Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Jens Peter Klußmann

Auswertung klinischer und therapeutischer Charakteristika von Patienten mit CUP-Syndrom im Kopf-Hals-Bereich und ihre Korrelation bezüglich des Gesamtüberlebens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Viola Lebro
aus Hagen

promoviert am 12. Oktober 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. Th. Zander

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Meyer

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts bin ich durch meinen Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Moritz Meyer unterstützt worden.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfung vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Befunde wurden ohne meine Mitarbeit in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente sind von mir mit Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. med. Meyer durchgeführt worden.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.10.2021 Unterschrift:

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Jens Peter Klußmann und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Karl-Bernd Hüttenbrink danke ich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas.

Herrn Privatdozent Dr. med. Moritz Meyer danke ich für die gute und zuvorkommende Betreuung in allen Phasen der Erstellung dieser Dissertation.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Uta Drebber danke ich für die Hilfestellung und Einarbeitung in die pathologischen Aspekte dieser Arbeit.

Den Ärzten und Schwestern der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde danke ich für die akribische Dokumentation der Krankenunterlagen.

Den medizinisch-technischen Assistenten des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Köln danke ich für die Unterstützung und Hilfestellung bei der Anfertigung der Präparate.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 8
1.1 Ziele 8
1.2 Material und Methoden 8
1.3 Ergebnisse 8
1.4 Schlussfolgerung 9
2 Einleitung 10
2.1 Epidemiologie 10
2.1.1 Inzidenz und Mortalität beim allgemeinen und cervicalen CUP-Syndrom 10
2.1.2 Histologie des allgemeinen und cervicalen CUP-Syndroms 11
2.1.3 Prognose des allgemeinen und cervicalen CUP-Syndroms 11
2.2 Ätiologie und Pathogenese 12
2.3 Topografie des cervicalen CUP-Syndroms 13
2.4 Diagnostik 14
2.4.1 Endoskopie und Narrow-band-imaging 15
2.4.2 Staginguntersuchungen – Sonografie als bildgebendes Verfahren 16
2.4.3 Staginguntersuchungen – CT, MRT und FDG-PET als bildgebende Verfahren 16
2.4.4 Invasive Diagnostik – Feinnadelaspiration 17
2.4.5 Invasive Diagnostik – Ultraschallgezielte Core-Needle-Biopsy (CNB) 17
2.4.6 Invasive Diagnostik – Lymphknotenexstirpation 18
2.4.7 Invasive Diagnostik – Panendoskopie 18
2.4.8 Invasive Diagnostik – Tonsillektomie und Zungengrundresektion bei cervicalem CUP 18
2.4.9 Invasive Diagnostik – Neck Dissection 19
2.5 Weiterführende Diagnostik bei CUP im Kopf-Hals-Bereich 21
2.5.1 Immunhistochemie 21
2.5.2 Molekulare Untersuchungen – HPV 22
2.5.3 Molekulare Untersuchungen – TP53 22
2.5.4 Molekulare Untersuchungen – EBV 23
2.5.5 Rolle der molekularen Nachweise 23
2.5.6 Diagnostischer Algorithmus 24
2.6 Klassifikation 25
2.6.1 Das T-Stadium 25
2.6.2 Das N-Stadium – der klinische Lymphknotenstatus (cN) 25
2.6.3 Das N-Stadium – der pathologische Lymphknotenstatus 26

2.6.4 Das M-Stadium 26
2.7 Therapie 27
2.7.1 Therapie in frühen Stadien 27
2.7.2 Therapie in fortgeschrittenen Stadien 28
2.7.3 Operative Therapieoptionen 29
2.7.4 Definitive Strahlentherapie und postoperative Radiochemotherapie 30
2.7.5 Ipsilaterale, mukosale oder bilaterale Strahlentherapie 31
2.7.6 Bestrahlungsvolumina 32
2.7.7 Postoperative Radiochemotherapie 33
2.8 Ziel der Arbeit 34
3 Material und Methoden 35
3.1 Patientenauswahl 35
3.2 Erfassung der Daten 35
3.2.1 Erfassungsschema 36
3.2.2 Statistische Analyse 37
4 Ergebnisse 38
4.1 Epidemiologische Ergebnisse – Zusammensetzung des Patientenkollektivs 38
4.1.1 N-Stadium 40
4.1.2 Bildgebende Verfahren 41
4.1.3 M-Stadium 43
4.1.4 Behandlung 43
4.1.5 Neck Dissection 44
4.1.6 Histologie 47
4.1.7 Nikotin- und Alkoholkonsum 48
4.1.8 Gesamtüberleben 49
5 Diskussion 50
5.1 Einleitung 50
5.2 Epidemiologische Grundlagen 50
5.2.1 Geschlechtsverteilung, Risikofaktoren und Altersverteilung 50
5.2.2 Diagnostik 51
5.2.3 Therapie 53
5.2.4 Überleben 57
5.3 Limitationen 60
6 Abbildungsverzeichnis 61
7 Tabellenverzeichnis 62
8 Literaturverzeichnis 63

1 Zusammenfassung

1.1 Ziele

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Auswertung klinischer und therapeutischer Charakteristika der an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln behandelten cervicalen CUP-Patienten sowie deren Korrelation zum Gesamtüberleben.

1.2 Material und Methoden

51 Patienten konnten als gesicherte cervicale Cancer of Unknown Primary (CUP) aus dem Zeitraum 1997 bis 2018 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universität zu Köln retrospektiv identifiziert werden.

1.3 Ergebnisse

51 Patienten wurden in die Auswertung der Studie eingeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 59 Jahre. 86,3 % der Patienten waren männlich, 13,7 % der Patienten weiblich. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 130 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 80 %, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 56,7 %. 54,9 % der Patienten konsumierten regelmäßig Alkohol, 29,4 % gaben einen Alkoholabusus und 25,5 % einen gemäßigten Konsum an. 62,7 % gaben einen Nikotinabusus an, 37,3 % verneinten jeglichen Nikotinkonsum. Den größten prozentualen Anteil stellten die Plattenepithelkarzinome mit 79,5 % dar, gefolgt von Adenokarzinomen (9,1 %) und anderen histologischen Subformen (11,4 %). Bei insgesamt 16,7 % wurde ein Stadium 1, bei 50,1 % das Stadium 2 und bei 33,3 % das Stadium 3 festgestellt. 94,7 % wiesen keine Fernmetastasen auf, bei 5,3 % wurden Fernmetastasen (M1) diagnostiziert. Von 51 Patienten wurden 43 Patienten (84,3 %) mit einer Neck-Dissection mit anschließender Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie behandelt, die übrigen Patienten erhielten eine definitive Radiotherapie (9,8 %) oder wurden mit einer alleinigen OP behandelt (3,9 %). Bei 2 % der Patienten wurde eine palliative medikamentöse Therapie eingeleitet.

1.4 Schlussfolgerung

Die Behandlung von Patienten mit cervicalen Lymphknotenmetastasen ohne nachweisbaren Primärtumor bleibt eine Herausforderung. Das cervicale CUP-Syndrom präsentiert sich als eine sehr heterogene maligne Erkrankung, deren Behandlungsoptimierung aufgrund von häufig nicht ausreichenden Patientenpopulationen Gegenstand zukünftiger retrospektiver und prospektiver Studien bleiben sollte. Insbesondere neue Ergebnisse in Bezug auf verbesserte diagnostische Methoden im Bereich der Immunhistochemie und der invasiven Diagnostik sowie neue Therapieansätze wie die roboterassistierte Zungengrundmukosektomie könnten zukünftig zu früheren Diagnosestellungen und verbesserten Outcomes führen.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

Das allgemeine und cervicale CUP-Syndrom unterscheiden aber überschneiden sich auch in vielerlei Weise hinsichtlich Inzidenzen, Histologie und anderer Merkmale. Die epidemiologischen Aspekte des allgemeinen und cervicalen CUP-Syndroms werden daher in den jeweiligen Kapiteln zusammen abgehandelt.

2.1.1 Inzidenz und Mortalität beim allgemeinen und cervicalen CUP-Syndrom

Nach den Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut lässt sich die Inzidenz des allgemeinen CUP-Syndroms auf ca. 11 000 Menschen pro Jahr in Deutschland beziffern. Damit stellt das CUP-Syndrom mit einem Anteil von ca. 2–3 % aller Tumorerkrankungen ein relativ häufiges Krankheitsbild unter den bösartigen Erkrankungen dar (Kraywinkel und Zeissig 2017), obwohl die Inzidenz für das ‚echte' CUP-Syndrom eher niedriger geschätzt werden muss. Diese vermutete Diskrepanz lässt sich am ehesten auf die fehlende Unterscheidung zwischen einem tatsächlich unbekannten und einem lediglich nicht näher bezeichneten Primärtumor v. a. bei den nur über Todesbescheinigungen identifizierten Fällen zurückführen (Kraywinkel und Zeissig 2017). Angesichts dieser Tatsache und unter Berücksichtigung epidemiologischer Daten anderer Vergleichsländer sollte daher von einem niedrigeren Anteil von ca. 1,5 % bis 2 % aller Krebserkrankungen ausgegangen werden (Kraywinkel und Zeissig 2017).

Die Inzidenz der Erkrankung steigt dabei mit zunehmendem Alter an. So betrug das mittlere Erkrankungsalter 76 Jahre bei Frauen und 73 Jahre bei Männern (Kraywinkel und Zeissig 2017) bei einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 6,5 pro 100 000 Frauen bzw. 9,1 pro 100 000 Männern in Deutschland. Bei der Mortalitätsrate in den Jahren 2003 bis 2014 konnte hingegen ein leichter Abwärtstrend verzeichnet werden. Die standardisierte Mortalitätsrate betrug demnach 5,4 pro 100 000 Frauen und 7,5 pro 100 000 Männern in Deutschland (Kraywinkel und Zeissig 2017). Zuletzt starben im Jahr 2015 insgesamt 9922 Patienten in Deutschland mit einem CUP-Syndrom. Während jedoch die Sterblichkeitsraten in den letzten Jahren leicht gesunken sind, liegen die Inzidenzraten auf einem gleichbleibenden Niveau und sind damit ca. 30–70 % höher als in den Vergleichsländern Niederlande, Österreich, Belgien, USA und England (Kraywinkel und Zeissig 2017).

Beim cervicalen CUP-Syndrom gibt es ebenfalls einige epidemiologische Besonderheiten. Innerhalb der weltweiten Inzidenz der Kopf-Hals-Karzinome von über 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr (was die Kopf-Hals-Tumore an die 6. Stelle aller malignen Tumoren weltweit setzt), macht das cervicale CUP-Syndrom ca. 1–3 % aus (Pavlidis et al. 2003). Davon sind zu ca. 70–90 % Männer betroffen, der Erkrankungsgipfel liegt im Schnitt bei etwa 60 Jahren (Mozet et al. 2013).

2.1.2 Histologie des allgemeinen und cervicalen CUP-Syndroms

Adenokarzinome machen beim CUP-Syndrom mit einem Anteil von 45 % den mit Abstand häufigsten histologischen Subtyp aus, gefolgt von 30 % unspezifischer Histologie wie beispielsweise einem Karzinom o. n. A. Plattenepithelkarzinome machten einen Anteil von 13 % aller CUP-Syndrome aus, undifferenzierte oder kleinzellige Karzinome 7 % und Sarkome etwa 1 % aller Fälle (Kraywinkel und Zeissig 2017).

Beim cervicalen CUP-Syndrom treten am häufigsten Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms auf (Mozet et al. 2013). Zu ca. 9–16 % werden Lymphknotenmetastasen von Adenokarzinomen beschrieben, seltenere histologische Subtypen beim cervicalen CUP-Syndrom stellen maligne Melanome, undifferenzierte Karzinome oder neuroendokrine Tumoren dar. Die Lokalisation des Primärtumors bei cervicalen Lymphknotenmetastasen lässt sich dabei schätzungsweise in ca. 60–80 % der Fälle auf Primärtumore im Kopf-Hals-Bereich zurückverfolgen, zu ca. 15–20 % in der Lunge und noch seltener im Gastrointestinaltrakt, was auf mögliche anatomische Lagebeziehungen zwischen Metastasen und Primärtumor schließen lässt (Mozet et al. 2013).

2.1.3 Prognose des allgemeinen und cervicalen CUP-Syndroms

Die Fünf-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) beim CUP-Syndrom werden bei Frauen mit 18,4 % und bei Männern mit 17,5 % beziffert. Bezogen auf die epidemiologischen Daten in anderen Registern liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate damit etwas höher als in anderen Vergleichsländern. Die besten Prognosen ließen sich auch länderübergreifend beim Plattenepithelkarzinom feststellen, mit einer 5-JÜR von 42,4 % in Deutschland. Vergleichsweise dazu liegen die 5-JÜR beim häufigsten Subtyp, dem Adenokarzinom, bei lediglich 15,4 %. Bei schlecht differenzierten und kleinzelligen Karzinomen bei 16,2 % und bei unspezifischen Malignomen bzw. Karzinomen o. n. A. sogar nur bei 11,9 %. Lediglich

die seltenen Sarkome bzw. sonstige spezifische Malignome wiesen mit 34,8 % eine etwas bessere Fünf-Jahres-Überlebensrate auf (Kraywinkel und Zeissig 2017).
Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei den meisten epidemiologischen Studien zwischen 50–60 %. In einer 2021 in Berlin durchgeführten Studie zu Carcinoma of Unknown Primary betrugen die 1-, 3- und 5-Jahres-Overall-Survival-Raten (5-Jahres-OS-Raten) aller HNCUP-Patienten (n = 97) 74,2 %, 59,8 % und 49,5 % (Boeker et al. 2021). Eine in den USA durchgeführte Metaanalyse wies ebenfalls eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate von 48,6 % (Balaker et al. 2012) auf.
In einer weiteren in Taiwan durchgeführten Studie zur Epidemiologie des CUP-Syndroms ergaben sich krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten im N1/N2a-, N2b/N2c- und N3-Stadium von 83,9 %, 64,3 % bzw. 36,7 % (p = 0,013) (Hung et al. 2018). Eine weitere im Jahr 2020 veröffentlichte Studie in Graz konnte eine 2-Jahres-Überlebensrate von 59,5 % aufzeigen (Lena Zaunmayr 12.02.2020).

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms sind bis heute weitgehend ungeklärt. Es existieren verschiedene Hypothesen zur Entstehung des CUP-Syndroms, von denen hier die Wichtigsten genannt werden.

Es ließ sich nachweisen, dass CUPs genetisch nicht so nah mit ihrem Primum verwandt sind wie Metastasen bei bekanntem Primärtumor (Vikeså et al. 2015). Vikeså et al. bestimmten dabei die wahrscheinlichste Herkunft eines bestimmten CUPs auf molekularer Basis. In Übereinstimmung mit einer Reihe früherer molekularer Vorhersagestudien wurde so vorhergesagt, dass CUPs hauptsächlich von Gallengangs-/Cholangiokarzinomen, Brust-, Lungen- und Kolorektalkarzinomen abstammen. Diese Statistiken wurden anschließend verwendet, um den Abstand von Primärtumoren, Metastasen und CUP-Proben zur nächstgelegenen Tumorklasse zu berechnen. In Übereinstimmung mit dem Erwerb oder Verlust von phänotypischen Merkmalen im Vergleich zu ihrem Ursprung waren CUPs weiter von den vordefinierten Tumorklassen entfernt als bekannte Metastasen. Insgesamt kommt die Studie zu dem Schluss, dass CUPs durch eine vermehrte chromosomale Instabilität gekennzeichnet sind, was sie von Metastasen bekannten Ursprungs unterscheidet. Aufgrund dessen wird in der Studie vermutet, dass chromosomale Instabilität sowie parallelmetastatisches Verhalten an der frühen Disseminierung und dem schlechten Outcome von CUPs beteiligt sind.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit fußt auf der Stammzelltheorie des Krebses. Hiernach könnten auf dem Boden einer asynchronen Teilung einer Stammzelle metastasierungsfähige Tochterzellen entstehen, die wiederum in einem günstigeren Mikromilieu zu einer Metastase heranwachsen können (Lee et al. 2016). Dieser Prozess kann bereits in einem sehr frühen Stadium stattfinden (Hosseini et al. 2016). Zusätzlich kann es auch zu einem Wechsel des Phänotyps auf dem Boden der asynchronen Teilung kommen, was die Suche nach dem Primärtumor zusätzlich erschwert.

Weitere Erklärungsmöglichkeiten stellen die bereits zuvor erfolgte Elimination des Primärtumors durch das Immunsystem oder die versehentliche Entfernung des Primärtumors dar (beispielsweise die Entfernung eines scheinbar harmlosen Polypen oder einer Präkanzerose im Rahmen von Routineuntersuchungen). Auch hier ließe sich der Primärtumor nach Auffindung der Metastase nicht mehr ermitteln, sodass die Diagnose eines CUP-Syndroms gestellt werden muss.

In einer weiteren Hypothese stellt die Lymphknotenmetastase eine maligne Entartung einer lateralen Halszyste dar. Es ist pathophysiologisch nachgewiesen worden, dass die Zellen eines Cancer of Unknown Primary VEGF exprimieren und eine aktive Angiogenese stattfindet (Pavlidis und Pentheroudakis 2012). Die Lymphangiogenese hat dabei einen wichtigen Stellenwert im Prozess der lymphogenen Metastasierung.

2.3 Topografie des cervicalen CUP-Syndroms

Mehr als 70 % der Patienten mit identifizierten Lymphknotenmetastasen in den Lymphknotenlevels 1–3 haben einen unbekannten Primärtumor im Bereich der Tonsillen, dem Zungengrundbereich und im Bereich des Nasopharynx (Werner 2004). Eine Schwellung in den Level 4–5 wiederum deutet eher auf einen Primärtumor im Bereich der unteren Halsregion hin (im Bereich des Hypopharynx und des Bronchialsystems) (Warren S. Gates 1932). Lymphknotenmetastasen im Bereich des supraklavikulären Dreiecks kommen bei Karzinomen des Mediastinums, der Lunge und des Ösophagus vor. Die ‚Virchow-Drüse', eine links supraklavikulär im Bereich der Einmündung des Ductus thoracicus gelegene Lymphknotenstation, fungiert zusätzlich als Drainage für den Abdominalbereich und kann so auch bei bösartigen Neubildungen des Magens oder Pankreas vergrößert sein (Jung und Trümper 2008). Bei jüngeren Männern muss bei Metastasen in dieser Lokalisation auch die Möglichkeit eines metastasierten Hodentumors in Betracht gezogen werden (Zeph et al. 1985). Zuletzt kann unabhängig von der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen der

Ursprung des Primärkarzinoms auch immer ein okkultes malignes Melanom darstellen (Wang et al. 1990).

Die untere Tabelle (Tabelle 1) gibt eine Übersicht über die typischen Verteilungsmuster von Plattenepithelkarzinomen abhängig von der wahrscheinlichsten Lokalisation des Primärtumors.

Tabelle 1: Typische Verteilungsmuster von Plattenepithelkarzinomen abhängig von der wahrscheinlichsten Lokalisation des Primärtumors (Werner 2004)

Level	
I	Untere Lippen Mundboden Ventraler Bereich der Wangenschleimhaut Beweglicher Teil der Zunge Zahnfleisch- und Kieferkammbereich Nasen- und Nasennebenhöhlen
II	Oropharynx inklusive des weichen Gaumens, der Tonsillen und des Zungengrunds Valecula glossotonsillaris und glossoepiglottica Supraglottis und Glottis Selten: Gesichtshaut, Nasenmuscheln, alle Regionen des Level I und Nasopharynx
III	Larynx, insb. Glottis, Supra- und Subglottis Hypopharynx Kaudaler Teil des Zungengrundes Seltener: Andere Bereiche des Oropharynx
IV	Hypopharynx Subglottis Kranialer Abschnitt der Trachea Schilddrüse
V	Epipharynx Kopfhaut (besonders der dorsale Anteil), teilweise auch die Nasenmuscheln Gastrointestinaltrakt (insb. der Magen im Fall einer linksseitigen metastatischen Streuung)
VI	Schilddrüse Subglottis Kaudaler Abschnitt der Trachea

2.4 Diagnostik

Die Suche nach dem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich orientiert sich weitgehend an histologischen Befunden, an den Ergebnissen aus einer gründlichen körperlichen Untersuchung und am Befallsmuster. Die schrittweise Diagnosestellung erfolgt dabei diagnose- und therapieorientiert mit einem Staging, der Erstellung einer Arbeitsdiagnose und – falls möglich – der Identifikation des Primärtumors. Das diagnostische Prozedere sollte

daher die Erhebung des klinischen Status beinhalten, ein gründliches radiologisches Staging, eine Panendoskopie, eine histologische Aufarbeitung des Gewebes mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen und ggf. eine erweiterte Diagnostik mit Elektronenmikroskopie und/oder molekularer Diagnostik. Im Folgenden soll noch einmal ausführlicher auf die einzelnen Schritte des diagnostischen Algorithmus eingegangen werden. Eine ausführliche Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung sollten an erster Stelle erfolgen. Diese sollten eine lokale Untersuchung des Kopf-Hals-Bereichs sowie eine Palpation des Kopf-Hals-Bereichs und des Nackens beinhalten. Die Sensitivität von Inspektion und Palpation liegt hierbei bei etwa 60–70 % (Teymoortash und Werner 2012). Initial präsentieren sich anamnestisch meist wenige Symptome, davon am häufigsten nicht druckdolente, unverschiebliche, derbe und unilaterale Lymphknotenschwellungen. Fakultativ können auch Schmerzen, Dysphonie oder Dysphagie auftreten.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte ein besonderer Fokus auf die Untersuchung der Haut und auf die Patientenhistorie bezüglich bereits erfolgter Hautläsionen gelegt werden (Werner 2004). Eine gründliche Inspektion und Palpation der Halslymphknoten einschließlich der Schilddrüse und Speicheldrüsen sowie der Tonsillenlogen sollte erfolgen. Weiterhin sollten der Zahnstatus untersucht sowie die Mundhöhle einschließlich des Zungengrundbereiches gründlich inspiziert und palpiert werden (Werner 2004).

2.4.1 Endoskopie und Narrow-band-imaging

Des Weiteren sollte eine endoskopische Untersuchung der Nase und des Nasopharynx sowie des Zungengrundbereiches, des Hypopharynx, des Larynx, des Tracheo-Bronchialsystems und des Ösophagus durchgeführt werden (Werner 2004). Das Narrow Band Imaging stellt dabei als Erweiterung der normalen Endoskopie im Rahmen der Diagnostik als auch der chirurgischen Therapie einen vielversprechenden Ansatz dar. Das Narrow Band Imaging basiert auf einer Modifikation des Standard-WLI-Endoskops, bei dem weißes Licht durch optische Filter geleitet wird, die alle Wellenlängen bis auf zwei absorbieren. Ein Band zwischen 400 und 430 nm (blau) zentriert bei 415 nm und ein weiteres zwischen 525 und 555 nm (grün) zentriert bei 540 nm. Mithilfe des blauen Lichtes wird die oberflächliche Schleimhaut durchdrungen und kann so die submukösen Kapillaren in brauner Farbe darstellen. Die zweite Wellenlänge, das grüne Licht, kann die submuköse Schicht durchdringen und prominente Gefäße als cyanfarbig präsentieren. Auf diese Weise lassen sich auch Läsionen in früheren Stadien besser abbilden, was zu einer früheren

Diagnosestellung und langfristig zu einer besseren Prognose von malignen Kopf-Hals-Erkrankungen führen kann.

2.4.2 Staginguntersuchungen – Sonografie als bildgebendes Verfahren

Die sonographische Untersuchung gehört bei Schwellungen des Halsbereichs zur Routineuntersuchung. Die diagnostische Sensitivität im Hinblick auf die Identifikation einer Metastase liegt hier bei ca. 80–87 %, die Spezifität bei 98 % (Teymoortash und Werner 2012; Paleri et al. 2016; Lena Zaunmayr 12.02.2020). Metastatisch veränderte Lymphknoten fallen in der Sonographie meist als vergrößert auf (> 0,9 cm; bei Kieferwinkellymphknoten > 1,4 cm). Ist die Größe des Lymphknotens von 2 cm überschritten, lässt sich der Hilus häufig nicht mehr von der Umgebung abgrenzen und bereits in der sonographischen Untersuchung können mitunter nekrotische Areale identifiziert werden. Darüber hinaus können Infiltrationen der Kapsel sowie extrakapsuläre Infiltrationen dargestellt werden. Standardmäßig sollten daher die Regionen des Halses, des Mundbodens, der Schilddrüse und der Speicheldrüse gründlich sonographisch untersucht werden (Teymoortash und Werner 2012; Ahuja und Ying 2005).

2.4.3 Staginguntersuchungen – CT, MRT und FDG-PET als bildgebende Verfahren

Im weiteren diagnostischen Prozedere ist sowohl die Durchführung eines CT und/oder eines MRT des Kopf-Hals-Bereiches als auch die 18F-Fluoro2-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) angeraten.
Ein schnelles, kostengünstiges Verfahren mit hoher räumlicher Auflösung ist das Kontrastmittel-CT des Gesichtsschädels und Halses zur Clavicula, ergänzend oder alternativ sollte ein Kontrastmittel-MRT mit entsprechend überlegener Weichteilgewebeauflösung (Strojan et al. 2013) durchgeführt werden. Das CT weist als bildgebendes Verfahren dabei eine höhere Spezifität als das MRT auf. In beiden Fällen jedoch liegt die Sensitivität für die Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren zwischen 65 % bis 88 % (Teymoortash und Werner 2012; Paleri et al. 2016; Zaunmayr 2020). Im Falle einer cervicalen Lymphknotenmetastasierung liegt die Chance für eine Identifikation des Primärtumors mittels CT, MRT oder einer Kombination von beiden Verfahren zwischen 9–23 % (Müller von der Grün et al. 2017). Werden verdächtige Befunde in der Bildgebung zur Steuerung von Biopsieuntersuchungen verwendet, steigt die Chance, den Primärtumor zu finden, sogar auf bis zu 60 % an (Cianchetti et al. 2009). Bei Lymphknoten der Ebenen 4–5 sollten ebenfalls zusätzliche CT-Untersuchungen des Thorax, Abdomens und Beckens erfolgen (Zhuang et al. 2014).

Das FDG-PET ist ein wichtiges diagnostisches Instrument, wenn die radiologischen Standarduntersuchungen keine oder keine eindeutigen Befunde liefern. Es sollte vor jedem invasiven Eingriff durchgeführt werden, da diese Eingriffe andernfalls durch eine iatrogene Gewebeschädigung die Auswertung erschweren bzw. Befunde verfälschen können (Rusthoven et al. 2004; Johansen et al. 2008; Sève et al. 2007; Al-Ibraheem et al. 2009; Kwee und Kwee 2009).

Leider beschränkt sich die Fähigkeit des FDG-PET zur Tumordetektion auf eine Größe von bis zu ≥ 5 mm. Dennoch wird in einigen Studien und Rezensionen ein deutlicher Vorteil für Patienten mit zuvor erfolgten FDG-PET im diagnostischen Prozedere beschrieben (Al-Ibraheem et al. 2009; Kwee und Kwee 2009; Bree 2010)

Der Einsatzumfang des FDG-PET variiert in diesen Studien jedoch erheblich, sodass es schwierig ist, darüber hinaus eine quantitative Aussage über den letztendlichen Vorteil zu treffen (Bree 2010).

2.4.4 Invasive Diagnostik – Feinnadelaspiration

Grundsätzlich sollten bei jeder Erstuntersuchung eine Sonografie des cervicalen Weichteilgewebes und ggf. eine Feinnadelaspiration verdächtigen Gewebes erfolgen. Die Feinnadelaspiration im Besonderen ist die erste und häufigste diagnostische Prozedur, da diese minimalinvasiv durchgeführt werden kann und mit einem geringen Risiko für eine Verschleppung der Tumorzellen entlang des Punktionsverlaufes verbunden ist. Die diagnostische Sensitivität dieser Methode liegt zwischen 83 und 97 %, ihre Spezifität sogar zwischen 91–100 % (Müller von der Grün et al. 2017). Sie kann abhängig vom Erfahrungsgrad des durchführenden Untersuchers jedoch stark variieren (Lester und Yee 2012)

2.4.5 Invasive Diagnostik – Ultraschallgezielte Core-Needle-Biopsy (CNB)

Mit der ultraschallgezielten CNB kann man minimal-invasiv Gewebe für die diagnostische Probegewinnung entnehmen. Dafür werden unter Lokalanästhesie eine kleine Hautinzision getätigt und anschließend mit einem eine Nadel enthaltenden Biopsiegerät Proben aus dem jeweiligen Gewebe entnommen. Im Vergleich zu einer Feinnadelaspiration ist es hier möglich, mehr Gewebe zu entnehmen bei einer sogar noch besseren Spezifität (100 %) und Sensitivität (96 %). Die Rate unzureichender Gewebeproben liegt bei lediglich 1,6 % (Jiang und Smith 2018; Howlett et al. 2015).

2.4.6 Invasive Diagnostik – Lymphknotenexstirpation

Eine seit mehr als vier Wochen bestehende Lymphknotenschwellung stellt die Indikation für eine Gewebeentnahme dar. Die weitaus sicherste Methode für die weitere Diagnosestellung ist dabei die Exstirpation eines Lymphknotens. Möglich sind entweder die selektive Gewebeentnahme aus dem Lymphknoten oder die gesamte Exstirpation samt Kapsel und umliegendem Gewebe (Lenarz und Boenninghaus 2012). Die Lymphknotenexstirpation wird dabei bei Entnahme cervikaler Lymphknoten meist in Allgemeinanästhesie durchgeführt, eine Lokalanästhesie ist jedoch ebenfalls möglich (Lena Zaunmayr 12.02.2020).

2.4.7 Invasive Diagnostik – Panendoskopie

Die Panendoskopie des oberen Aerodigestionstraktes wird unter Vollnarkose durchgeführt. Die Untersuchung schließt den Nasentrakt, den Oro- und Hypopharynx sowie eine Laryngo- und Oesophagoskopie mit ein. Grundsätzlich werden Biopsien aus radiologisch oder klinisch verdächtigen Stellen entnommen und anschließend histologisch ausgewertet. Sollte die radiologische Indikation dafür bestehen, wird meist zusätzlich eine Bronchoskopie empfohlen. Eine Wiederholung der Panendoskopie ist nur bei nicht ausreichender Materialentnahme oder anderweitiger Faktoren, die zu einem nicht auswertbaren Befund führen, indiziert.

2.4.8 Invasive Diagnostik – Tonsillektomie und Zungengrundresektion bei cervicalem CUP

Statistisch gesehen führt eine ipsilaterale Tonsillektomie in 18–44,6 % der Fälle zu einem Primärtumornachweis. Waltonen et al. berichteten in einer von ihnen durchgeführten retrospektiven Studie sogar von einer Erfolgsrate von 59,6 % für den Nachweis eines Primärtumors bei einer Kombination von PET-CT, Panendoskopie mit gerichteten Biopsien mit bzw. ohne Tonsillektomie (Waltonen et al. 2009).

Beim cervicalen CUP-Syndrom mit einem Plattenepithelkarzinom als histologischen Subtyp werden zu einem Großteil die Tonsillen als Ursprung für okkulte Primärherde vermutet. Obwohl die wahre Inzidenz nicht bekannt ist, wird sie auf 18 bis 40 % geschätzt, insbesondere bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die mit einer chronischen HPV-Infektion der oberen aerodigestiven Schleimhaut assoziiert sind. Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass gerichtete Biopsien und die ein- oder beidseitige Tonsillektomie Teil des Screenings zum Nachweis des okkulten Primärtumors sein sollten (Koch et al. 2001;

Kothari et al. 2008). Interessant ist, dass in 10 % der Fälle die primäre Tonsillenläsion kontralateral zu den metastatischen cervicalen Lymphknoten liegt. Heutzutage empfehlen mehrere spezialisierte Zentren die bilaterale Tonsillektomie (Screening-Tonsillektomie) als Standardverfahren bei der Untersuchung von Patienten mit subdigastrischen, mittel-jugulokarotidischen oder submandibulären Knotenmetastasen.
Zusätzlich zur Tonsillektomie gibt es zunehmend Hinweise für die Rolle der Zungengrundmukosektomie bei Patienten, deren Primarius unentdeckt bleibt. Bei diesem Verfahren wird die gesamte Zungengrundschleimhaut (einschließlich der Zungentonsillen) en bloc oder in zwei Abschnitten (rechts und links) entfernt. Anschließend erfolgt eine sorgfältige histopathologische Untersuchung in mehreren Abschnitten. Die Erfolgsraten variieren in Bezug auf die Identifizierung von primären Zungengrundläsionen. In vielen Studien scheinen außerdem Fälle, bei denen solche Läsionen mit großer Wahrscheinlichkeit eben dort gefunden wurden, inkludiert worden zu sein (Nilsson et al. 2020).

2.4.9 Invasive Diagnostik – Neck Dissection

Die Neck Dissection ist ein in Allgemeinanästhesie durchgeführter chirurgischer Eingriff zur Entfernung cervicaler Lymphknoten einschließlich umliegenden Binde- und Fettgewebes und kann sowohl als diagnostischer als auch therapeutischer Eingriff durchgeführt werden (Lena Zaunmayr 12.02.2020). Die Indikationen für eine Neck Dissection sind meist cervicale Metastasen bei gesichertem Primärtumor und Halslymphknotenmetastasen bei CUP-Syndrom ohne Nachweis von Fernmetastasen (cM0) (Arnold und Ganzer 2011).
Im Jahr 2000 wurden von der American Head and Neck Society (AHNS) die für die Neck Dissection relevanten anatomischen Bereiche in Levels unterteilt. Die Einteilung orientierte sich dabei an wichtigen Lymphknotengruppen (Teymoortash und Werner 2012) und ist in der Abbildung 1 noch einmal veranschaulicht:

I. Alle Lymphknoten im Trigonum submandibulare, der Glandula submandibularis sowie die retroglandulären Lymphknoten.
    a. Alle submentalen Lymphknoten
    b. Alle submandibulären Lymphknoten
II. Alle Lymphknoten entlang der V. jugularis interna vom Os hyoideum bis zur Bifurkation der A. carotis communis reichend. Die vordere Begrenzung stellen die prälaryngealen Muskeln dar, die hintere Grenze der M. sternocleidomastoideus.

a. Dieses Level kann auch in die Levels IIa und IIb mit dem N. accessorius als Grenze unterteilt werden. Sublevel IIA-Knoten liegen anterior des N.accessorius;
b. Knoten der Subebene IIB liegen posterior zum N. accessorius.

III. Alle Lymphknoten entlang der V. jugularis interna unterhalb der Carotisbifurkation bis zum M. omohyoideus.

IV. Areal vom M. omohyoideus bis zur Clavicula, beinhaltet die Lymphknoten entlang der inneren Jugularvene.

V. Alle Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks, von der Clavicula bis zum Mastoid und vom M. sternocleidomastoideus bis zum M. trapezius.
a. Unterebene VA liegt oberhalb einer Querebene, die die untere Grenze des vorderen Krikoidbogens markiert
b. VB liegt unterhalb dieser genannten Ebene.

VI. Alle Lymphknoten zwischen den beiden Aa. carotis communis unterhalb des Os hyoideum. Dieses Level wird vor allem bei malignen Schilddrüsentumoren operativ ausgeräumt.

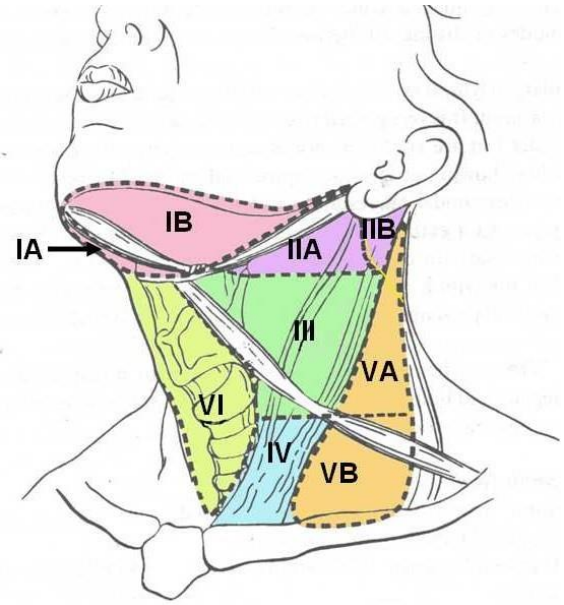

Abbildung 1: Darstellung der Lymphknotenlevel nach der American Head and Neck Society (Harish 2005)

Grundsätzlich kann eine Neck Dissection uni- oder bilateral durchgeführt werden. Meist wird eine Neck Dissection entweder mit einer kurativen Zielsetzung unter Entfernung histologisch gesicherter Lymphknotenmetastasen oder einer diagnostischen bzw. therapeutischen Zielsetzung als elektive Neck Dissection bei ungesicherten, aber durch

Entität und Lokalisation sehr wahrscheinlichen Lymphknotenmetastasen, durchgeführt (Lenarz und Boenninghaus 2012; Lena Zaunmayr 12.02.2020).

Eine Neck Dissection kann in eine radikale, eine modifiziert radikale bzw. funktionelle Neck Dissection sowie eine selektive Neck Dissection unterteilt werden. Die Indikation der jeweiligen Behandlungsmethode hängt dabei primär von Ausdehnung und Befallsmuster der Lymphknotenmetastasen ab. Bei einer radikalen Neck Dissection werden Lymphknoten der Level I–V einer Halsseite, wenn notwendig bei Infiltration einschließlich des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna und des N. accessorius entfernt. Die modifizierte radikale Neck Dissection bzw. funktionelle Neck Dissection entfernt ebenfalls die Lymphknotenlevel I–V, erhält jedoch nach Möglichkeit den N. accessorius und die V. jugularis interna (Zaunmayr 2020). Schließlich werden in der selektiven Neck Dissection lediglich bestimmte Levels entfernt unter Schonung der oben genannten Strukturen. Relevante Komplikationen der Neck Dissection sind Gefäßverletzungen und Nervenläsionen (insbesondere der N. facialis, N. vagus, N. accessorius, der Sympathikus oder N. phrenicus) sowie postoperative Narbenbildungen mit Empfindlichkeit und Schmerzen im Narbengebiet. Postoperativ sind die Entstehung von Chylusfisteln, postoperative Thrombosen und Wundheilungsstörungen möglich (Lena Zaunmayr 12.02.2020). Es kann zu Einschränkungen der Bewegungsfreiheit der Kopf- und Schulterregion kommen. Eine zusätzliche Strahlentherapie erhöht dabei das Risiko für Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen (Teymoortash und Werner 2012; Gane et al. 2017).

2.5 Weiterführende Diagnostik bei CUP im Kopf-Hals-Bereich

2.5.1 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie stellt ein wichtiges Werkzeug für die Identifikation und Lokalisation des Ursprungsgewebes einer Metastase dar. In der allgemeinen Färbung werden die Gewebeproben auf Beschaffenheit der Zellmorphologien und anormale/maligne Zellpopulationen hin untersucht. Anschließend wird meist ein erstes IHC-Panel für die häufigsten histologischen Subtypen einschließlich epithelialer, melanozytärer und lymphoider Marker verwendet. Allgemeine Marker für Karzinome sind die Zytokeratine. Marker für Lymphome sind Common Leukozyten Antigen (CLA), anaplastische Lymphom-Kinase (ALK1), CD30 und CD43. Für Melanome bieten sich S-100 und HMB45 – antihuman Melanosom und Melan-A an (Oien 2009; Müller von der Grün et al. 2017). Im Falle eines tatsächlich vorliegenden Karzinoms wird der entsprechende Subtyp zusätzlich auf

morphologische Aspekte und spezifische Antikörper hin untersucht, wie zum Beispiel CK5, CK6, CK7 oder TTF-1 (Oien 2009; Müller von der Grün et al. 2017).

2.5.2 Molekulare Untersuchungen – HPV

Wird HPV-DNA in Lymphknotenmetastasen gefunden, liegt der Fokus der Suche nach dem Primärtumor primär auf dem Oropharynx, da die Prävalenz von HPV bei nicht-oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen bei lediglich ca. 22 % liegt (Müller von der Grün et al. 2017). Anders gesagt können so 80 % aller oropharyngealen Tumoren HPV-bedingte Malignome sein (Gillison et al. 2000; Golusinski et al. 2019). Die Bestimmung von HPV in Feinnadelaspiraten und Kernbiopsien hat daher an Bedeutung gewonnen, um die Lokalisierung des Primärtumors zu erleichtern. Der Status wird typischerweise durch In-situ-Hybridisierung oder Polymerase-Kettenreaktionen bestimmt, alternativ kann HPV-DNA auch durch HPV-E6/E7-RNA-Expression via quantitativer reverse-Transkriptase-PCR (qRT-PCR) erfolgen. Als HPV-Surrogatmarker ist die immunhistochemische Färbung des p16-Tumorsuppressorproteins ebenfalls weit verbreitet (Ang K. Kian et al. 2010).
Obwohl im größten Teil der derzeit veröffentlichen Literatur der HPV-Status mit einem höheren 5-Jahres-Gesamtüberleben verbunden war und damit als ein positiver prognostischer Faktor gilt (Vent et al. 2013), ließen sich diese Ergebnisse nicht in allen vergleichbaren Studien bestätigen (Dixon et al. 2016). Andere Studien konnten ein signifikant höheres Überleben bei CUP-Syndrom mit positivem HPV-Status lediglich bestätigen, wenn zusätzlich noch andere positive Faktoren wie beispielsweise ein Nichtraucherstatus vorlagen. Dixon et al. konnten kein vorteilhaftes Gesamtüberleben für p16-positive HNCUP-Patienten im Vergleich zu HPV-negativen CUP-Patienten zeigen (Dixon et al. 2016). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2007 konnte in spezifischen Analysen zeigen, dass Patienten mit HPV-positiven oropharyngealen Tumoren ein um 28 % reduziertes Sterberisiko (Meta-HR: 0,72, 95 % CI: 0,5–1,0) im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen oropharyngealen Tumoren hatten (Ragin und Taioli 2007).

2.5.3 Molekulare Untersuchungen – TP53

Bei ca. 50 % aller bösartigen Erkrankungen lässt sich das Tumorsuppressorgen TP53 nachweisen. Meist wird es durch Mutationen oder virale bzw. zelluläre Interaktionen auf Proteinebene inaktiviert, die den Abbau von p53 induzieren (Duffy et al. 2014; Müller von der Grün et al. 2017). Bei Überexpression von p53 oder positivem p53-Status bei Patienten

mit cervicalem CUP-Syndrom konnte in verschiedenen Studien ein signifikant reduzierter Outcome nachgewiesen werden (Sivars et al. 2014; Müller von der Grün et al. 2017; Poeta et al. 2007). Bei Überexpression neigt p53 dazu, in den Zellen zu akkumulieren, daher ist der Nachweis des Status mit dem Nachweis des mutierten Proteins gleichzusetzen. Einige der Autoren untersuchten auch die Auswirkungen des kombinierten HPV/p53-Status auf das Gesamtüberleben und kamen zu dem Schluss, dass p53 ein vom HPV-Status unabhängiger prognostischer Faktor sein könnte (Pezzuto et al. 2015).

2.5.4 Molekulare Untersuchungen – EBV

Das Epstein-Barr-Virus ist durchweg mit Nasopharynxkarzinomen, insbesondere mit wenig differenzierten oder undifferenzierten bzw. nicht-keratisierenden Subtypen assoziiert (Yoshizaki et al. 2013; Müller von der Grün et al. 2017). Das Nasopharynxkarzinom ist dabei in Südchina und Südostasien epidemiologisch weitaus häufiger vertreten als in Europa und Nordamerika (Pezzuto et al. 2015). Es scheint insbesondere das Membranprotein 1 des Epstein-Barr-Virus eine zentrale Rolle sowohl bei der Initiation als auch bei der Ausbildung des Tumors bzw. dessen Wachstums zu spielen (Raab-Traub 2002). EBV-DNA wird routinemäßig mittels PCR mit einer Sensitivität und Spezifität von nahezu 90 % aus FNAB-Proben nachgewiesen (Lei et al. 2000). Lässt sich somit in einem Lymphknoten EBV-DNA nachweisen, so ist eine Herkunft des CUP aus dem Nasopharynx höchstwahrscheinlich.

2.5.5 Rolle der molekularen Nachweise

Die obigen Daten legen nahe, dass der Nachweis von HPV- und EBV-DNA insbesondere bei metastasierten Lymphknoten beim CUP-Syndrom sowohl von hoher diagnostischer als auch therapeutischer Wertigkeit ist. Zusätzlich lassen sich Aussagen über einen möglicherweise prognostisch günstigen bzw. ungünstigen Verlauf der Krankheit treffen, weswegen der Nachweis von HPV und EBV zur klinischen Routine bei jedem CUP-Syndrom dazugehören sollte. Der immunhistochemische Nachweis von p53 stellt zusätzlich eine einfache und kostengünstige Methode zur prognostischen Stratifizierung dar und könnte als zusätzlicher prognostischer Parameter Verwendung finden (Müller von der Grün et al. 2017). Auch die Entwicklung neuer Therapeutika und eine auf den individuellen Krankheitsverlauf zugeschnittene Radio(chemo-)therapie könnten in diesem Zusammenhang eine zunehmend wichtige Rolle spielen (Sivars et al. 2014; Yildirim et al. 2017).

2.5.6 Diagnostischer Algorithmus

Die folgende Grafik (Abbildung 2) bietet einen Überblick über eine mögliche Vorgehensweise bei der immunhistochemischen Zusatzuntersuchung zur Diagnosestellung des CUP-Syndroms.

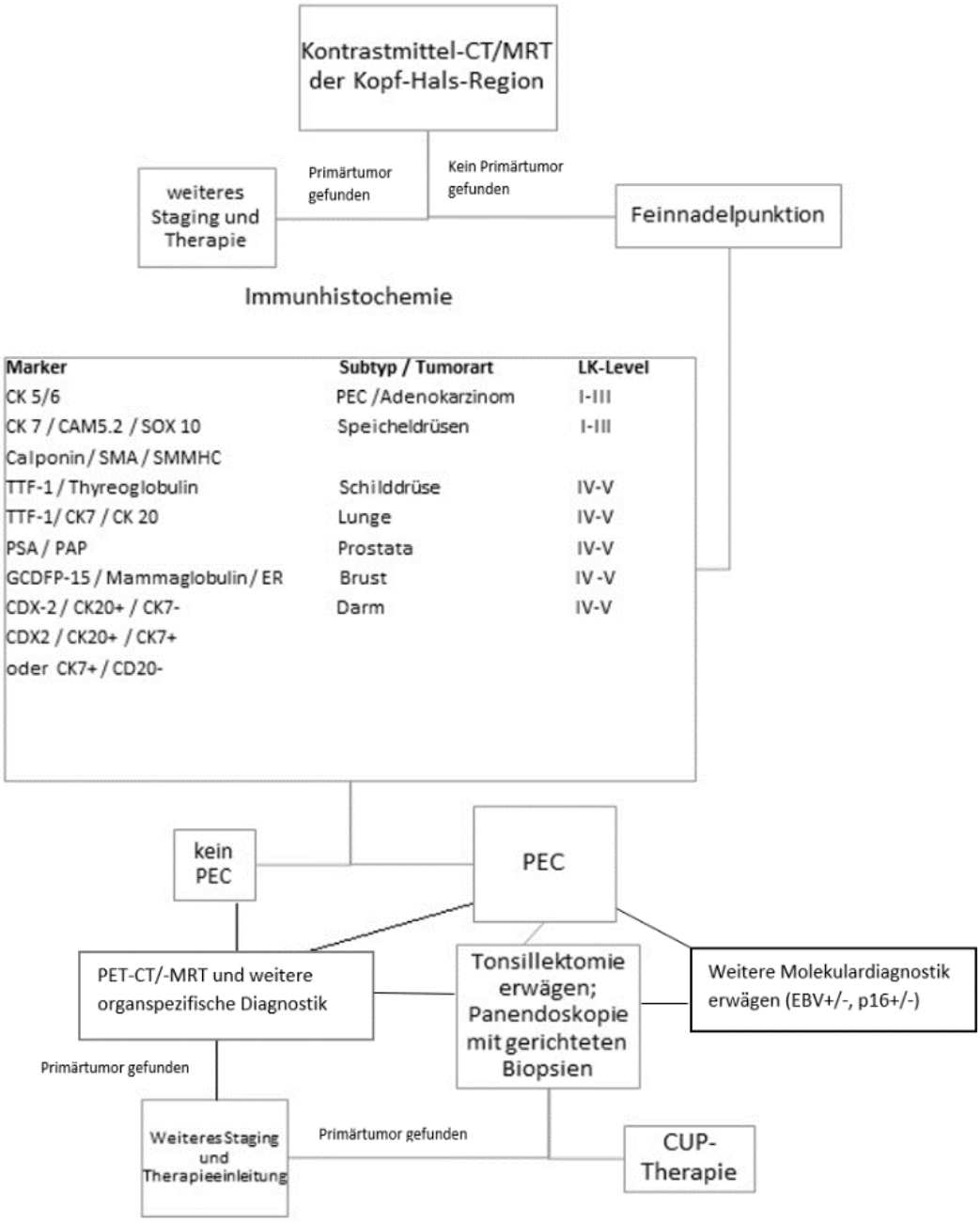

Abbildung 2: diagnostische Vorgehensweise beim CUP-Syndrom (Müller von der Grün et al. 2017)

2.6 Klassifikation

Die Klassifikation des CUP-Syndroms richtet sich nach der 8ten Edition des American Joint Committee on Cancer (AJCC), das seit dem 1. Januar 2018 das allgemein gültige Klassifikationssystem darstellt.

2.6.1 Das T-Stadium

Definitionsgemäß wird ein okkulter Primärtumor als T0 bezeichnet. Da es für die Diagnosestellung eines CUP-Syndroms unerlässlich ist, dass kein Primärtumor gefunden wird, ist das T-Stadium dementsprechend immer T0. T0 kann jedoch nur gestaged werden, wenn entsprechende Untersuchungen wie PET und Panendoskopie durchgeführt wurden.

2.6.2 Das N-Stadium – der klinische Lymphknotenstatus (cN)

Klinische Kriterien gelten für Patienten, die (noch) nicht chirurgisch behandelt wurden. Die klinische Einteilung fasst Informationen aus der körperlichen Untersuchung, der Bildgebung und der Feinnadelaspiration zusammen. Eine Übersicht zu dieser Einteilung gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Einteilung des klinischen Lymphknotenstatus

N_X		**Lymphknoten können nicht beurteilt werden**
N_0		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N_1		Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und keine extranodale Ausdehnung (ENE(-))
N_2	N_{2a}	Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, > 3 cm und ≤ 6 cm, und ENE(-)
	N_{2b}	Metastasierung in mehreren ipsilateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ENE(-)
	N_{2c}	Metastasierung in bilateralen oder kontralateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ENE(-)
N_3	N_{3a}	N3a: Metastase in einem Knoten, > 6 cm, und ENE(-)
	N_{3b}	Metastase in einem Knoten mit klinisch offener ENE(+) (ENEc)

2.6.3 Das N-Stadium – der pathologische Lymphknotenstatus

Pathologische Kriterien gelten für chirurgisch behandelte Patienten mit einer einseitigen oder beidseitigen Neck Dissection, bei denen mehrere ganze Lymphknoten zur mikroskopischen Beurteilung zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Einteilung des pathologischen Lymphknotenstatus

NX		Knoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1		Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und keine extranodale Ausbreitung (ENE(-))
N2	**N2a**	Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, > 3 cm und ≤ 6 cm, und ENE(-); oder Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und ENE(+)
	N2b	Metastasierung in mehreren ipsilateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ENE(-)
	N2c	Metastasierung in bilateralen oder kontralateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ENE(-)
N3	**N3a**	Metastase in einem Knoten, > 6 cm, und ENE(-)
	N3b	Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Knoten, > 3 cm, und ENE(+); oder mehrere ipsilaterale, kontralaterale oder bilaterale Knoten beliebig mit ENE(+); oder ein einzelner kontralateraler Knoten beliebiger Größe und ENE(+)

2.6.4 Das M-Stadium

Die Begriffe pM0 und MX sind keine gültigen TNM-Kategorien. Die folgenden Kategorien können verwendet werden:

- cM0: kein Nachweis von Metastasen
- cM1: Fernmetastase
- pM1: mikroskopisch bestätigte Fernmetastase

2.7 Therapie

Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien bleibt die optimale Behandlungsstrategie für das HNCUP umstritten (Müller von der Grün et al. 2017). Die therapeutischen Optionen hängen größtenteils vom Alter des Patienten, seiner körperlichen und psychischen Belastbarkeit, der lokalen Ausdehnung des Tumors bzw. der Metastasen, der Infiltration von Lymphknoten, Gefäß- und Nervenscheiden sowie ihrer histologischen Beschaffenheit ab. Tumoren mit einem anderen histologischen Subtyp als dem eines Plattenepithelkarzinoms werden häufig analog zu cervicalen Metastasen mit einem bekannten Primärtumor behandelt (Strojan et al. 2013). Während in frühen Stadien des CUP-Syndroms häufig noch ein monomodaler Therapieansatz durchgeführt werden kann, wird in den fortgeschrittenen Stadien meist ein aggressives multimodales Therapieschema erforderlich, das vergleichbar ist mit den Therapieschemata für andere fortgeschrittene bösartige Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches.

2.7.1 Therapie in frühen Stadien

Zum CUP-Syndrom im Frühstadium gehören Metastasen mit pN1 oder pN2a ohne extrakapsuläre Ausbreitung (ECE). In den meisten Studien wird dabei von einer ausreichenden Kontrollierbarkeit der regionalen Ausbreitung sowohl bei primär chirurgischem als auch strahlentherapeutischem Ansatz berichtet.

Obwohl je nach Krankenhaus bestimmte Vorlieben bezüglich primär strahlentherapeutischer bzw. chirurgischer Behandlung existieren, scheinen einige Studien einen Vorteil für den primär chirurgischen Ansatz in frühen Stadien nahezulegen. Letztendlich kann lediglich der pathologische Nachweis nach einem chirurgischen Eingriff ein extrakapsuläres Wachstum (ECE) zuverlässig nachweisen, das dann wiederum eine zusätzliche Radiochemotherapie mit sich ziehen würde (Müller von der Grün et al. 2017). In den meisten Studien wurde daher der primär chirurgische Ansatz mit einer funktionellen Neck Dissection und einer anschließenden Radio- und/oder Chemotherapie implementiert. In pN1- oder pN2a-Situationen ohne ECE hat die postoperative Radiotherapie keinen klaren Vorteil hinsichtlich der logoregionalen Kontrolle des Tumorwachstums bzw. dem Gesamtüberleben ergeben (Suárez et al. 1993; Rodrigo et al. 2004). Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei diesen wenigen Studien aufgrund ihres retrospektiven Charakters und der in ihnen verwendeten vereinfachten Statistiken die Auswertung verzerrt wird, sodass der

letztendliche Überlebensvorteil für diese Situationen unklar bleibt (Rodrigo et al. 2004; Wang et al. 1990; Fletcher 1975; Fletcher 1980).
Wurde in pN1-Situationen ohne ECE die Radiotherapie aufgeschoben oder bei refraktärer Therapie eingesetzt, so konnte dennoch in mehr als 90 % der Fälle eine hinreichende Kontrolle über die Ausbreitung erreicht werden (Rodrigo et al. 2004).
Mittlerweile herrscht jedoch die Lehrmeinung, dass im Falle eines extrakapsulären Wachstums auf eine Operation auch eine adjuvante Radio(chemo)therapie folgen sollte (Wang et al. 1990; Fletcher 1980). Sind diese Risikofaktoren nicht vorhanden, kann die postoperative Radiotherapie als therapeutische Option erwogen werden (Müller von der Grün et al. 2017).

2.7.2 Therapie in fortgeschrittenen Stadien

In fortgeschrittenen Stadien des CUP-Syndroms, d. h. Metastasen mit der TNM-Klassifikation N2b–N3 wird ein multimodaler Ansatz aus einer Kombination von Operation und Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie bevorzugt. Dieser Ansatz wird in der überwiegenden Mehrheit der Studien als für das Gesamtüberleben überlegen bewertet und scheint in den meisten Statistiken gegenüber einer monomodalen Behandlung ein besseres Outcome zu erzielen (Grau et al. 2000; Aslani et al. 2007; Lu et al. 2009; Müller von der Grün et al. 2017). Dies gilt sowohl für die Kombination von Neck Dissection und postoperativer Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie als auch für die Chirurgie und Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie (Wallace et al. 2011; Demiroz et al. 2014; Liu et al. 2016; Müller von der Grün et al. 2017). Die meisten Autoren empfehlen daher eine an das entsprechende Stadium angepasste radikale oder modifiziert radikale Neck Dissection (funktionelle Neck Dissection) mit anschließender Radio- oder Radiochemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren (Werner und Dünne 2002).
In Fällen von inoperablen Tumormassen bzw. eindeutiger Infiltration von lebenswichtigen Gefäßen oder einer unvollständigen Resektion ist die primäre Radiochemotherapie die Behandlung der Wahl, da eine zusätzliche Operation Patienten vor unnötige Belastungen stellen und keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bieten würde.
Die folgende Abbildung gibt einen möglichen Stadien-adaptierten Behandlungsalgorithmus für das CUP-Syndrom wieder.

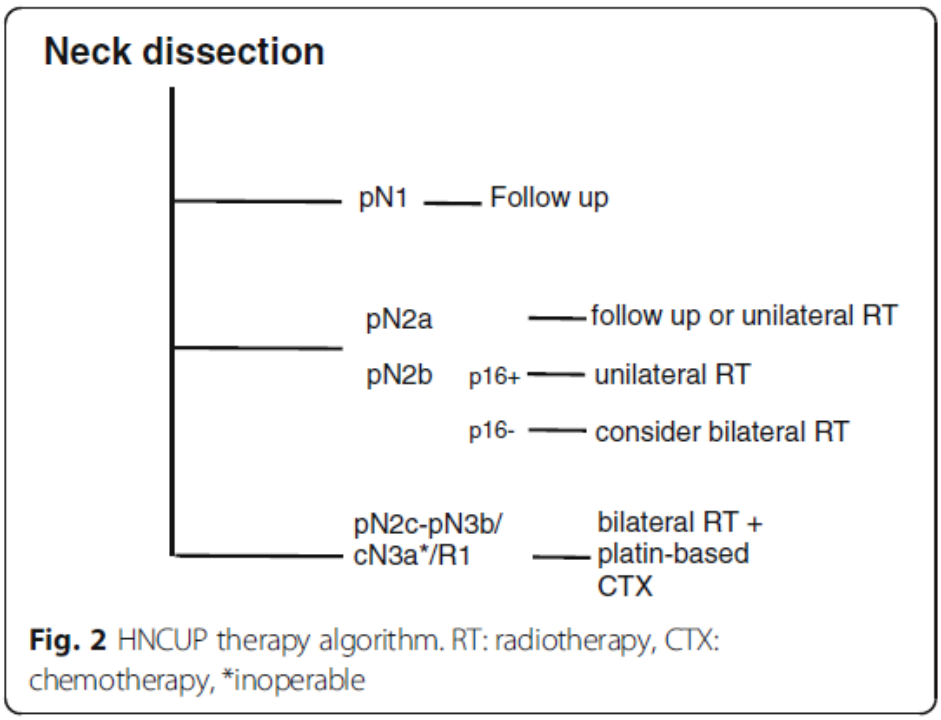

Fig. 2 HNCUP therapy algorithm. RT: radiotherapy, CTX: chemotherapy, *inoperable

Abbildung 3: : Behandlungsalgorithmus in fortgeschrittenen Stadien des CUP-Syndroms (Müller von der Grün et al. 2017)

2.7.3 Operative Therapieoptionen

Die Entscheidung über die Art der Neck Dissection sollte individuell abhängig gemacht werden vom Ausmaß der Lymphknotenmetastasen, dem allgemeinen Staging und der physischen bzw. psychischen Belastbarkeit des Patienten. Die chirurgische Therapie umfasst meist eine Neck Dissection (‚radikal', ‚modifiziert' oder ‚selektiv') und eine Tonsillektomie. Die ‚radikale Neck Dissection' bezieht sich auf die Entfernung der Halsknoten der Level I–V, die den Nervus accessorius, die Vena jugularis interna und den Musculus sternocleidomastoideus miteinschließen kann, wenn diese infiltriert werden. Bei der ‚modifizierten radikalen Neck Dissection' werden die gleichen Lymphknotenebenen entfernt, aber die restlichen Halsstrukturen werden geschont. Es ist wichtig zu beachten, dass der Erhalt des Nervus accessorius die Beweglichkeit der Schulter erhält. Die ‚selektive Neck Dissection' zielt dagegen auf bestimmte Lymphknotengruppen ab und gilt als das sicherste Operationsverfahren (Teymoortash und Werner 2012).

Dabei wird in den meisten Fällen eine selektive Neck Dissection bevorzugt, da in den seltensten Fällen alle fünf Level des Halses betroffen sind (Strojan et al. 2013). Das Risiko für einen Primärtumor (mit PEC als histologischen Subtyp), der gleichzeitig in der Kopf- und Halsregion die Unterlevels IA/IB und VB gefährdet, ist vernachlässigbar. Darüber hinaus kann die Entfernung der Unterebene IA bei einer umfassenden Beteiligung der Jugulargefäße weggelassen werden, was gerade beim cervicalen CUP-Syndrom ein häufiges

Setting darstellt. Daher ist eine radikale Neck Dissection in den seltensten Fällen angezeigt (Ferlito und Rinaldo 2008; Ferlito et al. 2002).

Patienten mit N1- oder N2a-begrenzter Erkrankung ohne extrakapsuläre Extension könnten mit einer alleinigen Operation behandelt werden. Die locoregionalen Kontrollraten reichen von 80 % bis 90 %, die Rezidivrate liegt bei etwa 34 % und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei bis zu 65 %. Daher wird die alleinige Neck Dissection bei Patienten mit N1- und N2a-Erkrankungen ohne extrakapsuläre Ausbreitung empfohlen, während eine postoperative Bestrahlung in Fällen mit einer Vorgeschichte von Inzisions- oder Exzisionsbiopsien und bei Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung angezeigt ist (Colletier et al. 1998; Erkal et al. 2001; Klop et al. 2000).

2.7.4 Definitive Strahlentherapie und postoperative Radiochemotherapie

Gerade in frühen Stadien scheint die Strahlentherapie als Monotherapie in Bezug auf das Outcome und die lokoregionale Kontrolle mit einer alleinigen chirurgischen Therapie beim cervicalen CUP gleichwertige Resultate zu erzielen. Die meisten Behandlungsschemata beinhalten allerdings kombinierte Behandlungsmodalitäten (Strojan et al. 2013). Eine Operation allein kann eine ausreichende Behandlung für N1-Tumoren darstellen, die keine extrakapsuläre Ausbreitung aufweisen. In allen anderen Szenarien muss die Behandlung durch eine adjuvante Radio(chemo-)therapie ergänzt werden (Mackenzie et al. 2016).

Bei fortgeschrittenen Stadien (> pN2) ist eine intensive kombinierte Behandlung erforderlich. Dies kann entweder eine Kombination aus Neck Dissection und Strahlentherapie oder eine definitive Radiochemotherapie sein, gefolgt von einer geplanten Neck Dissection, wenn ein komplettes Ansprechen in der Bildgebung nicht erkennbar ist. Beide Ansätze scheinen gleich effektiv zu sein (Mackenzie et al. 2016).

Von Bedeutung für die Therapie und Prognose ist die Frage nach der HPV-Positivität und deren Einfluss auf die Behandlungsempfehlungen. Angesichts des offensichtlich guten klinischen Ansprechens auf HPV-positive Lymphknoten stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Neck Dissection mit bzw. ohne adjuvante Radio(chemo-)therapie oder, ob die primäre Strahlentherapie als einzige Behandlungsmodalität in dieser speziellen Gruppe als vorteilhaft in Betracht gezogen werden sollte (Mackenzie et al. 2016).

Ab dem Stadium N1 ist eine postoperative Strahlentherapie zumindest in den beteiligten Lymphknotenebenen zu diskutieren, obwohl es üblicher ist, den gesamten ipsilateralen Hals zu bestrahlen. Der Zusatz von Chemotherapie zur Strahlentherapie ist beim cervicalen CUP-Syndrom in diesem Stadium nicht etabliert. Eine Ausnahme stellt das zusätzliche Vorliegen

von entsprechenden Risikofaktoren wie einer extrakapsulären Ausbreitung dar. Für diese Patienten ergaben sich durch eine zusätzliche postoperative Chemotherapie ein verbessertes Outcome und eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle (Bernier et al. 2005).

Es gibt keine zuverlässigen Daten zur Unterstützung der zusätzlichen Anwendung der totalen Mukosabestrahlung (TMI) mit ipsilateraler Halsbestrahlung nach Neck Dissection im T0pN1-Stadium. Zusätzlich weisen einige Veröffentlichungen auf eine um bis zu 40 % verbesserte lokoregionale Tumorkontrolle bei einer Kombination von Operation und Strahlentherapie hin. Eine alleinige Bestrahlung sollte selbst bei einer N1-Erkrankung und/oder bei HPV-positiven Lymphknotenmetastasen nach aktueller Studienlage nicht empfohlen werden (Mackenzie et al. 2016; Frank et al. 2010).

Eine ipsilaterale bzw. bilaterale Strahlentherapie wird selbst für das Stadium pN2a empfohlen, da eine Kombination einer Neck Dissection und einer postoperativen Strahlentherapie auch in diesem Stadium die besten Ergebnisse in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben aufwies (Mackenzie et al. 2016). Die Strahlentherapie kann mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie durchgeführt werden.

2.7.5 Ipsilaterale, mukosale oder bilaterale Strahlentherapie

In einer im Jahr 2001 durchgeführten Studie von Nieder et al. (Nieder et al. 2001) wurde das Behandlungsschema bzw. Therapieregiment auf ihre Effektivität hinsichtlich ipsilateraler bzw. mukosaler und bilateraler Bestrahlung untersucht. Dabei scheinen einige Ergebnisse auf eine verminderte Effektivität bei ipsilateraler Bestrahlung in Bezug auf die Kontrolle der Tumorausbreitung bzw. die Überlebensrate hinzudeuten. Andere Ergebnisse konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen einer alleinigen ipsilateralen Bestrahlung und einer umfassenden Behandlung des Halses und der Mukosa nachweisen. Auch im weiteren Krankheitsverlauf gab es keine Beweise für einen Vorteil einer umfassenden Strahlentherapie gegenüber der ipsilateralen Radiotherapie. Letztendlich empfahlen die Autoren dieser Studie eine erneute Durchführung einer randomisierten Studie dieser beiden Therapieoptionen, diese wurde jedoch nie durchgeführt. Im Jahr 2002 wurde eine prospektive randomisierte Studie, die ipsilaterale mit bilateraler bzw. mukosaler Bestrahlung vergleichen sollte, ins Leben gerufen. Diese musste jedoch aufgrund der unzureichenden Rekrutierung eines Patientenkollektivs eingestellt werden (Müller von der Grün et al. 2017).

Eine 2016 durchgeführte umfangreiche Meta-Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate und dem krankheitsfreien Überleben (OS und DFS) zwischen ipsi- und bilateraler Radiotherapie. Bei einer bilateralen Behandlung

wurden aber eine verbesserte lokoregionale Kontrolle und geringere Rezidivraten verzeichnet (Liu et al. 2016).

Bei der Erwägung einer zusätzlichen Schleimhautbehandlung (aufgrund eines dortig vermuteten Primärtumors), waren die Rezidivraten signifikant niedriger und das krankheitsfreie Überleben (DFS) höher bei erweiterten Strahlungsvolumina. Es konnte jedoch kein Nutzen für die letztendliche 5-Jahres-Überlebensrate (OS) festgestellt werden und die verbesserte lokoregionale Kontrolle muss gegenüber den Konsequenzen einer signifikant höheren Strahlenbelastung abgewogen werden (Liu et al. 2016; Müller von der Grün et al. 2017).

2.7.6 Bestrahlungsvolumina

Da in den aktuellen Leitlinien (National Comprehensive Cancer Network® 2021) keine klare Aussage zu den empfohlenen Bestrahlungsvolumina gemacht wird, sind in der Fachliteratur diesbezüglich variierende Angaben zu finden. Viele dieser Daten stammen aus einer Zeit vor einer routinemäßigen Anwendung von PET und Tonsillektomie. Nachdem die diagnostische Aufarbeitung umfangreicher und präziser wurde, konnte jedoch gezeigt werden, dass die Zahlen der Patienten ohne Primärtumor im Vergleich zu früherer Literatur gesunken sind. Auch das Risiko für die Entwicklung eines Lymphknotenrezidivs oder entfernter Metastasen ist seitdem um mehr als das Zweifache gesunken (Nieder et al. 2001). Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass ein metastatischer Befall in der Onkologie den häufigsten Grund für ein Therapieversagen im Krankheitsverlauf darstellt (Gani et al. 2013), weshalb ein möglicher Nutzen durch eine leicht verbesserte lokoregionale Kontrolle im Sinne einer intensiveren Strahlentherapie nicht mit einem verbesserten Überleben gleichgesetzt werden kann (Galloway und Ridge 2015; Müller von der Grün et al. 2017).

Das Aufkommen der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) machte eine differenziertere Auswahl von Bestrahlungsvolumina unerlässlich, da sie eine Schonung von besonders gefährdeten Organsystemen möglich machte, aber auch die Möglichkeit der Belassung des Primärtumors, der bei älteren Bestrahlungstechniken häufig versehentlich mitbehandelt worden war. Heutzutage stellt es den strahlentherapeutischen Standard bei der Behandlung des CUP-Syndroms dar, da es ebenfalls in der Lage ist, Schleimhaut- und Speichelgewebe zu erhalten (Frank et al. 2010). Vor dem IMRT wurde das CUP-Syndrom mit einer Drei-Felder-Technik behandelt, die alle Schleimhautareale und die beiden lateralen Halsareale mit einschloss (Million und Cassisi 1994).

Eine zukünftig erfolgsversprechende Strategie in der modernen Behandlung des cervicalen CUP-Syndroms könnte die Bestrahlung ausgewählter Schleimhautareale sein, wie dem Zungengrund bei HPV-positiven Nichtrauchern oder die Nasopharynx für EBV-positive Nichtraucher mit nicht keratinisierenden Subtypen und/oder Patienten asiatischer Herkunft (Müller von der Grün et al. 2017). Diese Ansätze haben sich in Zeiten des IMRTs immer mehr durchgesetzt und erste Daten, die diese Behandlungsstrategie nach ihrem Outcome untersucht haben, scheinen ebenfalls erfolgsversprechend zu sein (Mourad et al. 2014; Müller von der Grün et al. 2017).

2.7.7 Postoperative Radiochemotherapie

Generell wird eine additive Chemotherapie zur postoperativen Strahlentherapie ab dem Stadium pN2a bei Vorliegen einer extrakapsulären Extension und immer ab dem Stadium pN2c empfohlen (Mackenzie et al. 2016; Müller von der Grün et al. 2018; Cabrera Rodríguez et al. 2018). In den meisten Fällen wird dabei Cisplatin verwendet (z. B. 100 mg/m^2 an den Tagen 1, 22 und 43) (Klem et al. 2008).

Zwei 2005 parallel durchgeführte Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) verglichen den Nutzen einer additiven Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Hier erwiesen sich mikroskopisch involvierte Schnittränder und eine extrakapsuläre Ausbreitung als die wichtigsten prognostischen Marker für ein schlechtes Outcome. Die gleichzeitige Gabe von Cisplatin zur postoperativen Strahlentherapie konnte das Ergebnis von Patienten mit einem oder einer Kombination dieser beiden Risikofaktoren verbessern. So wurden sowohl die lokoregionale Kontrolle, das krankheitsfreie bzw. progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert (Bernier et al. 2005).

In einer weiteren retrospektiven Analyse unter Einbeziehung von 60 Patienten mit cervicalem CUP-Syndrom konnte kein klarer Vorteil für den Zusatz einer Chemotherapie zum etablierten Therapieregime gefunden werden. Im Gegenteil traten schwere Nebenwirkungen vom Grad 3+ signifikant häufiger auf (Chen et al. 2011).

Im Zeitalter der HPV/p16-Stratifikationen scheint eine Deeskalation der Behandlungsschemata jedoch ein erstrebenswertes Ziel. Ein alternatives Staging für dementsprechend positive Tumore ist bereits, aufgrund der deutlich verbesserten Ergebnisse dieses Patientenkollektivs hinsichtlich des Gesamtüberlebens, im Gespräch (Masterson et al. 2014; O'Sullivan et al. 2016).

Das aktuelle Paradigma für die Indikationen zur postoperativen Radiochemotherapie (R1, pN3b) stammt noch aus der Ära vor der HPV-Stratifizierung (Cooper et al. 2004; Bernier et al. 2004). Keller et al. haben im Jahr 2014 eine Analyse der klinisch-pathologischen Daten, einschließlich p16 und extrakapsulärer Extension (ECE) bei Patienten mit cervicalem CUP-Syndrom durchgeführt und konnten bei Patienten mit bzw. ohne ECE auch ohne Chemotherapie eine ähnlich gute Prognose nachweisen. Allerdings war die Anzahl der Patienten in dieser Studie sehr begrenzt, sodass keine sicheren Schlussfolgerungen diesbezüglich möglich sind (Keller et al. 2014).

Eine Behandlungsdeeskalation für HPV/p16-Nichtraucher könnte in Zukunft jedoch in den Bereich des Möglichen rücken, sei es durch das Weglassen der Chemotherapie oder durch ihren Einsatz zur Reduktion der Strahlenbelastung bei begleitender Radiochemotherapie (Müller von der Grün et al. 2017). Tabelle 4 zeigt die größten publizierten Studien zur Durchführung der postoperativen Chemotherapie und zu den verwendeten Mitteln in jedem Fall.

Tabelle 4: Vergleich von Studien zur Durchführung der Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich (Müller von der Grün et al. 2017)

Study	Concomitant chemotherapy No.(%)	Locoregional control	Overall survival
Yalin, 2002	UC, SCC: COP or PCV AC: PCV 114 (100)	NR	UC: 32%, SCC: 33% AC: 38% at 5 years
Boscolo-Rizzo, 2006	Platinum based 9 (11)	NR	25% at 5 years, 19% at 10 years
Beldi, 2007	Platinum based 21 (19)	disease free survival 27% at 5 years	41% at 5 years
Corry, 2008	Platinum based 102 (100)	neck failure ultimately 9%	60% at 3 years
Ligey, 2009	Platinum based 43 (45)	neck control 66% at 5 years	24% at 5 years
Lu, 2009	Platinum based 14 (23)	neck control 66% at 5 years	69% at 5 years
Chen, 2011	Platinum based 32 (53)	locoregional control 89% at 2 years	89% at 2 years
Wallace, 2011	Ctx (drugs NR) 13 (7)	mucosal control 92% and neck control 81% at 5 years	52% at 5 years
Fakhrian, 2012	Ctx 19 (29) Cis based 10, 5-FU + MMC 9	locoregional lymph node recurrence, ultimately 14%	48% at 5 years
Tribius, 2012	Cis 38 (60)	neck recurrence 25%, median 7 months	76% at 2 years
Demiroz, 2013	Ctx, 4 regimes 25 (61)	LRFS: dRT: 75% ND + RT: 76% at 4 years	definitve RT: 85% ND + RT: 85% at 4 years
Straetmans, 2014	Carbo 8 (16)	neck recurrence ultimately 18%	55% at 5 years

Abbrevations: *SCC* squamous cell carcinoma, *UC* undifferentiated carcinoma, *AC* adenocarcinoma, *EC* epidermoid carcinoma, *Ctx* chemotherapy, *Cis* cisplatin, *5FU* 5-flurouracil, *MMC* mitomycin C, *Carbo* carboplatin, *COP* cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, *PCV* cisplatin, cyclophosphamide, vincristine [10, 11, 53, 76, 77, 79–85]

2.8 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll die retrospektive Auswertung klinischer und therapeutischer Charakteristika in Bezug auf an der HNO der Uniklinik Köln behandelte Patienten mit cervicalen CUP und die Korrelation zum Gesamtüberleben sein.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

51 Patienten konnten als gesicherte cervicale Cancer of Unknown Primary (CUP) aus dem Zeitraum 1997–2018 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universität zu Köln retrospektiv identifiziert werden. Diese wurden für die statistische Auswertung herangezogen und sind Gegenstand dieser Untersuchung. Hierfür wurden sowohl digitale als auch analoge Patientendaten ausgewertet.
Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Definitive Diagnose eines CUP-Syndroms (T0)
- N-Stadium 1–3
- M-Stadium 0–1
- Behandlung erfolgte in der HNO-Klinik der Universität zu Köln

3.2 Erfassung der Daten

Die Patientendaten wurden retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Hierfür wurde sowohl die digitale als auch analoge Krankengeschichte herangezogen. Diese beinhaltete in der Regel die Arztbriefe mit Anamnesebögen, OP-Berichte inkl. Nachuntersuchungen, die histopathologischen Befunde und die Tumordokumentation.
Mit freundlicher Unterstützung der niedergelassenen Haus- und HNO-ärztlich tätigen Kolleginnen und Kollegen und der für den Patienten nach Wohnsitz zuständigen Ämter konnte die letzte dort durchgeführte Untersuchung und ein etwaiges Versterben des jeweiligen Patienten erfragt werden. Diese Daten wurden von August 2018 bis zum Dezember 2020 in einer SPSS-Tabelle gesammelt und anschließend ausgewertet. Die Arbeit orientiert sich dabei an der aktuellen 8. Version der TNM-Klassifikation.

3.2.1 Erfassungsschema

Die Erfassung der Patientendaten wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

1. Name, Vorname
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Datum der Erstvorstellung
5. Datum des letzten Besuchs
6. Tod (ja/nein), Todesdatum
7. Letzte Aktualisierung im digitalen System zur Erfassung der Patientendaten
8. Nikotinkonsum und -menge
9. Alkoholkonsum und -menge
10. Präoperative Bildgebung
11. Voruntersuchungen (Feinnadelpunktion, PET-CT)
12. Neck Dissection (ja/nein)
13. Panendoskopie
14. Datum der Erstdiagnose
15. Histologischer Befund
16. Seite des Befalls
17. TNM-Stadium
18. Therapie

Zwecks anonymisierter Datenverarbeitung wurden die Datensätze einer Identifikationsnummer zugewiesen.
Da bei der Auswertung nicht bei allen Patientendaten entsprechende Informationen vorlagen und auch nach intensiver Recherche nicht komplettiert werden konnten, ließen sich Ergebnisse nicht immer von allen 51 eingeschlossenen Patienten darstellen. Bei der Darstellung der Auswertung wurden diejenigen Patienten miteinander verglichen, deren Datensatz für einen aussagekräftigen Vergleich bei den einzelnen Auswertungen vollständig war.
Die Erfassung des Erstdiagnosedatums erfolge anhand des Datums des Pathologieberichtes der Probeexzision. Als letzter Beobachtungszeitraum diente entweder die letzte Nachuntersuchung in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, die letzte Untersuchung bei einem niedergelassenen Kollegen oder der Todeszeitpunkt.

Bei den Therapieverfahren wurde zwischen Neck Dissection in Kombination mit Radio-(chemo-)therapie sowie alleiniger OP oder alleiniger bzw. palliativer Radiatio-/Chemotherapie unterschieden. Die Einstufung in die TNM-Klassifikation orientierte sich an bei der Diagnosestellung erhobenen klinischen und pathologischen Befunden und der histologischen Aufarbeitung.
Der Parameter Overall Survival (unkorrigierte Überlebensrate) stellt den Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod unabhängig von der Todesursache oder bis zum Zeitpunkt, da der Patient letztmalig lebend angetroffen wurde, dar.

3.2.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe von SPSS 23.0 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden für die statistische Beschreibung als Median mit Spannweite oder als Mittelwert mit Standardabweichung beschrieben. Das Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$. Die kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Test verglichen. Metrische Variablen wurden mit dem Student-t-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test, je nach Normalverteilung, beschrieben. Für die Auswertung der 5-Jahres-Überlebensrate (Overall survival) wurden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Ergebnisse – Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzte sich aus jeweils 44 Männern und 7 Frauen zusammen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 4). Im Mittel wurde die Diagnose in einem Alter von 59,9 LJ gestellt, der Median betrug 59 Jahre, bei einer Spannweite von 41–79 LJ. Die Frauen waren zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 6 Jahre jünger als die Männer (54,7 LJ vs. 60,4 LJ). Männer und Frauen erkrankten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr relativ am häufigsten. Männer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr am zweithäufigsten, während die Diagnosestellung bei den Frauen in allen Lebensdekaden außer im Alter zwischen 50–60 LJ relativ gleich verteilt blieb. Die Tabellen 6,7 und 8 sowie die Abbildung 5 geben einen Überblick über die geschlechtsspezifische Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung nach Geschlecht

Geschlecht

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	44	86,3	86,3	86,3
	weiblich	7	13,7	13,7	100,0
	Gesamt	51	100,0	100,0	

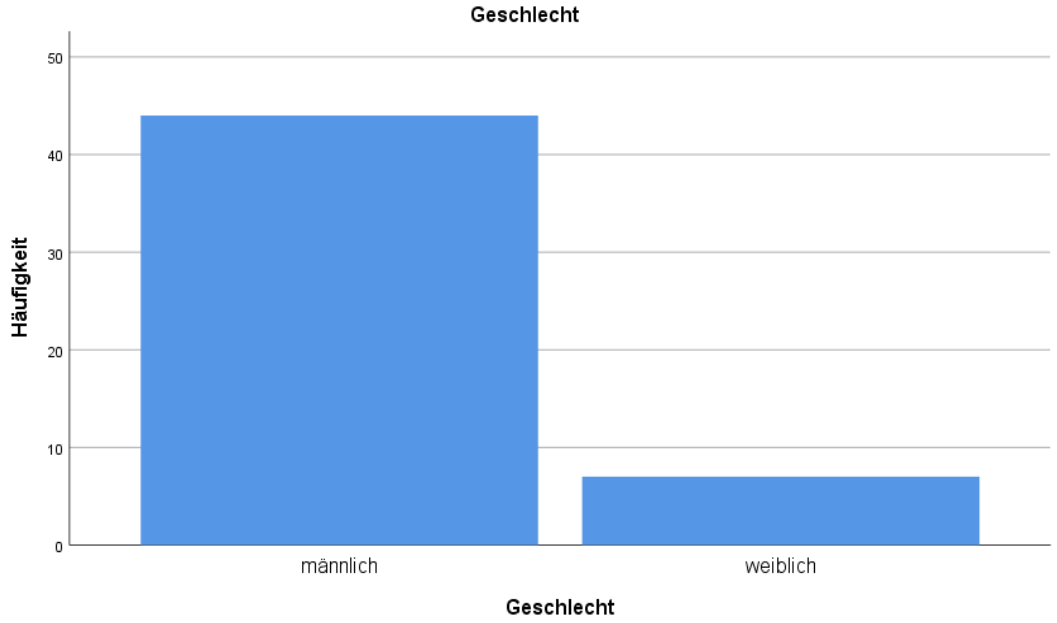

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung nach Geschlecht

Tabelle 6: Altersverteilung mit Mittelwert

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	51	41,00	79,00	59,59	8,68
Gültige Werte (Listenweise)	51				

Tabelle 7: Altersverteilung beim weiblichen Geschlecht

Deskriptive Statistik[a]

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	7	26,00	45,00	71,00	54,71	8,22
Gültige Werte (Listenweise)	7					

a. Geschlecht = weiblich

Tabelle 8: Altersverteilung beim männlichen Geschlecht

Deskriptive Statistik[a]

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	44	38,00	41,00	79,00	60,36	8,59
Gültige Werte (Listenweise)	44					

a. Geschlecht = männlich

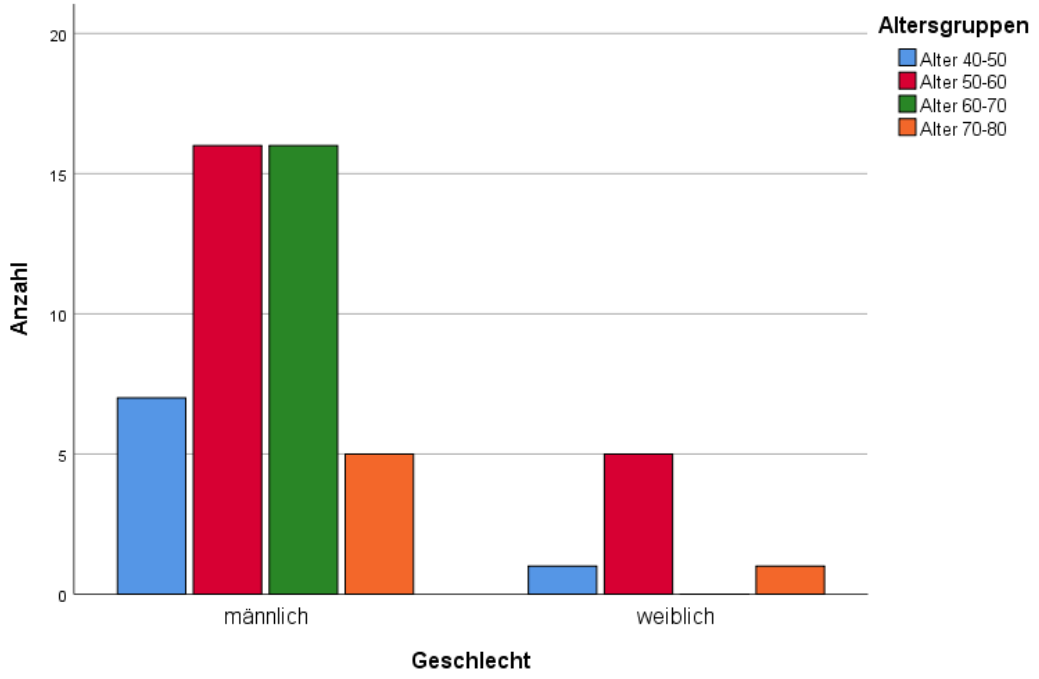

Abbildung 5: Anzahl der Erkrankungsfälle in den einzelnen Altersgruppen

4.1.1 N-Stadium

Bei insgesamt sieben Patienten (16,7 %) wurde ein Stadium 1, bei 21 (50,1 %) das Stadium 2 und bei vierzehn (33,3 %) das Stadium 3 festgestellt (siehe Abbildung 7 und Tabelle 9). Hierbei stützen sich die N-Stadien auf die pathologischen Auswertungen der Neck Dissection bzw. Panendoskopie, da die Angaben des klinischen Stadiums in den meisten Unterlagen unzureichend waren bzw. fehlten.

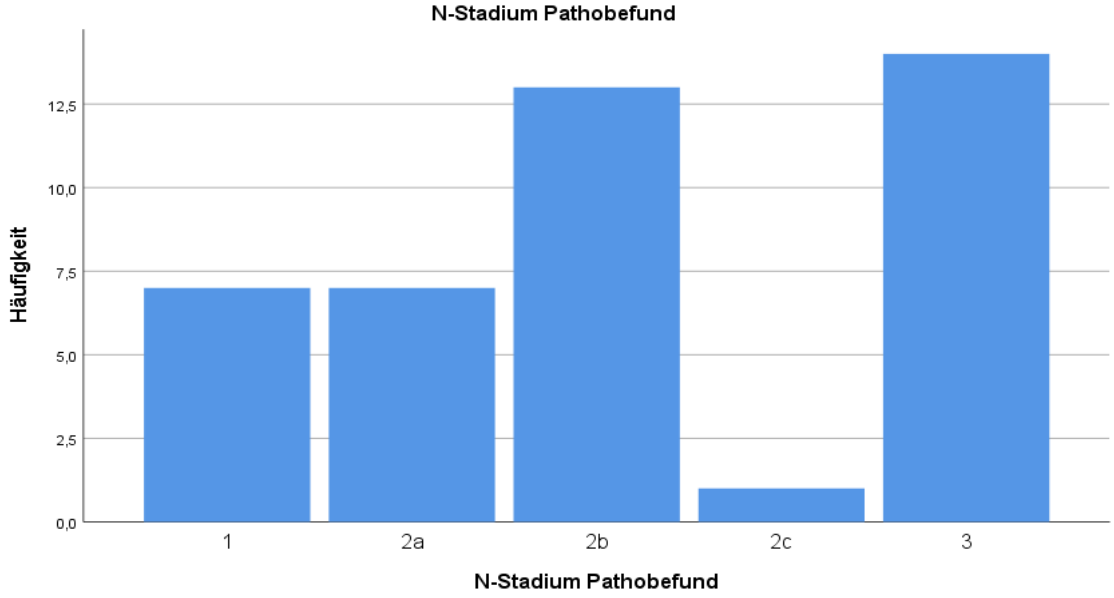

Abbildung 6: Häufigkeit der pathologischen Stadien

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung beim pathologischen N-Stadium

N-Stadium Pathobefund

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	7	16,7	16,7	16,7
	2a	7	16,7	16,7	33,3
	2b	13	31,0	31,0	64,3
	2c	1	2,4	2,4	66,7
	3	14	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	42	100,0	100,0	

4.1.2 Bildgebende Verfahren

In den meisten Fällen erfolgte die Diagnosestellung an der HNO-Klinik der Universität zu Köln mittels Lymphknotenexstirpation. In 100 % der Fälle erfolgte zur Detektion der Lymphknotenmetastase eine Sonografie des Halses (siehe Tabelle 10). Eine Feinnadelpunktion wurde in 64,9 % der Fälle durchgeführt (siehe Tabelle 11 und Abbildung 7). Eine Panendoskopie wurde in 94,1 % der Fälle durchgeführt, eine PET-CT in 85,7 % der Fälle dokumentiert (siehe Tabellen 12 und 13 sowie Abbildungen 8 und 9) .

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Sonographie des Halses

Sonographie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ja	43	100,0	100,0	100,0

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Feinnadelpunktion

Feinnadelpunktion

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	13	35,1	35,1	35,1
	ja	24	64,9	64,9	100,0
	Gesamt	37	100,0	100,0	

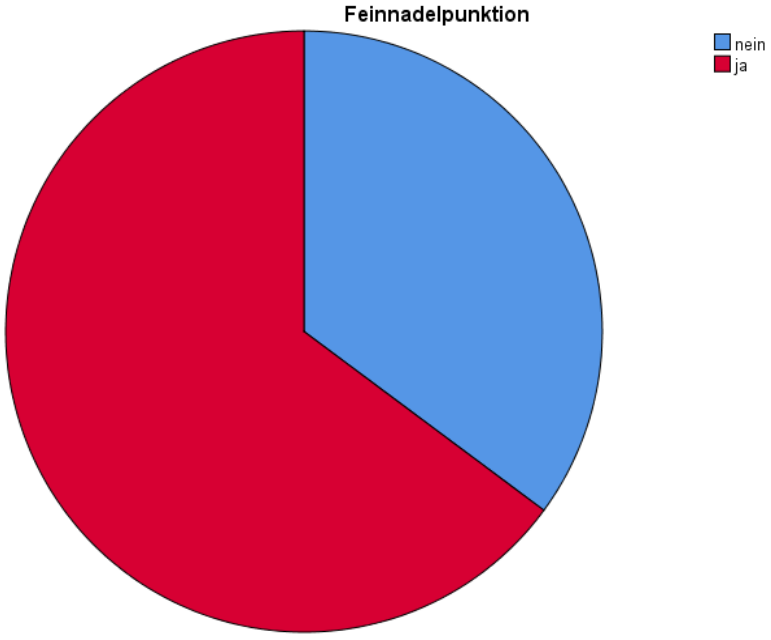

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Feinnadelpunktion

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der PET-CT-Untersuchung

PET-CT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	6	14,3	14,3	14,3
	ja	36	85,7	85,7	100,0
	Gesamt	42	100,0	100,0	

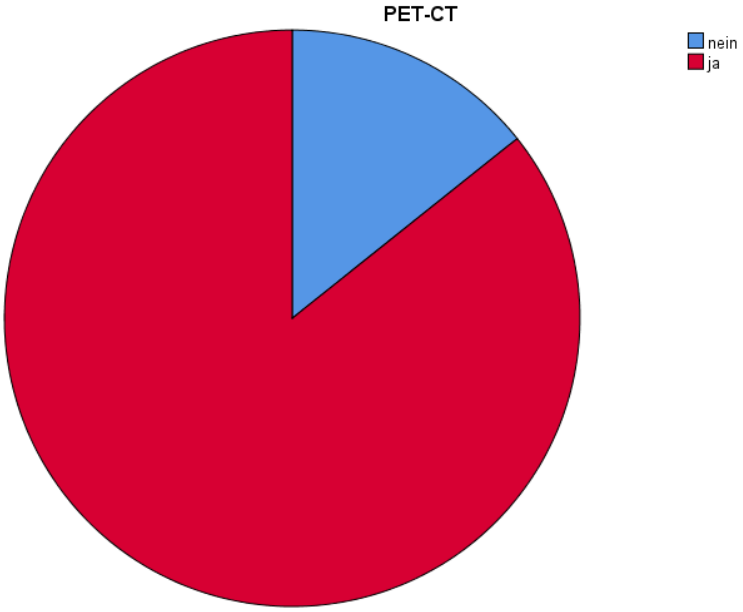

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der PET-CT-Untersuchung

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Panendoskopie

Panendoskopie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	3	5,9	5,9	5,9
	ja	48	94,1	94,1	100,0
	Gesamt	51	100,0	100,0	

Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Panendoskopie

4.1.3 M-Stadium

Bei der überwiegenden Mehrheit des Patientenkollektivs wurde im Rahmen des Stagings keine Fernmetastasierung festgestellt (48 Patienten, 94,7 %). Lediglich drei Patienten (5,3 %) wiesen eine Fernmetastasierung (M1-Stadium) auf.

4.1.4 Behandlung

Bei 43 Patienten (84,3 %) wurde eine Neck Dissection mit anschließender Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie durchgeführt (siehe Tabelle 14 und Abbildung 10). Von den übrigen Patienten erhielten 2 % (einer) eine palliative und fünf (9,8 %) weitere Patienten eine definitive Radiotherapie, zwei Patienten (3,9 %) wurden mit einer alleinigen OP behandelt.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der initialen Therapie der Erkrankung

initiale Therapie der Erkrankung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	alleinige OP	2	3,9	3,9	3,9
	OP plus Radiatio / Chemotherapie	43	84,3	84,3	88,2
	definitive (alleinige) Radio-Chemotherapie	5	9,8	9,8	98,0
	palliative Chemotherapie	1	2,0	2,0	100,0
	Gesamt	51	100,0	100,0	

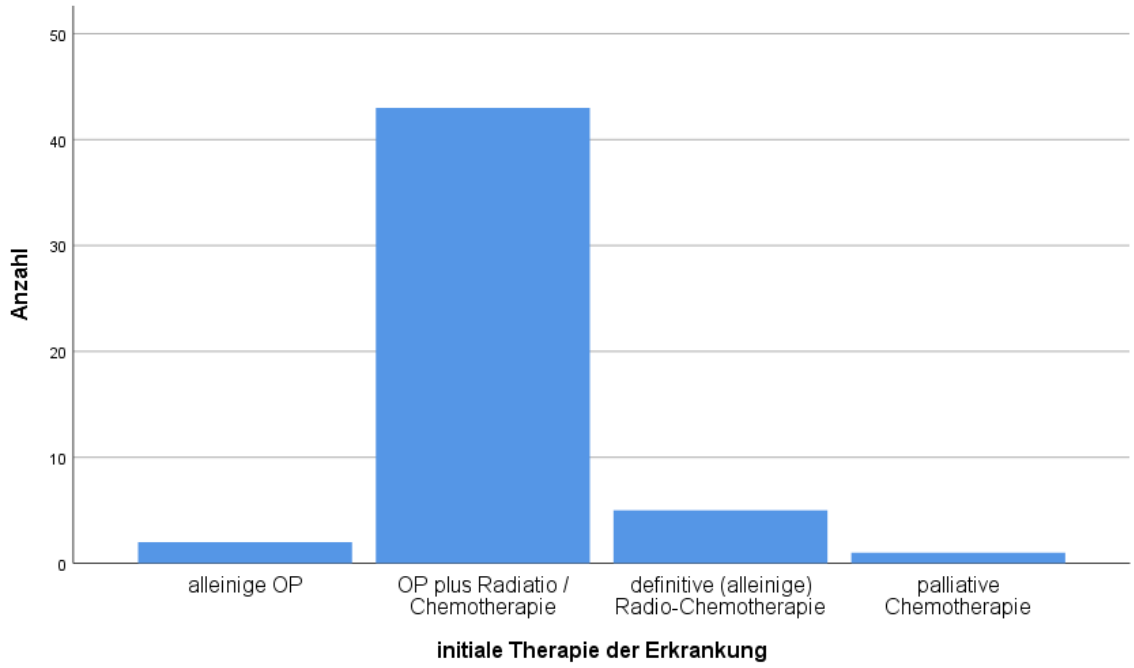

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der initialen Therapie der Erkrankung

4.1.5 Neck Dissection

Insgesamt 44 Patienten (86,2 %) mit einem diagnostizierten CUP-Syndrom wurden mit einer Neck Dissection behandelt. Davon wurde bei 9 Patienten (17,6 %) eine selektive Neck Dissection durchgeführt und bei 35 Patienten (68,6 %) eine modifiziert radikale Neck Dissection. Bei 7 Patienten (13,7 %) war die Neck Dissection kein Bestandteil ihres Therapieregimes. Siehe dazu auch Tabelle 15 und Abbildung 11.

Von den mit einer Neck Dissection behandelten Patienten wurde bei insgesamt vier Patienten (8,9 %) eine beidseitige Neck Dissection durchgeführt. Bei 40 Patienten (90,9 %) wurde eine einseitige Neck Dissection als primärer operativer Ansatz bevorzugt (Siehe dazu Tabelle 16 und Abbildung 12). Davon war die linke Seite in 27 Fällen (58,7 %) betroffen, die rechte Seite in 19 Fällen (41,3 %) (siehe Tabelle 17 und Abbildung 13).

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Art der Neck Dissection

Art der Neck Dissection

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine Neck Dissection	7	13,7	13,7	13,7
	Selektive Neck Dissection	9	17,6	17,6	31,4
	Radikale Neck Dissection	35	68,6	68,6	100,0
	Gesamt	51	100,0	100,0	

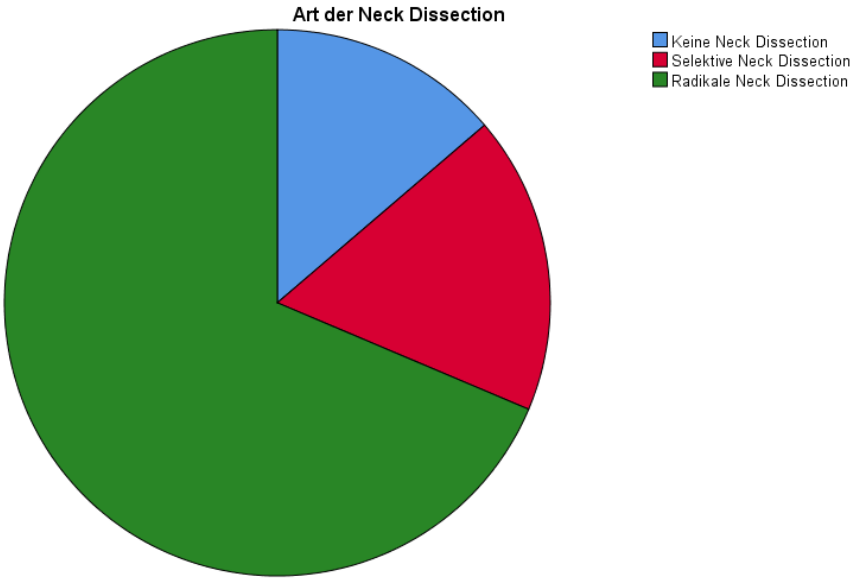

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Art der Neck Dissection

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Neck Dissection einseitig oder beidseitig

Neck Dissection beidseits

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	40	90,9	90,9	90,9
	ja	4	9,1	9,1	100,0
	Gesamt	44	100,0	100,0	

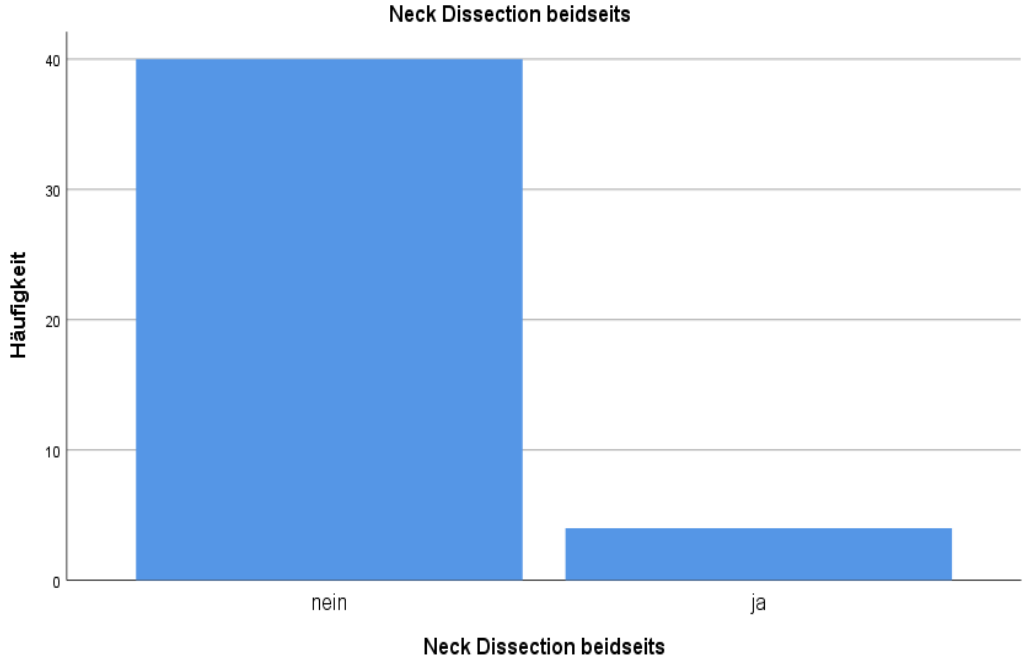

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Neck Dissection einseitig oder beidseitig

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Seite des Tumors

Seite des Tumors

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	rechts	19	41,3	41,3	41,3
	links	27	58,7	58,7	100,0
	Gesamt	46	100,0	100,0	

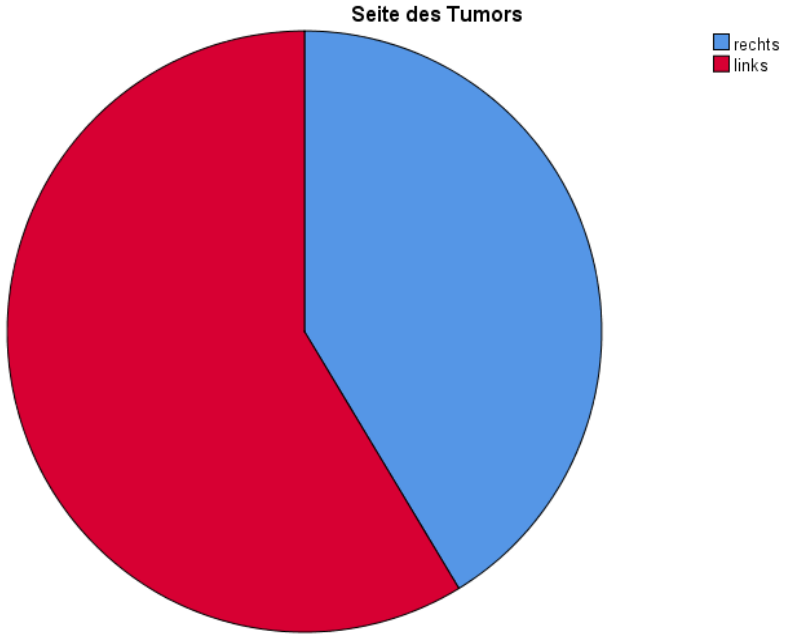

Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Seite des Tumors

4.1.6 Histologie

Den größten prozentualen Anteil stellten in unserer Studie die Plattenepithelkarzinome mit 79,5 % dar, gefolgt von Adenokarzinomen, die einen Anteil von 9,1 % innehatten. Andere histologische Subformen hatten einen Anteil von 11,4 % (siehe Tabelle 18 und Abbildung 14).

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Histologie

Histologie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	PEC	35	79,5	79,5	79,5
	Adeno-CA	4	9,1	9,1	88,6
	Sonstige	5	11,4	11,4	100,0
	Gesamt	44	100,0	100,0	

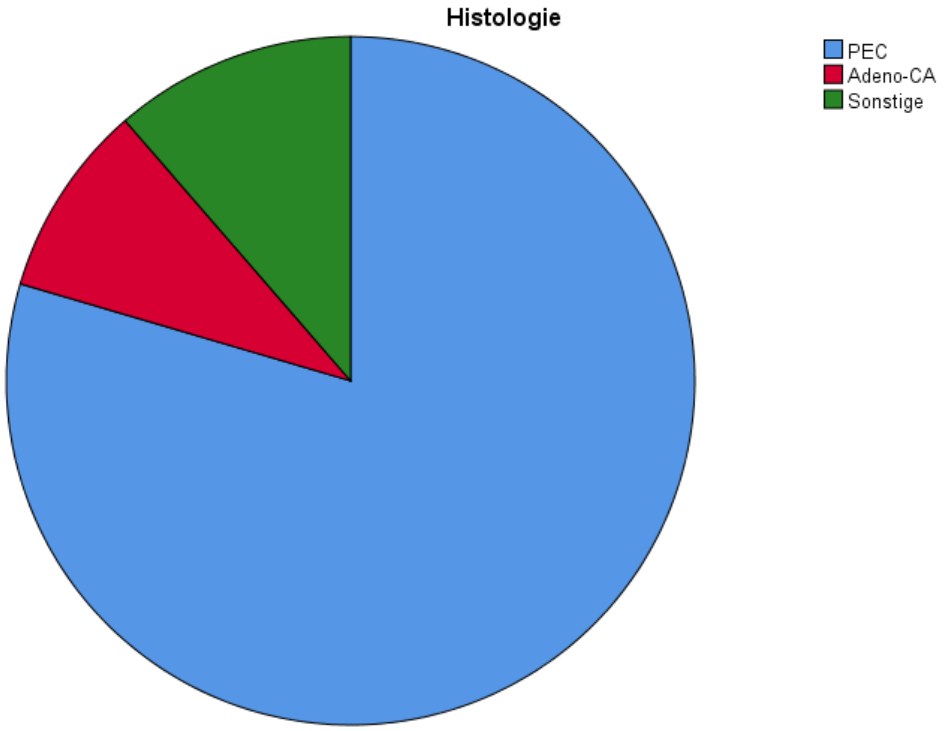

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Histologie

4.1.7 Nikotin- und Alkoholkonsum

Insgesamt gaben von den 51 Patienten 28 (54,9 %) an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Davon gaben 15 Patienten (29,4 %) einen Alkoholoabusus und 13 Patienten (25,5 %) einen gemäßigten Konsum an (siehe Abbildung 15). 32 Patienten (62,7 %) gaben einen Nikotinabusus an, 19 Patienten (37,3 %) verneinten jeglichen Nikotinkonsum (siehe Abbildung 16).

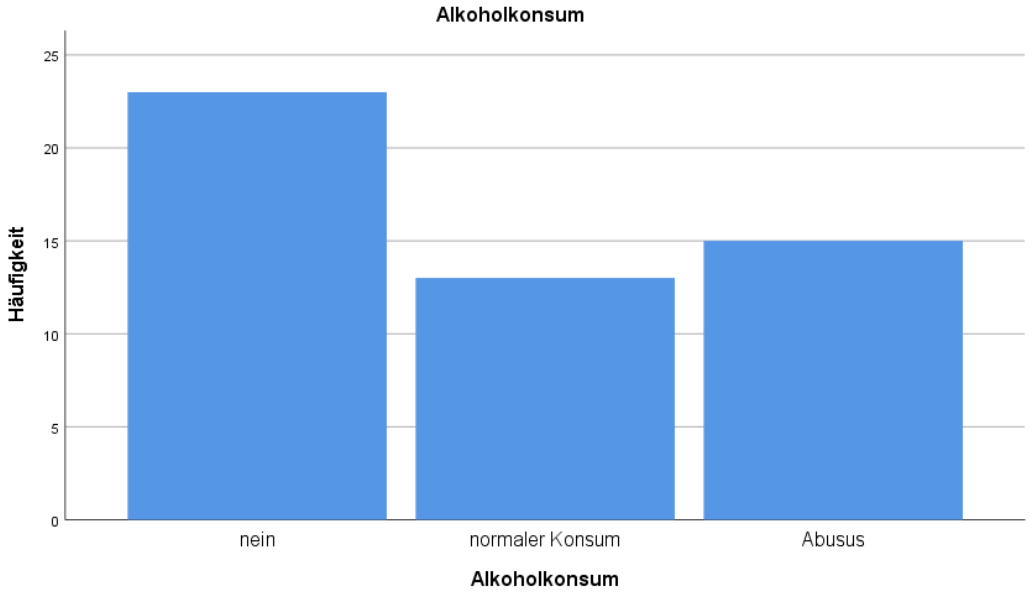

Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Alkoholkonsums

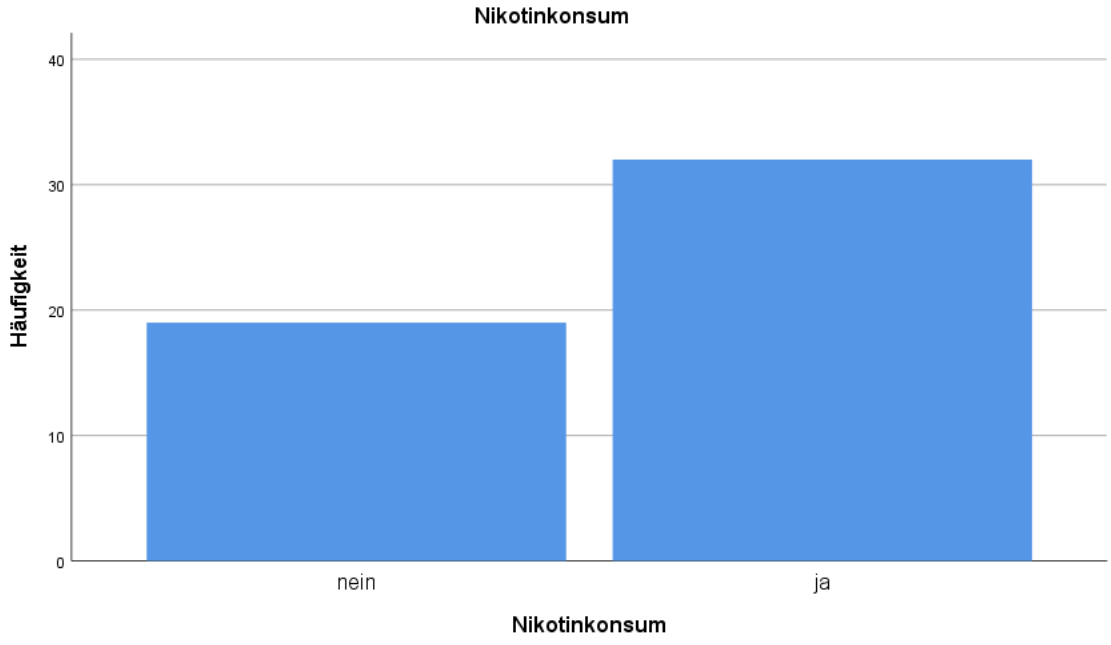

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Nikotinkonsums

4.1.8 Gesamtüberleben

Von den 51 Patienten waren 15 (29,4 %) bis zum Erhebungsstichtag (01.12.2020) verstorben. 70,6 % der Patienten (N = 36) waren am Leben. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 130 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 80 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 56,7 %. Abbildung 17 zeigt das kumulative Überleben der Patienten über einen Zeitraum von 60 Monaten.

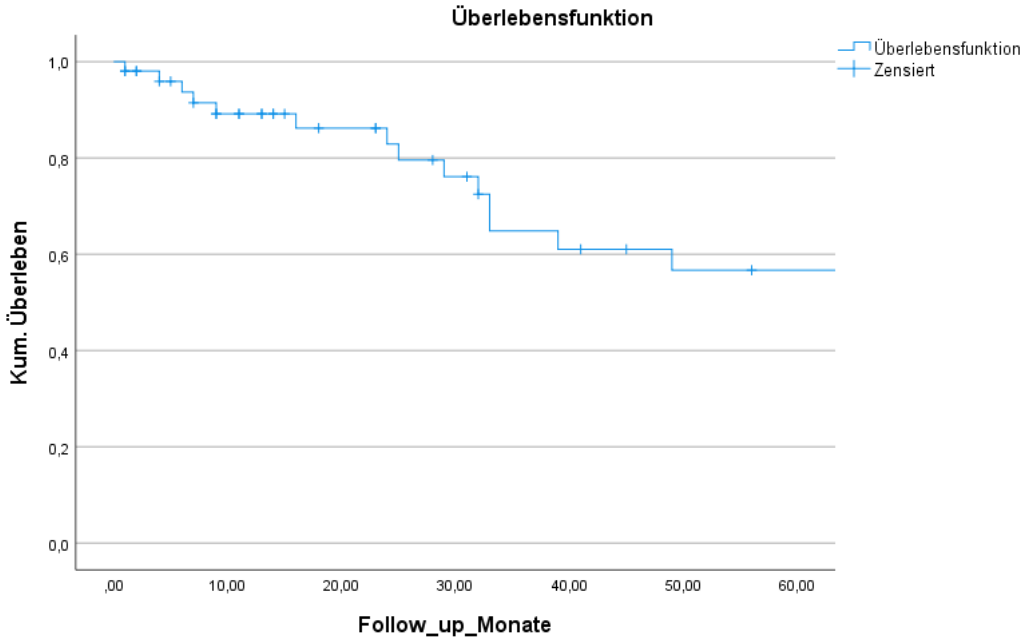

Abbildung 17: Kumulatives Überleben über 60 Monate

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Ziel dieser Arbeit sollte es sein, retrospektiv die klinischen und histopathologischen Daten und die Prognose des cervicalen CUP-Syndroms zusammenzustellen.

5.2 Epidemiologische Grundlagen

5.2.1 Geschlechtsverteilung, Risikofaktoren und Altersverteilung

Wie bereits aufgezeigt, überwiegt auch in dieser statistischen Auswertung der Männeranteil beim CUP-Syndrom mit 86,3 % deutlich. Dies stimmt größtenteils mit den epidemiologischen Ergebnissen anderer CUP-Studien überein. Auch die Altersverteilung entspricht derjenigen Verteilung, die bereits in früheren Studien zum CUP-Syndrom aufgezeigt werden konnte, mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 60 Jahren. Ein Nikotinkonsum konnte in 62,7 % der Fälle nachgewiesen werden. Insgesamt wurde in 54,9 % der Fälle ein regelmäßiger Alkoholkonsum angegeben. Davon bestand in 25,5 % der Fälle ein gemäßigter Alkoholkonsum, ein Abusus in 29,4 % der Fälle. Eine Studie an der medizinischen Fakultät in Graz konnte eine ähnliche Verteilung mit einem männlichen Anteil von 88,9 % aller Patienten und einem medianen Alter von 65 Jahren aufzeigen (Lena Zaunmayr 12.02.2020). Eine 2021 veröffentlichte Studie der Charité-Universitätsmedizin Berlin konnte ebenfalls einen ähnlichen Anteil nachweisen mit einer aus 71 Männern (73,2 %) und 26 Frauen (26,8 %) bestehenden Studienpopulation. Das mediane Alter aller Patienten betrug 64,6 Jahre. Davon waren 49,5 % aktuelle Raucher, 42 Patienten hatten dokumentierte Pack Years (PY) mit einem durchschnittlichen Anteil von 48,8 PY. 14,4 % der Studienpatienten hatten bereits zuvor eine bestehende Krebsdiagnose (z. B. Brust-, Prostata-, hepatozelluläres Karzinom, Melanom) (Boeker et al. 2021). Eine 2012 veröffentliche US-amerikanische Metaanalyse wertete 18 Studien mit 1726 Patienten mit cervicalem CUP-Syndrom aus. Auch hier betrug der Männeranteil insgesamt 80 %, das mediane Alter lag bei 59 Jahren. Nur sechs Studien beinhalteten Daten zum Rauchen oder Alkoholkonsum. In diesen Studien rauchten 83,4 % der Patienten und 69 % besaßen eine Vorgeschichte mit Alkoholkonsum (Balaker et al. 2012).

Eine 2019 österreichische Studie mit einer Patientenpopulation von insgesamt 76 Patienten wies einen Männeranteil von 84,2 % auf. Das mediane Alter lag bei 62,5 Jahren. Von diesen hatten 56,6 % eine Raucheranamnese mit durchschnittlich 25,09 Zigaretten pro Tag. 67,1 % hatten ebenfalls eine positive Alkoholanamnese, während in 32,1 % der Fälle Krebs bereits in der Familie als Risikofaktor diagnostiziert wurde (Le et al. 2019). In einer 2018 in Helsinki veröffentlichten Studie wurde der Männeranteil ebenfalls mit 81,2 % beziffert. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren. 32,9 % wiesen eine positive Raucheranamnese auf, bei weiteren 36,5 % konnte diese nicht ermittelt werden (Aro et al. 2018).

5.2.2 Diagnostik

Die Durchführung des PET-CTs als bildgebende Diagnostik ist von der Häufigkeitsverteilung mit 85,7 % deutlich häufiger als in anderen Studien. Eine Panendoskopie wurde in 94,1 % der Fälle durchgeführt, diese Verteilung ist in etwa vergleichbar mit derer anderer Studien. In Graz wurde in einer ähnlichen Studie in ca. 69,4 % der Fälle im Rahmen der diagnostischen Abklärung eine PET-CT durchgeführt (Lena Zaunmayr 12.02.2020). In einer österreichischen Studie betrug der Anteil der diagnostischen PET-CTs 71,1 %, eine Panendoskopie wurde in 93,4 % der Fälle durchgeführt (Le et al. 2019). In einer 2021 durchgeführten Studie der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde jeder einzelne Patient einer Panendoskopie im Rahmen des diagnostischen Prozederes unterzogen.

Der Zeitraum der diagnostischen Abklärung ist dabei stark abhängig von situativ sehr unterschiedlichen Ausgangsbedingungen wie der Adhärenz des Patienten, der gewählten Untersuchungsmethode sowie der diagnostischen Erfahrung des Untersuchers und den zeitlichen Rahmenbedingungen.

Inwieweit hier eine Verbesserung der oben genannten Faktoren (Aufklärung der Patienten bezüglich der Abklärung von möglicherweise malignen Lymphnotenschwellungen, Optimierung der Untersuchungsmethoden und zeitlicher bzw. organisatorischer Abläufe in Praxen und Krankenhäusern) zu einer früheren Diagnosestellung führen könnte, sollte dabei der Gegenstand zukünftiger Studien sein. Wie bereits oben aufgezeigt, gewinnen die diagnostischen Methoden als Mittel einer frühestmöglichen Diagnosestellung zunehmend an Bedeutung. Insbesondere das PET-CT könnte hierbei die Detektion eines CUP-Syndroms verbessern. Der Nachteil eines PETs sind weiterhin die Nichtdetektion von Tumoren mit einem zu kleinen Durchmesser. Zur möglichst frühen Diagnostizierung müssen hier noch

die bildgebenden Methoden optimiert bzw. der diagnostische Algorithmus verbessert werden.

Insbesondere die Identifizierung des Primarius ist von entscheidender Bedeutung, da sie hilft, das Therapieregime zu optimieren. Zusätzlich wurde das Auffinden des Primarius in einigen Studien mit einer besseren Prognose und mit einem besseren Überleben assoziiert. Eine retrospektive Matched-Pair-Studie von Davis zeigte ein signifikant verbessertes Überleben bei Patienten mit CUP, bei denen der Primärtumor nachträglich identifiziert wurde, im Vergleich zu denen, bei denen dies nicht der Fall war (Davis et al. 2014). Dies könnte zum Teil daran liegen, dass diejenigen Läsionen, die identifiziert wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit HPV-positiv waren. Auf eine ähnliche Weise berichteten Haas et al. eine 3-Jahres-Überlebensrate von 100 % bei den acht Patienten, deren oropharyngeale Primarien identifiziert wurden, verglichen mit 58,8 % bei den 34 Patienten mit einem persistierenden ‚okkulten Primarius' (Haas et al. 2002).

In Hinblick auf diese Tatsachen wurden in den letzten zehn Jahren mehrere Leitlinien, Konsenserklärungen und Literaturübersichten veröffentlicht, die das diagnostische und therapeutische Vorgehen der CUP optimieren sollen. So wurde eine beträchtliche Menge an neuen und wichtigen Daten zu neuen diagnostischen Ansätzen, einschließlich der Rolle des Nachweises des humanen Papillomavirus (HPV)-Nachweis und der Nutzen transoraler minimal-invasiver Verfahren veröffentlicht (Golusinski et al. 2019; Klem et al. 2008; Pfister et al. 2015; Mackenzie et al. 2016; Fizazi et al. 2015).

In einer 2019 veröffentlichten Metaanalyse von Golusinski et al. wurde ein neuer, evidenzbasierter Algorithmus für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit CUP vorgestellt, der die jüngsten Entwicklungen diesbezüglich berücksichtigt. Bei Patienten, die sich mit einer palpablen Lymphknotenvergrößerung vorstellen, bei der der Primärtumor bei der klinischen Untersuchung einschließlich Endoskopie (vorzugsweise mit Narrow-Band-Imaging) nicht identifiziert werden kann, wird nach Golusinski et al. empfohlen, eine kontrastmittelgestützte CT- oder MRT-Untersuchung der Kopf-Hals-Region und eine CT-Untersuchung des Thorax durchzuführen. Bei diesen Patienten sollten auch eine ultraschallgezielte Core-Needle-Biopsy durchgeführt werden (diese wäre der Feinnadelaspirationsbiopsie vorzuziehen, obwohl beide diagnostischen Verfahren akzeptabel sind). Eine immunhistochemische Bestimmung der Biopsieprobe für p16 wird dringend empfohlen. Fällt diese negativ aus, sollte eine EBV-in-situ-Hybridisierung durchgeführt werden, insbesondere um ein mögliches Nasopharynxkarzinom nachzuweisen. Werden im CT oder MRT der Primarius nicht identifiziert, sollte zeitnah ein FDG-PET/CT-Scan angefordert werden (vorzugsweise durch den berichtenden Radiologen), um eine

Verzögerung der weiteren Behandlung zu vermeiden. Die Anforderung eines FDG-PET/CT-Scans als primäre diagnostische Maßnahme ist eine praktikable Alternative.
Das Narrow-Band-Imaging stellt dabei als Erweiterung der normalen Endoskopie im Rahmen der Diagnostik als auch der chirurgischen Therapie einen vielversprechenden Ansatz dar. So ließ sich durchs Narrow-Band-Imaging insbesondere der Barrett-Ösophagus (Mannath et al. 2010) in früheren Stadien detektieren, da Plattenepithelkarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes meist früh von einer Neoangiogenese begleitet werden (Johnstone und Logan 2006; Scardina et al. 2007; Tao et al. 2007; Zheng et al. 2012). Auch bei der frühzeitigen Detektion von Harnblasenkarzinomen ließ sich der Nutzen von Narrow-Band-Imaging nachweisen (Zheng et al. 2012). Die Anwendung des Narrow-Band-Imaging als ergänzende Diagnostik bei Metastasen im Kopf-Hals-Bereich ist daher naheliegend und derzeit Gegenstand einiger Studien. Cosway et al. untersuchten in einer 2016 veröffentlichten Metaanalyse den Nutzen von Narrow-Band-Imaging im Rahmen der Detektion von Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich. Insbesondere in Kombination mit der normalen Endoskopie zeigten sich eine hohe Sensitivität sowie negative Vorhersagewerte für den Ausschluss mukosaler Läsionen (Cosway et al. 2016). Darüber hinaus ist das Narrow-Band-Imaging ein nützliches Werkzeug bei der Behandlung von CUP, da auch kleinere Läsionen und Tumoren identifiziert und entfernt werden können. Zuletzt könnte das Narrow-Band-Imaging auch dabei helfen, bei operativen Eingriffen krankes von gesundem Gewebe zu unterscheiden und somit auch auf kleinstem Raum die Resektionsränder so gut wie möglich anzupassen. Dies könnte beispielsweise bei kleinen Kehlkopfläsionen wichtig sein, bei denen bereits eine geringe Masse mehr entferntes Gewebe zu signifikanten Veränderungen der Phonationsqualität führen kann (Cosway et al. 2016).

5.2.3 Therapie

Von 51 Patienten wurden 50 Patienten und damit 98 % der Fälle mit einem kurativen Ansatz behandelt. Lediglich ein Patient wurde palliativ behandelt. In insgesamt 86,2 % der Fälle wurde eine Neck Dissection durchgeführt, davon bei 17,6 % eine selektive Neck Dissection und bei 68,6 % eine radikale Neck Dissection. Bei 13,7 % war die Neck Dissection kein Bestandteil ihres Therapieregimes.
Von den mit einer Neck Dissection behandelten Patienten wurde in 8,9 % der Fälle eine beidseitige Neck Dissection durchgeführt. Bei 91,1 % aller Patienten wurde eine einseitige Neck Dissection als primärer operativer Ansatz bevorzugt. Die kurative Therapie wurde in

einem interdisziplinären Tumorboard geplant und meist als Kombination einer OP mit anschließender Radiochemotherapie durchgeführt.

In der Chemotherapie kamen aufgrund des überwiegenden Anteils an Plattenepithelkarzinomen meist platinhaltige Zystotatika zum Einsatz. Hier bleiben Therapieansätze und der Einsatz von Biologicals in Bezug auf das Outcome und die Optimierung von bestehenden Therapieschemata ein wichtiger Gegenstand aktueller Forschungen.

Eine 2021 veröffentlichte Studie der Charité-Universitätsmedizin Berlin konnte eine ähnliche Verteilung aufweisen. Eine Neck Dissection wurde bei 61 % der Patienten durchgeführt, in 17 % der Fälle wurde diese beidseitig durchgeführt. 96 % der Patienten unterzogen sich einer modifizierten radikalen Neck Dissection und 4 % unterzogen sich einer radikalen Neck Dissection. Bei 28 % der Patienten wurde eine definitive Radio- bzw. Radiochemotherapie durchgeführt, 6 % unterzogen sich einer palliativen Chemotherapie und 5 % wurden mit Best Supportive Care therapiert.

In einer 2020 veröffentlichten Studie in Graz betrug der Anteil der durchgeführten Neck Dissection 44,4 %. 16,7 % der Patienten wurden ipsilateral rechts oder links operiert und 11,1 % beidseitig. Bei der histologischen Analyse der entnommenen Lymphknoten wurde bei zwei Dritteln der 36 Patienten (66,7 %; N = 24) kein metastatischer Befall entdeckt. Bei zwölf 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).

Ein weiterer wichtiger Ansatz für die zukünftige Reduktion strahlentherapeutischer Dosen und chirurgischer Eingriffe wird die roboterassistierte Chirurgie (TORS) sein. In einer 2019 in Schweden veröffentlichten Studie untersuchten Nilsson et al. die Erfolgsrate einer Identifizierung des Primärtumors mithilfe der Zungengrundresektion auf Basis der TORS. Zuvor wurden die Patienten einem gründlichen diagnostischen Work-up zugeführt, einschließlich einer Panendoskopie, einer ipsilateralen Tonsillektomie, Blindbiopsien des Nasopharynx und des Zungengrundes, CT-Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereiches und PET-CT-Untersuchungen. Ließen sich danach keine Primarien auffinden, wurde bei eindeutig negativem Befund eine ipsilaterale Resektion des Zungengrundes durchgeführt. Obwohl die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten begrenzt war, deutet das Ergebnis darauf hin, dass die Erfolgsrate geringer ist, als in früheren Studien berichtet wurde. Zum Beispiel führten Patel et al. eine retrospektive, multi-institutionelle Fallserie durch, in der die Daten von sechs Institutionen miteinander verglichen wurden. Hier wurde der Primarius bei 34 von 47 Patienten (72,3 %) gefunden, von denen bei 20 dieser Patienten der

Primarius im Zungengrund lokalisiert wurde. Bei 18 von 47 dieser Patienten ergab sich im diagnostischen Work-up weder durch die körperliche Untersuchung noch durch die präoperative Röntgenaufnahme ein Hinweis auf einen Primarius (Patel et al. 2013). Nilsson et al. wiesen jedoch darauf hin, dass in dieser Studie sieben Patienten vor dem TORS-Eingriff keiner Form der Bildgebung unterzogen wurden und bei 32 Patienten die klinische Untersuchung sowie die Bildgebung stark auf die Lokalisation des Primärtumors hinwiesen. Außerdem wurden nur 18 Patienten einer Biopsie und/oder Tonsillektomie vor der TORS unterzogen und bei lediglich 27 Patienten wurde ein PET-CT im Vorfeld durchgeführt, aus dessen Bildgebung in elf Fällen eine primäre Läsion im Zungengrund vermutet werden konnte. 3 von 34 primären Läsionen, die schließlich identifiziert wurden, waren tatsächlich Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm (T2) (Patel et al. 2013; Nilsson et al. 2020). Bei Nilsson et al. führte die mukosale Zungengrundresektion in 38 % der Fälle zum Nachweis der primären Läsion, was wiederum in wichtigen Änderungen des Therapieregimes für diese Patienten resultierte (Nilsson et al. 2020).

In ähnlicher Weise berichteten Byrd et al. über die Identifizierung der Primärstelle in 19 (86,4 %) der 22 Fälle von Lingualtonsillektomie durch TORS (Byrd et al. 2014). In einer anderen Studie wurde die durchschnittliche Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Schluckfunktion auf 2,7 Tage beziffert, zusätzlich traten keine größeren chirurgischen Komplikationen auf (Krishnan et al. 2017).

Winter et al. analysierten 35 Patienten in einer retrospektiven Fallübersicht aus vier Kopf-Hals-Zentren in Großbritannien, bei denen der Primärtumor bei der klinischen Untersuchung, der Bildgebung (einschließlich FDG-PET/CT) und der bilateralen Tonsillektomie nicht identifiziert wurde. Hier konnte der Primärtumor in 53 % der Fälle im Zungengrund lokalisiert und identifiziert werden, bei 15 (88 %) der Patienten befand er sich im ipsilateralen Zungengrund, während er in zwei Fällen (12 %) kontralateral lokalisiert war (Winter et al. 2017).

Ähnliche retrospektive Analysen wurden von Hatten et al. und Geltzeiler et al. durchgeführt. In der Hatten-Studie konnte durch transorale roboterchirurgische Eingriffe die Identifizierung des Primärtumors bei 48 (80 %) Patienten ermöglicht werden, die sich allesamt im Oropharynx befanden. Bei 28 (50,8 %) Patienten wurde der Primarius im Zungengrund identifiziert, während bei 18 Patienten (38 %) die Primärtumore in den Tonsillen lagen. Die mittlere Größe der identifizierten Schleimhautprimärläsionen betrug 1,3 mm (SD 0,1 mm), was unterhalb der Auflösung der Detektion durch FDG-PET/CT liegt. Geltzeiler berichtete, dass der Primärtumor bei 51 (80 %) von 64 Patienten gefunden wurde. Von diesen Patienten wurden bei 14 (22 %) der Primarius in der Panendoskopie gefunden.

Fünfzig Patienten unterzogen sich einer weiteren robotergestützten transoralen Zungengrundmukosektomie ± Tonsillektomie. Bei diesen Patienten konnte der Primärtumor in 37 (74 %) Fällen identifiziert werden. Bei 32 Patienten (86 %) befand sich der Primärtumor in der Zungengrundtonsille und bei fünf Patienten (10 %) in der Gaumenmandel (10 %, $p < 0{,}001$).

Die transorale Lasermikrochirurgie scheint ähnlich effektiv zu sein. Karni et al. verglichen die transorale Lasermikrochirurgie (TLM) mit der traditionellen Panendoskopie und berichteten über Detektionsraten von 94 % im Vergleich zu 25 in einer Serie von 30 Patienten (Karni et al. 2011). Nagel et al. berichteten über eine Detektionsrate von 86 % in einer retrospektiven Fallstudie von 36 Patienten, die sich transoraler Lasermikrochirurgie unterzogen, nachdem sie zuvor einen diagnostischen Algorithmus von gerichteten Biopsien, Schnellschnitten und der Entfernung der Zungenmandeln durchliefen (Nagel et al. 2014).

Bei einer 2018 in Großbritannien publizierten Metaanalyse, bestehend aus 552 Patienten aus 21 Studien, belief sich die Detektionsrate eines Primärtumors durch Zungengrundmukosektomie auf 57 %. Bei denjenigen Patienten, die zuvor eine negative Bildgebung, ein PET-CT, eine Panendoskopie sowie eine Tonsillektomie erhalten hatten, lag die Detektionsrate sogar bei 78 % (Farooq et al. 2019).

Dementsprechend ist die Zungengrundmukosektomie eine sinnvolle diagnostische und therapeutische Maßnahme, die zur Reduktion ausgedehnter Strahlentherapien und operativer Eingriffe führen kann. Gosulinski et al. empfehlen eine sequenzielle Durchführung zunächst einer Tonsillektomie und einer anschließenden transoralen Mukosektomie. Zwar konnten Byrd et al. zeigen, dass die gleichzeitige Tonsillektomie und TORS-Behandlungsstrategie mit geringeren direkten Krankenhauskosten und Arztkosten und Arzthonoraren im Vergleich zur sequentiellen Strategie verbunden war (Byrd et al. 2014), allerdings waren die gleichzeitige Zungengrundresektion und Tonsillektomie mit signifikant mehr postoperativen Schmerzen verbunden. Infolgedessen benötigten zwei von fünf Patienten, die sich den Eingriffen simultan unterzogen, längere stationäre Aufenthalte zur Schmerztherapie, insbesondere aufgrund der Unfähigkeit zu essen, was zu erhöhten stationären Kosten führte. Es gab auch Bedenken bezüglich der Entwicklung von späten Umfangsstenosen, insbesondere nach Strahlentherapie oder gleichzeitiger Radiochemotherapie. Insgesamt ergab die Analyse der inkrementellen Kosteneinsparungen für sequenzielle und simultane Panendoskopie und TORS-Zungengrundresektion eine bessere Kosteneffektivität zugunsten des sequenziellen Therapieansatzes.

5.2.4 Überleben

Von den 51 Patienten waren 15 (29,4 %) bis zum Erhebungsstichtag (01.12.2020) verstorben. 70,6 % der Patienten (N = 36) waren zum letzten Follow-up-Termin am Leben. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 130 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 80 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 56,7 %.

Demgegenüber waren bei Boeker et al. nach einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten 49 der 97 Patienten (50,5 %) verstorben. Die 1-, 3- und 5-Jahres Gesamtüberlebensraten aller CUP-Patienten (n = 97) waren 74,2 %, 59,8 % und 49,5 %. Somit sind unsere Ergebnisse mit diesen Ergebnissen vergleichbar.

In der 2020 veröffentlichten Studie von Zaunmayr betrug die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Beobachtungszeitraum 43,12 Monate, die 2-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate lag bei 87 % unter den Überlebenden und die die 2-Jahres-Überlebensrate bei 59,5 %.

Eine in den USA durchgeführte Metaanalyse wies ebenfalls eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate von 59,8 % für Patienten, deren Therapie aus einer OP mit anschließender Radiochemotherapie bestand, auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der gesamten Gruppe betrug 48,6 % (Balaker et al. 2012).

Eine taiwanesische Studie mit einer Population von 69 Patienten verzeichnete jeweils eine kumulative krankheitsspezifische Überlebensrate von 60,3 %. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten von N1/N2a-, N2b/N2c- und N3-Patienten betrugen 83,9 %, 64,3 % bzw. 36,7 % (p = 0,013) (Hung et al. 2018) und lassen sich somit in einen ähnlichen Kontext einordnen wie die Überlebensraten unserer Studien. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass in dieser Studie das krankheitsspezifische Überleben im Gegensatz zur 5-Jahre-Gesamtüberlebensrate unserer Studie berechnet wurde, also andere Todesursachen von der Berechnung ausgenommen wurden.

Eine retrospektive Studie aus Heidelberg bestehend aus 81 Patienten mit cervicalem CUP ergab ein Gesamtüberleben von 45 % nach zwei Jahren und 30 % nach fünf Jahren bei einer mittleren Überlebensdauer von 20 Monaten (Bereich 1–264 Monate) (Al Kadah et al. 2017). Diese im Vergleich zu anderen Studien niedrige Überlebensrate könnte auf den hohen Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem N-Stadium und Fernmetastasen zurückzuführen sein. Die Studie konnte ebenfalls signifikant schlechtere Überlebensraten für Patienten im N3-Stadium im Vergleich zu denen im N2-Stadium und bei Patienten mit Fernmetastasen aufzeigen. Die N-Klassifikation vor der Therapie und der Lymphknotenstatus nach der

Therapie erwiesen sich als signifikante unabhängige prognostische Faktoren. Das Auftreten von Fernmetastasen war signifikant für das Überleben (Al Kadah et al. 2017).

In einer japanischen Studie betrugen die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate und die krankheitsspezifische Überlebensrate 72,5 % und 80,3 %, keiner der Patienten im N1- und N2a-Stadium starb an cervicalem CUP. Die 3-Jahres-OS-Raten der Patienten mit N2b- und N3-Erkrankung betrugen 57,8 % bzw. 58,3 %. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten im N2c-Stadium lag bei 60 %. Keiner dieser Patienten war drei Jahre nach der Erstbehandlung noch am Leben (Mizuta et al. 2018).

Eine finnische Studie aus dem Jahre 2018 wies eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 74 % bei Patienten auf, die mit einem kurativen Ansatz behandelt wurden. Während der 5-Jahres-Nachbeobachtung traten bei 16 Patienten (24 %) ein Rezidiv am Hals auf und bei zwei Patienten (3 %) Rezidive an einer entfernten Stelle. Patienten im Stadium N2b, N2c, oder N3 wiesen ein schlechteres Gesamtüberleben auf als Patienten im N1- oder N2a-Stadium. Die spezifische Anzahl der Lymphknotenmetastasen zeigte hier keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. ENE hatte einen signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Aro et al. 2018).

Insgesamt liefern die meisten Studien aufgrund unterschiedlicher Selektionskriterien und daraus resultierender heterogener Kohorten eine Spannweite von 24 bis zu 79 % in der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (Aslani et al. 2007; Ligey et al. 2009). In vielen Studien wurden beispielsweise nur Patienten mit Plattenepithelkarzinomen als histologischen Subtyp eingeschlossen, die eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu Adenokarzinomen aufweisen können (Mozet et al. 2013; Werner 2002). In einigen Studien wurden außerdem Palliativpatienten oder Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen (Grau et al. 2000; Rödel et al. 2009; Christiansen et al. 2005; Fakhrian et al. 2012; Beldì et al. 2007; Ligey et al. 2009; Wallace et al. 2011; Perkins et al. 2012; Boscolo-Rizzo et al. 2007; Patel et al. 2007; Issing et al. 2003). In zwei Studien wurden Patienten im Stadium N1 (Aslani et al. 2007) und in einer weiteren Studie wurden Patienten im Stadium N2c ausgeschlossen (Hauswald et al. 2008; Ligey et al. 2009).

Im Wesentlichen sind die in unserer Studie aufgewiesenen Gesamtüberlebensraten mit den Gesamtüberlebensraten anderer Studien übereinstimmend, insbesondere bei den Studien, deren Selektionskriterien keine histologischen Subtypen ausschlossen und sämtliche Stadien der N-Klassifikation berücksichtigten.

Insgesamt präsentiert sich das cervicale CUP-Syndrom als eine sehr heterogene maligne Erkrankung, deren Behandlungsoptimierung aufgrund von häufig nicht ausreichenden Patientenpopulationen Gegenstand zukünftiger retrospektiver und prospektiver Studien

bleiben sollte. Insbesondere in den letzten zehn Jahren wurden zu diesem Thema mehrere Leitlinien, Konsenserklärungen und Metaanalysen veröffentlicht (Pfister et al. 2015; Mackenzie et al. 2016; Fizazi et al. 2015).

Fortschritte der instrumentellen und pathologischen Diagnostik, wie der Nachweis des humanen Papillomavirus (HPV) und der Einsatz von Narrow-Band-Imaging sowie der ultraschallgezielten Core-Needle-Biopsy (CNB), lassen auf ein häufigeres und frühzeitigeres Auffinden von Primärtumoren hoffen. Auch die Einführung von minimalinvasiven Verfahren wie der roboterassistierten Zungengrundmukosektomie werden in Zukunft zu besser auf den individuellen Krankheitsverlauf zugeschnittenen Therapiemodalitäten und zu Deeskalationen von Behandlungsschemata führen und könnten so zu steigenden Gesamtüberlebensraten und verbesserten Outcomes beitragen. Zusätzlich führten diese Fortschritte zu einem immer tieferen und besseren Verständnis dieser seltenen Erkrankung. Multimodale Behandlungskonzepte scheinen in Bezug auf das Therapieregime bessere Ergebnisse zu liefern, insbesondere bei N2b-N3b-Fällen.

