

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. Lorenz Trümper

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	4
2.4 Risikofaktoren	4
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	10
6.1.1.3 Solitäre Hirnmetastase	10
6.1.1.4 Solitäre Lungenmetastase	10
6.1.1.5 Solitäre Knochenmetastase	11
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	12
6.1.1.9.1 Level I, II, III, V, VI (nicht Level IV=supraklavikulär)	12
6.1.1.9.2 Level IV (supraklavikuläre = tiefe caudojuguläre zervikale Lymph- knoten)	12
6.1.1.10 Axilläre Lymphknotenmetastasen bei Frauen	13
6.1.2 Fortgeschrittene Stadien	13
6.1.2.1 Extragonadale Keimzelltumoren	13
6.1.2.2 Tumore	14
6.1.2.2.1 Gut differenzierte neuroendokrine Tumore - NET Grad I-II	14

6.1.2.2.2	Undifferenzierte neuroendokrine (kleinzellige) Karzinome	14
6.1.2.3	Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein Adenokarzinom	14
6.1.2.4	Hormonsensitives Karzinom	15
6.1.2.4.1	Mammakarzinom	15
6.1.2.4.2	Kriterien für ein Prostatakarzinom	15
6.1.2.5	Kolontypisches Adenokarzinom (immunhistologisch CK7-, CK20+, .. CDX2+)	15
6.1.2.6	CUP mit identifizierter Treibermutation.....	15
6.1.2.7	CUP mit immunogener Tumorbiologie.....	16
6.1.3	Prognostische ungünstige Manifestationen	16
6.1.3.1	Adenokarzinom (ACUP) / undifferenziertes Karzinom (UCUP)	16
6.1.3.2	Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma) - SqCUP	17
6.3	Besondere Situationen.....	18
6.3.1	Skelettmetastasierung.....	18
8	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	18
8.2	Nachsorge.....	18
9	Literatur	18
10	Aktive Studien.....	26
11	Medikamentöse Therapie - Protokolle.....	27
13	Zulassungsstatus	27
15	Anschriften der Verfasser	27
16	Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	27

CUP Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor

ICD-10: C80.-

Stand: Januar 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

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 nicht sicher 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 4-12/100.000 Einwohner/Jahr, entsprechend 2-4% aller Tumorerkrankungen [1, 2, 3, 4, 5]. Die Mortalität beträgt 6,2 auf 100.000 [6, 7]. Damit lag das CUP-Syndrom an 6. Stelle der Todesursachen bei bösartigen Erkrankungen in Deutschland im Jahr 2015 [7]. Der Altersgipfel liegt bei 53-62 Jahren, die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen, m:w ca. 1:1 [1, 3, 8].

Die Inzidenz ist in der letzten Dekade leicht rückläufig, das Überleben in Registerdaten etwas verlängert [3, 4]. Dies ist ein Ergebnis verbesserter Diagnostik und Therapie sowie vermutlich auch intensiverer Behandlung betagter Menschen in westlichen Ländern.

2.3 Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese sind weitgehend hypothetisch. Es besteht ein Wachstumsvorteil der Metastasen gegenüber dem Primärtumor. In einigen Fällen sind Primärtumor und Metastasen 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 [9, 10, 11] erlaubt einen Ansatz zur Erklärung des Phänomens CUP: 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 Tumorgenomik mit sehr klarer Dokumentation von klonaler Evolution bei verschiedenen Tumorerkrankungen untermauert diese Hypothese; Beispiel Lungenkarzinom [12].

2.4 Risikofaktoren

Ein gering erhöhtes Risiko besteht bei Diabetes mellitus und bei Tumorerkrankungen in der Familie [4, 5], sowie bei Rauchern und Adipositas [13].

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](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Histologische Subtypen beim CUP-Syndrom [14, 15]

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 der Primärtumoren ist in [Tabelle 2](#) zusammengefasst: links die Rate an tatsächlich bei der Autopsie identifizierten [16], rechts eine aktuelle Serie mit nicht autoptisch verifizierten Ergebnissen eines Genexpressionstests [17].

Tabelle 2: Identifizierte Primärtumoren beim CUP-Syndrom

Lokalisation des Primärtumors	Autopsie [16] %	Genexpressionstest [17] %
Lunge	27	13
Pankreas	24	5
Leber/Gallenwege	8	4
Kolon/Rektum	8	24
Ovar/Peritoneum	6	11
andere	je <4%	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](#).

Tabelle 4: Befallsmuster bei CUP [14, 15]

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%
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, Immunhistologie und Molekularbiologie liefern Hinweise von erheblicher, therapeutischer Relevanz für die Eingrenzung des möglichen Primärtumors und Formulierung einer Arbeitsdiagnose sowie zur Therapieplanung [18, 19, 20]. 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 Tumorgewebes zu einem möglichen Primärtumor [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Massives paralleles Sequenzieren mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) als Screening auf mögliche Treibermutationen oder andere relevante genetische Alterationen sind verfügbar. Genetische Alterationen finden sich bei ca. 85% aller CUP-Syndrome. Prinzipiell wären etwa 35% einer zielgerichteten Therapie theoretisch zugänglich; bereits jetzt sind ca 15% durch verfügbare Medikamente wie Tyrosinkinaseinhibitoren behandelbar [28, 29, 30, 31, 32].

