

**Diplomarbeit**

**Das CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary)  
im HNO-Bereich  
Vom Primärstaging der Lymphknotenmetastase bis zur  
Primumdiagnose**

eingereicht von  
**Lena Zaunmayr**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Hals- Nasen- Ohren-Univ. Klinik**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Sarah Marvis Vasicek  
Univ. Prof. Dr. med. univ. Dietmar Thurnher**

Graz, 12.02.20

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12.02.20*

*Lena Zaunmayr eh*

## Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. Sarah Vasicek bedanken, die mich bei allen Anliegen unterstützt hat. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Thurnher möchte ich weiters für seine fachliche Supervision danken. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meiner Kollegin Julia Scheuchenegger, da sie mich auf dieses Thema aufmerksam machte.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich meinen Eltern und auch meinen Großeltern aussprechen, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer den Rücken stärken. Danke auch an meinen Freund Thomas, der mir mit Ratschlägen und Tipps helfen konnte. Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Studienkollegen und Freunden bedanken, die mir mein Studium verschönert haben.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

An der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen in Graz findet seit 2001 ein interdisziplinäres Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore statt, seit 2016 ist es Teil des Comprehensive Cancer Center Graz. Im Rahmen der Qualitätssicherung wurden Daten von allen darin erstmalig vorgestellten Patienten mit Cancer of Unknown Primary (CUP) im Kopf-/Halsbereich in den Jahren 2014 – 2017 erhoben und ausgewertet.

## **Material und Methoden**

Retrospektiv wurden Daten aus dem MEDOCS, dem Steiermärkischen medizinisch-pflegerischen Kommunikations- und Dokumentationsnetzwerk, des LKH Graz erhoben. Für die statistische Auswertung wurden alle volljährigen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines zervikalen CUP und Erstvorstellung im Tumorboard zwischen 2014 – 2017 herangezogen. Die Analyse erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25). Das Hauptaugenmerk lag auf den angewandten Untersuchungsmethoden und dem zeitlichen Ablauf der Diagnostik bis hin zur eventuellen Entdeckung des Primums. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Entität und der Histologie von Primärtumor und Metastase.

## **Resultate**

66 Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen wurden in dem definierten Zeitraum im Tumorboard vorgestellt. Davon mussten 30 wegen nicht erfüllten Einschlusskriterien wieder ausgeschlossen werden. Von den restlichen 36 Patienten waren 88,9% männlich und 11,1% weiblich. 86,1% der Patienten waren über 50 Jahre alt, im Durchschnitt betrug das Alter bei Diagnosestellung des CUP 65 Jahre (36 - 95 Jahre). Bei 47,2% wurde ein Primärtumor entdeckt. Dies geschah durch Panendoskopie, Operation, CT oder Obduktion. Durchschnittlich dauerte es von der Erstvorstellung des Patienten bis zur Diagnose des Primums 179 Tage. In 70,2% war der Primärtumor ein Tumor aus dem HNO-Bereich. 64,7% der Primärtumoren waren histologisch Plattenepithelkarzinome.

## **Diskussion**

Aufgrund einer langen asymptomatischen Periode trotz bereits eingetretener Erkrankung werden viele Patientinnen und Patienten erst nach mehreren Monaten bei Ärzten vorstellig. Für das Vorgehen in der diagnostischen Abklärung bei CUP gibt es noch keine einheitlichen Guidelines, doch ähnelt das Procedere an der Universitätsklinik für HNO in Graz dem Ablauf mehrerer anderer europäischer Zentren. Ein wichtiger Schritt in der Diagnostik ist die Panendoskopie mit Biopsien, sowie Schnittbildgebungen, insbesondere die PET-CT. Histologisch betrachtet sind die Mehrheit der Metastasen und Primärtumore Plattenepithelkarzinome. Die Therapie wird in interdisziplinären Tumorboards geplant und besteht meist aus Operation mit Strahlen- und/oder Chemotherapie.

# **Abstract**

## **Introduction**

Since 2001 the ENT-department of the LKH Graz hosts an interdisciplinary tumorboard for head-and-neck-cancer. This tumorboard is part of the Comprehensive Cancer Center Graz since 2016. Due to quality management, data from all patients with the diagnosis Cancer of Unknown Primary (CUP) in the head-/neck-region, who were first introduced in the tumor board between 2014 and 2017, was collected and analyzed.

## **Methods**

Retrospectively, data from the patients with cervical CUP over the age of 18 years first introduced to the tumorboard between 2014 and 2017 were collected from the LKH Graz's hospital information system MEDOCS. It was analyzed with SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25). The focus was put on the entity and histology of the primary tumor and the metastasis, as well as on the diagnostic instruments used and the time span of the diagnostic process.

## **Results**

66 Patients with cervical lymph node metastasis in the setting of a CUP were discussed in the tumor board in the years 2014 – 2017. 30 patients had to be excluded, as they did not meet the inclusion criteria. Of the remaining 36 patients, 88,9% were male and 11,1% were female. 86,1% of the patients were older than 50 years, the average age at the point of diagnosis was 65 years (36 - 95 years). The primary tumor was discovered in 47,2% of cases, using for example panendoscopy, surgery, CT or autopsy. On average, 179 days passed from the first encounter at the department until the diagnosis of the primary tumor. 70,2% of the primary tumors were located in the head-/neck-area. Histologically, 64,7% of the primary tumors were squamous cell carcinomas.

## **Discussion**

Since patients with CUP do not have symptoms for a long period of time, many visit a doctor for the first time several months after they fall ill. As for the diagnostic process, there are no standardized guidelines up to this day. Still, the procedure of diagnosing the metastasis or the unknown primary tumor in Graz is similar to other

European centers. Important steps in diagnosing the tumor are panendoscopies with biopsies, as well as CT/MRI and PET-CT. Histologically most of the tumors, primary tumors and metastasis, are squamous cell carcinomas. The therapy is planned in multidisciplinary tumorboards and mostly contains surgery with radiotherapy and/or chemotherapy.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis.....	8
Glossar und Abkürzungen .....	10
Abbildungsverzeichnis.....	12
Tabellenverzeichnis.....	14
1 Einleitung .....	15
1.1 Anatomie im HNO-Bereich.....	17
1.2 Diagnostik im HNO-Bereich .....	19
1.2.1 Invasive diagnostische Verfahren .....	21
1.2.1.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAC).....	21
1.2.1.2 Ultraschallgezielte Core-Needle-Biopsy (CNB).....	22
1.2.1.3 Lymphknotenexstirpation .....	22
1.2.1.4 Panendoskopie.....	23
1.2.1.5 Neck dissection .....	23
1.3 Tumore im Kopf-/Halsbereich .....	25
1.3.1 Epidemiologie .....	25
1.3.2 TNM-Klassifikation .....	28
1.4 Cancer of Unknown Primary .....	29
1.4.1 Allgemeines CUP .....	29
1.4.2 Ätiologie und Pathogenese .....	32
1.4.3 CUP mit zervikalen Lymphknotenmetastasen .....	32
1.5 Therapie von Tumoren im HNO-Bereich.....	33
2 Material und Methoden.....	36
2.1 Patientenkollektiv .....	36
2.2 Daten .....	37

2.3	Statistik .....	38
3	Resultate .....	39
3.1	Patienten .....	39
3.2	Diagnostische Abklärung .....	42
3.2.1	Nicht invasive Methoden .....	43
3.2.2	Invasive Methoden .....	46
3.2.3	Neck dissection .....	48
3.3	Lymphknotenmetastase .....	49
3.4	Primum .....	51
3.5	Therapie .....	53
3.6	Gesamt- und Rezidiv-freies-Überleben .....	54
4	Diskussion .....	57
4.1	Patienten .....	57
4.2	Diagnostik .....	57
4.3	Therapie .....	58
4.4	Limitationen .....	59
5	Literaturverzeichnis .....	61

## Glossar und Abkürzungen

A.....	Arteria
Aa.....	Arteriae
AFP .....	Alpha-1-Fetoprotein
ATM.....	Ataxia Telangiectasia Mutated
BRCA .....	Breast Cancer Gen
CCC .....	Comprehensive Cancer Center
CHEK .....	Checkpoint Kinase Gen
cm .....	Zentimeter
CNB.....	Core Needle Biopsy
CT .....	Computertomographie
CUP.....	Cancer of Unknown Primary
DNS.....	Desoxyribonukleinsäure
EBV .....	Epstein-Barr Virus
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR .....	Epidermal Growth Factor Receptor
ENT .....	Ear, Nose and Throat
FESS .....	Functional Endoscopic Sinus Surgery
FNAC .....	Fine Needle Aspiration Cytology
FNP .....	Feinnadelpunktion
HCC .....	Hepatozelluläres Karzinom
hCG.....	Humanes Choriongonadotropin
HHV.....	Humanes Herpes Virus
HNO .....	Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen
HPV .....	Humanes Papillomavirus
ICD.....	International Classification of Diseases
LKH .....	Landeskrankenhaus
M. ....	Musculus

mm .....	Millimeter
MRT .....	Magnetresonanztomographie
N.....	Nervus
PD-1 .....	Programmed cell death protein 1
PET .....	Positronenemissionstomographie
PSA .....	Prostata-spezifisches Antigen
UICC .....	Union internationale contre le cancer
UV .....	Ultraviolett
V.....	Vena
VEGF .....	Vascular Endothelial Growth Factor
ZNS .....	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Vorderes Halsdreieck mit Trigonum submandibulare und Trigonum caroticum, Waldeyer Fanghänel (Hg.) 2009 (6)</i> .....	18
<i>Abb. 2: Einteilung der Lymphknotenlevel, Thurnher, Grasl et al. 2011(1)</i> .....	24
<i>Abb. 3 Grafische Darstellung des Patientenkollektivs</i> .....	37
<i>Abb. 4 geschlechterspezifische Altersverteilung in Jahren</i> .....	39
<i>Abb. 5 Verteilung des ECOG-Performance-Status</i> .....	40
<i>Abb. 6 Verteilung des N-Status (nach 7. TNM-Klassifikation, UICC)</i> .....	41
<i>Abb. 7 Verteilung des M-Status</i> .....	41
<i>Abb. 8 Verteilung der Zeiträume von Symptombeginn bis Erstvorstellung</i> .....	42
<i>Abb. 9 Verteilung der Durchführung von Sonografien</i> .....	43
<i>Abb. 10 Verteilung der Durchführung von Röntgen-Aufnahmen</i> .....	44
<i>Abb. 11 Verteilung der Durchführung von Computertomographien (CT)</i> .....	45
<i>Abb. 12 Verteilung der Durchführung von Magnetresonanztomographien (MRT)</i> 45	
<i>Abb. 13 Verteilung von Positronenemissionstomographien mit Computertomographien (PET-CT)</i> .....	46
<i>Abb. 14 Diagnostisches Instrument, mit dem die Metastase entdeckt wurde</i> .....	48
<i>Abb. 15 Verteilung der Durchführung von Neck dissections</i> .....	49
<i>Abb. 16 Verteilung der Histologie der Metastasen</i> .....	50
<i>Abb. 17 Verteilung des Grading der Metastasen</i> .....	50
<i>Abb. 18 Diagnostisches Instrument, mit dem das Primum entdeckt wurde</i> .....	51
<i>Abb. 19 Lokalisation des Primums</i> .....	52
<i>Abb. 20 Histologie des Primums</i> .....	52
<i>Abb. 21 Herangehensweise bei der Therapie</i> .....	53
<i>Abb. 22 Verteilung des Patientenstatus am Stichtag (01.05.2019)</i> .....	54
<i>Abb. 23 Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)</i> .....	55
<i>Abb. 24 Kaplan-Meier-Kurve der krankheitsfreien Überlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)</i> .....	55

*Abb. 25 Kaplan-Meier-Kurve der Lokalrezidiv-freien Überlebensrate (Y-Achse) in  
Monaten (X-Achse) ..... 56*

*Abb. 26 Kaplan-Meier-Kurve der Fernmetastasen-freien Überlebensrate (Y-Achse)  
in Monaten (X-Achse)..... 56*

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1 Generelle Diagnostik bei CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)</i> .....	21
<i>Tabelle 2 Typischer Lymphknotenbefall verschiedener Primärtumoren, übersetzt aus Chernock et al, 2015 (20)</i> .....	28
<i>Tabelle 3 N-Status im Kopf-Hals-Bereich außer Nasopharynx, Thurnher, Grasl et al. 2011 (1)</i> .....	29
<i>Tabelle 4 Prognostische Einteilung von Patienten mit CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)</i> .....	30
<i>Tabelle 5 Metastasenverteilung bei CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)</i> .....	31

# 1 Einleitung

Das interdisziplinäre Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore des Universitätsklinikum Graz ist seit 2016 als Subzentrum Teil des Comprehensive Cancer Center Graz. Dieses umfasst alle Universitätskliniken, Abteilungen und Institute, die sich mit der Diagnose und Therapie, sowie der Erforschung von Krebserkrankungen befassen. Der Begriff Tumorboard beschreibt eine wöchentlich stattfindende Konferenz zwischen Ärzten aus unterschiedlichen Fachrichtungen, wie der internistischen Onkologie, der Pathologie, der Radiologie und der Radioonkologie. Im Fall des Tumorboards für Kopf-Hals-Tumore sind auch Fachärzte der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten sowie der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des LKH Graz sowie Fachärzte der Abteilung für HNO des Krankenhauses der Elisabethinen Graz anwesend.

Prinzipiell werden in einem Tumorboard Patienten mit malignen Erkrankungen vorgestellt, sei es im Rahmen einer Erstvorstellung, aber auch während laufender Therapien bzw. bei Krankheitsprogress. Das Ergebnis einer solchen Sitzung ist dann eine individuelle Empfehlung für das weitere diagnostische oder therapeutische Procedere in der Betreuung einer Patientin oder eines Patienten.

Neben dem Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore gehören noch das Brustzentrum Graz und jeweils ein Tumorboard für Allgemein- und Viszeral-Chirurgie, Dermatoonkologie, die Frauenklinik, das HCC, neuroendokrine Tumore, ZNS-Tumore, Knochen- und Weichteiltumore, thorakale Neoplasien und urologische Neoplasien zum CCC Graz. Dieses Krebszentrum betreut neben Tumorpatientinnen und Tumorpatienten des LKH Graz auch die des LKH Hochsteiermark, des LKH Graz-Süd-West, des LKH Fürstenfeld-Feldbach, des Krankenhauses der Elisabethinen und des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Graz.

Im Rahmen des Qualitätsmanagements des Tumorboards für Kopf-Hals-Tumore, welches man 2001 einfuhrte, wurden die Daten aller darin besprochenen Patientinnen und Patienten mit malignen Erkrankungen von 2014 - 2017 gesammelt und auf bestimmte Fragestellungen untersucht. Im Falle dieser Arbeit

wurden die Daten aller Erstvorstellungen im Tumorboard im genannten Zeitraum mit der Diagnose Cancer of Unknown Primary (zervikale Lymphknotenmetastasen ohne detektiertes Primum) herangezogen und verschiedene Parameter im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse erhoben und in einer Tabelle gesammelt. Vorrangig bei der Datenanalyse waren die Zeitspanne von der histologischen Diagnose der Lymphknotenmetastase bis zur endgültigen Diagnose des Primärtumors, die schlussendliche Entität und Histologie des Tumors, sowie die zur Diagnosefindung verwendeten Untersuchungsmethoden. Die gewonnenen Daten wurden mittels SPSS ausgewertet. Relative und absolute Häufigkeiten sowie Mittelwerte wurden errechnet und graphisch dargestellt.

Wie lange es durchschnittlich dauert, um von einem CUP zur Diagnosestellung des Primärtumors zu gelangen und mithilfe welcher Methoden dies geschieht, wurde in Graz bisher noch nicht untersucht. Dies macht den Neuigkeitswert dieser Arbeit aus. Sie dient als Überblick über die Patientinnen und Patienten mit CUP im HNO-Bereich am LKH Graz bezüglich der histopathologischen Genese des Tumors, der angewendeten diagnostischen Verfahren und dem Zeitraum der diagnostischen Abklärung.

Gerade beim CUP ist eine rasche diagnostische Durchuntersuchung zur Primumsuche und anschließendem zeitnahen Therapiestart für die Prognose sehr wichtig. Deshalb beinhaltet die Fragestellung die Art, den Ablauf und die Effizienz der derzeit durchgeführten diagnostischen Abklärung bei Cancer of Unknown Primary im HNO-Bereich bezogen auf das Stadium und Art der Erkrankung. Dazu wurden die jeweiligen Zeiträume vom Diagnosezeitpunkt bis zur Durchführung der Untersuchung erhoben, um auf eventuelle Auffälligkeiten im Ablauf der diagnostischen Abklärung aufmerksam zu werden.

Dies soll helfen, die Diagnosefindung beim CUP-Syndrom in Zukunft einfacher und effizienter zu gestalten. Dadurch könnte eine Diagnose rascher gestellt und die Prognose des Patienten/der Patientin verbessert werden.

## **1.1 Anatomie im HNO-Bereich**

Das Fach der Hals-, Nasen und Ohrenerkrankungen umfasst die komplexen anatomischen Regionen Hals, Nase und Ohren, beinhaltet aber auch den Rachen, Kehlkopf und die Speicheldrüsen. Da die Diagnostik des CUP auf invasive Verfahren im Bereich des Halses zurückgreift, sei die Anatomie des Halses hier kurz zusammengefasst.

Der Hals stellt die Verbindung zwischen dem Thorax und dem Kopf dar. Als obere Grenze gelten der Unterrand der Mandibula, der Processus mastoideus und die Linea nuchalis superior.

Als Untergrenze gelten das Manubrium sterni, die Clavicula und die Verbindungslinie zwischen dem Acromion der Schulter, der Spina scapulae und des Processus spinosum des siebten Halswirbels.

Die sieben Vertebrae cervicales (mit Atlas, Axis und Vertebra prominens) bilden die knöcherne Grundlage des Halses.

