

CUP-Syndrom – Tumorerkrankung mit ur Primärtumor

Autoren: Gerdt Hübner, Carsten Bokemeyer

1. Definition und Basisinformation

Der Begriff CUP-Syndrom (= Cancer of Unknown Primary, Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumor) bezeichnet ein im klinischen Alltag häufiges, vielgestaltiges onkologisches Krankheitsbild.

- Definition:
 - histologisch oder zytologisch gesicherter maligner Tumor
 - Primärtumor unbekannt **nach Abschluss** der primären Diagnostik
- Inzidenz: 6,5-9 / 100.000 / Jahr, entsprechend 2-4% aller Tumorerkrankungen [24, 30]
- Altersgipfel 53-62 Jahre, Geschlechterverteilung m:w ca. 55:45% [18, 21]
- Ätiologie und Pathogenese: weitgehend hypothetisch. Es besteht ein Wachstumsvorteil der Metastasen gegenüber dem Primärtumor.

2. Histologie, Primärtumoren und Einteilung

- Histologie: Adenokarzinom 40-60%, undifferenziertes Karzinom 15-30%, Plattenepithelkarzinom 15-20%, kleinzelliges/neuroendokrines Karzinom 3-5%, andere 1-3% [1]
- Primärtumoren:
 - Identifikation ante mortem 10-20%, selbst in Autopsieserien nur 50-85%.
 - Verteilung: Lunge 25-35%, Pankreas 15-20%, Leber/Gallenwege 10-15%, Colon/Rektum 3-8%, Niere 3-5%, Ovar/Peritoneum 2-4%, andere je < 4%.
 - **Ausnahme: zervikale Lymphknotenmetastasen** im oberen und mittleren Halsdrittel (*ohne* supraclaviculäre Lymphknoten). Primärtumorverteilung: Kopf-Hals-Tumore 60-80%, Lunge 15-25%, Schilddrüse 5-10%; alle anderen zusammen < 5%.
- Befallsmuster:
 - primär lokalisiert (solitäre Metastase oder Befall einer Lymphknotenregion) 15-25%, primär disseminiert 75-85%
 - Befallene Organe: Lymphknoten 40-45%, Leber 30-40%, Skelett 25-35%, Lunge 20-30%, Pleura 5-15%, Peritoneum 5-10%, ZNS 5-10%, Nebennieren ca. 6%, Haut ca. 4% [1]

3. Prognose

- Medianes Überleben 3-11 Monate, 1-Jahres-Überleben 25-40%, 5-Jahres-Überleben 5-15% [18].
- *Subgruppen mit günstiger Prognose:*
 - lokale (resezierbare) Erkrankung (medianes Überleben 20 Monate, 5-Jahres-Überleben 33%) [20]
 - axilläre Lymphknoten (bei Frauen), häufig okkultes ipsilaterales Mammakarzinom

- extragonadale Keimzelltumoren (Männer, < 50 J., wenig diff. Karzinom, retroperitoneal / mediastinal / pulmonal, rascher Progress, i12p)
- Neuroendokrine Karzinome
- jüngere Frauen mit Peritonealkarzinose

4. Diagnostik

Prognoseorientiert: Staging, Erfassung der prognostisch günstigen Subgruppen, Erstellung einer Arbeitsdiagnose bzw. Identifikation des Primärtumors.

Histologie und Zytologie und Immunhistologie liefern Hinweise von therapeutischer Relevanz für die Eingrenzung des möglichen Primärtumors und Formulierung einer Arbeitsdiagnose [22]. Materialgewinnung ist daher **früh** im Rahmen der Primärdiagnostik erforderlich.

Diagnostisches Basisprogramm [2, 23]:

- Anamnese, körperliche Untersuchung (bei Männern einschl. Hodenpalpation, bei Frauen einschl. Mammauntersuchung)
- Histologie/Zytologie mit Immunhistologie
- CT-Thorax, Sonographie und CT des Abdomens, 3x Hämokkult
- Gynäkologische Untersuchung, Mammographie, vaginale und Mamma-Sonographie
- Tumormarker: LDH, AFP, bei Männern zusätzlich PSA, β -hCG.

Weitere Untersuchungen nur gezielt nach Anamnese, Befund und Arbeitsdiagnose; vor allem ist nach den prognostisch günstigen Gruppen zu fahnden (s. 3.). 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.

5. Therapie

Die Behandlungsstrategie richtet sich nach

- dem Befallsmuster
- der Histologie / Immunhistologie
- der Arbeitsdiagnose
- der Möglichkeit des Vorliegens einer günstigen prognostischen Gruppe
- dem Zustand und dem Therapiewunsch des Patienten.