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Basisprogramm

Am Beginn der Diagnostik steht ein diagnostisches Basisprogramm [33, 34, 35], siehe [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Diagnostisches Basisprogramm bei CUP-Syndrom B

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	
körperliche Untersuchung	bei Männern einschl. Hodenpalpation bei Frauen einschl. Untersuchung der Mammae
Gewebeprobe	Histologie empfohlen, Material soll für Immunhistologie und Molekulargenetik ausreichen
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, beta-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 (<10%) [36].

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 gerichteter erfolgen. Die Identifikation des Primärtumors ist etwas häufiger möglich als

mit der konventionellen CT. Eine aktuelle Metaanalyse ergibt – bei erheblicher Heterogenität der häufig retrospektiven Studien – eine Detektionsrate von 40,9% [37, 38, 39, 40]. Die neuerdings verfügbare PET-MRT erzielt bei manchen Lokalisationen durch höhere Auflösung noch etwas bessere Ergebnisse [41].

5.2.1.2 Weitere Diagnostik (über das Basisprogramm hinaus)

Die weitere Diagnostik orientiert sich an der Anamnese, 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 [37, 42] Skelettszintigraphie, MRT Schädel
Befall zervikaler Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> PET-CT [43] vor der Panendoskopie und diagnostischer Tonsillektomie, Panendoskopie mit Stufenbiopsien und diagnostischer bilateraler Tonsillektomie [44, 45] endoskopisch möglichst Narrow-Band-Imaging [46, 47, 48] bei Nachweis von HPV im Tumorgewebe: gründlichste Untersuchung des Oropharynx einschl. Zungengrund [49]
Befall axillärer Lymphknoten bei Frauen	<ul style="list-style-type: none"> Skelettszintigraphie MRT der Mammae [50]
Neuroendokrine Tumore (Grad I-II)	<ul style="list-style-type: none"> 68-Gallium-Somatostatin-Rezeptor-PET-CT [51, 52, 53, 54] explorative Laparoskopie / Laparotomie, insbesondere wenn eine R0-Resektion der Metastase(n) möglich erscheint [55, 56, 57, 58, 59, 61, 61]
Neuroendokrine Tumore (Grad III)	<ul style="list-style-type: none"> Bronchoskopie [62]
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, 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% [8, 14]. 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
inguinale Lymphknotenmetastase	

Manifestation	Anmerkungen
Peritonealkarzinose durch ein (papilläres) Adenokarzinom bei Frauen	
extragonadale Keimzelltumore	Männer, < 50 Jahre, wenig differenziertes Karzinom, retroperitoneal/mediastinal/pulmonal, rascher Progress, zytogenetisch i12p; siehe Onkopedia Keimzelltumore
Neuroendokrine Tumore	
Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein Adenokarzinom	
Kolontypisches Adenokarzinom	immunhistologisch CK7-, CK20+, CDX2+; siehe Onkopedia Kolonkarzinom
Hormonsensitive Karzinome	
Spezifische Histologie	z. B. Melanom, Sarkom u.a.
TKI-sensitve Treibermutation	z.B. aktivierende EGFR-Mutation, EML4-ALK-Rearrangement, BRAF-Mutation u.a.
Immunogene Tumorbilogie	z.B. Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) oder Mismatch-Repair-Defekte (MMR)

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

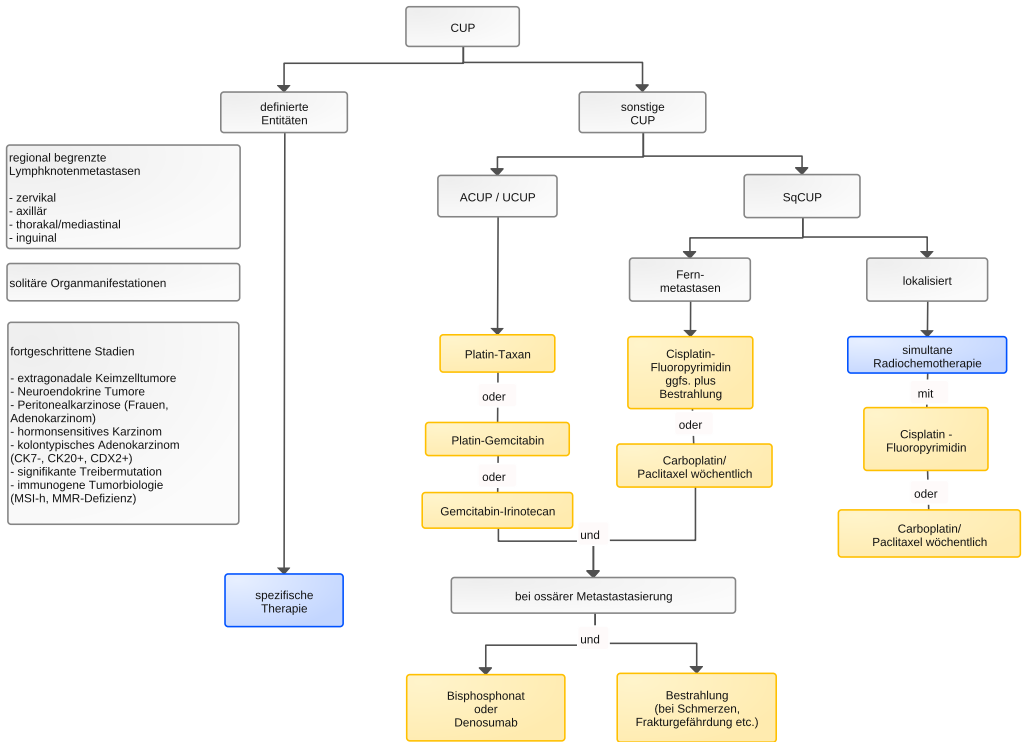
Die Behandlungsstrategie richtet sich nach

- dem Vorliegen einer definierten Gruppe, siehe [Tabelle 7](#)
- dem Befallsmuster
- der Histologie/Immunhistologie
- dem Genexpressionsprofil und dem Screening auf Treibermutationen
- 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 Kapitel [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 [63].

6.1.1.1 Regional begrenzte thorakale/mediastinale Lymphknoten

Häufigkeit und Primärtumor

Diese Manifestation ist selten. Primärtumore sind häufig pulmonal, aber auch Mammakarzinom oder extragonadale Keimzelltumoren kommen vor. In einigen Fällen ist ein Langzeitüberleben nach Operation oder kombinierter Radiochemotherapie beschrieben. Mittels Immunhistologie ist eine nähere Zuordnung des möglichen Primärtumors häufig möglich [64, 65, 66]. Insbesondere wenn ein Lungenkarzinom nicht ausgeschlossen werden kann, ist nach Treiber Mutationen zu fahnden.

Ergänzende Diagnostik

PET-CT und Bronchoskopie empfohlen, siehe [Onkopedia Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom](#).

Therapie [65, 66]

– Resektion unter Einschluss suspekter Lungenanteile; anschließend Radiatio/Radiochemotherapie, oder primäre Radiochemotherapie

- bei Nachweis einer signifikanten Treiber Mutation: siehe Kapitel [6.1.2.6](#)

6.1.1.2 Solitäre inguinale Lymphknoten

Häufigkeit und Primärtumor

Diese Manifestation ist 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), HPV-Status im Tumorgewebe

Therapie [67, 68, 69, 70]:

- Exstirpation
- anschließend Radiatio einschließlich der iliakalen Lymphabflusswege, ggf. als Radiochemotherapie mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie

6.1.1.3 Solitäre Hirnmetastase

Häufigkeit und Primärtumor

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 [71, 72, 73]:

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

6.1.1.4 Solitäre Lungenmetastase

Häufigkeit und Primärtumor

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

Therapie

- atypische Resektion, Schnellschnitt, ggfs. Lobektomie, systematische hiläre mit/ohne mediastinale Lymphadenektomie
- ggfs. Radiatio oder adjuvante Chemotherapie, je nach Histologie und Einzelfall

6.1.1.5 Solitäre Knochenmetastase

Häufigkeit und Primärtumor

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.) [74, 75, 76].

Therapie

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

6.1.1.6 Solitäre Lebermetastase

Häufigkeit und Primärtumor

Selten, meist multipel [77, 78, 79, 80, 81]. Differenzierte neuroendokrine Karzinome (Karzinoid!) haben eine günstige Prognose.

Therapie [82]:

- 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

Häufigkeit und Primärtumor

Solitäre Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms weisen bei unbekanntem Primärtumor eine bessere Prognose auf als bei bekanntem Primärtumor [83, 84, 85, 86, 87]. Bei 55% der Patienten sind BRAF-Mutationen nachweisbar.

Therapie

- Resektion - analog zum malignen Melanom mit bekanntem Primärtumor, siehe [Onkopedia Leitlinie Melanom](#)

6.1.1.8 Solitäre Haut- oder Weichteilmetastase außer Melanom

Häufigkeit und Primärtumor

Selten; Lungen- oder Mammakarzinom häufigste Primärtumore, DD seltene Tumoren, besonders Merkelzelltumor [88, 89, 90, 91, 92, 93].

Therapie

- Resektion, ggf. anschließend Radiatio

- Bei Merkelzelltumor ohne Möglichkeit einer kurativen Resektion/Radiatio: Option einer Immuncheckpointblockade, zugelassen ist Avelumab [94].

6.1.1.9 Zervikale Lymphknotenmetastasen

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

Häufigkeit und Primärtumor

- 3–9% aller Tumoren im HNO-Bereich, 70–90% Männer
- 50% Plattenepithelkarzinom, 35% undifferenziertes Karzinom, immunhistologisch fast immer als Plattenepithelkarzinom zuzuordnen (CK 5/6, CK14, p63)
- Tumoren mit HPV-DNA-Nachweis oder p16-Expression stammen häufig aus dem Oropharynx; die Prognose ist besser als bei HPV-negativen Tumoren, Radiotherapie kann auf kleineres Feld (Oropharynx) begrenzt werden [95]. Der Oropharynx muss sehr sorgfältig exploriert werden, ggfs. ist eine Mucosektomie des Zungengrundes sinnvoll.
- 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% [96]

Therapie

- Bei N1-Stadien ohne zusätzliche Risikofaktoren: funktionelle Neck Dissection (FND) mit anschließender postoperativer Bestrahlung *oder* primäre definitive Radiatio [97, 98, 99].
- Bei N2-Stadien ohne zusätzliche Risikofaktoren: funktionelle Neck Dissection (FND) mit anschließender postoperativer Bestrahlung *oder* primäre definitive Radiatio *oder* FND mit anssl. kombinierter Radiochemotherapie [96, 100, 101, 102, 103]
- Bei N3-Stadien oder zusätzlichen Risikofaktoren (Befall von 2 oder mehr Lymphknoten, extranodale Ausbreitung, R1-Resektion): FND, anschließend kombinierte postoperative Radiochemotherapie [96, 100, 101, 102, 103]. Alternativ kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor FND sinnvoll sein.
- Bei Adenokarzinom: FND mit postoperativer Radiatio [100]. Heilung selten, aber 2-Jahres-Überlebensrate ca. 50%.