Die Muskulatur des Halses besteht aus dem M. sternocleidomastoideus, der vom Sternum und der Clavicula zum Processus mastoideus und zur Linea nuchalis superior zieht (3). Weiters gibt es die präalaryngeale Muskulatur, bestehend aus M. sternothyroideus, M. thyrohyoideus, M. sternohyoideus und M. omohyoideus. Am oberflächlichsten verläuft das Platysma und zwar von der Mandibula über die Clavicula bis zum Thorax (4). Die Halsmuskeln, sowie die Gefäße und Nerven des Halses werden von drei Halsfaszien, der oberflächlichen, der mittleren und der tiefen Halsfaszie, umhüllt.

Zu den großen Gefäßen des Halses zählt die A. carotis communis. Diese zweigt auf der linken Seite direkt und rechts als Teil des Truncus brachiocephalicus vom Aortenbogen ab. Der Truncus brachiocephalicus zweigt sich dann in die A. carotis communis und die A. subclavia auf. Die A. carotis communis teilt sich auf Höhe des Sinus caroticus in A. carotis interna und A. carotis externa, welche dann jeweils noch zusätzliche abgehende Äste aufweisen. Auch die A. vertebralis zieht vom Thorax in den Kopf, geschützt von den Foramina der Halswirbelkörper.

Als große Halsvenen sind die V. jugularis interna und die V. jugularis externa zu nennen. Diese beiden Gefäße ziehen vom Kopf in Richtung des Herzens und münden in die V. subclavia.

Zu den Nerven des Halses gehören der N. vagus, der N. accessorius und der N. hypoglossus.

Für das CUP von spezieller Bedeutung sind die zahlreichen, sich im Halsbereich befindenden Lymphknoten. Bei Vergrößerung kann man im Bereich der Glandula parotis, auf dem Processus mastoideus, hinter oder vor dem M. sternocleidomastoideus, unter der Mandibula und dem Kinn, vor und neben der Trachea, supraclaviculär sowie neben oder hinter dem Pharynx Lymphknoten ertasten. Je nach Erkrankung sind unterschiedliche Regionen betroffen (5).

Weiters wird der Hals in verschiedene anatomische Regionen eingeteilt. Das vordere Halsdreieck ist begrenzt vom Mandibulaunterrand, dem Vorderrand des M. sternocleidomastoideus und der mittleren Halslinie. Darin enthalten sind das Trigonum submandibulare, das Trigonum submentale, das Trigonum musculare und das Trigonum caroticum. Das hintere Halsdreieck wird vom Hinterrand des M. sternocleidomastoideus, vom Vorderrand des M. trapezius, vom Claviculaoberrand und vom Os occipitale begrenzt (4).

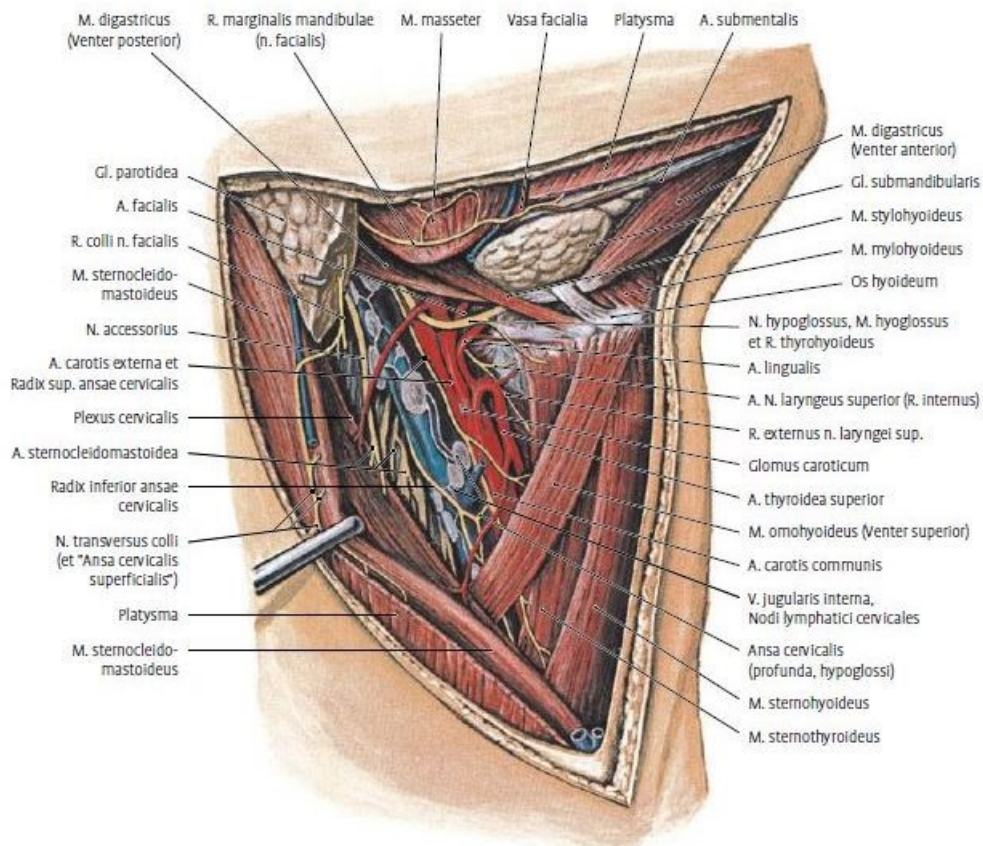


Abb. 1 Vorderes Halsdreieck mit Trigonum submandibulare und Trigonum caroticum, Waldeyer Fanghänel (Hg.) 2009 (6)

## **1.2 Diagnostik im HNO-Bereich**

Am Anfang jeder diagnostischen Abklärung stehen eine ausführliche Anamnese mit Fragen nach den Symptomen, der medizinischen Vorgeschichte und Risikofaktoren, sowie eine klinische Untersuchung mit Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation. Laut Teymoortash et al., 2012 liegt die Sensitivität von Inspektion und Palpation bei etwa 60 – 70% (7). Ein CUP-Syndrom präsentiert sich oft mit einer kurzen Symptomgeschichte. Die Beschwerden sind am häufigsten nicht druckdolente, derbe, unverschiebliche, einseitige Lymphknotenschwellungen. Auch Schmerzen, Dysphonie oder Dysphagie können auftreten. Bei der Inspektion wird die Kopfhaut, der Nacken und die retroaurikuläre Region betrachtet. Man palpiert die Halslymphknoten sowie Schilddrüse, die Speicheldrüsen, die Tonsillenlogen und den Zungengrund.

Bei Schwellungen im Halsbereich wird standardmäßig eine Sonografie durchgeführt (B- oder Dopplermodus). Hierbei liegt die Sensitivität bei 80 - 87% und die Spezifität bei 98% (7, 8). Ein metastatisch befallener Lymphknoten ist in der Regel in der Sonografie vergrößert ( $>0,9\text{cm}$ ; Kieferwinkellymphknoten  $>1,4\text{cm}$ ). Ab einer Größe von 2cm ist der Hilus nicht mehr zu identifizieren, bei dieser Ausdehnung können in manchen Fällen nekrotische Areale mittels der Sonografie entdeckt werden. Mit dieser Untersuchung können weitere Kapselinfiltrationen sowie extrakapsuläres Wachstum dargestellt werden. Mittels Ultraschall können der Hals, der Mundboden, die Schilddrüse und die Speicheldrüsen beurteilt werden (7, 9).

Danach muss die Diagnose einer Lymphknotenmetastase durch eine Probenentnahme, sei es durch Aspirationszytologie oder Biopsien, histologisch gesichert werden. Ergänzend können immunhistochemische Untersuchungen am entnommenen Gewebe durchgeführt werden.

Wichtig für die Diagnostik eines Primärtumors ist die Bildgebung. Im Falle des CUP-Syndroms ist die Computertomographie (CT) die Methode der Wahl. Je nach Ort der Lymphknotenschwellung ist die Bildgebung von Hals, Thorax, Abdomen oder Becken sinnvoll. Aufgrund der zum Teil geringen Größe des Primums beziehungsweise dessen biologischen Verhaltens kann konventionelle Bildgebung

in manchen Fällen keine Diagnose ermöglichen. Die Sensitivität für CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) für die Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren liegt bei 65% bis 88%, wobei die CT eine höhere Spezifität aufweist (7, 8). An der Universitätsklinik für HNO in Graz wird im Rahmen des Stagings beim CUP standardmäßig eine Röntgen-Aufnahme des Thorax angefertigt und eine Sonografie des Abdomens durchgeführt. Bei Verdacht auf weitere Metastasen erfolgt noch zusätzliche Bildgebung, wie CT oder MRT (Oberbauch, Becken, Schädel, Nasennebenhöhlen).

Die Lage der befallenen Lymphknoten in zum Teil anatomisch komplizierten Bereichen erschwert die Diagnostik. Deshalb werden immer häufiger PET-CTs als diagnostisches Mittel bei CUP eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird der Patientin oder dem Patienten eine radioaktiv markierte Substanz, im Fall des CUPs  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglucose, intravenös injiziert. Diese Substanz enthält Positronen-ausstrahlende Isotope, deren Strahlung mittels Bildgebung dargestellt werden kann. Im PET-CT können somit Bereiche aufgezeigt und genau lokalisiert werden, die eine höhere Stoffwechselaktivität aufweisen. Dies sind zum Beispiel Tumoren oder Entzündungen (10). Die diagnostische Genauigkeit des PET-CTs beträgt 78%, die Sensitivität 80% und die Spezifität 74%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 88,7% (11). Seit der Verwendung von PET und PET-CT sind die Detektionsraten von Primärtumoren bei CUP angestiegen. Laut Fu et al, 2016 stieg die Rate beim PET von 15 auf 28% und beim PET-CT von 32 auf 44% (12). Tumore, die kleiner als 8 mm sind, können allerdings auch von diesen Bildgebungsmethoden nicht verlässlich detektiert werden. Zusätzlich kommt es durch die physiologisch erhöhte Tracer-Aufnahme im Waldeyer'schen Rachenring zu falsch positiven Ergebnissen bei PET-CT bis 37% (12).

Auch Laborscreenings von Tumormarkern wie PSA, AFP oder hCG können bei CUP- Syndrom indiziert sein, allerdings nicht bei Cancer of Unknown Primary im HNO-Bereich.

Zur Diagnosesicherung ist eine feingewebliche Untersuchung unerlässlich. Erste Hinweise kann eine Zytologie mittels Feinnadelaspirationsbiopsie geben (13). Eine genauere Bestimmung durch ausreichende Gewebeproben kann durch eine Lymphknotenexstirpation erreicht werden. Zur Primumsuche werden

endoskopische Verfahren, wie Panendoskopien oder Bronchoskopien mit Biopsien durchgeführt. Bilaterale Tonsillektomien können auch Teil der diagnostischen Abklärung sein (13).

Untersuchungen, die vor der Diagnose CUP, bei Verdacht darauf, durchgeführt werden sollten:	
<b>Klinische Pathologie:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch gesicherte Metastase</li> <li>• Detaillierte medizinische Vorgeschichte</li> <li>• Komplette klinische Untersuchung (inkl. Rektal und Becken)</li> <li>• Histopathologischer Rückblick in Hinsicht auf die spezielle Immunhistochemie</li> </ul>
<b>Labortests für alle Patienten:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Großes Blutbild</li> <li>• Urin-Analyse</li> <li>• Biochemie</li> <li>• Test auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• Thorax Röntgen</li> <li>• CT Aufnahme von Thorax, Abdomen und Becken</li> </ul>
<b>Labortests für spezielle Patienten:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammographie (für alle Frauen)</li> <li>• MRT der Mamma</li> <li>• Sonografie der Testikel</li> <li>• PET oder CT</li> <li>• Serum-Konzentration von <math>\alpha</math>-Fetoprotein und <math>\beta</math>-humanes Choriongonadotropin (<math>\beta</math>-HCG)</li> <li>• Serum-Konzentration des Prostata Spezifischen Antigens (PSA; für alle Männer)</li> <li>• Serum-Konzentration von Tumorantigen 125 und Tumorantigen 15-3</li> <li>• Endoskopie</li> </ul>

*Tabelle 1 Generelle Diagnostik bei CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)*

## 1.2.1 Invasive diagnostische Verfahren

Zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen oder generell von Tumoren ist es nötig, Gewebeproben zu sammeln und diese histologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Im Folgenden werden die gängigen invasiven Verfahren zur Diagnose von CUP der Kopf-/Halsregion und dessen Primärtumoren kurz erläutert.

### 1.2.1.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAC)

Die Feinnadelaspirationsbiopsie wird auch Feinnadelpunktion genannt. Bei diesem Verfahren wird mit einer Nadel in Lokalanästhesie in das zu untersuchende Gewebe gestochen (optional mithilfe von Sonografie) und mittels Aspiration durch den Kapillarsog der Kanüle Zellen gewonnen. Dies geschieht fächerförmig, um aus möglichst allen Regionen der Struktur Gewebe zu sichern. Die Zellen werden nach der Entnahme auf einen Objektträger aufgebracht und ausgestrichen. Die Objektträger werden dann nativ sowie fixiert untersucht. Somit können in der

Zytologie entartete Zellen festgestellt werden. Diese Methode wird vor allem bei Verdacht auf Tumore in den Lymphknoten, der Schilddrüse oder der Speicheldrüse angewendet. Die Sensitivität (88-90%) und Spezifität (70-99%) der FNAC alleine ist niedriger als bei den folgenden Untersuchungsmethoden (1, 13, 15). Laut Paleri et al, 2016 liegt die Spezifität der Feinnadelaspirationsbiopsie in Kombination mit einer Sonografie in B- und Doppler-Modus allerdings bei 97% und die Sensitivität bei 80% beziehungsweise bei einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 100% (7, 8, 15). Die Rate von Probeentnahmen mit unzureichendem Gewebe für eine Diagnosestellung liegt bei 8-15%. Durch eine Kombination beider Methoden ist es möglich, die genaue Lokalisation der Läsion zu bestimmen und dort zu punktieren, sowie es zu vermeiden, in zystische Areale der Läsion oder in umliegende Gefäße zu stechen (16, 17).

### **1.2.1.2 Ultraschallgezielte Core-Needle-Biopsy (CNB)**

Die ultraschallgezielte CNB ist ein minimal invasives Verfahren zur Gewebeprobeentnahme. Für diese diagnostische Methode wird eine kleine Hautinzision unter Lokalanästhesie getätigt und anschließend mit einem Biopsiegerät, welches eine Nadel enthält, in das Gewebe gestochen und zylinderförmige Proben entnommen. Hiermit ist es möglich, mehr Material für die weiterführenden Untersuchungen zu gewinnen als mit einer FNAC. Die Sensitivität der CNB liegt bei 96% und die Spezifität bei 100%, die Rate der unzureichenden Gewebeproben für die Diagnosestellung liegt bei 1,6%. Im Vergleich zur FNAC ist mit einer CNB eine spezifischere Diagnosestellung möglich (16, 17).

### **1.2.1.3 Lymphknotenexstirpation**

Bei länger als vier Wochen bestehenden Lymphknotenschwellungen ist eine Gewebeentnahme indiziert. Die Exstirpation eines Lymphknotens stellt dafür die sicherste Methode dar. Man kann entweder nur einen Teil eines Lymphknotens entnehmen oder den ganzen Lymphknoten mit seiner Kapsel und dem umgebenden Gewebe exstirpieren (5). Die Lymphknotenexstirpation ist sowohl in Lokal- als auch in Allgemeinanästhesie möglich, wird in der Regel cervical jedoch in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

#### **1.2.1.4 Panendoskopie**

Die Panendoskopie erfolgt in Allgemeinanästhesie. Bei diesem invasiven Eingriff wird mittels starrer oder flexibler Instrumente der obere Luft- und Speiseweg (Naso-, Oro-, und Hypopharynx, Larynx und Sinus piriformes) eingesehen und aus der Mundhöhle, dem Pharynx, dem Larynx sowie dem Ösophagus Gewebeproben entnommen. Die Panendoskopie wird optional mit einer kompletten bilateralen Tonsillektomie kombiniert. Heutzutage besteht die Möglichkeit diese Eingriffe mittels Transoral Laser Microsurgery oder Transoral Robotic Surgery durchzuführen. Diese Methoden ermöglichen eine einfachere Gewebeentnahme des Zungengrundes und der Tonsillen (12).

#### **1.2.1.5 Neck dissection**

Als Neck dissection bezeichnet man einen chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie, bei dem zervikale Lymphknoten mit ihrem umliegenden Fett- und Bindegewebe entfernt werden. Indikationen dafür sind gesicherte oder vermutete zervikale Metastasen bei diagnostiziertem Primärtumor, Halslymphknotenmetastasen bei CUP-Syndrom und Halstuberkulose (13). Eine Neck dissection kann als Diagnostikum oder als Therapie eingesetzt werden.

Bei diesem Verfahren geht man nach sogenannten „Levels“ vor, die im Jahr 2000 vom Komitee für die Klassifikation der Neck dissection der Amerikanischen Gesellschaft für Kopf und Hals (American Head and Neck Society, AHNS) nach Gruppen von Lymphknoten definiert wurden (7). Laut Thurnher et al., 2011 umfasst Level I die Lymphknoten im Trigonum submandibulare sowie die Glandula submandibularis und die retroglandulären Lymphknoten (1). Man unterteilt das erste Level in Level Ia, welches die submentalen Lymphknoten beinhaltet, und Level Ib mit den submandibulären Lymphknoten.

Level II umfasst alle Lymphknoten entlang der V. jugularis interna, vom Os hyoideum bis zur Bifurkation der A. carotis communis. Die vordere Grenze dieses Levels sind die präalaryngealen Muskeln und die hintere Grenze ist der M. sternocleidomastoideus. Dieses Level kann auch in die Levels IIa und IIb mit dem N. accessorius als Grenze unterteilt werden.