5.1 Lokalisierte Stadien

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

5.1.1 Zervikale Lymphknoten

definierter Sonderfall; s. Leitlinien der Gesellschaften für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie und für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie www.awmf-online.de.

Charakteristika:

- 3–9% aller Tumoren im HNO-Bereich, 70–90% Männer
- 50% Plattenepithelkarzinom, 35% undifferenziertes Karzinom, immunhistologisch häufig als Plattenepithelkarzinom zuzuordnen (CK 5/6, CK 14, p63)
- Lokoregionäre Primärtumoren in 70-80% (HNO-Bereich, gelegentlich Schilddrüse), ca. 15-25% Bronchialkarzinome.

Diagnostik: CT-Thorax, Panendoskopie, bei Plattenepithelkarzinom diagnostische Tonsillektomie, PET empfehlenswert (Identifikation von 25-40% der Primärtumoren, Erkennen bisher nicht bekannter Disseminierung in 15-35%, therapeutische Relevanz in 35-65%); bei Adenokarzinom Schild- und Speicheldrüsendiagnostik obligat.

Therapie (Empfehlungsgradsgrad B [6, 7] [3]):

- bei N1-Stadien ohne zusätzliche Risikofaktoren: funktionelle Neck-dissection (FND); anschl. postoperative Bestrahlung
- bei N2- oder N3-Stadien oder zusätzlichen Risikofaktoren (Befall von 2 oder mehr Lymphknoten, extranodale Ausbreitung, R1-Resektion): FND, anschl. kombinierte postoperative Radiochemotherapie bei Patienten, die für eine Cisplatin-Behandlung geeignet sind
Chemotherapie-ungeeignete Patienten: nur postoperative Radiatio
- bei Adenokarzinom: gleiche Therapie. Kuration selten, aber 2-Jahres-Überleben ca. 50%

5.1.2 Solitäre supraclaviculäre (tiefe zervikale) Lymphknoten

Charakteristika:

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

Therapie (Empfehlungsgradsgrad C [5, 11, 12]):

- Plattenepithel-, undiff. und Adenokarzinom: LK-Exstirpation, anschl. Radiatio
- Neuroendokrines (kleinzelliges) Karzinom: s. 5.1.11

5.1.3 Solitäre axilläre Lymphknoten

Bei Frauen ein definierter Sonderfall des CUP-Syndroms. Diagnostik und Therapie wie bei nodalpositivem Mammakarzinom (ggf. bis zum Beweis des Gegenteils – Immunhistologie!).
Charakteristika:

- bei Frauen in 75%, bei Männern gelegentlich Mammakarzinom als Primärtumor
- sonst häufig Bronchialkarzinom, gelegentlich amelanotisches Melanom, malignes Lymphom, Weichteilsarkom (Immunhistologie!)
- MRT der Mammae bei unauffälligem klinischen Befund, unauffälliger Mammographie und Mamma-Sonographie sinnvoll
- Immunhistologie einschl. Hormonrezeptorstatus und c-erbB2-Expression erforderlich
- 5-Jahres-Überleben 50-70%

Therapie bei Adeno- oder undifferenziertem Karzinom (Empfehlungsgradsgrad B [10, 31]):

- Axilladisektion (Level I + II)
- Ablatio Mammae oder Quadrantenresektion ist *nicht* erforderlich
- Adjuvante Chemotherapie wie bei nodal-positivem Mammakarzinom
- anschl. Bestrahlung (einschl. der ipsilateralen Mamma) wie nach brusterhaltender Therapie
- anschl. antihormonelle Therapie bei rezeptorpositivem Tumor

Therapie bei Plattenepithelkarzinom (Empfehlungsgradsgrad D):

- Axilladisektion
- anschl. Bestrahlung einschl. der infra- und supraclaviculären Lymphknoten

5.1.4 Regional begrenzte thorakale/mediastinale Lymphknoten

Selten, Lunge häufigster Primärtumor, aber auch Mamma oder extragonadaler Keimzelltumor. In einigen Fällen Langzeitüberleben nach Operation.

Therapie (Empfehlungsgrad C [9, 26]):

- Resektion unter Einfluß suspekter Lungenanteile; anschl. Radiatio

5.1.5 Solitäre inguinale Lymphknoten

Selten, häufig lokoregionärer Primärtumor.