6.1.1.9.2 Level IV (supraklavikuläre = tiefe caudojuguläre zervikale Lymphknoten)

Häufigkeit und Primärtumor

- 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 [104, 105, 106]

- 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

Häufigkeit und Primärtumor

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!).

- 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 [50]:

- Axilladisektion (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 [50]
- anschließend antihormonelle Therapie bei rezeptorpositivem Tumor
- zusätzlich Anti-HER2-Therapie bei HER2-positivem Tumor.

Therapie bei Plattenepithelkarzinom

- Axilladisektion
- anschließend Bestrahlung einschl. der infra- und supraclaviculären Lymphknotenregionen

6.1.2 Fortgeschrittene Stadien

6.1.2.1 Extragonadale Keimzelltumoren

Häufigkeit und Primärtumor

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

Therapie [65, 107]:

– 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

Häufigkeit und Primärtumor

Bei einem gut differenzierten neuroendokrinen Karzinom ist der Spontanverlauf meist günstig [108], häufig treten multiple Leber-, seltener Lungen- oder Skelettmetastasen auf. Mittels spezifischer Immunhistologie lässt sich fast immer der Typ ‚pankreatischer NET‘ vom Typ ‚Darm-NET‘ unterscheiden [24].

Ergänzende Diagnostik

68-Gallium-Somatostatin-Rezeptor-PET-CT;; hormonelle Diagnostik auf endokrin aktive NET, s. Onkopedia Leitlinie NET.

Therapie [58, 108, 109]:

- Analog zum metastasierten differenzierten neuroendokrinen Tumor.
- Explorative Laparotomie identifiziert sehr häufig den Primärtumor; insbesondere bei potentiell resektabler Metastasierung sollte sie in einem geeigneten Zentrum erfolgen [59, 60, 61].

6.1.2.2.2 Undifferenzierte neuroendokrine (kleinzellige) Karzinome

Häufigkeit und Primärtumor

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

Therapie [108, 109, 110]:

- analog zum kleinzelligen Lungenkarzinom mit Platin-Etoposid-basierter Chemotherapie, ggf. plus Radiatio, siehe [Onkopedia 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. Die Prognose ist ungünstiger als bei primärem Ovarialkarzinom [111].

Therapie [112, 113]:

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

6.1.2.4 Hormonsensitives Karzinom

6.1.2.4.1 Mammakarzinom

Weitere Kriterien

Mammakarzinom in der Anamnese (auch vor Jahrzehnten), axillärer Lymphknotenbefall, supra-klavikulärer Lymphknotenbefall, maligner Pleuraerguss, (gemischt osteolytische-osteoplastische) Skelettmetastasierung, immunhistologisch: Hormonrezeptor-, HER2-, Mammaglobin A, GCDFP-15 oder GATA3-Expression [20].

Therapie

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

6.1.2.4.2 Kriterien für ein Prostatakarzinom

Weitere Kriterien

osteoplastische Skelettmetastasierung, Positivität im PSMA-PET-CT, immunhistologisch Nachweis von NKX3.1 oder PSA [20].

Therapie

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

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

Weitere Kriterien

Lebermetastasen und/oder Peritonealkarzinom

Therapie [114, 115]:

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

6.1.2.6 CUP mit identifizierter Treibermutation

Ein hochinteressanter Ansatz in der Behandlung ist die Therapie aufgrund der Untersuchung sogenannter ‚druggable targets‘ an den Tumorzellen. Dabei werden mit immunohistochemischen und molekulargenetischen Methoden Schrittmachermutationen an Tumorzellen untersucht mit dem Ziel, dafür passende zielgerichtete Substanzen zu identifizieren, die die Behandlung leiten können. Die bevorzugte Technologie zur Erfassung sind Panel-Tests oder umfassende Genomsequenzierungen mittels NGS s.o., 5.2. Diagnostik. Genetische Alterationen finden sich in über 85% der Fälle, für aktuell zugelassene Substanzen angehbare ‚druggable targets‘ bei ca 15% [28, 29]. Beispiele sind aktivierende EGFR-Mutationen, EML4-ALK-Rearrangement, aktivierende BRAF-Mutation u.v.a..

Therapie

- analog bekanntem Primärtumor mit entsprechender Treibermutation. Erste Berichte über gutes Ansprechen liegen vor [31, 116].

6.1.2.7 CUP mit immunogener Tumorbiologie

Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) oder Defekte in Mismatch-Repair-Enzymen (MMR) führen zu einer sehr hohen somatischen Mutationslast in verschiedensten Primärtumoren mit hohem Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab [117]. Untersuchungen bei CUP im Hinblick auf andere Prädiktoren für ein mögliches Ansprechen auf eine Immuncheckpointblockade (z.B. PD1/PDL1-Expression, Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Mutationslast u.a.) liegen (noch) nicht vor.