Lymphknoten entlang der V. jugularis interna unterhalb der Carotisbifurkation fallen in das Level III, welches bis zum M. omohyoideus reicht.

Darunter liegt Level IV, welches das Areal vom M. omohyoideus bis zur Clavicula umschreibt und ebenfalls die Lymphknoten entlang der inneren Jugularvene beinhaltet.

Im Level V sind alle Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks enthalten, folglich von der Clavicula bis zum Mastoid und vom M. sternocleidomastoideus bis zum M. trapezius.

Abschließend umfasst das Level VI alle Lymphknoten zwischen den beiden Aa. carotis communis unterhalb des Os hyoideum. Dieses letzte Level wird vor allem bei Malignomen der Schilddrüse operativ ausgeräumt.



Abb. 2: Einteilung der Lymphknotenlevel, Thurnher, Grasl et al. 2011(1)

Eine Neck dissection kann uni- oder bilateral durchgeführt werden. Man unterscheidet zwischen kurativer Neck dissection mit der Entfernung histologisch gesicherter Lymphknotenmetastasen und elektiver Neck dissection bei ungesicherten, aber durch die Tumorentität und -lokalisation sehr wahrscheinlichen Lymphknotenmetastasen (5). Je nach Indikation kann eine radikale Neck dissection durchgeführt werden, bei der die Lymphknoten von Level I – V einer Halsseite, sowie der M. sternocleidomastoideus, der N. accessorius und die V. jugularis interna entfernt werden. Eine weitere Option ist die modifiziert radikale Neck dissection oder funktionelle Neck dissection, bei der zwar ebenfalls die Levels I - V von Lymphknoten befreit werden. Der oben genannte Nerv, der Muskel und die Vene werden nach Möglichkeit erhalten. Die selektive Neck

dissection ist eine weitere Möglichkeit. Bei dieser Variante werden nur bestimmte Levels ausgeräumt und die drei genannten Strukturen in situ belassen.

Nebenwirkungen von Neck dissections können, neben der kosmetischen Auswirkung durch Narben, auch Nervenläsionen des N. facialis, N. phrenicus, N. vagus, N. accessorius oder des Sympathicus sein. Das Entstehen von Chylusfisteln nach einer Neck dissection, sowie postoperative Thrombosen und Wundheilungsstörungen nach dem Eingriff sind möglich. Durch den operativen Eingriff kann es zu Bewegungseinschränkungen in Kopf und Schulter kommen. Zusätzliche Bestrahlung in der Halsregion erhöht das Risiko für Nebenwirkungen (1, 7).

### **1.3 Tumore im Kopf-/Halsbereich**

Da die meisten Primärtumoren bei CUP im HNO-Bereich liegen und sich auch die Therapie beim CUP nach den befallenen Lymphknoten und den damit vergesellschafteten Tumorentitäten richtet, werden im Folgenden die verschiedenen Tumorarten im Kopf-/Halsbereich angeführt.

#### **1.3.1 Epidemiologie**

6% aller Neoplasien sind maligne Tumore im Bereich von Kopf und Hals (1). Sie sind die neunthäufigste Krebsart weltweit (18). Die Mortalität liegt bei 6/100.000 pro Jahr beziehungsweise 300.000 Verstorbene pro Jahr (1, 19). Die Inzidenz liegt bei 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr (19).

Für die Entstehung von Neoplasien in diesem Bereich sind Alkohol, Tabak, das Kauen der Betelnuss, UV-Strahlung, Stäube in der Einatemluft, HPV-Infektion (vor allem HPV16 und HPV18) und EBV-Infektion (HHV4) als Risikofaktoren bekannt. Auch die Ernährung (scharfe Gewürze, Nitrosamine) kann sich auf die Entstehung von Tumoren im Kopf-/Halsbereich auswirken. Ebenso stellt gastroösophagealer Reflux einen Risikofaktor für ein Karzinom im Larynx dar (1).

Mit über 90% repräsentieren Plattenepithelkarzinome die große Mehrheit der Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich. Weitere Entitäten sind das Adenokarzinom,

das Mukoepidermoidkarzinom, das Azinuszellkarzinom sowie Melanome, Lymphome oder Sarkome. Aufgeteilt nach anatomischen Regionen spricht man von Karzinomen der Lippen und der Mundhöhle, des Pharynx (Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx), des Larynx (Supraglottis, Glottis und Subglottis), sowie der Nase und der Nasennebenhöhlen, der Speicheldrüsen und der Schilddrüse. Weiters können Fernmetastasen von Tumoren aus anderen Körperregionen vorkommen.

Karzinome der Mundhöhle machen 30% der Tumore im Kopf-/Halsbereich aus. Sie metastasieren zu 90% in Lymphknoten der Level I – III. In 10% der Karzinome der Zunge sind ausschließlich Lymphknoten im Level IV metastatisch befallen (7). Diese Assoziationen mit den Lymphknotenlevels sind durch den jeweiligen Lymphabfluss aus den neoplastischen Regionen erklärbar.

Das Nasopharynxkarzinom tritt gehäuft in den Recessi pharyngeali (Rosenmüller'sche Gruben) auf. Viele dieser Karzinome sind mit EBV-Infektionen assoziiert. Eine hohe Inzidenz bei Nasopharynxkarzinomen mit über 20/100.000 ist in Ländern des südostasiatischen Raums bekannt, wobei auch in Alaska, Grönland, Nordafrika und im südosteuropäischen Mittelmeerraum vermehrt Karzinome im Nasopharynx auftreten. In allen anderen Regionen der Welt liegt die Inzidenz bei unter 1/100.000. Bei dieser Tumorart ist die höchste Metastasierungsrate von allen Kopf-/Halstumoren bekannt. In 90% der Erstdiagnosen liegt bereits eine lymphogene Metastasierung vor. Studien zeigen, dass Metastasen zuerst in retropharyngealen Lymphknoten auftreten, sowie in den Levels II oder V (1, 7, 20).

Plattenepithelkarzinome der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen machen 60% der Tumore im Kopf-/Halsbereich aus, metastasieren aber nur in 1-8% der Fälle, wobei Tumore des Sinus maxillaris häufiger metastasieren als Tumore des Sinus ethmoidalis. Vor allem Lymphknoten der Level I und II, sowie die parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten sind betroffen (7, 21).

Bei Tonsillenkarzinomen oder Zungengrundkarzinomen sind in mehr als 50% die Zellen HPV-16-positiv, die Inzidenz dafür steigt. Diese Tumore haben einerseits ein besseres Ansprechen auf Radiochemotherapie, andererseits ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (1, 7).

Oropharynxkarzinome metastasieren vor allem in die Lymphknotenlevels II und III, seltener auch in das Level IV (20).

Im Falle des Hypopharynx erfolgt der Lymphabfluss vor allem durch Lymphknoten in den Levels II und III, selten auch Level IV. Deswegen sind gehäuft Lymphknoten dieser Levels metastatisch befallen. Auch retropharyngeale Lymphknoten können betroffen sein. Da Karzinome im Hypopharynx oft erst spät entdeckt werden, liegen in 65 - 80% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen bei der Diagnosestellung vor (7).

Auch Karzinome der Speicheldrüsen können lokoregional metastasieren. In 15 - 25% sind zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen im Hals vorhanden (7).

Die häufigste Art von Karzinomen im Kopf-/Halsbereich ist das Larynxkarzinom. In 60% der Fälle ist die Glottis der Ursprungsort des Malignoms, in rund 40% die Supraglottis und nur sehr selten die Subglottis. Der Lymphabfluss von Glottis und Supraglottis erfolgt vor allem über die Level II und III, bei der Subglottis über III und IV. Je nach Region ist die Metastasierungsrate unterschiedlich. Karzinome der Glottis metastasieren eher selten, bei Tumoren der Supraglottis liegen in 40% der Fälle Metastasen bei der Erstdiagnose vor (1, 7).

Auch Tumore außerhalb der Kopf-/Halsregion können Metastasen in eben dieses Gebiet streuen. Schilddrüsenkarzinome metastasieren häufig in präalaryngeale, prätracheale und paratracheale Lymphknoten, vor allem unterhalb des Larynx. Bei Schwellungen von supraklavikulären Lymphknoten müssen ein Mammakarzinom, ein Bronchialkarzinom sowie Karzinome des Gastrointestinaltrakts in die Differentialdiagnose mit eingeschlossen werden (22). Sind die parotidealen Lymphknoten betroffen, sollte man an Plattenepithelkarzinome der Gesichts- und Kopfhaut denken. Weiters können Merkel-Zell-Karzinome und Melanome die zervikalen Lymphknoten befallen (7).

Lymphknotenlevel	Lokalisation des Primärtumors
Level IA (submental)	vordere Mundhöhle, Unterlippe
Level IB (submandibulär)	Mundhöhle, vordere Nasenhöhle, Glandula submandibularis, mittige Gesichtshaut
Level II (jugulär oben)	Oropharynx, Mundhöhle, Nasopharynx, Nasenhöhle, Larynx, Hypopharynx
Level III (jugulär mittig)	Oropharynx, Mundhöhle, Nasopharynx, Larynx, Hypopharynx
Level IV (jugulär unten)	Oropharynx, Larynx, Hypopharynx, oberer Ösophagus, Schilddrüse
Level V (hinteres Dreieck)	Nasopharynx, posteriore Kopfhaut, Schilddrüse
Level VI (vorderes Kompartiment)	Schilddrüse, Larynx, Hypopharynx, oberer Ösophagus
Supraclaviculär	Nicht-Kopf-/Halstumore, Schilddrüse
Retropharyngeal	Nasopharynx, posteriorer Pharynx
Parotideal	laterale und obere Gesichts- und Kopfhaut, Glandula parotidea

*Tabelle 2 Typischer Lymphknotenbefall verschiedener Primärtumoren, übersetzt aus Chernock et al, 2015 (20)*

### 1.3.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation für maligne Tumore wurde 1946 erstmals von der Union internationale contre le cancer (UICC) entwickelt und seitdem acht Mal aktualisiert, zuletzt 2016. Diese weltweit standardisiert verwendete Einteilung von Neoplasien beschreibt das Ausmaß der Erkrankung und beeinflusst die jeweilige Therapie und die Prognose maßgeblich. Die Klassifikation erfolgt klinisch (cTNM), durch Bildgebung, oder wird von einem Pathologen anhand der histopathologischen Aufarbeitung des gesamten Tumors und der befallenen Lymphknoten durchgeführt (pTNM). T beschreibt die lokale Ausbreitung des Primärtumors, N beschreibt das Ausmaß oder das Muster des Lymphknotenbefalls und M gibt Auskunft über die Fernmetastasen (23).

Im HNO-Bereich gibt es je nach Tumorart Unterschiede in der TNM-Klassifikation. Tumore der Mundhöhle, des Naso-, Oro- und Hypopharynx, der Supraglottis, der Glottis, der Subglottis, des Sinus maxillaris, der Nasenhaupthöhle und der Kopfspeicheldrüsen haben jeweils eine eigene Einteilung bezüglich der lokalen Tumorausbreitung (T). Die Einteilung des Lymphknotenbefalls (N) ist für alle Kopf-

Hals-Tumore ident, außer für den Nasopharynx (1). Für diese Arbeit wurde die 7. TNM-Klassifikation verwendet, da zum Zeitpunkt des Beginns der Datensammlung noch keine aktuellere Version der Klassifikation veröffentlicht war. In dieser 7. Version bestand noch keine eigene Einteilung von p16-positiven Oropharynxkarzinomen, weiters wurde im Bezug auf cervikale Lymphknoten die extranodale Ausbreitung noch nicht in der Klassifizierung berücksichtigt. Bei der Klassifikation des Lymphknotenbefalls des Nasopharynxkarzinoms wird anstatt der Fossa Supraclavicularis in der 8. Version der Cartilago cricoidea als Grenzstruktur genannt (24).

Der Name Cancer of Unknown Primary impliziert ein unbekanntes Ausmaß der T-Klassifikation, also TX, oder aber einen nicht vorhandenen Primärtumor (T0). Eine weitere Klassifizierung ist erst mit Auffinden des Primärtumors möglich.

Im Falle des CUP ist vor allem der N-Status für die Therapie und Prognose des Patienten von Bedeutung. In der folgenden Abbildung sind die N-Stadien im Kopfhalsbereich aufgelistet.

<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten (LKN) für alle Kopf-Hals-Regionen außer Nasopharynx:</b>
<b>N0</b>	keine regionären LKN-Metastasen
<b>N1</b>	solitäre ipsilaterale LKN-Metastase, <3cm
<b>N2a</b>	solitäre ipsilaterale LKN-Metastase, >3cm <6cm
<b>N2b</b>	multiple ipsilaterale LKN-Metastasen, <6cm
<b>N3</b>	LKN-Metastasen >6cm
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten (LKN) für Tumoren des Nasopharynx:</b>
<b>N0</b>	keine regionären LKN-Metastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in unilateralen LKN über der Fossa Supraclavicularis, <6cm
<b>N2</b>	Metastase(n) in bilateralen LKN über der Fossa Supraclavicularis, <6cm
<b>N3a</b>	LKN >6cm
<b>N3b</b>	Ausdehnung in die Fossa Supraclavicularis

*Tabelle 3 N-Status im Kopf-Hals-Bereich außer Nasopharynx, Thurnher, Grasl et al. 2011 (1)*

Bei der M-Klassifikation unterscheidet man M0, keine Fernmetastasen, oder M1, Fernmetastasen im Körper. Einen unbekanntem M-Status bezeichnet man als MX.

## **1.4 Cancer of Unknown Primary**

### **1.4.1 Allgemeines CUP**

Laut Definition handelt es sich bei einem CUP um histologisch bestätigte Metastasen, ohne dass der dazugehörige Primärtumor bekannt ist. Diese Metastasen können in allen Lymphknoten des Körpers auftreten (40-45%), aber

auch Lunge, Leber, Skelett, Haut, Pleura, Peritoneum, ZNS oder die Nebennieren betreffen (25). Die Diagnose CUP setzt vorangegangene diagnostische Untersuchungen voraus, bei denen kein Primum entdeckt werden konnte. Der ICD10-Code des CUP-Syndroms ist C80.

2 - 4% aller Krebsdiagnosen sind auf ein CUP zurückzuführen. Die Inzidenz des CUP liegt bei 4-12/100.000 Einwohner pro Jahr und die Mortalität bei 6,2/100.000 (25). Durchschnittlich erkranken Patienten mit einem Alter von 60 (53 - 62) Jahren und bei Diagnose- und Prognosestellung beträgt die mediane Überlebensrate 10 – 12 Monate. Männer und Frauen sind laut Studien gleich häufig betroffen. Patienten mit CUP werden in zwei Gruppen eingeteilt: 20% sind in der Gruppe mit besserer Prognose und 80% in der Gruppe, mit schlechterer Prognose. Die Einteilung in die Prognosegruppen richtet sich dabei vor allem nach der Histologie der Lymphknotenmetastase, weiters nach der Ausdehnung und dem Organbefall (14).

Prognostische Einteilung von Patienten mit CUP	
<u>Günstige Prognose</u>	
•	Frauen mit peritonealen papillären Adenokarzinomen
•	Frauen mit Adenokarzinomen und axillären Lymphknotenmetastasen
•	schlecht differenzierte Karzinome mit Mittellinienüberschreitung
•	schlecht differenzierte Neuroendokrine Karzinome
•	Plattenepithelkarzinome mit cervikalen Lymphknotenmetastasen
•	Adenokarzinome mit CK20+, CK7-, CDX2+
•	Männer mit blastischen Knochenmetastasen und erhöhtem PSA-Wert (Adenokarzinome)
•	isolierte inguinale Adenopathie (Plattenepithelkarzinome)
•	Patienten mit einem kleinem, potentiell resezierbarem Tumor
<u>Schlechtere Prognose</u>	
•	Adenokarzinome mit Metastasen in der Leber oder anderen Organen
•	Nicht-papillärer maligner Aszites (Adenokarzinome)
•	multiple zerebrale Metastasen (Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome)
•	mehrere Lungen- oder Pleurametastasen (Adenokarzinome)
•	multiple lytische Knochenmetastasen (Adenokarzinome)
•	Plattenepithelkarzinome der Bauch- und Beckenhöhle

*Tabelle 4 Prognostische Einteilung von Patienten mit CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)*

Die Prognose beim CUP-Syndrom hängt von der möglichst frühen Entdeckung und Diagnose sowie von der spezifischen Tumorthherapie ab. Das CUP gilt als aggressive Erkrankung, da es sehr früh zu einer Absiedelung von Metastasen kommt (11).

Das CUP unterscheidet sich von Metastasen mit bekanntem Primärtumor darin, dass sie untypische Befallsmuster von Strukturen und Organen bei der Metastasierung zeigen. Die Detektionsrate des Primärtumors bei CUP vor dem Tod liegt bei weniger als 20 - 30% (26). Laut Herold et al, Innere Medizin 2017 werden auch bei Obduktionen nur 70% der Primärtumore entdeckt. Als CUP

auftreten können Lungenkarzinome mit bis zu 35%, Pankreaskarzinome mit bis zu 20%, Leber- oder Gallenwegstumore mit bis zu 15% sowie Darmkarzinome mit etwa 5% und noch weitere Tumorarten wie zum Beispiel Karzinome im Kopf-/Halsbereich (10).

Die häufigste Histologie, die bei, auf den ganzen Körper bezogenen, CUP zu finden ist, ist ein Adenokarzinom (90%), welches größtenteils gut bis mittelgradig differenziert (60%), und zu 30% schlecht bis undifferenziert ist. 5% aller CUPs sind Plattenepithelkarzinome und weitere 5% sind undifferenzierte Neoplasien (14).

