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799723/)
71. Bataini JP, Rodriguez J, Jaulerry C, Brugere J, Ghossein NA: Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 97:1080-1084, 1987. PMID: [3626734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3626734/)

72. Richardson RL, Schoumacher RA, Fer MF, Hande KR, Forbes JT, Oldham RK et al.: The unrecognized extragonadal germ cell cancer syndrome. *Ann Intern Med* 94:181-186, 1981. PMID: 6162409
73. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N: Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 37:358-365, 2011. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.03.002
74. Neuroendocrine Tumors; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site. NCCN Practice Guidelines 2014; Version 2.2014:NUP-1.
75. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 36:52-59, 2009. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2008.10.003
76. Pentheroudakis G, Pavlidis N: Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 75:27-42, 2010. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.003
77. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilias G, Xiros N et al.: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II hellenic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 18:3101-3107, 2000. PMID: 10963638
78. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Varadhachary GR, Hainsworth JD: Carcinoma of Unknown Primary Site: Outcomes in Patients with a Colorectal Molecular Profile Treated with Site Specific Chemotherapy. *J Cancer Therapy* 3:37-43, 2012. DOI: 10.4236/jct.2012.31005
79. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, Shipley D, Thompson DS, Farley C 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* 16:70-75, 2010. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89
80. Hübner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretzschmar A, Steinbach S et al.: Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer* 100:44-49, 2009. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604818
81. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Theodore C, Priou F et al.: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 21:3479-3482, 2003. PMID: 12972523
82. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, Penel N, Negrier S, Culine S et al.: Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 48:721-727, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.011

83. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R 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* 31:217-223, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.43.3755](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.3755)
84. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA: Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 25:1747-1752, 2007. PMID: [17470864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470864/)
85. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, Kuzur ME, Yost K, Kommor M et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Cancer* 104:1992-1997, 2005. PMID:[16130138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16130138/)
86. Hainsworth JD, Burris HA, III, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin DC, Jr., Bramham J et al.: Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 19:335-339, 2001. PMID: [11405172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11405172/)
87. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, III, Shipley D, Farley C, Macias-Perez IM et al.: Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer* 116:2448-2454, 2010. DOI: [10.1002/cncr.25029](https://doi.org/10.1002/cncr.25029)
88. Moller AK, Pedersen KD, Abildgaard J, Petersen BL, Daugaard G: Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site. *Acta Oncol* 49:431-435, 2010. DOI: [10.3109/02841861003649240](https://doi.org/10.3109/02841861003649240)
89. Clements A, Euscher E, Lacour R, Merritt W, Klopp A, Ramondetta L: The presence of human papillomavirus or p16 in six cases of retroperitoneal carcinoma. *Obstet Gynecol* 116:1042-1046, 2010. DOI: [10.1097/AOG.0b013e3181f88ddf](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f88ddf)
90. Compton AM, Moore-Medlin T, Herman-Ferdinandez L, Clark C, Caldito GC, Wang XI et al.: Human papillomavirus in metastatic lymph nodes from unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 145(1):51-57, 2011. DOI: [10.1177/0194599811400385](https://doi.org/10.1177/0194599811400385)

10 Aktive Studien

11 Medikamentöse Therapie - Protokolle

- [CUP – Syndrom Therapieprotokolle](#)

15 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Gerdt Hübner

Sana-Kliniken Ostholstein
Hämatologie und Internistische Onkologie
Mühlenkamp 5
23758 Oldenburg in Holstein
Tel: 04361 513-632
Fax: 04361 513-235
gerdt.huebner@sana.de

Prof. Dr. Markus Borner

Spitalzentrum Biel
Klinik für Onkologie
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
Tel: 0041 32 324 3714
markus.borner@spital-biel.ch

Prof. Dr. Kai Neben

Klinikum Mittelbaden
Baden-Baden Balg
Medizinische Klinik 2
Balgerstr. 50
76532 Baden-Baden
Tel: 07221 91-2581
Fax: 07221 91-2587
k.neben@klinikum-mittelbaden.de

Prof. Dr. Herbert Stöger

Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum
Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
Tel: 0043 316 385 13115
herbert.stoeger@meduni-graz.at

16 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen