

CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Autor: Prof. Dr. med. Stephan Lang, Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg – Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: Stephan.Lang@uk-essen.de

1. Definition

Als „Cancer of Unknown Primary“ (CUP) wird das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich bei klinisch unbekanntem Primärtumor definiert.

2. Allgemeines, Epidemiologie, Risikofaktoren

Die Inzidenz des CUP beträgt 2 – 8 % aller Malignome, 3 – 5 % aller soliden Malignome und im Durchschnitt 3 % (1,5 – 9 %) aller Kopf-Hals-Malignome.

Histologisch liegen in 53 – 77 % aller Fälle Plattenepithelkarzinome vor. Die Zeit zwischen Auftreten der Lymphknotenschwellung und Diagnosesicherung des CUP beträgt durchschnittlich 2 – 5 Monate. Als Risikofaktoren gelten Tabakrauch, Alkohol und humane Papillomviren (HPV), wobei mit 90 % HPV16 überwiegt. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei 55 – 65 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind. Die Rate an Fernmetastasen beträgt 14 %.

3. Symptome

Die zervikale Schwellung ist mit 94 % das Leitsymptom, mit 9 % werden Schmerzen und mit 7 % Gewichtsverlust angegeben. Am häufigsten ist die Metastase in Level II lokalisiert, gefolgt von Level I und III sowie Level IV und V. Während Level I bis III hinweisend für ein Primarius in der Kopf-Hals-Region sind, muss bei Befall von Level IV und V insbesondere an eine Lokalisation im Bereich der Schilddrüse bzw. unterhalb der Clavicula (Lunge, Mamma, Magen-Darm-Trakt, Niere, Ovar) gedacht werden.

4. Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnostik beginnt zunächst mit der Anamnese, wobei Tabakrauch und Alkohol auf eine Lokalisation außerhalb des Nasopharynx hinweisen können, ein Wachstum „über Nacht“ ist oftmals mit einem Lymphom assoziiert. Es folgt die komplette spiegelbendliche Untersuchung einschließlich einer flexiblen Nasopharyngoskopie.

5. Bildgebende Diagnostik

Standard der bildgebenden CUP-Diagnostik ist die Computertomographie mit Kontrastmittel von der Schädelbasis bis zur Clavicula. Das Verfahren ist schnell, günstig und kann bei zystischer Lymphknotenkonfiguration auf einen HPV-Befall hinweisen.

Die Kernspintomographie dient als Ergänzung oder CT-Ersatz. Durchgeführt mit Gadolinium erlaubt sie eine bessere Weichteildarstellung, insbesondere im Bereich des Naso- und Oropharynx.

Mit diesen beiden Verfahren, i.e. CT und MRT, gelingt die Detektion des Primarius im Allgemeinen mit einer Rate von 9 – 23 %.

Zum Ausschluss einer pulmonalen Metastasierung wird ein Thorax-CT empfohlen, ergänzt durch ein Abdomen-Ultraschall zur Identifikation eines möglichen abdominalen Befalls. Ein CT-Abdomen hat keinen Eingang in die Standarddiagnostik des CUP gefunden.

Sollte die Bildgebung mittels CT und MRT negativ sein, so ist die Durchführung eines FDGPET-CT indiziert. Die Kombination einer Positronen-Emissionstomographie mit der Computertomographie erhöht die Tumorerkennungsrate und gilt deshalb dem alleinigen PET als überlegen, wobei Detektionsraten zwischen 28 und 37 % beschrieben wurden. Zu beachten ist eine relativ hohe Rate an falsch positiven Resultaten, die bis zu 50 % betragen kann.

Ein neues Verfahren ist das PET-MRT, wobei hier noch keine validen Studien zur

suffizienten Evaluation dieses Verfahrens vorliegen.

6. Operative Diagnostik

Panendoskopie:

Die Panendoskopie schließt sich an klinische Untersuchung sowie Bildgebung an und dient der Detektion des Primärtumors, welcher sowohl bei HPV-negativen als auch HPV-positiven Patienten am häufigsten im Bereich der Tonsillen und des Zungengrundes lokalisiert ist. Die Panendoskopie umfasst die Inspektion von Vestibulum und Cavum oris, Naso-, Oro- und Hypopharynx sowie Larynx. Die Ösophagoskopie gehört ebenfalls zur Standarddiagnostik. Eine Bronchoskopie wird nur empfohlen, wenn die Bildgebung einen möglichen Hinweis auf einen Befall dieser Region gibt. Bei präoperativ negativer Bildgebung gelingt durch die panendoskopische Untersuchung die Identifikation des Primärtumors in 29,2 % der Fälle.

7. Tonsillektomie:

Die Tonsillektomie ist der alleinigen Biopsie aus der Tonsille hinsichtlich des Primärtumornachweises überlegen und sichert in 18 bis 44,6 % den ipsilateralen Befall.

Da in 10 bis 23 % aller Fälle auch ein Malignom in der kontralateralen Tonsille beschrieben wurde, ist stets eine beidseitige Tonsillektomie indiziert. Für zufallsverteilte Blindbiopsien aus Nase und Hypopharynx gibt es keine Evidenz.

8. Transorale Laser-Mikrochirurgie (TLM)

Der Einsatz der transoralen Lasermikrochirurgie erlaubt durch die bessere Visualisierung mittels Mikroskop sowie durch die laserchirurgische Resektion der Zungengrund-Tonsille beidseits eine signifikant verbesserte Tumorerkennung. So berichteten Graboyes et al über 65 CUP-Patienten, deren Tumoren alle HPV p16-positiv waren und bei denen die flexible Endoskopie und Bildgebung keinen Nachweis eines Primarius erbrachte. Durch die transorale Lasermikrochirurgie mit hochauflösender Visualisierung des Oropharynx sowie unter Einschluss einer Resektion der Zungengrund-Tonsille beidseits gelang die Identifikation des Primärtumors in 58 von 65 Patienten (= 89 %). Die Mehrheit der Patienten wurde nach Entfernung des Primarius und Neck Dissection postoperativ bestrahlt, was in einem Gesamtüberleben von 97 % (Tumor wurde entdeckt) bzw. 100 % (Tumor wurde nicht entdeckt) resultierte. Bemerkenswert ist, dass alle Karzinome im Oropharynx lokalisiert waren.

9. Transoral Robotic Surgery (TORS)

Patel et al belegten, dass auch die transorale robotische Chirurgie – in Analogie zur TLM – die Tumorerkennung signifikant zu steigern vermag, bedingt durch die bessere Visualisierung und Möglichkeit der Resektion der Zungengrundtonsille beidseits. Damit gelang eine Tumordetektion in insgesamt 72,3 % aller Fälle.

10. Neck Dissection

Es besteht Konsens, dass die selektive Neck Dissection der Therapiestandard zur Halssanierung bei CUP-Patienten ist. Legt man die N-Klassifikation zugrunde, werden am häufigsten die Stadien N2a, N2b und N2c diagnostiziert. Der Lymphknotendurchmesser liegt im Durchschnitt bei 3,5 – 5 cm. Die Neck Dissection dient nicht nur einer Sanierung des Halses, sondern ist essentiell für das Staging, da sie die Histologie sichert, den Nachweis eines HPV-Befalls erlaubt sowie Hinweise auf ein mögliches extrakapsuläres Wachstum gibt. Die alleinige Exzision eines betroffenen Lymphknotens ist quoad vitam nicht ausreichend.

Eine bilaterale Neck Dissection sollte bei einem beidseitigen Lymphknotenbefall bzw. Tumoren im Bereich des Nasopharynx, des Zungengrundes bzw. Mittellinien-nahen Malignomen durchgeführt werden.

11. Postoperative Bestrahlung

Generell stehen drei Verfahren zur Verfügung:

- 1) Operative Sanierung
- 2) Bestrahlung
- 3) Operative Sanierung und postoperative Bestrahlung

Überblickt man die Literatur, so kristallisiert sich eine Empfehlung für die Chirurgie, i.e. Neck dissection und Resektion des Primarius, heraus. Unter bestimmten Voraussetzungen sollte postoperativ bei folgenden Befunden bestrahlt werden:

- pN1 mit extrakapsulärem Wachstum
(pN1 ohne extrakapsuläres Wachstum: Keine unbedingte Empfehlung zur Bestrahlung)
- pN2-pN3
- R1-Resektion

Bestrahlt wird die betroffene Halsseite.

Empfehlungen zur Bestrahlung der Gegenseite bestehen bei Mittellinien-nahen Malignomen, beim Nasopharynxkarzinom, bei bilateralem Lymphknotenbefall und bei pN3-Befunden.

12. Narrow Band Imaging (NBI)

Sakay et al berichteten über eine Identifikation des Primär-Tumors nach NBI von 71% versus 40 % ohne NBI.

13. Zusammenfassung

Auch wenn beim CUP keine international gültigen, in prospektiven Studien klar definierten Kriterien für Diagnostik und Therapie vorliegen, können gleichwohl folgende Handlungsempfehlungen gegeben werden:

Die Diagnostik umfasst:

- ausführliche Anamnese einschließlich flexibler Nasopharyngoskopie,
- CT mit KM als Standardbildgebung, ergänzt/ersetzt durch die Kernspintomographie mit KM,
- bei ausbleibendem Nachweis eines Primarius eine FDG-PET-CT.

Die Therapie umfasst:

- Panendoskopie, wenn möglich unter Zuhilfenahme eines Mikroskops, ggf. ergänzt durch neue optische Verfahren, wie das Narrow Band Imaging,
- Tonsillektomie beidseits
- Resektion der Zungengrundtonsille beidseits.

Eine postoperative Bestrahlung wird empfohlen bei:

- histologisch gesichertem Lymphknotenbefall ab Stadium pN2 – p N2,
- extrakapsulärem Metastasenwachstum.

Literatur:

1. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. Strojanc P, Ferlito A, Langendijk J et al, *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):286-293
2. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. Müller von der Grün J, Tahtali A, Ghanaati S et al, *Radiat Oncol*. 2017 May 10;12(1):82, 1-12
3. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: a comprehensive review of the literature. Fotopoulos G, Pavlidis N *Oral Oncol*. 2015 Feb;51(2):119-123
4. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM, *Head Neck Pathol*. 2008 Sep;2(3):163-168
5. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Strojanc P, Ferlito A, Medina J et al, *Head Neck*. 2013 Jan;35(1):123-132
6. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. Yasui T, Morii E, Yamamoto Y et al, *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4): 1 -7
7. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: preliminary report. Ryu IS, Choi S-H, Kim D et al, *Head Neck*. 2013 Jan;35(1):10-14
8. Selective neck dissection as a therapeutic option in management of squamous cell carcinoma of unknown primary. Dragan AD, Nixon I, Guerrero-Urbano M et al, *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May;271(5):1249-56
9. Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primaries of the head and neck. Karni RJ, Rich JT, Sinha P et al, *Laryngoscope*. 2011 Jun;121(6):1194-1201
10. Unknown primary: diagnostic issues in the biological endoscopy and positron emission tomography scan era. Koivunen P, Bäck L, Laranne J et al, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr;23(2):121-126
11. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy. Nagel TH, Hinni ML, Hayden RE et al, *Head Neck*. 2014 Jul;36(7):942-946
12. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad W et al, *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1603-1611
13. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. Patel SA, Magnusson JS, Holsinger C et al, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Nov;139(11):1203-1211
14. Human Papillomavirus as a Diagnostic and Prognostic Tool in Cancer of Unknown Primary in the Head and Neck Region. Sivars L, Tani E, Näsman A et al, *Anticancer Res*. 2016 Feb;36(2):487-493
15. Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience. Winter SC, Ofo E, Meikle D et al, *Clin Otolaryngol*. 2017 Mar 4. doi: 10.1111/coa.12860