Je nach Tumorart findet man die metastasierten Lymphknoten an unterschiedlichen Stellen. Die Metastasen können in mediastinalen-retroperitonealen, axillären, zervikalen und inguinalen Lymphknoten auftreten. Metastasen können auch Organe befallen. Hier sind Leber, Knochen, Lunge und das Gehirn die häufigsten Absiedelungslokalisationen. Auch neuroendokrine Tumoren können die Ursache eines CUPs sein. Weiters kann sich das CUP-Syndrom auch als Peritonealkarzinose äußern. Ein Drittel aller Patienten mit unbekanntem Primärtumor zeigt bei Diagnosestellung einen Metastasenbefall von drei oder mehreren Organen. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei CUP liegt bei unter 1% trotz Therapie (26).

	Medianes Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Histopathologie
<b>Lymphknoten</b>			
Mediastinal retroperitoneal	<50	70%/30%	UD oder ND
Axillär	52	0%/100%	Adenokarzinom (HD, MD oder ND)
Cervikal	57-60	80%/20%	PEC
Inguinal	58	50%/50%	UD, PEC, gemischtes PEC und Adenokarzinom
<b>Peritonealer Raum</b>			
Primär peritoneal bei Frauen	55-56	0%/100%	Adenokarzinom (serös papillär)
Ascites unbekannter anderer Ursache	..	..	Adenokarzinom (MD oder ND; Muzin; +/- Siegelringzellen)
<b>Neuroendokrine Tumore</b>	63	60%/40%	ND mit neuroendokrinen Merkmalen; niedrig-gradige Neuroendokrine Tumore; kleinzellige anaplastische Tumore
<b>Leber (hauptsächlich) und/oder andere Organe</b>	62	61%/39%	Adenokarzinom (MD oder ND)
<b>Lunge</b>			
Pulmonale Metastasen	..	..	Adenokarzinom (HD, MD oder ND)
Pleuraerguss	..	..	Adenokarzinom (MD oder ND)
<b>Knochen (eine oder mehrere)</b>	..	..	Adenokarzinom (HD, MD oder ND)
<b>Gehirn (eine oder mehrere)</b>	51-55	m>w	Adenokarzinom (HD, UD oder ND), PEC
m=männlich, w=weiblich, UD=undifferenziert, ND=niedrig differenziert, MD=mittelgradig differenziert, HD=hoch differenziert, PEC=Plattenepithelkarzinom			

Tabelle 5 Metastasenverteilung bei CUP, übersetzt aus Pavlidis, Pentheroudakis 2012 (14)

### **1.4.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die genaue Ursache und Entstehung des CUP-Syndroms sind noch nicht bekannt. Laut Uecker et al., 2014 ist zwar ein Primum vorhanden, dieses aber so klein, dass man es nicht diagnostizieren kann (22). Weitere Hypothesen sind, dass der Primärtumor sich spontan zurückgebildet hat oder dass im Rahmen der Zellteilung von entarteten Zellen durch asynchrone Teilungen Tochterzellen entstehen, die nicht lokal wachsen können, sondern nur metastasieren (25). Diskutiert wird weiters, dass die Lymphknotenmetastase eine maligne Entartung einer lateralen Halszyste ist. Aus pathophysiologischer Seite weiß man, dass bei Zellen des CUPs der VEGF exprimiert ist und aktive Angiogenese stattfindet (14). Die Lymphangiogenese ist ein wichtiger Schritt in der lymphogenen Metastasierung. Außerdem fanden Vikesa et al., 2015 heraus, dass CUPs chromosomal instabil sind, da sie in großem Maße DNS-Reparaturgene und –enzyme enthalten (BRCA1, ATM und CHEK2) (27). Chromosomale Instabilität ist assoziiert mit schlechtem Outcome und Therapieresistenz. CUPs sind genetisch nicht so nah mit ihrem Primum verwandt als Metastasen bei bekanntem Primärtumor.

### **1.4.3 CUP mit zervikalen Lymphknotenmetastasen**

3-9% aller Tumore im Kopf-Hals-Bereich und mehr als 10% aller malignen Lymphknotenschwellungen sind auf Metastasen mit unbekanntem Primärtumor zurückzuführen. Beim zervikalen CUP-Syndrom sind zu 70 - 90% Männer betroffen. Zu 70% stammen die Metastasen von einem Primum aus der Kopf-/Halsregion, zum Beispiel von Karzinomen der Tonsillen, des Zungengrundes oder allen Abschnitten des Pharynx. Auch Tumore der Speicheldrüsen können als zervikales CUP auftreten. 20 - 30% der Metastasen stammen von malignen Neoplasien der Lungen, der Schilddrüse, des Gastrointestinaltrakts, der Brust, des Urogenitaltraktes oder des Pankreas (13).

Die zervikalen Lymphknotenmetastasen sind histologisch gesehen in 75% Plattenepithelkarzinome, von diesen sind die meisten HPV positiv und stammen vom Zungengrund oder von den Tonsillae palatinae, also vom Oropharynx, ab (20). Weiters können noch undifferenzierte Karzinome, Adenokarzinome, lymphoepitheliale Karzinome oder andere seltenere Histologien vorkommen. Die Tumorzellen können keratinisiert sein oder auch nicht. Im Falle einer Infektion mit

HPV sind 95% der Zellen nicht keratinisiert. Auch zystisch veränderte Metastasen können vorkommen (20).

Die Metastasen finden sich in 30 - 50% in Lymphknoten des Level II. Je nach Ausprägung der Metastasierung in der TNM-Klassifikation wird die Prognose gestellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei N1 ist 61%, bei N2 51% und bei N3 26%. Auch die extrakapsuläre Ausbreitung spielt für die Prognosestellung eine wichtige Rolle, bei in diesem Fall die 5-Jahres-Überlebensrate 57% ist, im Gegensatz zu 82% bei Nichtüberschreitung der Kapsel (25).

### **1.5 Therapie von Tumoren im HNO-Bereich**

Die Tumorthherapie von Karzinomen der Kopf-/Halsregion besteht im Grunde aus 3 Säulen, die einzeln oder in Kombination durchgeführt werden. Zuerst ist die operative Entfernung des malignen Gewebes zu nennen, zweitens die Chemo- und Immuntherapie, sowie drittens die Radiotherapie. Der Therapieplan wird weltweit immer häufiger von einem multidisziplinären Team, also einem Tumorboard, erarbeitet, da bekannt ist, dass dieser Zugang das Outcome des Patienten verbessert (28–31). Je nach Tumorentität und TNM-Klassifikation wird das Ausmaß der Therapie variiert. Auch die Immunhistochemie spielt eine Rolle. In den Tumorboardbesprechungen wird auch der ECOG-Status der Patienten in die Therapieempfehlung mit einbezogen. Dieser Status beschreibt die Fähigkeit der Patienten, selbstständig ihren Alltag bewältigen zu können (32):

- Grad 0 - vollständige Alltagstauglichkeit
- Grad 1 - leichte körperliche Tätigkeiten
- Grad 2 - über 50% des Tages aktiv
- Grad 3 - mehr als 50% des Tages sitzend oder im Bett liegend
- Grad 4 - bettlägerig
- Grad 5 - verstorben

Je nach befallenem Lymphknotenlevel können bei CUPs Rückschlüsse auf den Primärtumor gezogen werden und an diesen Verdacht wird die Therapie angepasst. Nachdem, nach der histologischen Sicherung der

Lymphknotenmetastase, die Suche nach dem Primärtumor erfolglos war, wird mit einer Therapie bei CUP begonnen.

Die Therapie bei N1-Stadien besteht aus Neck dissection der betroffenen Lymphknoten sowie aus postoperativer oder primärer Bestrahlung. Die zusätzliche Option einer Radiochemotherapie nach funktioneller Neck dissection ist empfohlen, wenn Risikofaktoren wie kapselüberschreitendes Tumorwachstum oder eine R1-Resektion bestehen. Sind die Lymphknotenmetastasen bereits als N3 klassifiziert, oder liegen Risikofaktoren wie extranodale Ausbreitung oder R1-Resektion vor, wird die Neck dissection mit adjuvanter Radiochemotherapie empfohlen. Auch neoadjuvante Radiochemotherapie kann notwendig sein (25).

Der Vorteil von einer Kombination von Bestrahlung und systemischer Chemotherapie liegt darin, dass durch die medikamentöse Therapie die Radiosensitivität der Zellen erhöht wird. Somit wirkt die Therapie lokoregional effektiver. Durch die systemische Therapie können zusätzlich verstreute Metastasen angegriffen werden (28). Beim CUP durch Adenokarzinome wird eine funktionelle Neck dissection mit postoperativer Bestrahlung empfohlen.

Im Rahmen einer Tumorerkrankung mit N0 soll bei einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit der Hals ebenfalls mittherapiert werden. Dies trifft zum Beispiel bei einem T1- oder T2-Oropharynx-Karzinom zu (8).

Nebenwirkungen der Bestrahlung können Xerostomie, Dysphagie, Schleimhautatrophie, Osteonekrose, Wundheilungsstörungen und Chylusfisteln im bestrahlten Gebiet sein (12).

Bei positiver EBV-Histologie wird die Therapie wie bei einem Nasopharynxkarzinom gestaltet, also mit primärer Bestrahlung und optionaler adjuvanter Chemotherapie oder Neck dissection (13).

Beim CUP werden als Chemotherapeutika vor allem Platine wie Cisplatin und Carboplatin, aber auch 5-Fluorouracil oder Taxane verwendet. Zusätzlich kann auch eine Immuntherapie mit Biologicals wie Bevacizumab oder Erlotinib erfolgen (14). Erlotinib ist ein Tyrosinkinase Inhibitor, der den EGFR blockiert und somit das Tumorwachstum bremst. EGFR ist in Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und

Halsregion überexprimiert. Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, wirkt gegen den VEGF (28). Am LKH Graz wird bevorzugt eine Immuntherapie mit Cetuximab oder Nivolumab durchgeführt. Laut aktueller Studien können EGFR-Antikörper (Cetuximab) oder Antikörper gegen PD-1 (Nivolumab, Immuncheckpunkt-Inhibitor) das Outcome bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich signifikant verbessern (33).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie von Cancer of Unknown Primary ist die engmaschige Nachsorge. Am LKH Graz wird diese ab drei Monaten nach Therapieende bis 10 Jahre nach Therapieende als Kontrolle mit zunehmendem zeitlichem Abstand mit jährlicher Bildgebung der Tumorregion durchgeführt. Bei den Kontrollen werden Sonografien des Halses und optional des Abdomens oder ein Röntgen-Bild des Thorax angefertigt. Welche Art der Bildgebung (CT, MRT, PET-CT) durchgeführt wird, hängt davon ab, was im Primärstaging durchgeführt wurde.

In manchen Fällen von CUP ist nur mehr eine palliative Therapie beziehungsweise eine Therapie im Rahmen von Best Supportive Care möglich. Dies richtet sich nach den Komorbiditäten, dem Alter, der Prognose und dem Wunsch der Patientinnen und Patienten.

## **2 Material und Methoden**

An der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen wurden Daten von Patienten, die in den Jahren 2014 bis 2017 erstmalig im Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore vorgestellt wurden, ausgewertet. Der eingereichte Ethikantrag (Votum-Nr.: 28-520 ex 15/16) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz angenommen. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Über das Grazer Krankenhausinformationssystem MEDOCS wurden retrospektiv Informationen über die Patienten eingeholt und in Excel-Tabellen gesammelt. Diese wurden anschließend mittels SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25) ausgewertet.

### ***2.1 Patientenkollektiv***

Für diese Untersuchung, durchgeführt von der Universitätsklinik für Hals-, Nasen und Ohrenerkrankungen, wurden Daten aller Patienten mit Erstvorstellung im Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore in den Jahren 2014 bis 2017 herangezogen und ausgewertet. Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Stichtag dafür war das Datum des Tages, an dem die Erstvorstellung im Tumorboard erfolgte.

Von den Patienten mit Erstvorstellung im Tumorboard im gewählten Zeitraum wurden nur diejenigen mit der Diagnose „Cancer of Unknown Primary“ und histologisch gesicherten zervikalen Lymphknotenmetastasen in die Auswertung für diese Diplomarbeit inkludiert. Dies waren 66 Patienten.

Nach detaillierter Ausarbeitung der Patientenakten wurden 30 (45%) von diesen 66 Patienten wieder exkludiert:

- Bei 9 Patienten (30%) lag das Datum der Diagnosestellung nicht im eingeschlossenen Zeitraum, also vor 2014.
- Bei 17 Patienten (56,7%) handelte es sich bei der malignen Erkrankung nicht um ein CUP oder nicht um ein CUP im HNO-Bereich.
- 8 der Patienten (26,7%) wurden nicht im Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore, sondern in einem Tumorboard einer anderen Fachrichtung, vorgestellt.

- Bei 4 Patienten (13,3%) wurden mehrere Kriterien nicht erfüllt.

Somit wurden insgesamt 36 Patienten endgültig in die statistische Auswertung eingeschlossen.

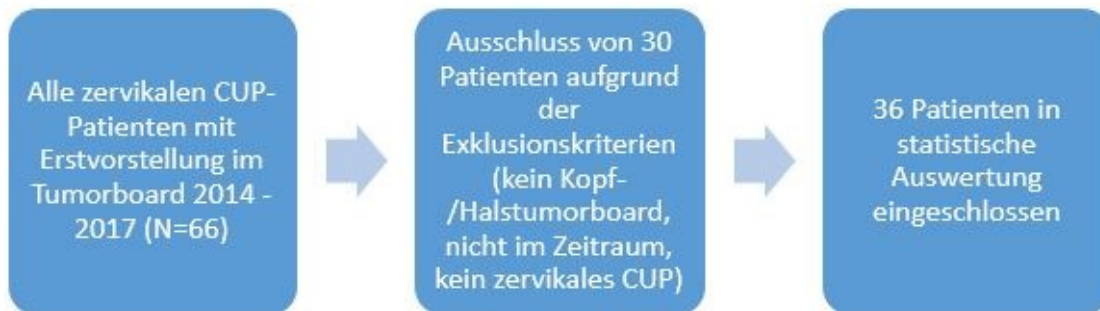


Abb. 3 Grafische Darstellung des Patientenkollektivs

## 2.2 Daten

Von den oben genannten Patienten wurden Informationen aus deren Krankengeschichte, gespeichert im Krankenhausinformationssystem MEDOCS, entnommen. Dazu wurden Arztbriefe und Befunde, eventuell auch von externen Einrichtungen, gesichtet. Diese Daten wurden von Mai 2017 bis Jänner 2019 in einer Excel-Tabelle gesammelt und dann zur weiteren Verarbeitung in SPSS eingespielt.

Für diese Arbeit wurde die 7. Version der TNM-Klassifikation verwendet, da zum Start der Datenauswertung die aktuellste Version noch nicht veröffentlicht war.

Erhobene Parameter waren unter anderem angewandte Untersuchungsmethoden zur diagnostischen Abklärung (CT, MRT, PET-CT, Sonografie und Röntgenuntersuchungen) und Methoden zur Gewinnung von histologischem Material (Feinnadelaspirationsbiopsie, Probeexzision im Rahmen einer Panendoskopie und Lymphknotenexstirpation). Für die Fragestellung dieser Diplomarbeit waren die Durchführungsdaten der jeweiligen diagnostischen Untersuchungen sowie die Daten der Erstvorstellungen von Bedeutung.

Informationen über die Tumorerkrankung (Histologie, Grading, TNM-Klassifizierung) und Patientendaten, wie Geburtsdatum, Sterbedatum, ECOG-Status und Begleiterkrankungen, wurden retrospektiv erhoben.

Der Zeitraum des Primärstaging wird in dieser Auswertung als Zeitspanne von der Erstvorstellung bis zur ersten Vorstellung im Tumorboard definiert. Für die Berechnung der Zeitspannen wurden nur die im Primärstaging angewandten Untersuchungsmethoden herangezogen. Negative Werte in der Zeitspannenberechnung sind durch extern durchgeführte Untersuchungen, also vor der Erstvorstellung am LKH Graz, entstanden.

### **2.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über die SPSS Software (IBM SPSS Statistics Version 25). Mittels deskriptiver Statistik wurden die Daten retrospektiv ausgewertet und grafisch in Tabellen und Diagrammen (Balken- und Kreisdiagramme) dargestellt.

Ergebnisse wurden als Median mit Spannweite oder als Mittelwert mit Standardabweichung beschrieben. Das Signifikanzniveau lag bei  $p=0,05$ . Vergleiche von kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher-Test durchgeführt. Metrische Variablen wurden mit dem Student-t-Test oder dem Mann-Whithney-U-Test, je nach Normalverteilung, beschrieben. Eine Analyse nach Kaplan-Meier erfolgte für das Gesamt-Überleben und für das krankheitsfreie Überleben, die Signifikanzen wurden über den Log-Rank definiert.

## 3 Resultate

### 3.1 Patienten

Im Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore wurden in den Jahren 2014 bis 2017 66 Patienten mit CUP im Kopf-/Halsbereich vorgestellt. Davon wurden 30 aufgrund von Fehldiagnosen (kein CUP oder kein CUP im HNO-Bereich), Erstvorstellungen im Tumorboard vor 2014 oder gänzlich fehlender Vorstellung im Kopf-Hals-Tumorboard wieder aus der Untersuchung exkludiert. Somit konnten 36 Patienten in die statistische Auswertung miteinbezogen werden.

Von diesen 36 Patienten waren 32 männlich (88,9%) und 4 weiblich (11,1%). Dies entspricht einem Verhältnis von 8:1.

Ein Großteil der Patienten war über 50 Jahre alt (N=31; 86,1%). Aufgeteilt in Altersgruppen verteilten sich die Probanden wie folgt:

- bis 40 Jahre 2,8% (N=1)
- zwischen 41 und 50 Jahre 11,1% (N=4)
- zwischen 51 und 60 Jahre 27,8% (N=10)
- zwischen 61 und 70 Jahre 19,4% (N=7)
- zwischen 71 und 80 Jahre 25% (N=9)
- zwischen 81 und 90 Jahre 11,1% (N=4)
- über 90 Jahre 2,8% (N=1)

Das mediane Alter bei Diagnosestellung der Metastase betrug 65 Jahre (36 - 95 Jahre).

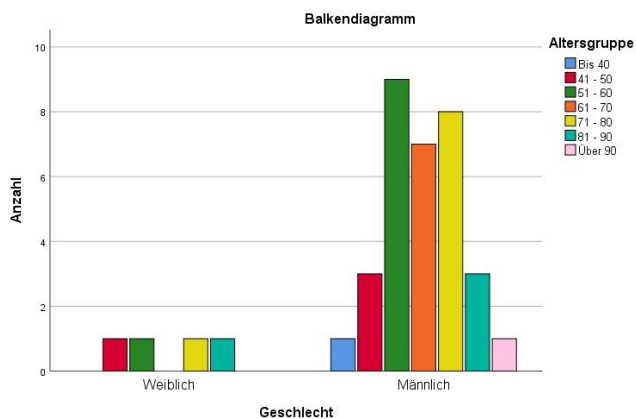


Abb. 4 geschlechterspezifische Altersverteilung in Jahren

In Bezug auf den ECOG-Performance-Status entfielen 63,9% (N=23) auf die Gruppe 0, welche einer vollständigen Alltagstauglichkeit entspricht. Sieben Patienten (19,4%) wiesen einen ECOG-Wert Klasse 1 auf und fünf Patienten (13,9%) einen ECOG-Wert Klasse 2. Einen ECOG von 3 wies nur ein Patient (2,8%) auf und kein Patient hatte einen höheren ECOG Performance Status als 3.

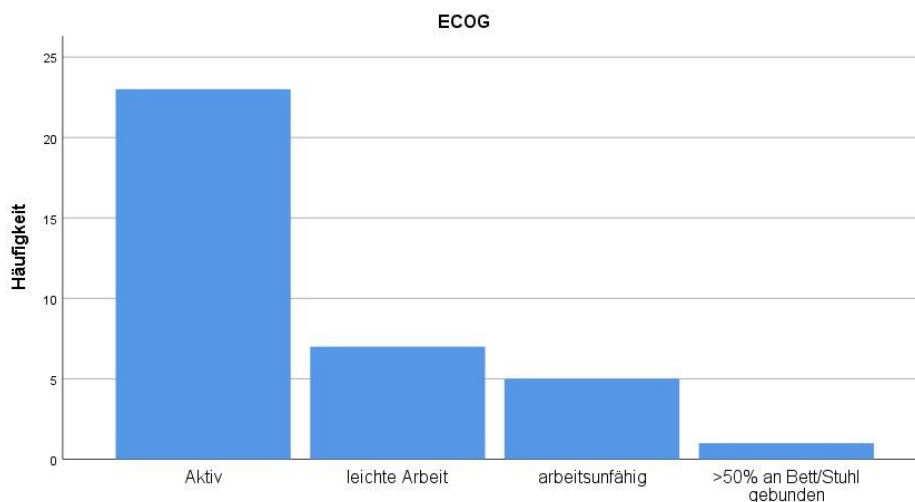


Abb. 5 Verteilung des ECOG-Performance-Status

In 88,9% (N=32) der Patienten konnte kein Primärtumor histologisch identifiziert werden (TX). Ein Patient (2,8%) zeigte einen Primärtumor mit Ausmaß des Stadium T1. Zwei der Patienten (5,6%) wiesen ein Primum mit Stadium T2 auf und ein Patient (2,8%) zeigte Stadium T4a. In diesen vier Fällen wurde das Primum im Rahmen des Primärstaging noch vor der ersten Vorstellung im Tumorboard entdeckt.

Der Lymphknotenstatus N ergab bei einem Patienten (2,8%) N0, bei diesem Patienten handelte es sich um eine Weichteilmetastase im Bereich des Halses. Bei drei Patienten (8,3%) zeigten sich Lymphknotenmetastasen des Stadium N1. Ein Viertel der Patienten (25%; N=9) wies eine klinische regionäre Lymphknotenmetastasierung vom Ausmaß des N2a-Stadiums auf, 13 der Patienten (36,1%) mit Lymphknotenmetastasen des Stadium N2b. Zehn Patienten (27,8%) hatten Stadium N3.

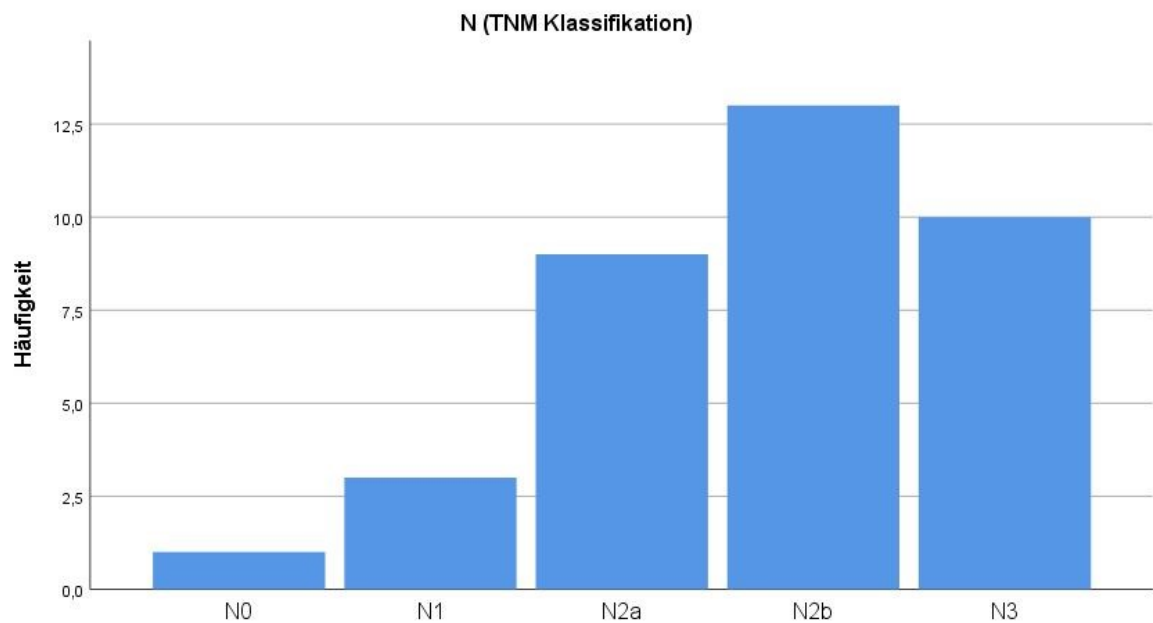


Abb. 6 Verteilung des N-Status (nach 7. TNM-Klassifikation, UICC)

Insgesamt 30 der Patienten (83,3%) hatten keine Fernmetastasen, also M0. Drei Patienten (8,3%) hatten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen (M1; in zwei Fällen ossäre Metastasen in der Wirbelsäule, einmal wurde eine Weichteilmetastase im Bereich des Halses als N0 und M1 klassifiziert) aufgewiesen. Bei drei Patienten (8,3%) blieb der Verdacht auf Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Tumorboards ungesichert (MX).

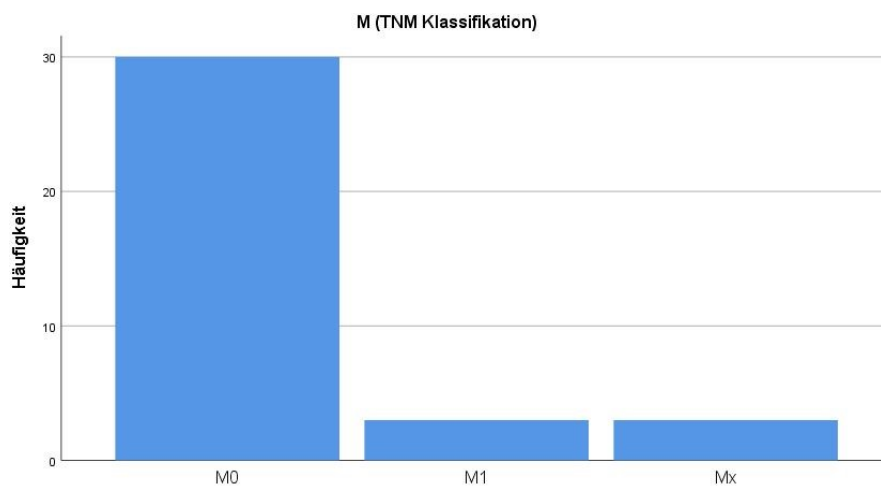


Abb. 7 Verteilung des M-Status

### 3.2 Diagnostische Abklärung

Die Patienten mit CUP wurden durchschnittlich 14 Wochen (1 – 52 Wochen) nach Symptombeginn bei einem Arzt vorstellig, sei es an der Universitätsklinik für HNO oder extern. Innerhalb von 6 Monaten stellten sich 25 Patienten (69,4%) erstmals vor, acht Patienten (22,2%) davon innerhalb der ersten vier Wochen. Vier Patienten (11,1%) wurden nach über 6 Monaten erstmalig vorstellig. Fünf Patienten (13,9%) gaben einen undefinierten Zeitraum („seit kurzem“, „seit einiger Zeit“, „seit längerer Zeit“ und „seit mehreren Monaten“) an und bei zwei Patienten (5,6%) konnte der Zeitraum von Symptombeginn bis zur Erstvorstellung nicht erhoben werden. Eine genaue Verteilung der Zeiträume bis zur Erstvorstellung ist in Abbildung 7 dargestellt.

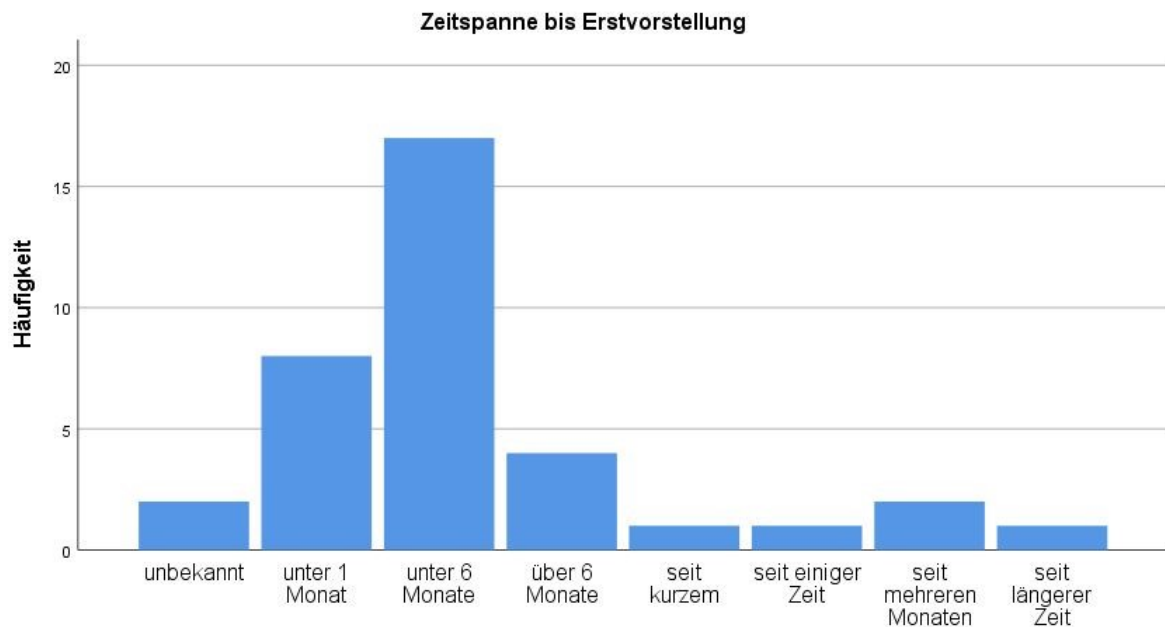


Abb. 8 Verteilung der Zeiträume von Symptombeginn bis Erstvorstellung

91,7% der Patienten (N=33) wurden durch eine Lymphknotenschwellung vorstellig. Diese Schwellung wurde zum Teil als rasch größenprogredient (N=3; 8,3%) oder größenprogredient (N=10; 27,7%) beschrieben. Sechs Patienten (16,7%) beschrieben die Schwellungen als nicht druckdolent, zwei der Patienten (5,6%) als schmerzhaft. Bei einem Patienten (2,8%) war neben der Lymphknotenschwellung auch rezidivierende Heiserkeit ein Vorstellungsgrund. Ein weiterer Patient (2,8%; N=1) wurde aufgrund von rezidivierenden Halsschmerzen vorstellig. Bei drei Patienten (8,3%) konnte der Vorstellungsgrund nicht erhoben werden.

### 3.2.1 Nicht invasive Methoden

Bei der Erstvorstellung der Patienten an der Universitätsklinik für Hals- Nasen- und Ohrenerkrankungen wurde bei 80,6% (N=29) der Patienten eine Sonografie im Rahmen des Primärstaging durchgeföhrt. Im Falle von 75% der Patienten (N=27) wurde eine Sonografie des Halses durchgeföhrt, bei 52,8% (N=19) eine Sonografie des Oberbauchs. Bei einem Patienten (2,8%) wurde eine Sonografie der Axilla durchgeföhrt. Eine erstmalige Sonografie wurde im Mittel zwei Tage vor Erstvorstellung an der HNO-Klinik Graz durchgeföhrt (-62 - 27 Tage). Dieser negative Wert erklärt sich durch die Durchföhrtung von Sonografien von externen Fachärzten oder Spitälern vor der erstmaligen Vorstellung am LKH Graz.

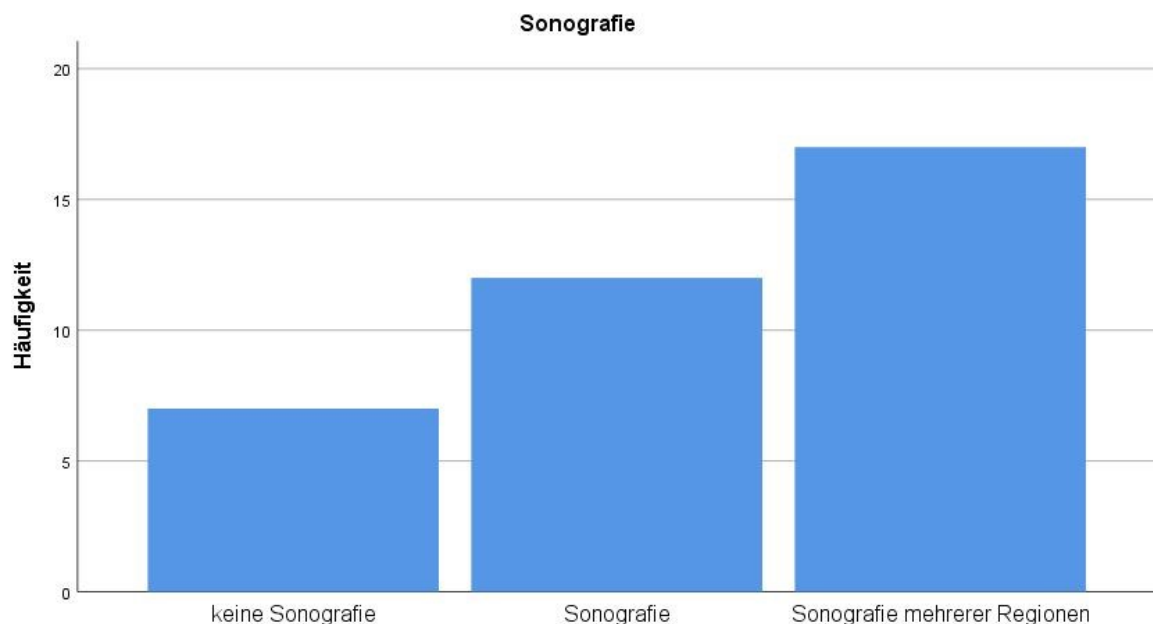


Abb. 9 Verteilung der Durchföhrtung von Sonografien

Bei 17 Patienten (47,2%) wurde im Rahmen des Primärstaging ein Röntgenbild angefertigt, in 16 Fällen (44,4%) wurde dabei der Thorax geröntgt, bei einem Patienten (2,8%; N=1) der Unterkiefer abgebildet. Bei fünf Patienten (13,9%) wurde erst nach dem Primärstaging der Thorax geröntgt. Nach dem Primärstaging wurde bei einem Patienten (2,8%) ergänzend die Brustwirbelsäule geröntgt. Durchschnittlich wurde ein erstes Röntgenbild nach 5 Tagen angefertigt (-78 - 42 Tage).

Im Falle der Röntgen-Aufnahmen, die erst über 10 Tage nach der Erstvorstellung angefertigt wurden, wurde schon eine längere Symptomgeschichte beschrieben,

daher wurden im Rahmen der ersten Abklärung stattdessen CT- oder PET-CTs durchgeführt oder bereits vor dem Röntgenbild operativ Gewebe zur Abklärung gewonnen.

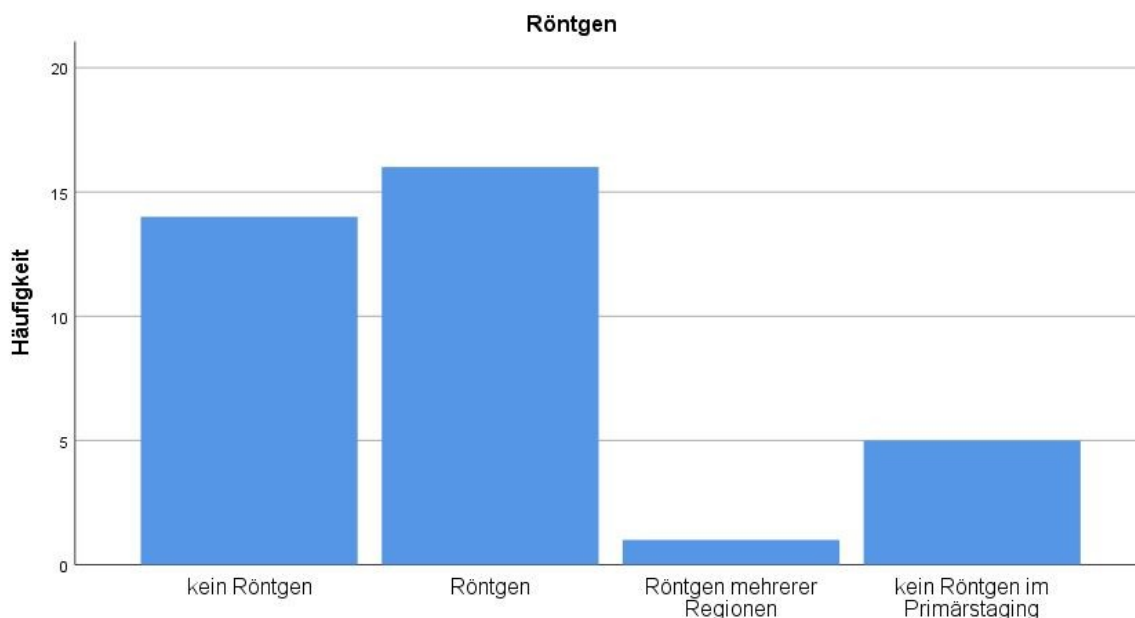


Abb. 10 Verteilung der Durchführung von Röntgen-Aufnahmen

Bei 69,4% (N=25) der Patienten wurde als Teil des Primärstaging eine CT angefertigt, bei 52,8% (N=19) von mehreren Körperregionen. In 19,4% (N=7) der Patienten wurde erst nach dem Primärstaging eine CT-Untersuchung durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden anstelle der CT-Untersuchung eine PET-CT, eine Panendoskopie, eine MRT, eine FNP und/oder eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt. Im Fall von 25 der Patienten (69,4%) wurde eine CT der Halsregion angefertigt, bei knapp der Hälfte (47,2%; N=17) der Patienten wurde zusätzlich eine CT des Thorax angefertigt. Eine CT des Abdomens wurde in 27,8% (N=10) angefertigt, eine CT des Beckens in 25% (N=9). Bei acht der Patienten (22,2%) wurde eine CT des Gesichtsschädels gemacht, bei vier Patienten (11,1%) eine CT der Nasennebenhöhlen und bei drei Patienten (8,3%) eine CT des Schädels. Eine erste CT wurde im Mittel 7 Tage nach der Erstvorstellung an der Abteilung für HNO angefertigt (-27 - 45 Tage).

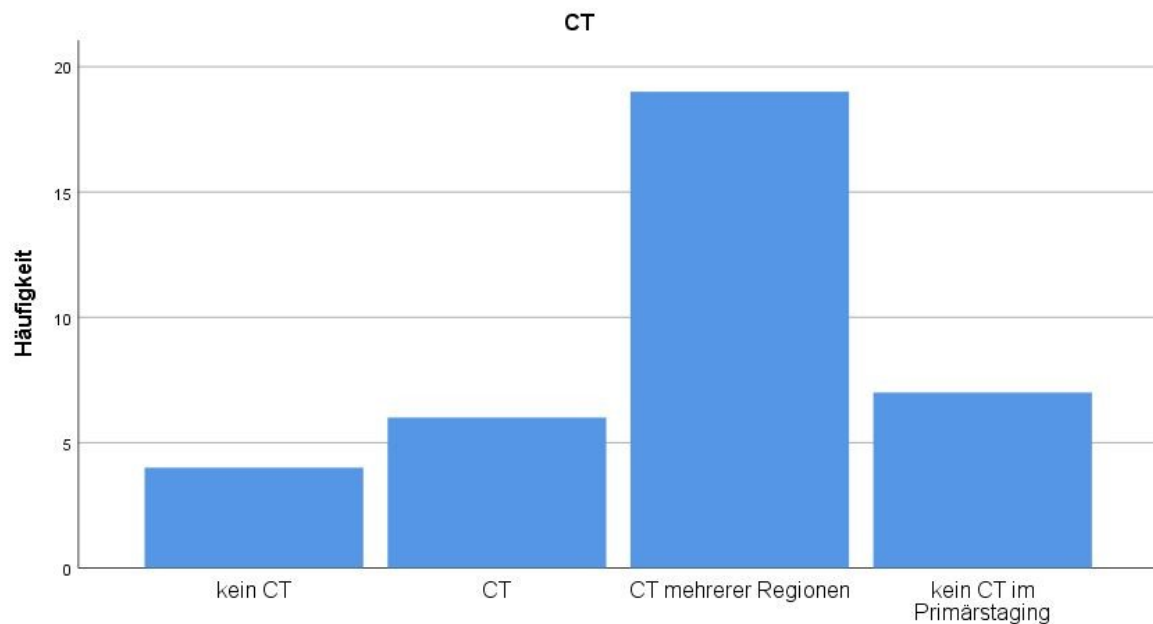


Abb. 11 Verteilung der Durchführung von Computertomographien (CT)

Bei 50% (N=18) der Patienten wurde im Rahmen des Primärstaging eine MRT durchgeführt, bei 8,3% (N=3) von mehreren Regionen. Eine MRT des Halses wurde bei etwa der Hälfte der Patienten (47,2%; N=17) durchgeführt. Bei jeweils 2,8% (N=1) der Patienten wurden eine MRT des Abdomens oder eine MRT des Gesichtsschädels gemacht. Bei zwei Patienten (5,6%) wurde eine MRT der Schädelbasis angefertigt. Erstmals wurde eine MRT durchschnittlich 2 Tage nach Erstvorstellung durchgeführt (-70 - 42 Tage). Der negative Wert ist durch die externe Durchführung einer MRT-Untersuchung in anderen Spitälern oder Radiologie-Instituten zu erklären. In drei Fällen (8,3%) wurde nach dem Primärstaging eine MRT-Aufnahme ergänzend angefertigt.

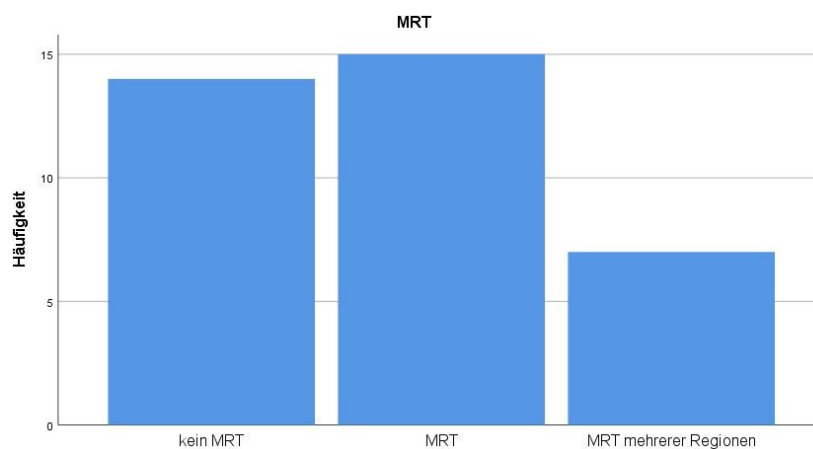


Abb. 12 Verteilung der Durchführung von Magnetresonanztomographien (MRT)

Im Falle von 69,4% (N=25) wurde im Rahmen der diagnostischen Abklärung des Primärstaging ein PET-CT durchgeführt. Dies geschah im Mittel 22 Tage nach Erstvorstellung (-15 - 103 Tage). Bei sieben Patienten (19,4%) wurde nach dem Primärstaging ein PET-CT angefertigt.

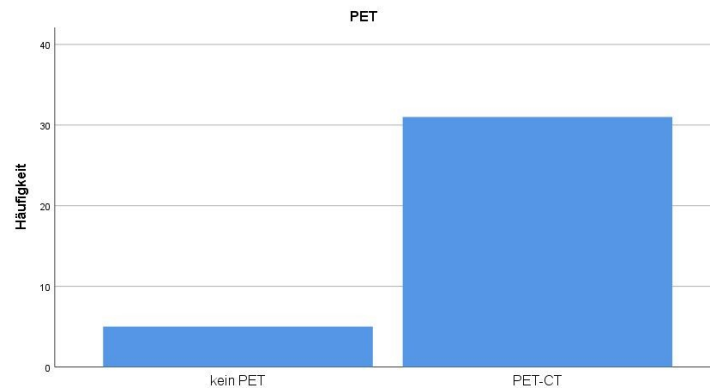


Abb. 13 Verteilung von Positronenemissionstomographien mit Computertomographien (PET-CT)

In 13,9% der Patienten (N=5) wurden Endoskopien im Rahmen des Primärstaging durchgeführt, vor allem Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD) (11,1%; N=4) sowie bei einem Patienten (2,8%) eine Kombination von ÖGD und Koloskopie. Eine endoskopische Untersuchung wurde erstmals im Mittel nach 16 Tagen durchgeführt (-36 - 66 Tage). Nach dem Primärstaging wurden auch Bronchoskopien (5,6%; N=2), Koloskopien (2,8%; N=1) oder eine Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) (5,6%; N=2) durchgeführt.

### 3.2.2 Invasive Methoden

Zur Gewinnung von Gewebematerial zur histologischen Analyse wurden verschiedene, in der Einleitung beschriebene, Verfahren verwendet. In der statistischen Auswertung wurden FNAC und CNB unter Feinnadelaspirationsbiopsie zusammengefasst. Bei 41,7% der Patienten (N=15) wurde Gewebe mittels einer Feinnadelaspirationsbiopsie entnommen. Diese wurde durchschnittlich 2 Tage vor Erstvorstellung an der Abteilung für HNO in Graz, also im externen Bereich wie in anderen Kliniken, durchgeführt (-32 - 11 Tage).

18 der Patienten (50%) wurde ein ganzer Lymphknoten exstirpiert und histologisch untersucht. Im Mittel wurde dies nach 16 Tagen (-26 - 56 Tage) durchgeführt.

Bei 16,7% (N=6) der Patienten wurde eine Lymphknotenkeilexzision durchgeführt, dies geschah durchschnittlich 14 Tage nach Erstvorstellung (1 - 28 Tage).

Bei 66,7% der Patienten (N=24) wurde im Rahmen der diagnostischen Abklärung des Primärstaging eine Panendoskopie mit Probenentnahmen durchgeführt. In vier Fällen (11,1%) wurde die Panendoskopie erst nach dem Primärstaging durchgeführt, bei diesen Fällen wurde im Rahmen des Primärstaging ein PET-CT sowie eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt und die Panendoskopie dann erst nach der ersten Tumorboardbesprechung angesetzt. Eine Panendoskopie wurde durchschnittlich nach  $21 \pm 18,3$  Tagen durchgeführt (Median: 15,2 Tage; 1 - 77 Tage).

Bei 8,3% (N=3) wurde im Primärstaging vor der Tumorboardvorstellung eine Tonsillektomie durchgeführt, in 13,9% der Patienten (N=5) erst danach. Insgesamt wurden bei 8 Patienten die Tonsillen im Rahmen der Tumorabklärung entfernt. Eine Tonsillektomie wurde im Mittel nach 26 Tagen (9 - 45 Tage) durchgeführt.

Die Lymphknotenmetastase wurde bei 13 der Patienten (36,1%) durch die Lymphknotenexstirpation verifiziert. Bei 13,9% (N=5) der Patienten wurde die Metastase mittels einer Lymphknotenkeilexzision histologisch diagnostiziert. Durch die Feinnadelpunktion konnte bei fünf der Patienten (13,9%) die Metastase entdeckt werden. Bei jeweils 5,6% der Patienten (N=2) wurde die Diagnose mittels Lymphknotenbiopsie, Lymphknotenexzision oder Stanzbiopsie gesichert. In zwei Fällen (5,6%) wurde die Metastase im Lymphknoten bei einer Exstirpation einer lateralen Halszyste entdeckt. Bei jeweils 2,8% (N=1) erfolgte die Diagnose der Lymphknotenmetastase durch eine Abszessspaltung, eine laterale Parotidektomie, eine Exstirpation der Glandula submandibularis, eine Lymphadenektomie oder durch eine Panendoskopie.

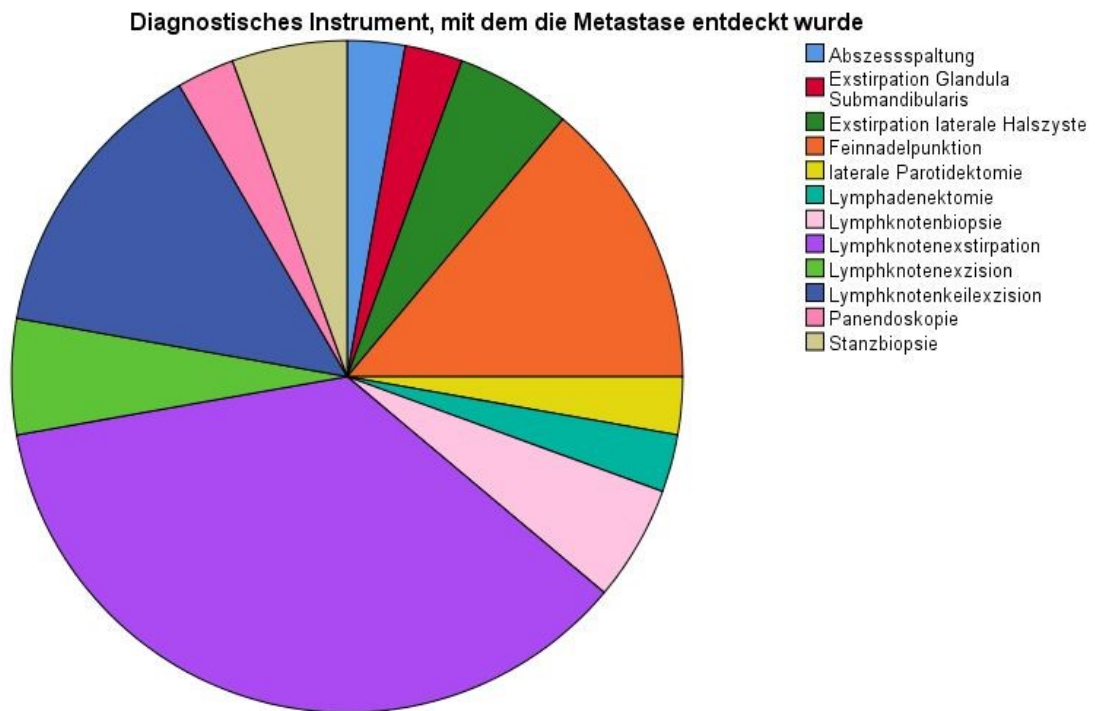


Abb. 14 Diagnostisches Instrument, mit dem die Metastase entdeckt wurde

### 3.2.3 Neck dissection

Eine Neck dissection wurde bei 44,4% der Patienten (N=16) durchgeführt. Davon wurden jeweils 16,7% der Patienten (N=6) ipsilateral rechts oder links operiert und 11,1% (N=4) beidseitig. Bei der histologischen Analyse der entnommenen Lymphknoten wurde bei zwei Dritteln der 36 Patienten (66,7%; N=24) kein metastatischer Befall entdeckt. Bei 12 Patienten (33,3%) konnte man metastatisch befallene Lymphknoten entnehmen. Im Mittel wurde bei den Patienten eine Neck dissection 47 Tage nach der Erstvorstellung durchgeführt (14 - 196 Tage).

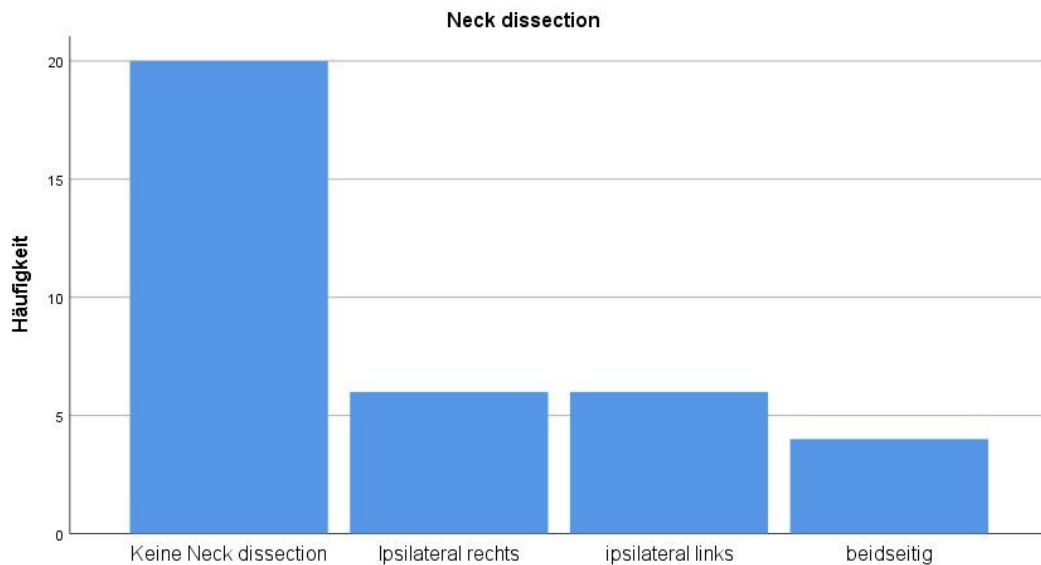


Abb. 15 Verteilung der Durchführung von Neck dissections

Die ausgeräumten Levels der Neck dissections verteilen sich folgendermaßen (in Bezug auf alle Patienten mit durchgeführter Neck dissection, N=16):

- Level I: bei 12,5% (N=2) der Patienten ausgeräumt, jeweils 6,3% (N=1) rechtsseitig und linksseitig
- Level IIa: bei 100% (N=16) der Patienten ausgeräumt, davon 31,3% (N=5) rechts, 43,8% (N=7) links und 25% (N=4) beidseitig
- Level IIb: bei 100% (N=16) der Patienten ausgeräumt, davon 37,5% (N=6) rechts, 43,8% (N=7) links und 18,8% (N=3) beidseitig
- Level III: bei 100% (N=16) der Patienten ausgeräumt, davon 31,3% (N=5) rechts, 50% (N=8) links und 18,8% (N=3) beidseitig
- Level IV: bei 87,5% (N=14) der Patienten ausgeräumt, jeweils 25% (N=4) rechts, 50% (N=8) links und 12,5% (N=2) beidseitig
- Level V: bei 16,7% (N=6) der Patienten ausgeräumt, alle davon linksseitig
- Level VI: bei keinem der Patienten (0%, N=0) ausgeräumt

### 3.3 Lymphknotenmetastase

Die Diagnose der zervikalen Lymphknotenmetastase wurde durchschnittlich 14 Tage nach der Erstvorstellung gestellt (-45 - 122 Tage). Histologisch ergab sich in 77,8% der Fälle (N=28) ein Plattenepithelkarzinom. 13,9% (N=5) waren undifferenzierte Karzinome. Die Histologie eines Patienten (2,8%) zeigte in der immunhistochemischen Aufarbeitung das Muster eines undifferenzierten

Nasopharynxkarzinoms, bei einem weiteren Patienten (2,8%) das Muster eines sinunasalen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ. Bei einem Patienten (2,8%) zeigte sich histologisch ein klarzelliges Karzinom.

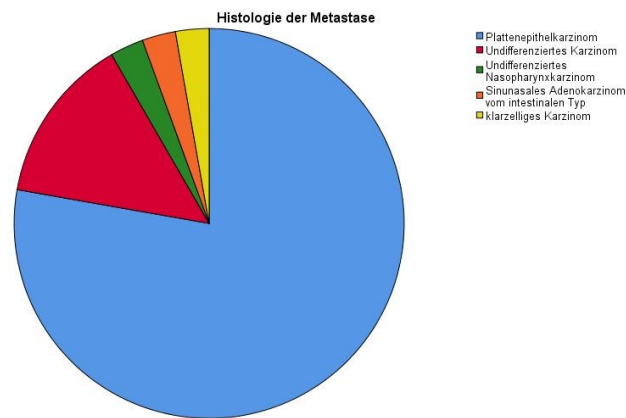


Abb. 16 Verteilung der Histologie der Metastasen

In Bezug auf das Grading der Lymphknotenmetastasen wurden 63,9% (N=23) als niedrig differenziert (G3) eingestuft. 13,9% der Metastasen (N=5) wurden als undifferenziert (G4) beurteilt. 8,3% (N=3) waren mäßig differenziert (G2) und 2,8% (N=1) hoch differenziert (G1). 11,1% der Metastasen (N=4) konnten nicht eingestuft werden.

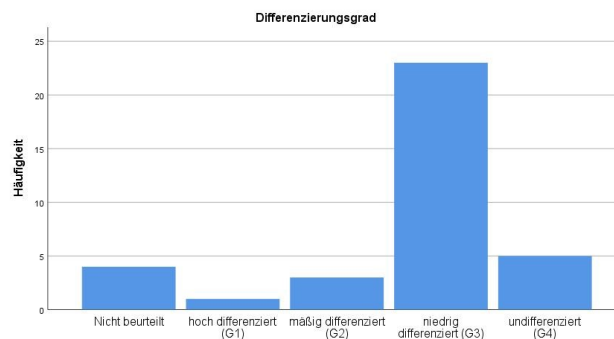


Abb. 17 Verteilung des Grading der Metastasen

In der histologischen Untersuchung wiesen 21 (86,3%) der Lymphknotenmetastasen keine Verhornungszeichen auf, ein Drittel (33,3%; N=12) wurde positiv auf Keratin getestet. Bei 8,3% (N=3) konnte der Verhornungsstatus nicht bestimmt werden.

Elf der metastatisch befallenen Lymphknoten (30,6%) waren p16-positiv, also mit HPV assoziiert. Ein Drittel (33,3%; N=12) waren p16-negativ und 36,1% (N=13) wurden nicht darauf getestet.

Die Metastase eines Patienten (2,8%; N=1) war EBV positiv, 19,4% (N=7) waren negativ und bei 77,8% (N=28) Gewebeproben wurde der EBV-Status nicht untersucht.

### 3.4 Primum

Der Primärtumor wurde bei 47,2% (N=17) der CUP-Patienten entdeckt. Dies erfolgte im Mittel 179 Tage nach der Erstvorstellung (7 - 1005 Tage) beziehungsweise 165 Tage nach der Metastasendiagnose (2 - 975 Tage).

Bei 13,9% (N=5) geschah die Primumdiagnose im Rahmen der Obduktion des Patienten. 11,1% (N=4) der Primärtumoren wurden bei der Panendoskopie entdeckt und 5,6% (N=2) bei einer Operation (partielle Pharynxresektion, totale Laryngektomie). Bei einem Patienten (2,8%) konnte die Primumdiagnose durch ein CT ermittelt werden, bei einem Patienten mittels einer CT-gezielten Punktion der Lunge und bei einem weiteren Patienten (2,8%) erfolgte sie durch eine FESS. Jeweils ein Patient (2,8%) konnte mittels einer ÖGD oder einer Pharynxbiopsie diagnostiziert werden. Bei einem Patienten (2,8%; N=1) konnte das Diagnostikum, mit dem das Primum entdeckt wurde, nicht erhoben werden, da dies extern erfolgte.

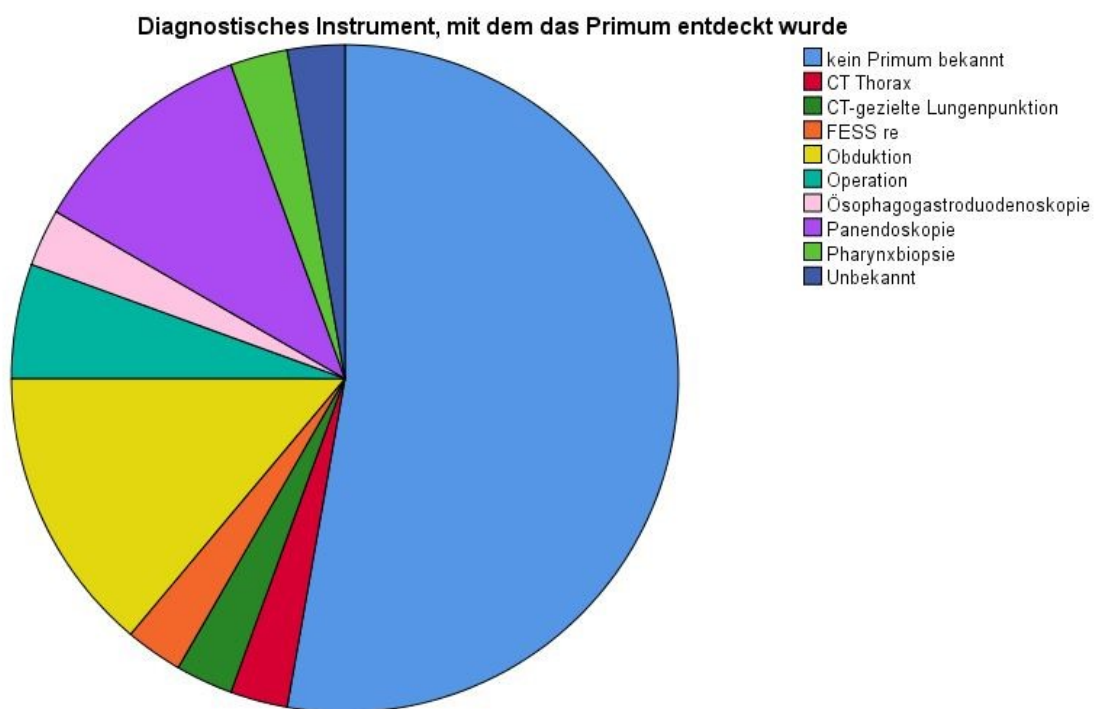


Abb. 18 Diagnostisches Instrument, mit dem das Primum entdeckt wurde

70,6% (N=12) der Primärtumoren kamen aus dem HNO-Bereich. Zwei Drittel davon (66,7%; N=8) waren Pharynxkarzinome, vier von diesen Pharynxkarzinomen hatten ihren Ursprung im Zungengrund (50%) und jeweils zwei im Naso- und Oropharynx (25%). Jeweils ein Primum stammte aus dem Larynx, der Parotis oder der Nase (5,9%; N=1). Die restlichen 29,4% (N=5) waren maligne Tumore aus Lunge (11,8%; N=2), Pancreas (5,9%; N=1), Ösophagus (11,8%; N=2) oder der Haut (5,9%; N=1).

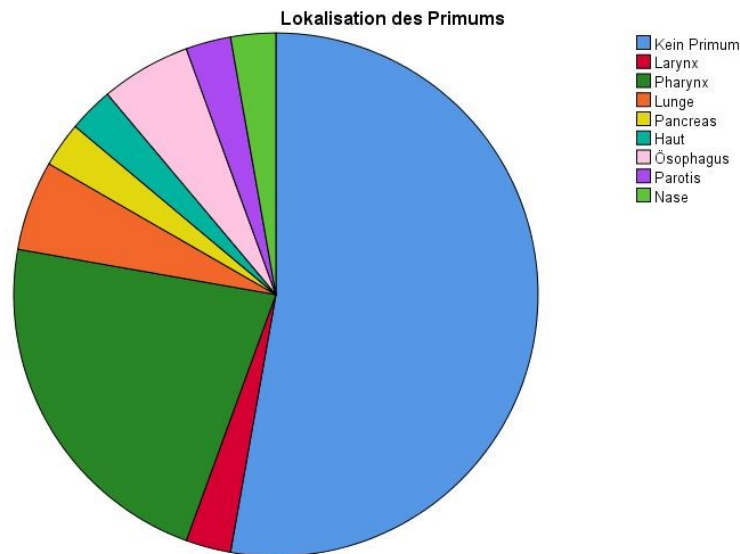


Abb. 19 Lokalisation des Primums

Zwei Drittel aller Primärtumore (64,7%; N=11) waren Plattenepithelkarzinome, 8,3% (N=3) waren undifferenzierte Karzinome, 5,65% (N=2) Adenokarzinome und 2,8% (N=1) waren ein sinunasales Adenokarzinom vom intestinalen Typ.

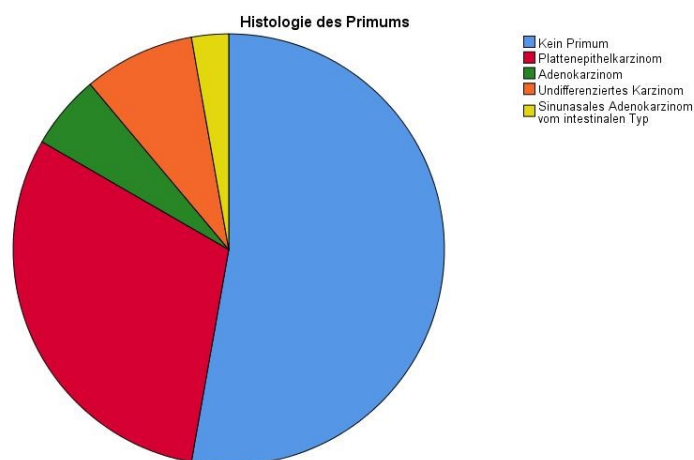


Abb. 20 Histologie des Primums

### 3.5 Therapie

Drei Viertel (75%; N=27) der Patienten wurde mit kurativem Therapieziel behandelt, 13,9% (N=5) erhielten Best Supportive Care und 11,1% (N=4) wurden palliativ therapiert.

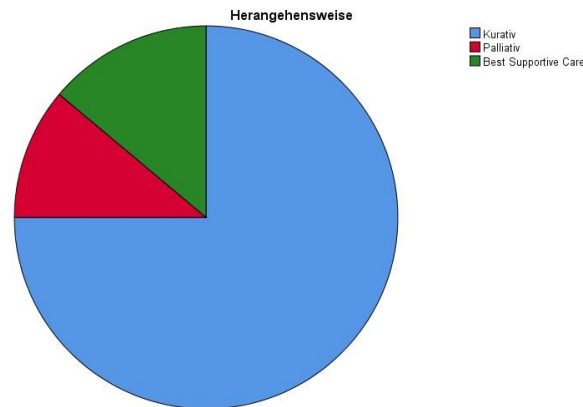


Abb. 21 Herangehensweise bei der Therapie

41,7% (N=15) der Patienten erhielten eine Chemotherapie, knapp drei Viertel davon (73,3%; N=11) eine Monotherapie mit Cisplatin. Die restlichen 26,7% (N=4) wurden nach dem Calais-Schema, also mit einer parallelen Gabe von Carboplatin und 5-Fluoruracil, behandelt.

Über drei Viertel der Patienten (77,8%; N=28) erhielten eine Strahlentherapie.

Bei 8,3% (N=3) wurde eine Immuntherapie mit Cetuximab durchgeführt.

Bei vier der Patienten (11,1%) wurde im Laufe des Follow-Up ein zervikales Lokalrezidiv entdeckt, bei acht Patienten (22,2%) neu aufgetretene Fernmetastasen (ossär, Lunge, Leber, inguinale Lymphknoten).

15 der Patienten (41,7%) befanden sich in Remission, ein Patient (2,8%) war zum Stichtag in Behandlung am LKH Graz, zwei Patienten (5,6%) wurden palliativ betreut und vier Patienten (11,1%) fielen unter Best Supportive Care. 38,9% der Patienten (N=14) sind verstorben. Alle Patienten in Remission oder palliativem Setting (50%; N=18) befinden sich in regelmäßiger Kontrolle im Rahmen der Tumornachsorge-Ambulanz an der Abteilung für allgemeine HNO am LKH Graz.

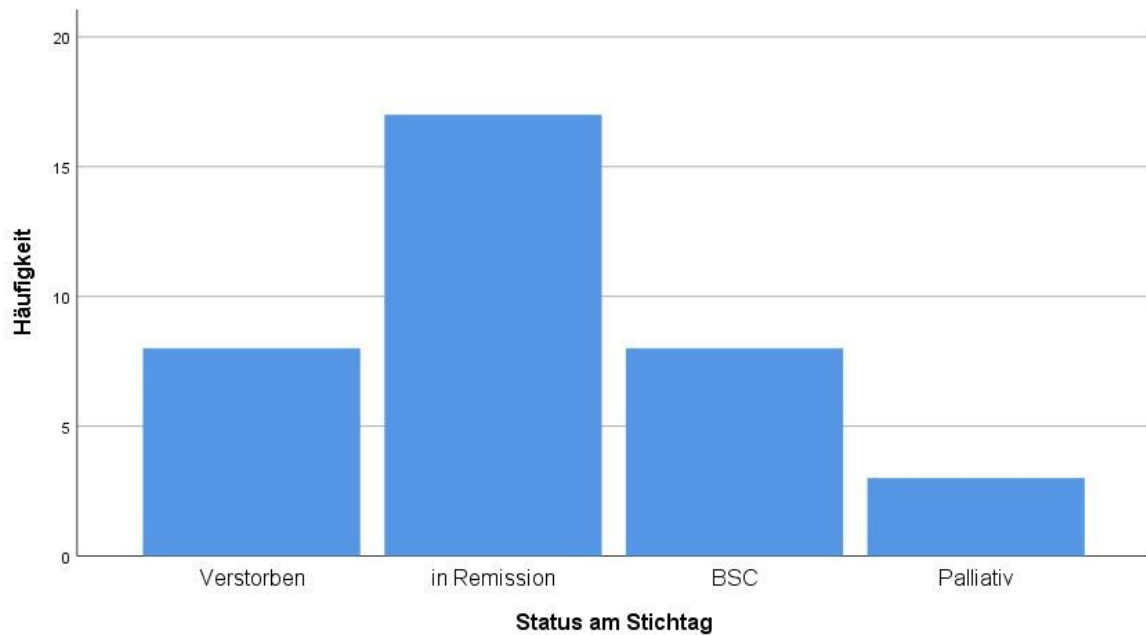


Abb. 22 Verteilung des Patientenstatus am Stichtag (01.05.2019)

### **3.6 Gesamt- und Rezidiv-freies-Überleben**

Von den 36 Patienten waren 14 (38,9%) bis zum Erhebungsstichtag (01.05.2019) verstorben. 61,1% der Patienten (N=22) waren am Leben.

Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 43,12 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 59,5%. Das durchschnittliche krankheitsfreie Überleben im Beobachtungszeitraum lag bei 38,25 Monaten, die 2-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate bei 55,3 Monate. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven am Hals betrug 56,96 Monate, die 2-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate lag bei 87% unter den Überlebenden. Das Risiko für eine Fernmetastase lag bei 21,4% nach 2 Jahren.