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

Therapie (Empfehlungsgrad C [14, 32]):

- Exstirpation
- anschl. Radiatio einschl. der iliacalen Lymphabflusswege

5.1.6 Solitäre Hirnmetastase

Identifikation des Primärtumors in 50-75% der Fälle, meist Bronchialkarzinom; seltener Mammakarzinom.

Diagnostik: MRT-Schädel (auch zum Ausschluss weiterer Metastasen), CT-Thorax; falls negativ Mammographie; histologische Sicherung und Immunhistologie obligat.

Therapie (Empfehlungsgrad B [25, 29]):

- Exstirpation, wenn neurochirurgisch möglich
- Gamma-Knife oder stereotaktische Radiatio bei inoperablen Läsionen < 5cm
- Ganzhirnradiatio bei unvollständiger Resektion oder Satellitenherd/en; ggf. kombiniert mit Chemotherapie (z.B. Topotecan oder Temozolomid)

5.1.7 Solitäre Lungenmetastase

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

Diagnostik: Histologie/Zytologie mit Immunhistologie erforderlich

Therapie (Empfehlungsgrad D):

- analog zum Bronchialkarzinom,
- OP-Indikation bei operablen Fällen analog zum nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)
- Falls nicht operabel: kombinierte Radiochemotherapie analog zum NSCLC

weitere Therapie ggf. entsprechend der Histologie, bei kleinzelligem Karzinom s. 5.1.11

5.1.8 Solitäre Knochenmetastase

Selten; meist multipel. Diagnostik: Bei Osteolysen Suche insbesondere nach Bronchial- und Nierenzellkarzinom; bei osteoplastischen Anteilen Suche insbesondere nach Mamma- bzw. Prostatakarzinom, aber auch Magenkarzinom. Histologische Sicherung! (DD Plasmozytom, M.Paget, primäre Knochentumoren, u.a.) [28]

Therapie (Empfehlungsgrad D):

- Resektion in kurativer Intention
- ggf. anschl. Radiatio
- Bei ungünstiger Lokalisation primäre Radiatio in kurativer Intention

5.1.9 Solitäre Lebermetastase

Selten, meist multipel [4]. Differenzierte neuroendokrine Karzinome (Karzinoid!) haben eine günstige Prognose.

Diagnostik: Histologie und Immunhistologie (Cytokeratinmuster!), davon abhängig weitere Untersuchungen bei Adeno- oder undifferenziertem Karzinom:

- Cytokeratin (CK) 7- / CK 20+: starker Hinweis auf Darmtumor. Coloskopie obligat.
- CK 7+ / CK 20±: Primärtumor schwer eingrenzbar: z.B. Pankreas, Gallenwege, Magen, Bronchial u.a.. Gezielte Diagnostik mit Endoskopie, Bildgebung.

Therapie (Empfehlungsgrad C [4]):

- Resektion; Implantation eines Ports in die A. hepatica präoperativ erwägen
- bei Inoperabilität andere lokal ablativ Therapieverfahren
- wenn keine lokoregionäre Therapie durchführbar ist palliative Chemotherapie, s. 5.2

5.1.10 Solitäre Metastase eines Malignen Melanoms

Therapie analog zum Malignen Melanom mit bekanntem Primärtumor, s. Leitlinie Melanom 20 (**Empfehlungsgrad B [27]**):

- Resektion, solange der Tumor lokal begrenzt bleibt

5.1.11 Solitäre Metastase eines neuroendokrinen (kleinzelligen) Karzinoms

Bei Lokalisation oberhalb des Zwerchfells meist Verlauf wie bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC).

Therapie (Empfehlungsgrad D):

- bei supradiaphragmaler Lokalisation
 - Ggf. Resektion. Prä- oder postoperative (Radio)Chemotherapie analog kleinzelligem Bronchialkarzinom
 - Prophylaktische Ganzhirnradiatio bei kompletter Remission
- bei anderer (besonders gastrointestinaler) Lokalisation:
 - Exstirpation
 - bei schlechter Differenzierung: anschl. Chemotherapie analog kleinzelligem Bronchialkarzinom
 - bei guter Differenzierung: keine weitere Therapie erforderlich

5.1.12 Solitäre Haut- oder Weichteilmetastase außer malignes Melanom

Selten; Bronchial- oder Mammakarzinom häufigster Primärtumor.

Therapie (Empfehlungsgrad D):

- Resektion, bsd. bei kutaner Plattenepithelkarzinommetastase kurative Chance
- ggf. anschließend Radiatio

5.2 Disseminierte Erkrankung

Die Therapie ist in aller Regel palliativ, die entsprechende *Chemotherapie* muss auf das Spektrum der möglichen Primärtumoren ausgerichtet sein. Dabei ist entscheidend, daß die Therapie den chemotherapiesensibelsten 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 Vorgehen geben die Flußdiagramme in den Abbildungen 1-4.

Abb. 1
 disseminierte Erkrankung,
 Faktoren für Chemotherapie

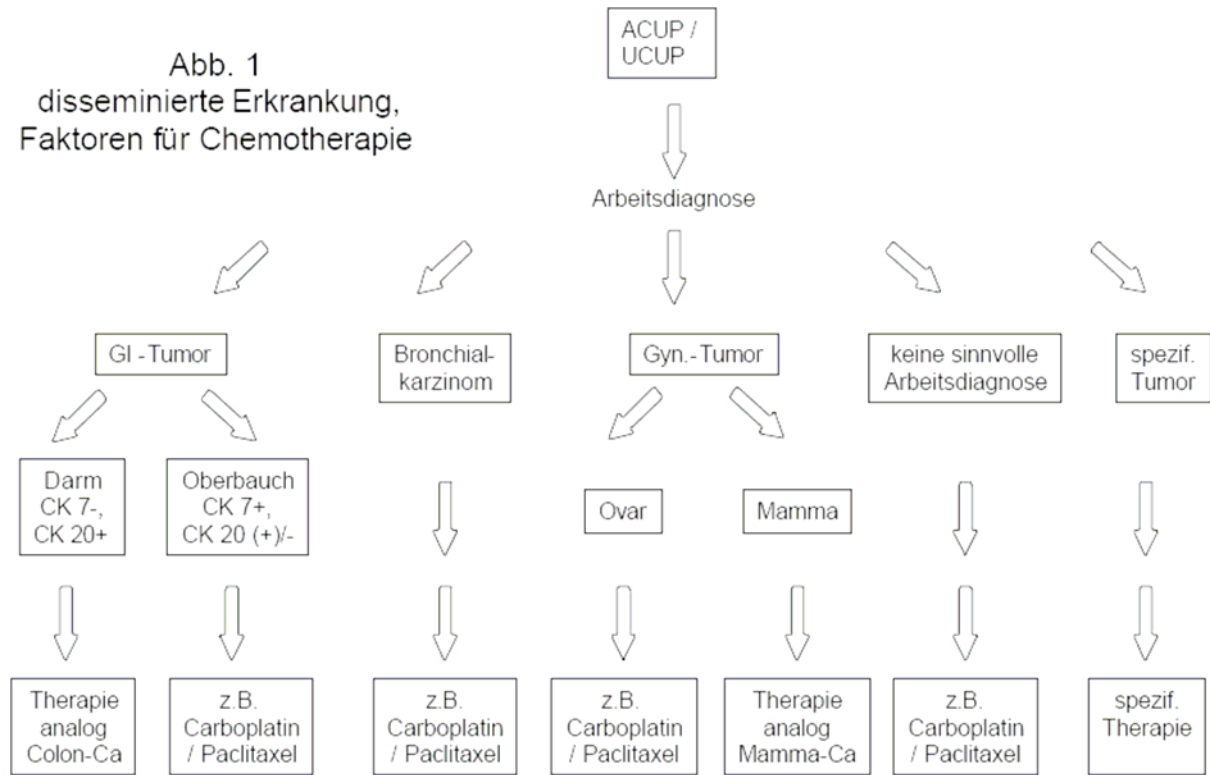


Abb. 2
 disseminierte Erkrankung,
 Faktoren gegen Chemotherapie

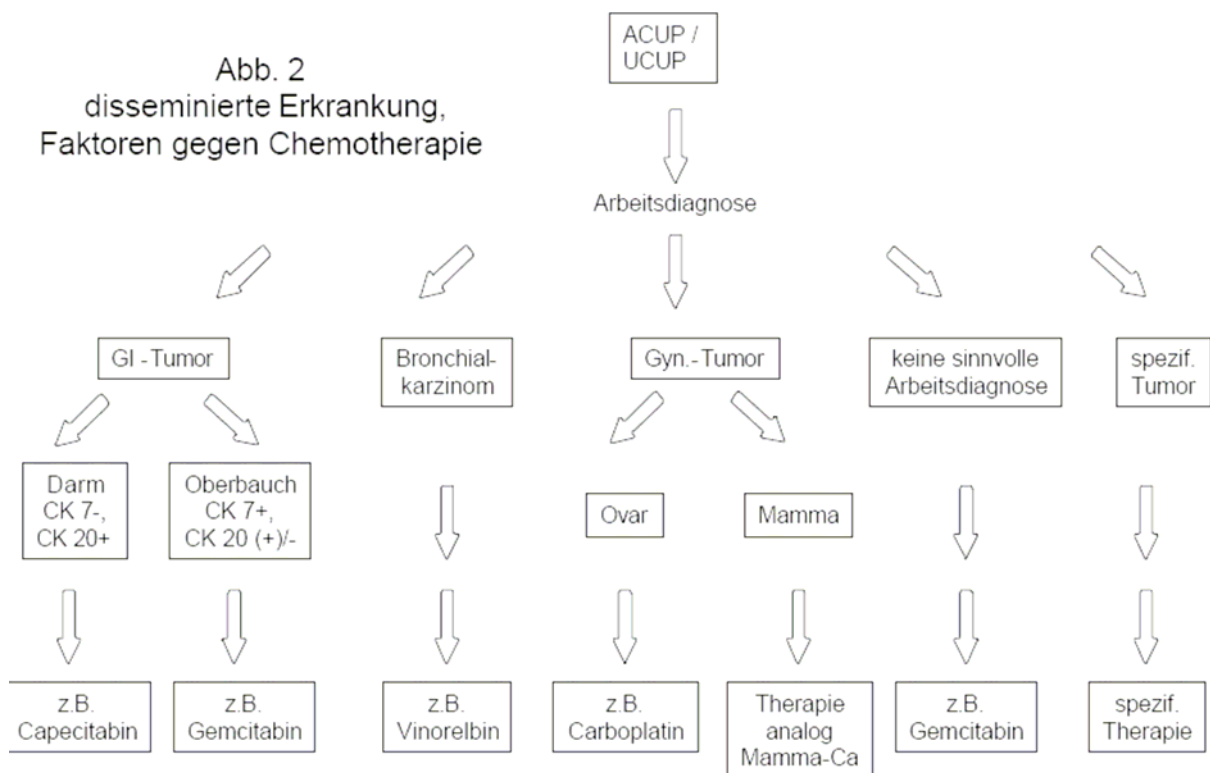


Abb. 3
 disseminierte Erkrankung, spezielle Histologien

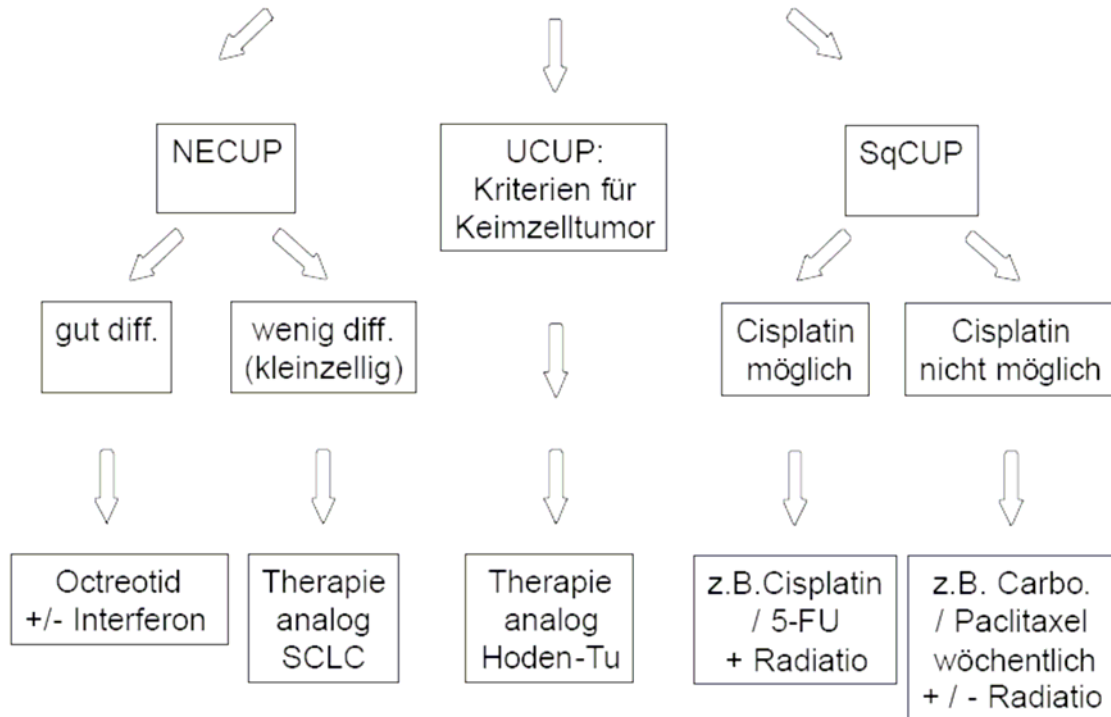
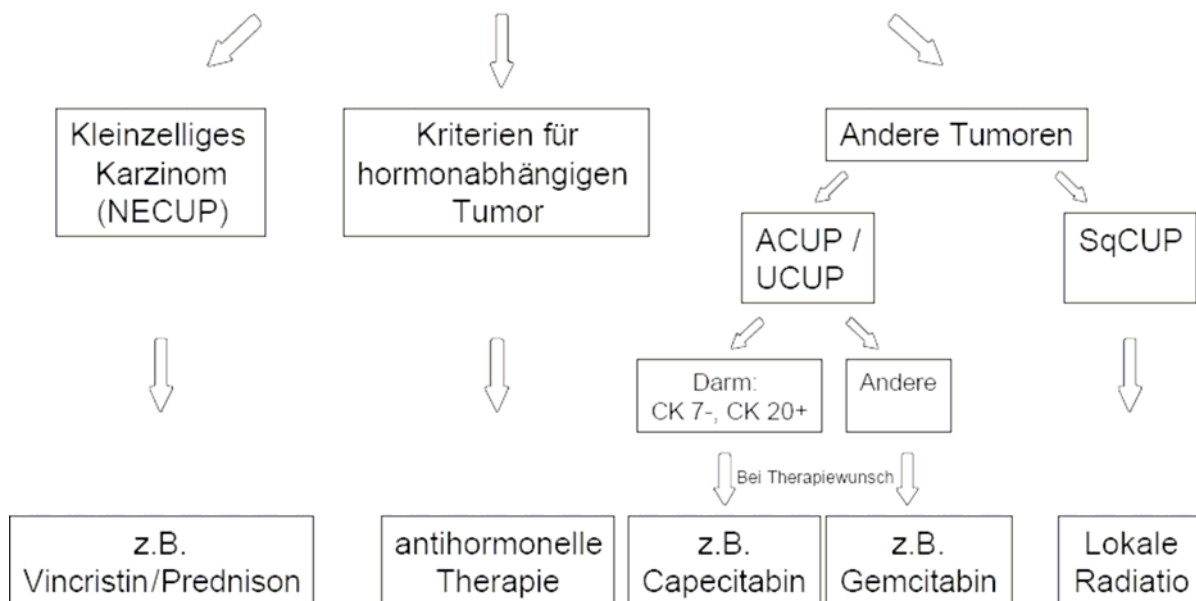


Abb. 4
 disseminierte Erkrankung *plus* Faktoren gegen Chemotherapie
 (z.B. biologisch > 70 Jahre, deutlich reduzierter AZ, Komorbidität)



Bei der Mehrzahl dieser Patienten ist eine Chemotherapie nicht angezeigt.
 Dann gilt: **Best Supportive Care**

Abkürzungen Abb. 1-4: ACUP – Adenokarzinom, UCUP – undifferenziertes Karzinom, NECUP – neuroendokrines Karzinom, SqCUP – Plattenepithelkarzinom, CK – Cytokeratin.

5.2.1 Adenokarzinom und undifferenziertes Karzinom (ACUP / UCUP)

Bei **Kriterien für extragonadalen Keimzelltumor** erfolgt eine Chemotherapie wie bei metastasiertem Hodentumor in kurativer Intention [16],

Bei **Kriterien für Ovarialkarzinom** (Frauen mit Peritonealcarcinose, keine weiteren Metastasen ± maligner Pleura-/Perikarderguss ± retroperitoneale Lymphknotenmetastasen ± CA125, Zytologie/Histologie/Immunhistologie vereinbar mit Ovarialkarzinom) **Therapie** analog Ovarialkarzinom, s. Letilinie **Tumore der weiblichen Genitalorgane**

Kriterien für ein Mammakarzinom: Mammakarzinom in der Anamnese (auch vor Jahrzehnten), axillärer Lymphknotenbefall, supraklavikulärer Lymphknotenbefall, maligner Pleuraerguss, (osteoplastische) Skelettmetastasierung, immunhistologisch Hormonrezeptor- oder GCDFFP-15-Expression). Therapie wie bei metastasiertem Mammakarzinom, s. Leitlinie Mammakarzinom

Kriterien für Dick- (oder Dünn-) Darmtumor: Lebermetastasen und/oder Peritonealkarzinose und *Immunhistologie (Cytokeratin 7-, Cytokeratin 20+)* sind selten.

Therapie analog zum Colonkarzinom

Kriterien für Oberbauchtumor: Lebermetastasen und/oder Peritonealkarzinose und *Immunhistologie (CK 7+, CK 20-/+, TTF1-)* sind häufig. Diagnostisch sind sinnvoll Röntgen Magen-Darm-Passage (szirrhöses Magenkarzinom), ggf. Endosonographie.

Therapie (Empfehlungsgrad B [13, 19]):

- Chemotherapie Carboplatin AUC=5 / Paclitaxel 175mg/m², Wdhlg. d22
- Alternativ – orientiert an der Arbeitsdiagnose – Gemcitabin- oder z.B. Capecitabin-basierte Therapie (Empfehlungsgrad C) [8, 17, 19]

Kriterien für nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom NSCLC: supradiaphragmaler Befall und/oder Nebennierenmetastasen ± Skelettbeteiligung und *Immunhistologie (CK 7+, CK 20-, TTF-1+)*.

Therapie (Evidenz Ib, Empfehlungsgrad B [13, 19]):

- Chemotherapie Carboplatin AUC=5 / Paclitaxel 175mg/m², Wdhlg. d22
- bei Komorbidität oder schlechtem AZ Monotherapie z.B. mit Vinorelbin (Empfehlungsgrad D).

Bei **fehlender Zuordnung zu einer Arbeitsdiagnose Therapie (Empfehlungsgrad B [13, 19]):**

- Chemotherapie Carboplatin AUC=5 / Paclitaxel 175mg/m², Wdhlg. d22
- bei Komorbidität oder schlechtem AZ Monotherapie z.B. mit Gemcitabin (Empfehlungsgrad C [15])

5.2.2 Andere Histologien

Neuroendokrines (einschl. kleinzelliges) Karzinom – NECUP

Bei gut **differenziertem neuroendokrinen Karzinom** meist günstiger Spontanverlauf [18], häufig multiple Leber-, seltener Lungen- oder Skelettmetastasen. Bei therapeutischer Konsequenz Suche nach Primärtumor (Octreotid-Szintigraphie), außerdem Diagnostik auf Karzinoid-Syndrom.

Therapie analog zum metastasierten differenzierten neuroendokrinen Karzinom

Bei **undifferenziertem neuroendokrinen (kleinzelligen) Karzinom** besteht eine relativ hohe Chemotherapiesensibilität.

Therapie analog zum kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma) – SqCUP

Die Histologie erlaubt keinen Rückschluss auf den Sitz des primären Plattenepithelkarzinoms.

Therapie (Empfehlungsgrad D):

- kombinierte Radiochemotherapie, z.B. Cisplatin / 5-Fluoruracil + Bestrahlung
- bei Komorbidität oder schlechtem AZ z.B. Carboplatin AUC=2 / Paclitaxel 50mg/m² wöchentlich + Bestrahlung

5.2.3 Therapie bei gebrechlichen Patienten

Bei dieser Patientengruppe steht die Behandlung von Beschwerden im Vordergrund. Einzelne Patienten können jedoch von einer spezifischen Therapie profitieren (vgl. Abb. 6): Hinter einem **kleinzelligen Karzinom** mit überwiegendem Lymphknotenbefall kann sich ein malignes Lymphom Prognose verbergen, immunhistologische Abklärung erforderlich. Im Zweifelsfall Versuch mit Vincristin / Prednison.

Bei **Kriterien für einen hormonabhängigen Tumor** (osteoblastische Skelettmetastasen, Befall axillärer Lymphknoten, positive Hormonrezeptoren) Versuch mit antihormoneller Therapie.

5.2.4 Skelettmetastasierung

- konsequente analgetische Therapie, bei Bedarf analgetische Radiatio
- konsequente Bisphosphonat-Therapie

6. Nachsorge

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

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

7. Studien

Prospektive Phase II Studie: Capecitabin und Oxaliplatin bei Adeno- und Undifferenziertem Carcinom mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom).

Durchgeführt von der AG CUP-Syndrom in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft,
Studienleitung Dr. G. Hübner, g.huebner@sana-oh.de.

8. Literatur

1. 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
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J.Clin.Oncol.* 1995; 13 (8):2094-2103
3. Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS, Haraf DJ, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann.Oncol.* 2003; 14 (8):1306-1311
4. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16 (6):2105-2112
5. 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.* 1987; 97:1080-1084
6. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, Van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350 (19):1945-1952
7. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350 (19):1937-1944
8. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, Bugat R, Theodore C, Priou F, Kaminsky MC, Lesimple T, Pivot X, Coudert B, Douillard JY, Merrouche Y, Allouache J, Goupil A, Negrier S, Viala J, Petrow P, Bouzy J, Laplanche A, Fizazi K. 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.* 2003; 21 (18):3479-3482
9. Faure E, Riquet M, Lombe-Weta PM, Hubsch JP, Carnot F. Malignant mediastinal lymph node tumors with unknown primary cancers. *Rev.Mal Respir.* 2000; 17 (6):1095-1099
10. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000; 47 (1):143-147
11. Giridharan W, Hughes J, Fenton JE, Jones AS. Lymph node metastases in the lower neck. *Clin.Otolaryngol.* 2003; 28 (3):221-226
12. 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.* 2000; 55 (2):121-129
13. Greco FA, Litchy S, Dannaher C, et al. Carcinoma of unknown primary site with unfavorable characteristics: Survival of 396 patients after treatment with five consecutive phase II trials by the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Proc.ASCO.* 2004; 23:a4186

14. Guarischi A, Keane T, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. *Cancer* 1987; 59:572-577
15. Hainsworth JD, Burris HA, III, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin DC, Jr., Bramham J, Greco FA. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 2001; 19 (4):335-339
16. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J.Clin.Oncol.* 1992; 10:912-922
17. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, Kuzur ME, Yost K, Kommor M, Litchy S, Greco FA. 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* 2005; 104 (9):1992-1997
18. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin.Cancer Res.* 1999; 5 (11):3403-3410
19. Hübner G, Steinbach S, Kohne C, Stahl M, Kretzschmar A, Eimermacher A, Link H. Paclitaxel (P) / carboplatin (C) versus gemcitabine (G) / vinorelbine (V) in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) - a randomized prospective phase-II-trial. *Proc.ASCO* 2005;a4089
20. Hübner G, Tamme C, Wildfang I, Schöber C, Schmoll H-J. Management of patients with carcinoma of unknown primary (CUP-Syndrome). *J.Cancer.Res.Clin.Oncol.* 1990; 116 (Suppl.,Part I):190
21. Hübner G, Wildfang I, Schmoll H-J. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor - CUP-Syndrom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (eds.), *Kompendium Internistische Onkologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 2005
22. Kaufmann O, Fietze E, Dietel M. [Immunohistochemical diagnosis in cancer metastasis of unknown primary tumor]. *Pathologe* 2002; 23 (3):183-197
23. Losa GF, Germa JR, Albareda JM, Fernandez-Ortega A, Sanjose S, Fernandez T, V. [Metastatic cancer presentation. Validation of a diagnostic algorithm with 221 consecutive patients]. *Rev.Clin.Esp.* 2002; 202 (6):313-319
24. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl):353-356
25. Rajendra T, Ann LK, Thomas J, Hong A, Chan C. Results of surgical treatment for cerebral metastases. *J.Clin.Neurosci.* 2003; 10 (2):190-194
26. Riquet M, Badoual C, le Pimpec BF, Dujon A, Danel C. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75 (1):244-249
27. Ross MI, Cormier JN, Xing Y, et al. Prognosis and survival outcomes in melanoma patients with unknown primary site (MUP). *Proc.ASCO.* 2004; 23:a7544
28. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1993; 75:1276-1281
29. Ruda R, Borgognone M, Benecch F, Vasario E, Soffiatti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J.Neurol.* 2001; 248 (5):394-398
30. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur.J.Cancer* 2002; 38 (3):409-413

31. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Buchholz TA, Buzdar AU, Singletary SE. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann.Surg.Oncol.* 2001; 8 (5):425-431
32. Zaren HA, Copeland EM 3d. Inguinal node metastases. *Cancer* 1978; 41:919-923

9. Autoren

Dr. Gerdt Hübner
Hämatologie und Internistische Onkologie
Sana-Kliniken Ostholstein
Mühlenkamp 5
23758 Oldenburg i.H.
E-Mail:
g.huebner@sana-oh.de

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Universitätsklinikum Eppendorf
Medizinische Klinik II
(Onkologie und Hämatologie)
Martinistrasse 52
D-20246 Hamburg
E-Mail:
carsten.bokemeyer@uni-tuebingen.de