**51. Fortbildungsveranstaltung
für HNO-Ärztinnen und -Ärzte 2017**
„Onkologie in der HNO“

**V15 CUP – Medizinischer Stand mit
Fallbeispielen, Interdisziplinarität**

Stephan Lang

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie
Universitätsklinikum Essen



Deutscher Gesellschaftsverband
für Hals- • Nasen- • Ohrenheilkunde

Allgemeines

- 2 – 8% aller Malignome
- 3 – 5 % aller soliden Malignome
- 3% (1,5 - 9%) aller Kopf-Hals-Malignome
- Histologie: Plattenepithelkarzinom 53 – 77% (am häufigsten)
- Zeit zwischen Auftreten der Lymphknotenschwellung und Diagnosesicherung des CUP: 2 - 5 Monate
- Männer häufiger betroffen
- Altersgipfel: 55 – 65 Jahre
- Risikofaktoren: Tabakrauch, Alkohol, HPV => 90% HPV 16
- M1 - Fernmetastasen: 14%
- 50% Tumordetektion durch präop. Bildgebung + Panendoskopie + TE bds
- Die Identifikation des Primärtumors – und Einleitung einer entsprechenden Therapie - verbessert die Überlebensraten von 16 – 50 % auf 58- 100 % .



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Bildgebende Diagnostik

- CT: schnell, günstig, mit Kontrastmittel, von der Schädelbasis zur Klavikula, Standard zur bildgebenden CUP-Diagnostik, zystischer Lymphknoten-Nachweis bei HPV-positiven Lymphknoten
- MRT: CT-Ergänzung oder Ersatz, mit Gadolinium, bessere Weichteildarstellung insbes. für Naso- und Oropharynx-Abklärung
⇒ Detektion des Primarius mit CT/MRT: 9-23%
- Thorax-CT zum Ausschluss pulmonaler Filiae
- Ultraschall oder CT-Abdomen zum Ausschluss abdomineller Filiae
- FDG-PET-CT, wenn o.g. Bildgebung negativ



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Operative Diagnostik - Panendoskopie

- Inspektion von:
 - ✓ Vestibulum und Cavum oris
 - ✓ Nasopharynx
 - ✓ Oropharynx
 - ✓ Hypopharynx
 - ✓ Larynx
- Ösophagoskopie
- Bronchoskopie (wenn Hinweis auf Auffälligkeit durch Bildgebung)
- Primärtumor-Identifikation: 29,2%, wenn präop. Bildgebung negativ



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Operative Diagnostik: Tonsillektomie

- Tonsillektomie:
 - Ipsilateral: Tumordetektion 18 – 44,6 %
 - Kontralateraler Primarius: 10% - 23 %
 - => beidseitige Tonsillektomie indiziert
- In Verbindung mit mikroskopisch-kontrollierter, laserchirurgischer Resektion der Zungengrundtonsille bds
 - => Tumordetektion in ca. 90% aller Fälle
- Keine Evidenz für zufallsverteilte Blindbiopsien aus Naso- und Hypopharynx



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Hals / Neck dissection

- N2a, N2b und N2c-Stadien am häufigsten
- Level II bevorzugt befallen
- Durchschnittlicher Lymphknotendurchmesser: 3,5 – 5 cm
- Bilateraler Lymphknotenbefall häufig bei Malignomen von Nasopharynx, Zungengrund, Hypopharynx sowie bei Mittellinien-nahen Befunden
- Neck dissection ist essentiell für Therapie und Staging:
 - Histologie (Karzinom, Lymphom, Melanom, etc.)
 - HPV?
 - EBV?
 - N-Stadium => „early stage“ , „advanced stage“
 - Extrakapsuläres Wachstum?



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität

Postoperative Bestrahlung

- pN1 ohne ECE: ND
- pN1 mit ECE: ND + Bestrahlung
- pN2 – pN3: ND + Bestrahlung
- R1-Resektion

*ND – Neck dissection
ECE – extrakapsuläres Wachstum*



CUP – Medizinischer Stand mit Fallbeispielen, Interdisziplinarität