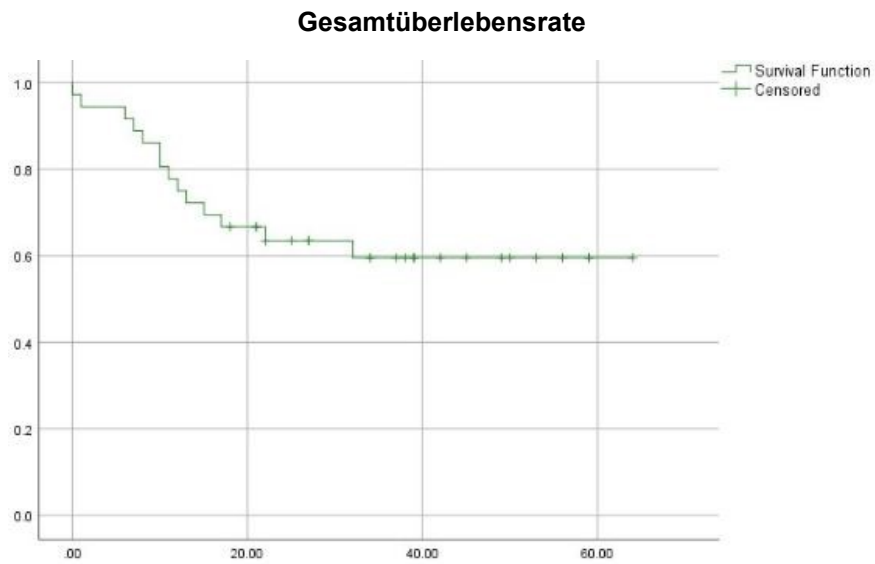


Abb. 23 Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)

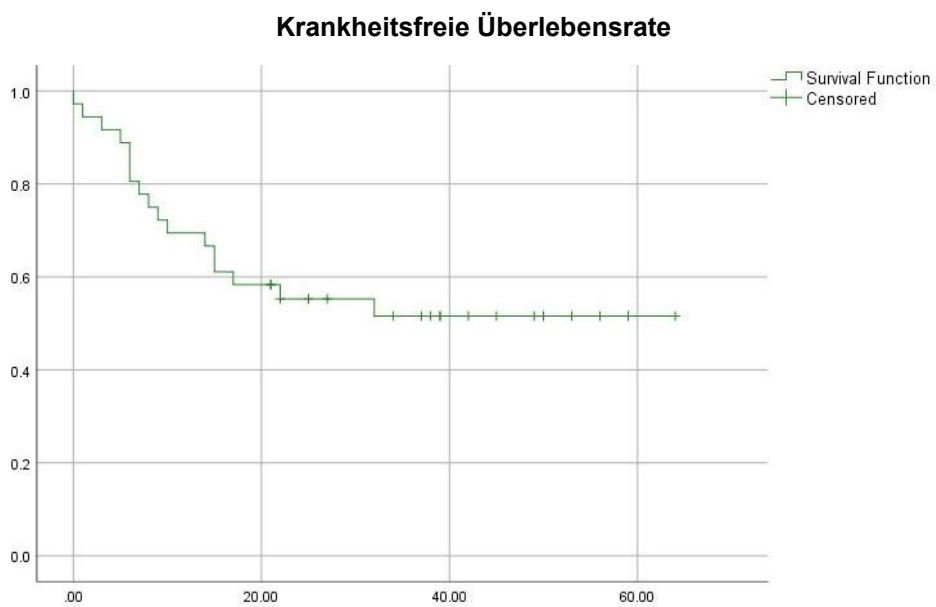


Abb. 24 Kaplan-Meier-Kurve der krankheitsfreien Überlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)

### Lokalrezidiv-freie Überlebensrate

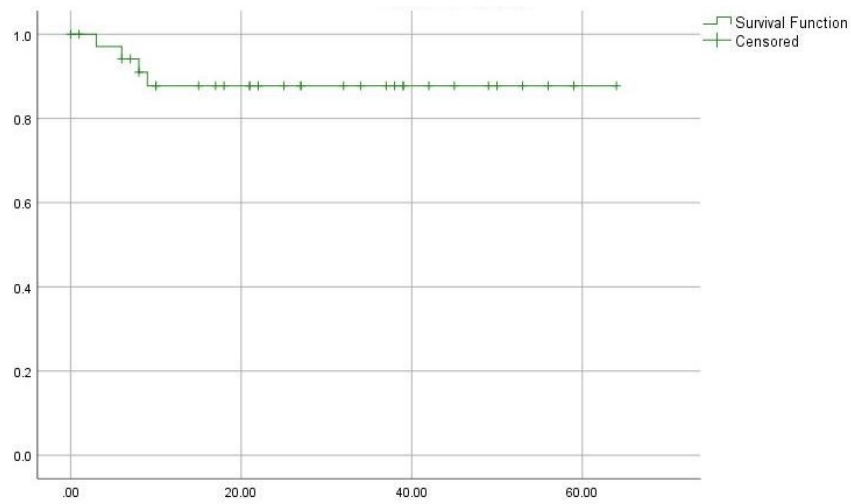


Abb. 25 Kaplan-Meier-Kurve der Lokalrezidiv-freien Überlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)

### Fernmetastasen-freie Überlebensrate

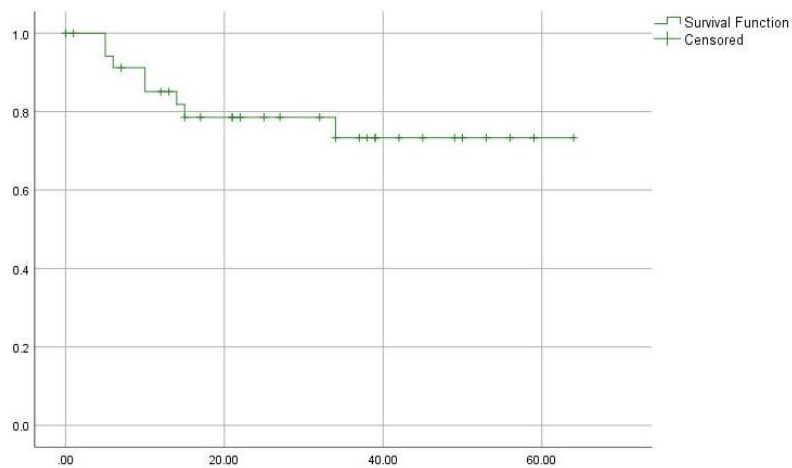


Abb. 26 Kaplan-Meier-Kurve der Fernmetastasen-freien Überlebensrate (Y-Achse) in Monaten (X-Achse)

## **4 Diskussion**

In Europa gibt es noch keine standardisierten Guidelines zur Diagnostik und Therapie bei CUP mit zervikalen Lymphknotenmetastasen. Je nach Zentrum und Klinik wird nach eigenen Standards und Protokollen vorgegangen. Diese Arbeit soll einen Überblick über das Vorgehen am LKH Graz geben sowie Vergleiche ermöglichen. Was sich in Studien (28–31) zeigt, ist, dass viele europäische Zentren in Bezug auf die Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mittlerweile seit Jahren mit interdisziplinären Tumorboards arbeiten, so auch die Universitätsklinik für HNO in Graz. Kimmeyer, Kurzweg et al, 2016 zeigten, dass im deutschsprachigen Raum bereits 98,4% der an der Studie teilnehmenden Zentren die Therapie bei Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich multidisziplinär planen und besprechen. Das Ziel und der Vorteil dieser interdisziplinären Zusammenarbeit ist es, patientenzentriert das optimale Vorgehen mit Einbeziehen aller Disziplinen und Fachrichtungen zu ermitteln und zu planen. Somit soll das Outcome für den Patienten verbessert und die Effektivität der Therapie gesteigert werden.

### **4.1 Patienten**

Wie schon frühere Studien (14) zeigen, sind auch in dieser Arbeit beim CUP mit zervikalen Lymphknotenmetastasen mehr Männer als Frauen betroffen. Mit 88,9% überwiegt der männliche Anteil der Patienten mit zervikalem CUP sehr deutlich. Beim Cancer of Unknown Primary im Allgemeinen ist die Verteilung zwischen den Geschlechtern allerdings ausgeglichen. Wodurch dieser Unterschied in der Verteilung entsteht, könnte in weiteren Studien erarbeitet werden.

Im Bezug auf das Alter der Patienten entspricht die Verteilung dieser Arbeit auch den Ergebnissen von Studien zum CUP im Generellen (14, 25). Ob dieser typische Erkrankungszeitpunkt in Zusammenhang mit einer Kumulation von Risikofaktoren steht, kann noch diskutiert werden.

### **4.2 Diagnostik**

Für die Detektion der Lymphknotenmetastase sind die Sonografie des Halses sowie eine Probenentnahme des Gewebes unverzichtbar. Diese Gewebegewinnung erfolgte an der Universitätsklinik Graz in den meisten Fällen

mittels einer Lymphknotenexstirpation. Die wichtigsten Untersuchungsmethoden in der diagnostischen Abklärung beim CUP, bei der Suche nach dem Primärtumor oder dem Staging sind CT-Aufnahmen (in 69,4% der Fälle angewandt), die Panendoskopie (in 66,7% der Fälle angewandt) und das PET-CT (in 69,4% der Fälle angewandt). Die Neck dissection kann sowohl als diagnostischer, als auch therapeutischer Schritt gewertet werden. Bei 13,3% der Patienten konnte der Primärtumor erst bei der Obduktion aufgedeckt werden.

Die Häufung einer lymphogenen Metastasierung mit höherer N-Klassifikation (N2 oder höher) deutet darauf hin, dass die Patienten lange asymptomatisch sind. Trotz einer Schwellung am Hals, was häufig (91,7%) das Erstsymptom und der Vorstellungsgrund bei zervikalem CUP ist, vergehen zum Teil Wochen bis Monate (mediane Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Erstvorstellung 14 Wochen), ehe Patienten in der Klinik vorstellig werden. Die Dauer der weiteren diagnostischen Abklärung hängt dann von der gewählten Untersuchungsmethode, den zeitlichen Ressourcen und der Compliance des Patienten ab. Ob vermehrte Patientenaufklärung über eine rasche Erstvorstellung und die Lenkung von Aufmerksamkeit auf die Thematik der Lymphknotenschwellung die Zeitspanne bis zur Diagnose der Metastase oder des Primums, das Outcome oder den N-Status positiv beeinflussen, könnte in Zukunft noch erforscht werden.

Wie einige Studien (11, 12) zeigen, nimmt das PET oder das PET-CT als diagnostisches Instrument an Bedeutung zu und kann die Detektionsrate bei CUP steigern. Auch in Graz wurde bei dem Großteil der Fälle (86,1%) ein PET-CT durchgeführt. An der Universitätsklinik für HNO wurde im Zeitraum von 2014 bis 2017 bei allen Patienten (100%) die Kombination von PET und CT durchgeführt, bei keinem wurde nur ein PET ohne die genaue Bildgebung des CT angewendet. Für die Tumoren von sehr kleiner Größe, die auch mit einem PET nicht entdeckt werden können, besteht noch Bedarf an neuen diagnostischen Methoden.

### **4.3 Therapie**

Trotz der hohen Rate an nicht detektierten Primärtumoren wurden drei Viertel der Patienten mit einem kurativen Ansatz behandelt. Die Therapie wurde in einem

interdisziplinären Tumorboard geplant und erfolgte meist als Strahlentherapie oder Chemotherapie. Da die meisten Tumore histologisch Plattenepithelkarzinome waren, wurden meist platinhaltige Zytostatika verwendet. Inwiefern die Therapie mit Biologicals und immunmodulierenden Substanzen in Zukunft einen Aufwärtstrend erfahren wird oder die Therapieschemata verändern wird, kann Thema folgender Studien werden.

#### **4.4 Limitationen**

Durch die geringe Patientenzahl ist die Aussagekraft dieser Arbeit eingeschränkt. Die Erstvorstellung mit Lymphknotenschwellung erfolgte bei einigen Patienten im externen Bereich und nicht im LKH Graz. Der Zugriff auf diese externen Daten war oft nicht möglich und ist eine weitere Limitation.

In Bezug auf die Zeitspanne der Primumdiagnose sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten, da bei einigen Patienten die Suche nach einem Primum nach einer ersten Durchuntersuchung und dem Therapiestart eingestellt wurde. Auch schlechter Allgemeinzustand oder Best Supportive Care führten zu einer Einstellung der Suche nach dem Primärtumor. In Graz wird jeder Patient nach 3 Monaten ohne detektiertem Primum in die Tumornachsorge inkludiert und mittels klinischer Untersuchung und Bildgebung regelmäßig nachkontrolliert. Sollte nach dem Primärstaging das Primum unbekannt geblieben sein, wird eine empirische Therapie gestartet. Oft gehen die Patienten in Remission über, obwohl das Primum nicht entdeckt wurde.

Weiters ist ohne eine einheitliche zeitliche Definition für CUP, also ab wann man CUP diagnostiziert oder noch im Rahmen einer Abklärung durchuntersucht, die Zeitspanne bis zur Primumdiagnose verfälscht. Bei manchen Patienten wurde die Diagnose CUP gestellt und einen Tag später der Primärtumor entdeckt.

Inwiefern Nikotin als Risikofaktor bei CUP mit zervikalen Lymphknotenmetastasen zu nennen ist, wie es bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich der Fall ist, konnte nicht erhoben werden, da retrospektiv keine einheitlichen Daten zum

Rauchverhalten der Patienten ermittelt werden konnten. Dies könnte in weiteren Arbeiten erforscht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Thurnher D, Grasl MC, Erovic BM, Lercher P. HNO-Heilkunde: Ein symptomorientiertes Lehrbuch. Vienna: Springer-Verlag Vienna; 2011. Verfügbar unter:  
<http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10490433>.
2. Tumorboards [Stand: 23.01.2018]. Verfügbar unter: <http://www.ccc-graz.at/PatientInnenbetreuung/MedizinerInnen/Tumorboards/Seiten/default.aspx>.
3. Platzer W. Taschenatlas Anatomie, Band 1: Bewegungsapparat. 11. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-33693>.
4. Sobotta J, Waschke J, Paulsen F. Sobotta, Atlas der Anatomie: Band 3 : Kopf, Hals und Neuroanatomie. 24. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2017.
5. Lenarz T, Boenninghaus H-G. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-21131-7>.
6. Waldeyer A, Fanghänel J, Hrsg. Waldeyer Anatomie des Menschen: [Lehrbuch und Atlas in einem Band]. 18. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2009.
7. Teymoortash A, Werner JA. Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. Laryngorhinootologie 2012; 91 Suppl 1:S102-22. doi: 10.1055/s-0031-1297243.
8. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, Repanos C, Lancaster J, Roques T et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016; 130(S2):S161-S169. doi: 10.1017/S002221511600058X.
9. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(5):1691–9. doi: 10.2214/ajr.184.5.01841691.

10. Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2017.
11. Riaz S, Nawaz MK, Faruqi ZS, Saeed Kazmi SA, Loya A, Bashir H. Primeri Bilinmeyen Karsinomun Değerlendirilmesinde 18 F-Florodeoksiglüköz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografinin Tanısal Doğruluğu. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2016; 25(1):11–8. doi: 10.4274/mirt.05706.
12. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, Almeida JR de. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: A systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45(1):28. doi: 10.1186/s40463-016-0142-6.
13. Arnold W, Ganzer U. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: 48 Tabellen. 5., komplett überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. (Checklisten der aktuellen Medizin). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-21508>.
14. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *The Lancet* 2012; 379(9824):1428–35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1.
15. Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276(10):2903–11. doi: 10.1007/s00405-019-05552-z.
16. Jiang ST, Smith RV. Is core needle biopsy safe and effective for the assessment of head and neck lesions? *Laryngoscope* 2018; 128(12):2669–70. doi: 10.1002/lary.27149.
17. Howlett DC, Skelton E, Moody AB. Establishing an accurate diagnosis of a parotid lump: Evaluation of the current biopsy methods - fine needle aspiration cytology, ultrasound-guided core biopsy, and intraoperative frozen section. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53(7):580–3. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.03.015.

18. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology* 2016; 91(1):13–23. doi: 10.1159/000446117.
19. Mifsud M, Eskander A, Irish J, Gullane P, Gilbert R, Brown D et al. Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993-2010. *Head Neck* 2017; 39(9):1770–8. doi: 10.1002/hed.24829.
20. Chernock RD, Lewis JS. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: Squamous cell carcinoma and beyond. *Head Neck Pathol* 2015; 9(1):6–15. doi: 10.1007/s12105-015-0616-2.
21. Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: Prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(2):170–7. doi: 10.1001/archoto.2007.30.
22. Uecker FC, Giercke K. Last minute HNO. 1. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2014. (Last minute).
23. TNM | UICC [Stand: 14.01.2019]. Verfügbar unter: <https://www.uicc.org/resources/tnm>.
24. Publications and Resources | UICC; 2020 [Stand: 20.01.2020]. Verfügbar unter: <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>.
25. Neue Leitlinie CUP Syndrom — Onkopedia Deutsch [Stand: 26.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/news/neue-leitlinie-cup-syndrom>.
26. Grajales-Álvarez R, Martin-Aguilar A, Silva JA, La Garza-Salazar JG de, Ruiz-García E, López-Camarillo C et al. ECOG is as independent predictor of the response to chemotherapy, overall survival and progression-free survival in carcinoma of unknown primary site. *Mol Clin Oncol* 2017; 6(5):643–50. doi: 10.3892/mco.2017.1209.
27. Vikeså J, Møller AKH, Kaczkowski B, Borup R, Winther O, Henao R et al. Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. *BMC Cancer* 2015; 15:151. doi: 10.1186/s12885-015-1128-x.

28. Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and neck cancer: An evolving treatment paradigm. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl):1911–32. doi: 10.1002/cncr.23654.
29. Farnebo L, Laurell G, Mäkitie A. A Nordic survey on the management of head and neck CUP. *Acta Otolaryngol* 2016; 136(11):1159–63. doi: 10.1080/00016489.2016.1193894.
30. Kimmeyer J, Kurzweg T, Hoffmann TK, Knecht R, Veit JA, Möckelmann N et al. Onkologische Behandlungslandschaft für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich: Behandlungsstruktur in deutschsprachigen Ländern. *HNO* 2016; 64(7):494–500. doi: 10.1007/s00106-016-0188-9.
31. Sidhom MA, Poulsen MG. Multidisciplinary care in oncology: Medicolegal implications of group decisions. *The Lancet Oncology* 2006; 7(11):951–4. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70942-1.
32. ECOG Performance Status - ECOG-ACRIN [Stand: 14.01.2019]. Verfügbar unter: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
33. Grün J von der, Rödel F, Brandts C, Fokas E, Guckenberger M, Rödel C et al. Targeted Therapies and Immune-Checkpoint Inhibition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Where Do We Stand Today and Where to Go? *Cancers (Basel)* 2019; 11(4). doi: 10.3390/cancers11040472.