Therapie

- bei MSI-h oder MMR-Defekt Therapie mit Pembrolizumab

6.1.3 Prognostische ungünstige Manifestationen

Kriterien

disseminierte Metastasierung entweder multipel in einem Organ (Leber, Lunge, Skelett, Pleura- oder Peritonealkarzinose) oder in verschiedenen Organsystemen, keine Zugehörigkeit zu den definierten Gruppen (s.o., Kapitel 5.4 Prognose und Kapitel 6 Therapie). Diese ‚ungünstigen Manifestationen‘ machen 70-85% der CUP-Situationen aus!

Therapie

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 einem geriatrischen Assessment sinnvoll.

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

6.1.3.1 Adenokarzinom (ACUP) / undifferenziertes Karzinom (UCUP)

Erstlinientherapie: siehe [Therapieprotokolle](#):

- Platin-Taxan-basierte Chemotherapie [118, 119, 120]
- ‚Französisches Regime‘ (cave Toxizität): Cisplatin – Gemcitabin [121, 122]
- Gemcitabin – Irinotecan (cave Toxizität [118])
- Bei Komorbidität oder schlechtem AZ: Monotherapie z.B. mit Gemcitabin

In vielen Fällen wird eine Behandlung analog dem vermuteten Primärtumor durchgeführt. Dies kann sinnvoll sein, ist aber nicht evidenzbasiert. Einzig eine Ausrichtung an den Ergebnissen durch genetisches Profiling mit einem 92-Gen-Test [17] oder epigenetisches Profiling [25] zeigen einen moderaten Vorteil gegenüber einer empirischen Chemotherapie. In aller Regel ist derzeit aufgrund der besseren Evidenz eine empirische Chemotherapie vorzuziehen.

Zweitlinientherapie [123, 124, 125, 125, 127]:

- Gemcitabin – Irinotecan (nach Platin-Taxan-basierter Erstlinientherapie)

- Gemcitabin Monotherapie
- Erlotinib - Bevacizumab
- Oxaliplatin -Capecitabin

Zudem ist in der zweiten Linie immer eine empirische Therapie anhand der Arbeitsdiagnose zu überlegen. Die Untersuchung auf spezifische Treibermutationen kann Basis einer Zweitlinienbehandlung sein, siehe Kapitel [6.1.2.6](#) , ebenso wie Hinweise auf eine immunogene Tumorbioogie Grundlage einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren sein kann, siehe Kapitel [6.1.2.7](#) .

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

Es liegen fast keine Studien vor, die unter Verzicht auf ‚qualifizierende‘ Biomarker bei CUP zielgerichtete Substanzen eingesetzt haben. Die Chemotherapiekombination Carboplatin und Paclitaxel wurde in einer Untersuchung kombiniert mit Erlotinib und Bevacizumab [[129](#)]; in einer weiteren Untersuchung mit Belinostat, einem HDAC-Inhibitor [[129](#)]. Richtungsweisende Vorteile zeigten sich nicht, ebensowenig wie bei einer Erhaltungstherapie mit Gefitinib [[130](#)]. Eine deutsche Studie untersucht den Stellenwert von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie. Die Rekrutierung ist abgeschlossen, Ergebnisse stehen noch aus. Eine chinesische Untersuchung ergibt einen moderaten Vorteil einer Behandlung mit Sunitinib bei ossärer Metastasierung [[131](#)], Insgesamt kann für eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bzw. zielgerichteten Substanzen ohne Nachweis einer entsprechenden qualifizierenden Tumorbioogie keine Empfehlung gegeben werden. Ganz anders kann es aussehen bei Nachweis signifikanter Treibermutationen, siehe Kapitel [6.1.2.6](#) .

Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren

Die Mutationslast, Mikrosatelliteninstabilität und Expression von PDL1 ist Gegenstand aktueller Studien bei CUP. In Einzelfällen ist in der Zweitlinientherapie ein Therapieversuch mit PD1-/PDL1-Antikörpern zu rechtfertigen, bei MSI-h oder MMR-Defizienz bereits in der ersten Linie, siehe Kapitel [6.1.2.7](#) .

6.1.3.2 Plattenepithelkarzinom (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 [[132](#), [133](#), [134](#)]. Bei zervikalen Lymphknotenmetastasen ist bei HPV-Nachweis ein Primärtumor im Oropharynx hochwahrscheinlich, siehe Kapitel [6.1.1.9](#) In zahlreichen Studien zum CUP-Syndrom werden Plattenepithelkarzinome ansonsten 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

- Kombinierte Radiochemotherapie, z.B. Cisplatin/Fluoropyrimidin oder Carboplatin AUC=2 / Paclitaxel 50mg/m² wöchentlich, möglichst plus Bestrahlung
- in der Zweitlinientherapie ist ein Immuncheckpointinhibitor sinnvoll, insbesondere bei Hinweis auf eine immunogene Tumorbioogie.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Skelettmetastasierung

Therapie:

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

Eine besondere Situation liegt vor bei Wirbelsäulenmetastasen mit Rückenmarkskompression: onkologischer Notfall! Die Prognose ist ungünstig, insbesondere bei gleichzeitigem Nachweis viszeraler Metastasen und wenn der Patient nicht mehr gehen kann. Eine umgehende Operation oder Radiatio kann ein Transversalsyndrom häufig verhindern [135].

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 RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 66(1):7-30, 2016. DOI:10.3322/caac.21332
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
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. DOI: 10.1080/02841860902862503
4. Mnatsakanyan E, Tung WC, Caine B, Smith-Gagen J: Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United States. Cancer causes & control : CCC 25:747-757, 2014. DOI: 10.1007/s10552-014-0378-2
5. RKI. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, Germany: Robert-Koch-Institut; 2016, 21ff, 2016. www.gekid.de
6. Löffler H, Neben K, Kramer A. [Cancer of unknown primary : Epidemiology and pathogenesis.]. Radiologe 54:107-111, 2014. DOI:10.1007/s00117-013-2544-z
7. RKI. Todesursachenstatistik in Deutschland 2015, ICD10 C80. www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html;jsessionid=94B0BE67B3521EA3F5C9CEB83D4E3564.cae3
8. 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

9. 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
10. Visvader JE: Cells of origin in cancer. *Nature* 469(7330):314-322, 2011. DOI:10.1038/nature09781
11. Lee G, Hall RR, 3rd, Ahmed AU: Cancer Stem Cells: Cellular Plasticity, Niche, and its Clinical Relevance. *J Stem Cell Res Ther* 6:pii363, 2016. DOI:10.4172/2157-7633.1000363
12. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N et al.: Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 376:2109-2121, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1616288
13. Hemminki K, Chen B, Melander O et al.: Smoking and body mass index as risk factors for subtypes of cancer of unknown primary. *Int J Cancer* 136:246-247, 2015. DOI:10.1002/ijc.28969
14. Pavlidis N, Pentheroudakis G: Cancer of unknown primary site. *Lancet* 379:1428-1435, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61178-1
15. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR et al.: Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:1272-1280, 1994. PMID:8201389
16. 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
17. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR et al.: Molecular Gene Expression Profiling to Predict the Tissue of Origin and Direct Site-Specific Therapy in Patients With Carcinoma of Unknown Primary Site: A Prospective Trial of the Sarah Cannon Research Institute. *J Clin Oncol* 31:217-23, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.3755
18. 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
19. Kaufmann O, Fietze E, Dietel M: Immunohistochemical diagnosis in cancer metastasis of unknown primary tumor. *Pathologe* 23:183-197, 2002. PMID:12089786
20. Kandalaft PL, Gown AM: Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site. *Arch Pathol Lab Med* 140:508-523, 2016. DOI:10.5858/arpa.2015-0173-CP
21. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP 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
22. Gross-Goupil M, Massard C, Lesimple T 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
23. Morawietz L, Floore A, Stork-Sloots L, 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
24. Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ 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
25. Moran S, Martinez-Cardus A, Sayols S et al.: Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17:1386-1395, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30297-2

26. Tothill RW, Shi F, Paiman L et al.: Development and validation of a gene expression tumour classifier for cancer of unknown primary. *Pathology* 47:7-12, 2015. DOI:[10.1097/PAT.000000000000194](https://doi.org/10.1097/PAT.000000000000194)
27. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD: Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther* 19:91-97, 2015. DOI:[10.1007/s40291-015-0133-8](https://doi.org/10.1007/s40291-015-0133-8)
28. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M et al.: Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget* 7:44322-44329, 2016. DOI:[10.18632/oncotarget.10035](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10035)
29. Ross JS, Wang K, Gay L et al.: Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol* 1:40-49, 2015. DOI:[10.1001/jamaoncol.2014.216](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.216)
30. Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S et al.: Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. *Oncotarget* 5:12440-12447, 2014. DOI:[10.18632/oncotarget.2574](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2574)
31. Varghese AM, Arora A, Capanu M et al.: Clinical and molecular characterization of patients with cancers of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol* 12:3015-3021, 2017. DOI:[10.1093/annonc/mdx545](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx545)
32. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 23:703-713, 2017. DOI:[10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333)
33. Losa GF, Germa JR, Albareda JM et al.: 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/)
34. 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/)
35. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Damgaard PK 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)
36. Greco FA, Spigel DR, Yardley DA et al.: Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 15:500-506, 2010. DOI:[10.1634/theoncologist.2009-0328](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0328)
37. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Damgaard PK 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)
38. 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)
39. 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)
40. Burglin SA, Hess S, Hoilund-Carlson PF, Gerke O: 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6713, 2017. DOI:[10.1097/MD.0000000000006713](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006713)
41. Sekine T, Barbosa FG, Sah BR et al.: PET/MR Outperforms PET/CT in Suspected Occult Tumors. *Clin Nucl Med* 42:e88-e95, 2017. DOI:[10.1097/RLU.0000000000001461](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001461)

42. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I et al.: 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](#)
43. Johansen J, Petersen H, Godballe C et al.: 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](#)
44. 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](#)
45. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J et al.: Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 25:2-12, 2005. [PMID:16080309](#)
46. Ryu IS, Choi SH, Kim DH 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](#)
47. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K et al.: New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 120:1779-1783, 2010. [DOI:10.1002/lary.21030](#)
48. Ni XG, Wang GQ. The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep* 18:10, 2016. [DOI:10.1007/s11912-015-0498-1](#)
49. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL et al.: Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. *Head Neck* 37:1603-1611, 2015. [DOI:10.1002/hed.23800](#)
50. 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](#)
51. Naswa N, Sharma P, Kumar 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](#)
52. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M et al.: 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](#)
53. Sampathirao N, Basu S: MIB-1 Index-Stratified Assessment of Dual-Tracer PET/CT with 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG and Multimodality Anatomic Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary in a PRRT Workup Setting. *Journal of nuclear medicine technology*. 45:34-41, 2017. [DOI:10.2967/jnmt.116.185777](#)
54. Kazmierczak PM, Rominger A, Wenter V et al.: The added value of 68Ga-DOTA-TATE-PET to contrast-enhanced CT for primary site detection in CUP of neuroendocrine origin. *Eur Radiol* 27:1676-1684, 2017. [DOI:10.1007/s00330-016-4475-3](#)
55. 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](#)
56. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB 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](#)
57. Pavel M, Baudin E, Couvelard A 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](#)

58. 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](#)
59. Keck KJ, Maxwell JE, Menda Y et al.: Identification of primary tumors in patients presenting with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 161:272-279, 2017. [DOI:10.1016/j.surg.2016.05.055](#)
60. Begum N, Wellner U, Thorns C et al.: CUP Syndrome in Neuroendocrine Neoplasia: Analysis of Risk Factors and Impact of Surgical Intervention. *World J Surg* 39:1443-1451, 2015. [DOI:10.1007/s00268-015-2963-2](#)
61. Wang YZ, Chauhan A, Rau J et al.: Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary: is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? *Chin Clin Oncol* 5:4, 2016. [DOI:10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.03](#)
62. Lobins R, Floyd J: Small cell carcinoma of unknown primary. *Semin Oncol* 34:39-42, 2007. [PMID:17270664](#)
63. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N et al.: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5:v133-138, 2015. [DOI:10.1093/annonc/mdv305](#)
64. Zhang K, Deng H, Cagle PT: Utility of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Pleuropulmonary and Mediastinal Cancers: A Review and Update. *Arch Path Lab Med* 138:1611-1628, 2014. [DOI:10.5858/arpa.2014-0092-RA](#)
65. Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF et al.: Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg* 75:244-249, 2003. [PMID:12537223](#)
66. Faure E, Riquet M, Lombe-Weta PM et al.: Malignant mediastinal lymph node tumors with unknown primary cancers. *Rev Mal Respir* 17:1095-1099, 2000. [PMID:11217505](#)
67. 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](#)
68. Guarischi A, Keane T, Elhakim T: Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. *Cancer* 59:572-577, 1987. [PMID:3791166](#)
69. Zaren HA, Copeland EM 3d: Inguinal node metastases. *Cancer* 41:919-923, 1978. [PMID:638977](#)
70. Joseph K, Sawyer MB, Amanie J et al.: Carcinoma of unknown primary in the inguinal lymph node region of squamous cell origin: A case series. *Pract Radiat Oncol* 4:404-408, 2014. [DOI:10.1016/j.prr.2013.12.007](#)
71. 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](#)
72. 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](#)
73. Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ: Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 83:2181-2184, 1998. [PMID:9827723](#)
74. Destombe C, Botton E, Le GG et al.: Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine* 74:85-89, 2007. [PMID:17218141](#)
75. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y et al.: Outcome of total en bloc spondylectomy for solitary metastasis of the thoracolumbar spine. *J Spinal Disord Tech* 17:297-300, 2004. [PMID:15280758](#)
76. Rougraff BT: Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop* (415 Suppl):S105-S109, 2003. [PMID:14600599](#)

77. Erichsen R, Jepsen P, Jacobsen J et al.: 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](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f17517)
78. 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](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.05.005)
79. Pouessel D, Thezenas S, Culine S et al.: Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol* 29:1224-1232, 2005. PMID:[16518276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518276/)
80. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475531/)
81. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC et al.: Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 16:2105-2112, 1998. PMID:[9626210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626210/)
82. Mylona S, Stroumpouli E, Pomoni M et al.: 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](https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.1714-08.1)
83. Prens SP, van der Ploeg AP, van Akkooi AC 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](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1801-5)
84. Rutkowski P, Nowecki ZI, Dziewirski W 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](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01562.x)
85. 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)
86. Bae JM, Choi YY, Kim DS et al.: Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 72:59-70, 2015. DOI:[10.1016/j.jaad.2014.09.029](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.029)
87. Gos A, Jurkowska M, van Akkooi A et al.: Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site. *Ann Surg Oncol* 21:4317-4323, 2014. DOI:[10.1245/s10434-014-3799-y](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3799-y)
88. De Cicco L, Vavassori A, Jereczek-Fossa BA 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/)
89. Nazarian Y, Shalmon B, Horowitz Z et al.: Merkel cell carcinoma of unknown primary site. *J Laryngol Otol* 121(4):e1, 2007. DOI:[10.1017/S0022215107006378](https://doi.org/10.1017/S0022215107006378)
90. 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/)
91. Gan EY, Chio MT, Tan WP: A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *The Australasian journal of dermatology* 56:1-6, 2015. DOI:[10.1111/ajd.12194](https://doi.org/10.1111/ajd.12194)
92. Handa U, Kundu R, Dimri K: Cutaneous Metastasis: A Study of 138 Cases Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol* 61:47-54, 2017. DOI:[10.1159/000453252](https://doi.org/10.1159/000453252)
93. Kotteas EA, Pavlidis N: Neuroendocrine Merkel cell nodal carcinoma of unknown primary site: management and outcomes of a rare entity. *Crit Rev Oncol Hematol* 94:116-21, 2015. DOI:[10.1016/j.critrevonc.2014.12.005](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.005)

94. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1374-1385, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30364-3
95. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M: The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* 32:835-845, 2015. DOI:10.1007/s10585-015-9744-z
96. 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
97. 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
98. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W: Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev* 53:1-9, 2017. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.014
99. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P et al.: Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The J Laryngol Otol* 130(S2):S170-S175, 2016. DOI:10.1017/S0022215116000591
100. 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
101. 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.
102. Chen AM, Farwell DG, Lau DH et al.: 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
103. 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
104. 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
105. Giridharan W, Hughes J, Fenton JE, Jones AS: Lymph node metastases in the lower neck. *Clin Otolaryngol* 28:221-226, 2003. PMID:12755760
106. 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
107. 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
108. 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
109. Neuroendocrine Tumors; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site. NCCN Practice Guidelines 2014; Version 2.2014:NUP-1.

110. 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](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.003)
111. Dahm-Kahler P, Borgfeldt C, Holmberg E et al.: Population-based study of survival for women with serous cancer of the ovary, fallopian tube, peritoneum or undesignated origin - on behalf of the Swedish gynecological cancer group (SweGCG). *Gynecologic oncology* 144:167-173, 2017. DOI:[10.1016/j.ygyno.2016.10.039](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.039)
112. 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](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.10.003)
113. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963638/)
114. Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG et al.: A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. *Clin Colorectal Cancer* 11:112-118, 2012. DOI:[10.1016/j.clcc.2011.08.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.08.001)
115. Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W et al.: Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *Int J Clin Oncol* 19:479-484, 2014. DOI:[10.1007/s10147-013-0583-0](https://doi.org/10.1007/s10147-013-0583-0)
116. Gröschel S, Bommer M, Hutter B et al.: Integration of genomics and histology revises diagnosis and enables effective therapy of refractory cancer of unknown primary with PDL1 amplification. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2:a001180, 2016. DOI:[10.1101/mcs.a001180](https://doi.org/10.1101/mcs.a001180)
117. Lemery S, Keegan P, Pazdur R: First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 377:1409-1412, 2017. DOI:[10.1056/NEJMp1709968](https://doi.org/10.1056/NEJMp1709968)
118. 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* 16:70-75, 2010. DOI:[10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89](https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89)
119. Hübner G, Link H, Kohne CH 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](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604818)
120. 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* 108:39-48, 2013. DOI:[10.1038/bjc.2012.516](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.516)
121. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ et al.: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 21:3479-3482, 2003. PMID:[12972523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972523/)
122. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.011)
123. 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* 25:1747-1752, 2007. PMID:[17470864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470864/)
124. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL 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](#)
125. Hainsworth JD, Burris HA, III, Calvert SW 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](#)
 126. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, III 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](#)
 127. Moller AK, Pedersen KD, Abildgaard J et al.: 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](#)
 128. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS et al.: Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist* 14:1189-1197, 2009. [DOI:10.1634/theoncologist.2009-0112](#)
 129. Hainsworth JD, Daugaard G, Lesimple T et al.: Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinoma of unknown primary site: A randomized, phase 2 trial. *Cancer* 121:1654-1661, 2015. [DOI:10.1002/cncr.29229](#)
 130. 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*. 16:70-75, 2010. [DOI:10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89](#)
 131. Ma Y, Zhou W, He S, Xu W, Xiao J: Tyrosine kinase inhibitor sunitinib therapy is effective in the treatment of bone metastasis from cancer of unknown primary: Identification of clinical and immunohistochemical biomarkers predicting survival. *Int J Cancer* 139:1423-1430, 2016. [DOI:10.1002/ijc.30176](#)
 132. 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](#)
 133. 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](#)
 134. 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* 145:51-57, 2011. [DOI:10.1177/0194599811400385](#)
 135. Rades D, Conde-Moreno AJ, Garcia R, Veninga T, Schild SE. A Tool to Estimate Survival of Elderly Patients Presenting with Metastatic Epidural Spinal Cord Compression (MESCC) from Cancer of Unknown Primary. *Anticancer Res* 35:6219-6222, 2015. [PMID:26504054](#)

10 Aktive Studien

AIO-assoziierte Studie, multizentrisch, international, randomisiert, Ziel 790 Patienten:

A Phase II, Active-Controlled, Multicenter Study Comparing The Efficacy & Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Guided by Genomic Profiling vs. Platinum Based Chemotherapy in Patients with Cancer of Unknown Primary Site who Have Received Three Cycles of Platinum Doublet Chemotherapy, MX39795

Zunächst 3 Zyklen empirische Chemotherapie, parallel NGS-Panel-Test. Nach 3 Zyklen bei objektiver Remission oder stabiler Erkrankung Randomisierung: Fortsetzung empirische Chemotherapie vs. Therapie nach Treibermutation bzw. investigators choice.

LKP: Prof. Dr. Alwin Krämer, Heidelberg

11 Medikamentöse Therapie - Protokolle

- [CUP - Syndrom Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [CUP Syndrom - Zulassungsstatus](#)

15 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Gerdt Hübner

Sana-Kliniken Ostholstein
Hämatologie und Internistische Onkologie
Mühlenkamp 5
23758 Oldenburg in Holstein
gerdt.huebner@sana.de

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Prof. Dr. Kai Neben

Klinikum Mittelbaden
Baden-Baden Balg
Medizinische Klinik 2
Balgerstr. 50
76532 Baden-Baden
k.neben@klinikum-mittelbaden.de

Prof. Dr. Herbert Stöger

Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum
Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
herbert.stoeger@medunigraz.at

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

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