Eine eindeutige Evidenz bezüglich eines Überlebensvorteils durch eine intensivierte Behandlung (erweiterten Bestrahlungsvolumina und/oder der Durchführung einer gleichzeitigen Chemotherapie) steht noch aus und sollte Gegenstand zukünftiger großer prospektiver Studien sein. Auch molekulare Parameter wie der HPV-Status werden helfen, Patienten für solche Studien zu stratifizieren und validere Ergebnisse zu erzielen (Müller von der Grün et al. 2017).

Zuletzt ist die Evidenzqualität für die Untersuchung und Behandlung von cervicalem Cancer of Unknown Primary Karzinomen aufgrund des überwiegend retrospektiven Charakters der meisten Fallstudien beeinträchtigt. Zusätzlich wird aufgrund der größeren Studienpopulationen und besseren Vergleichbarkeit häufig auf Studien von Karzinomen mit bekannten Primarien im Kopf-Hals-Bereich zurückgegriffen. Hier besteht ein dringender Bedarf an mehr Studien, vor allem prospektiven Studien. Diese werden aufgrund der geringen Fallzahlen des cervicalen Cancer of Unknown Primary wahrscheinlich nur in multizentrischen und multinationalen kooperativen Studien zu verwirklichen sein.

5.3 Limitationen

Die limitierte Anzahl der Patienten mit cervicalen CUP-Syndrom, bei geringer Inzidenz der Erkrankung, schmälert die statistische Aussagekraft. Die retrospektive Aufarbeitung der klinischen Daten wurde, durch den langen Zeitraum der eingeschlossenen Patienten von 20 Jahren und der damit verbundenen mehrfachen Umstellung der Datenarchivierung und Speicherung, eingeschränkt und lückenhaft.

Auch die Uneinheitlichkeit bezüglich einer definitiven Diagnosestellung für ein CUP-Syndrom (Zeitspanne, ab der nach erfolgloser Suche nach einem Primärtumor die Diagnose gestellt wird) kann hier die Ergebnisse statistisch verzerren.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Lymphknotenlevel nach der American Head and Neck Society (Harish 2005) 20
Abbildung 2: diagnostische Vorgehensweise beim CUP-Syndrom (Müller von der Grün et al. 2017) 24
Abbildung 3: : Behandlungsalgorithmus in fortgeschrittenen Stadien des CUP-Syndroms (Müller von der Grün et al. 2017) 29
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung nach Geschlecht 38
Abbildung 5: Anzahl der Erkrankungsfälle in den einzelnen Altersgruppen 40
Abbildung 6: Häufigkeit der pathologischen Stadien 40
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Feinnadelpunktion 41
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der PET-CT-Untersuchung 42
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Panendoskopie 43
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der initialen Therapie der Erkrankung 44
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Art der Neck Dissection 45
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Neck Dissection einseitig oder beidseitig 46
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Seite des Tumors 46
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Histologie 47
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des Alkoholkonsums 48
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Nikotinkonsums 48
Abbildung 17: Kumulatives Überleben über 60 Monate 49

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Verteilungsmuster von Plattenepithelkarzinomen abhängig von der wahrscheinlichsten Lokalisation des Primärtumors (Werner 2004) 14
Tabelle 2: Einteilung des klinischen Lymphknotenstatus 25
Tabelle 3: Einteilung des pathologischen Lymphknotenstatus 26
Tabelle 4: Vergleich von Studien zur Durchführung der Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich (Müller von der Grün et al. 2017) 34
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung nach Geschlecht 38
Tabelle 6: Altersverteilung mit Mittelwert 39
Tabelle 7: Altersverteilung beim weiblichen Geschlecht 39
Tabelle 8: Altersverteilung beim männlichen Geschlecht 39
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung beim pathologischen N-Stadium 40
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Sonographie des Halses 41
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Feinnadelpunktion 41
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der PET-CT-Untersuchung 42
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Panendoskopie 42
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der initialen Therapie der Erkrankung 43
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Art der Neck Dissection 44
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Neck Dissection einseitig oder beidseitig 45
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Seite des Tumors 46
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Histologie 47

8 Literaturverzeichnis

Ahuja, Anil T./Ying, Michael (2005). Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. AJR. American journal of roentgenology 184 (5), 1691–1699. https://doi.org/10.2214/ajr.184.5.01841691.

Al Kadah, Basel/Papaspyrou, Giorgos/Linxweiler, Maximilian/Schick, Bernhard/Rübe, Christian/Büchler, Benjamin Simeon/Niewald, Marcus (2017). Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 274 (6), 2557–2566. https://doi.org/10.1007/s00405-017-4525-8.

Al-Ibraheem, Akram/Buck, Andreas/Krause, Bernd Joachim/Scheidhauer, Klemens/Schwaiger, Markus (2009). Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. Journal of oncology 2009, 208725. https://doi.org/10.1155/2009/208725.

Ang K. Kian/Harris Jonathan/Wheeler Richard/Weber Randal/Rosenthal David I./Nguyen-Tân Phuc Felix/Westra William H./Chung Christine H./Jordan Richard C./Lu Charles/Kim Harold/Axelrod Rita/Silverman C. Craig/Redmond Kevin P./Gillison Maura L. (2010). Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer.

Arnold, Wolfgang/Ganzer, Uwe (2011). Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 48 Tabellen. 5. Aufl. Stuttgart, Thieme.

Aro, Katri/Bäck, Leif/Mäkitie, Antti/Tapiovaara, Laura (2018). An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site. Acta oto-laryngologica 138 (10), 930–936. https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1484567.

Aslani, Maryam/Sultanem, Khalil/Voung, Te/Hier, Michael/Niazi, Tamim/Shenouda, George (2007). Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? Head & neck 29 (6), 585–590. https://doi.org/10.1002/hed.20581.

Balaker, Ashley E./Abemayor, Elliot/Elashoff, David/St John, Maie A. (2012). Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? The Laryngoscope 122 (6), 1279–1282. https://doi.org/10.1002/lary.22424.

Beldì, Debora/Jereczek-Fossa, Barbara A./D'Onofrio, Alberto/Gambaro, Giuseppina/Fiore, Maria Rosaria/Pia, Francesco/Chiesa, Fausto/Orecchia, Roberto/Krengli, Marco (2007). Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 69 (4), 1051–1058. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.039.

Bernier, Jacques/Cooper, Jay S./Pajak, T. F./van Glabbeke, M./Bourhis, J./Forastiere, Arlene/Ozsahin, Esat Mahmut/Jacobs, John R./Jassem, J./Ang, Kie-Kian/Lefèbvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head & neck 27 (10), 843–850. https://doi.org/10.1002/hed.20279.

Boeker, Robert/Stromberger, Carmen/Heiland, Max/Beck-Broichsitter, Benedicta/Hofmann, Veit M./Neumann, Konrad/Ochsenreither, Sebastian/Olze, Heidi/Dommerich, Steffen/Piwonski, Iris/Coordes, Annekatrin (2021). Carcinoma of Unknown Primary and the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. The Laryngoscope. https://doi.org/10.1002/lary.29499.

Boscolo-Rizzo, Paolo/Gava, Alessandro/Da Mosto, Maria Cristina (2007). Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after

combined-modality therapy. Annals of Surgical Oncology 14 (5), 1575–1582. https://doi.org/10.1245/s10434-006-9329-9.

Bree, Remco de (2010). The real additional value of FDG-PET in detecting the occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumour. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 267 (11), 1653–1655. https://doi.org/10.1007/s00405-010-1372-2.

Byrd, J. Kenneth/Smith, Kenneth J./Almeida, John R. de/Albergotti, W. Greer/Davis, Kara S./Kim, Seungwon W./Johnson, Jonas T./Ferris, Robert L./Duvvuri, Umamaheswar (2014). Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 150 (6), 976–982. https://doi.org/10.1177/0194599814525746.

Cabrera Rodríguez, Joaquín/Cacicedo, Jon/Giralt, Jordi/García Miragall, Enrique/Lloret, Marta/Arias, Fernando/González Ruiz, María Angeles/Contreras, Jorge (2018). GEORCC recommendations on target volumes in radiotherapy for Head Neck Cancer of Unkown Primary. Critical reviews in oncology/hematology 130, 51–59. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.07.006.

Chen, Allen M./Farwell, D. Gregory/Lau, Derick H./Li, Bao-Qing/Luu, Quang/Donald, Paul J. (2011). Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? International journal of radiation oncology, biology, physics 81 (2), 346–352. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.

Christiansen, Hans/Hermann, Robert Michael/Martin, Alexios/Nitsche, Mirko/Schmidberger, Heinz/Pradier, Olivier (2005). Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft … [et al] 181 (6), 355–362. https://doi.org/10.1007/s00066-005-1338-2.

Cianchetti, Marco/Mancuso, Anthony A./Amdur, Robert J./Werning, John W./Kirwan, Jessica/Morris, Christopher G./Mendenhall, William M. (2009). Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. The Laryngoscope 119 (12), 2348–2354. https://doi.org/10.1002/lary.20638.

Colletier, Philip J./Garden, Adam S./Morrison, William H./Goepfert, Helmuth/Geara, Fady/Ang, K. Kian (1998). Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure. Head & neck 20 (8), 674–681. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<674::aid-hed3>3.0.co;2-h.

Cosway, Benjamin/Drinnan, Michael/Paleri, Vinidh (2016). Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. Head & neck 38 Suppl 1, E2358-67. https://doi.org/10.1002/hed.24300.

Davis, Kara S./Byrd, J. Kenneth/Mehta, Vikas/Chiosea, Simon I./Kim, Seungwon/Ferris, Robert L./Johnson, Jonas T./Duvvuri, Umamaheswar (2014). Occult Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Utility of Discovering Primary Lesions. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 151 (2), 272–278. https://doi.org/10.1177/0194599814533494.

Demiroz, Candan/Vainshtein, Jeffrey M./Koukourakis, Georgios V./Gutfeld, Orit/Prince, Mark E./Bradford, Carol R./Wolf, Gregory T./McLean, Scott/Worden, Francis P./Chepeha, Douglas B./Schipper, Matthew J./McHugh, Jonathan B. (2014). Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and

radiotherapy or definitive radiotherapy. Head & neck 36 (11), 1589–1595. https://doi.org/10.1002/hed.23479.

Dixon, Peter R./Au, Michael/Hosni, Ali/Perez-Ordonez, Bayardo/Weinreb, Ilan/Xu, Wei/Song, Yuyao/Huang, Shao Hui/O'Sullivan, Brian/Goldstein, David P./Almeida, John R. de (2016). Impact of p16 expression, nodal status, and smoking on oncologic outcomes of patients with head and neck unknown primary squamous cell carcinoma. Head & neck 38 (9), 1347–1353. https://doi.org/10.1002/hed.24441.

Duffy, Michael J./Synnott, Naoise C./McGowan, Patricia M./Crown, John/O'Connor, Darran/Gallagher, William M. (2014). p53 as a target for the treatment of cancer. Cancer treatment reviews 40 (10), 1153–1160. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.10.004.

Erkal, Haldun Ş./Mendenhall, William M./Amdur, Robert J./Villaret, Douglas B./Stringer, Scott P. (2001). Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 50 (1), 55–63. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01554-6.

Fakhrian, K./Thamm, R./Knapp, S./Molls, M./Pigorsch, S./Haller, B./Geinitz, H. (2012). Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. Strahlentherapie und Onkologie 188 (1), 56–61. https://doi.org/10.1007/s00066-011-0017-8.

Farooq, Saadia/Khandavilli, Sunil/Dretzke, Janine/Moore, David/Nankivell, Paul C./Sharma, Neil/Almeida, John R. de/Winter, Stuart C./Simon, Christian/Paleri, Vinidh/De, Mrganke/Siddiq, Somiah/Holsinger, Christopher/Ferris, Robert L./Mehanna, Hisham (2019). Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. Oral oncology 91, 97–106. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.018.

Ferlito, Alfio/Kowalski, Luiz P./Silver, Carl E./Shaha, Ashok R./Rinaldo, Alessandra/Byers, Robert M. (2002). The use and misuse of level IA dissection for head and neck cancer. Acta oto-laryngologica 122 (5), 553–555. https://doi.org/10.1080/00016480260092390.

Ferlito, Alfio/Rinaldo, Alessandra (2008). Is radical neck dissection a current option for neck disease? The Laryngoscope 118 (10), 1717–1718. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31817d9cd5.

Fizazi, K./Greco, F. A./Pavlidis, N./Daugaard, G./Oien, K./Pentheroudakis, G. (2015). Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 26 Suppl 5, v133-8. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305.

Fletcher, Gilbert Hungerford (1980). Textbook of radiotherapy. 3. Aufl. Philadelphia, Lea & Febiger.

Fletcher, Gilbert Hungerford (Hg.) (1975). Textbook of radiotherapy. 2. Aufl. Philadelphia, Lea & Febiger.

Frank, Steven J./Rosenthal, David I./Petsuksiri, Janjira/Ang, K. Kian/Morrison, William H./Weber, Randal S./Glisson, Bonnie S./Chao, K. S. Clifford/Schwartz, David L./Chronowski, Gregory M./El-Naggar, Adel K./Garden, Adam S. (2010). Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma

metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. International journal of radiation oncology, biology, physics 78 (4), 1005–1010. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.006.

Galloway, Thomas J./Ridge, John A. (2015). Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes With an Unknown Primary Site. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (29), 3328–3337. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.0063.

Gane, E. M./Michaleff, Z. A./Cottrell, M. A./McPhail, S. M./Hatton, A. L./Panizza, B. J./O'Leary, S. P. (2017). Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 43 (7), 1199–1218. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.026.

Gani, Cihan/Eckert, Franziska/Müller, Arndt-Christian/Mauz, Paul-Stefan/Thiericke, John/Bamberg, Michael/Weinmann, Martin (2013). Cervical squamous cell lymph node metastases from an unknown primary site: survival and patterns of recurrence after radiotherapy. Clinical Medicine Insights. Oncology 7, 173–180. https://doi.org/10.4137/CMO.S12169.

Gillison, M. L./Koch, W. M./Capone, R. B./Spafford, M./Westra, W. H./Wu, L./Zahurak, M. L./Daniel, R. W./Viglione, M./Symer, D. E./Shah, K. V./Sidransky, D. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. Journal of the National Cancer Institute 92 (9), 709–720. https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709.

Golusinski, Pawel/Di Maio, Pasquale/Pehlivan, Berrin/Colley, Steve/Nankivell, Paul/Kong, Anthony/Hartley, Andrew/Mehanna, Hisham (2019). Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck. Oral oncology 88, 145–152. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.020.

Grau, Cai/Johansen, Lars Vendelbo/Jakobsen, John/Geertsen, Poul/Andersen, Elo/Jensen, Brita Bjerregaard (2000). Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Radiotherapy and Oncology 55 (2), 121–129. https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00172-9.

Haas, Inge/Hoffmann, Thomas K./Engers, Rainer/Ganzer, Uwe (2002). Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 259 (6), 325–333. https://doi.org/10.1007/s00405-002-0470-1.

Hauswald, Henrik/Lindel, Katja/Rochet, Nathalie/Debus, Juergen/Harms, Wolfgang (2008). Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft … [et al] 184 (3), 150–156. https://doi.org/10.1007/s00066-008-1765-y.

Hosseini, Hedayatollah/Obradović, Milan M. S./Hoffmann, Martin/Harper, Kathryn L./Sosa, Maria Soledad/Werner-Klein, Melanie/Nanduri, Lahiri Kanth/Werno, Christian/Ehrl, Carolin/Maneck, Matthias/Patwary, Nina/Haunschild, Gundula/Gužvić, Miodrag/Reimelt, Christian/Grauvogl, Michael/Eichner, Norbert/Weber, Florian/Hartkopf, Andreas D./Taran, Florin-Andrei/Brucker, Sara Y./Fehm, Tanja/Rack, Brigitte/Buchholz, Stefan/Spang, Rainer/Meister, Gunter/Aguirre-Ghiso, Julio A./Klein, Christoph A. (2016). Early dissemination

seeds metastasis in breast cancer. Nature 540 (7634), 552–558. https://doi.org/10.1038/nature20785.

Howlett, D. C./Skelton, E./Moody, A. B. (2015). 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. The British journal of oral & maxillofacial surgery 53 (7), 580–583. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.03.015.

Hung, Yu-Hsuan/Liu, Shih-An/Wang, Chen-Chi/Wang, Ching-Ping/Jiang, Rong-San/Wu, Shang-Heng (2018). Treatment outcomes of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. PloS one 13 (10), e0205365. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205365.

Issing, Wolfgang J./Taleban, Behsad/Tauber, Stefan (2003). Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 260 (8), 436–443. https://doi.org/10.1007/s00405-003-0585-z.

Jiang, Sydney T./Smith, Richard V. (2018). Is core needle biopsy safe and effective for the assessment of head and neck lesions? The Laryngoscope 128 (12), 2669–2670. https://doi.org/10.1002/lary.27149.

Johansen, Jørgen/Buus, Simon/Loft, Annika/Keiding, Susanne/Overgaard, Marie/Hansen, Hanne Sand/Grau, Cai/Bundgaard, Troels/Kirkegaard, Jørgen/Overgaard, Jens (2008). Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. Head & neck 30 (4), 471–478. https://doi.org/10.1002/hed.20734.

Johnstone, Shane/Logan, Richard M. (2006). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma. Oral oncology 42 (4), 337–342. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.06.020.

Jung, W./Trümper, L. (2008). Differenzialdiagnose und -abklärung von Lymphknotenvergrösserungen. Der Internist 49 (3), 305-318; quiz 319-20. https://doi.org/10.1007/s00108-008-2016-0.

Karni, Ron J./Rich, Jason T./Sinha, Parul/Haughey, Bruce H. (2011). Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primaries of the head and neck. The Laryngoscope 121 (6), 1194–1201. https://doi.org/10.1002/lary.21743.

Keller, Lanea M./Galloway, Thomas J./Holdbrook, Thomas/Ruth, Karen/Yang, Donghua/Dubyk, Cara/Flieder, Douglas/Lango, Miriam N./Mehra, Ranee/Burtness, Barbara/Ridge, John A. (2014). p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. Head & neck 36 (12), 1677–1684. https://doi.org/10.1002/hed.23514.

Klem, Michelle L./Mechalakos, James G./Wolden, Suzanne L./Zelefsky, Michael J./Singh, Bhuvanesh/Kraus, Dennis/Shaha, Ashok/Shah, Jatin/Pfister, David G./Lee, Nancy Y. (2008). Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 70 (4), 1100–1107. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2351.

Klop, W. M./Balm, A. J./Keus, R. B./Hilgers, F. J./Tan, I. B. (2000). Diagnostiek en behandeling van 39 patiënten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinoom van

onbekende primaire origine, verwezen naar het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, 1979/'98. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 144 (28), 1355–1360.

Koch, W. M./Bhatti, N./Williams, M. F./Eisele, D. W. (2001). Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 124 (3), 331–333. https://doi.org/10.1067/mhn.2001.114309.

Kothari, Prasad/Randhawa, Premjit S./Farrell, Roy (2008). Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. The British journal of oral & maxillofacial surgery 46 (4), 283–287. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.11.017.

Kraywinkel, Klaus/Zeissig, Sylke Ruth (2017). Epidemiologie des CUP-Syndroms in Deutschland. Der Onkologe 23 (12), 966–973. https://doi.org/10.1007/s00761-017-0301-z.

Krishnan, Suren/Connell, James/Ofo, Enyinnaya (2017). Transoral robotic surgery base of tongue mucosectomy for head and neck cancer of unknown primary. ANZ Journal of Surgery 87 (12), E281-E284. https://doi.org/10.1111/ans.13741.

Kwee, Thomas C./Kwee, Robert M. (2009). Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. European radiology 19 (3), 731–744. https://doi.org/10.1007/s00330-008-1194-4.

Le, Nguyen-Son/Janik, Stefan/Simmel, Helmut/Erovic, Boban M. (2019). Bilateral vs ipsilateral adjuvant radiotherapy in patients with cancer of unknown primary of the head and neck: An analysis of the clinical outcome and radiation-induced side effects. Head & neck 41 (6), 1785–1794. https://doi.org/10.1002/hed.25637.

Lee, Gina/Hall, Robert R./Ahmed, Atique U. (2016). Cancer Stem Cells: Cellular Plasticity, Niche, and its Clinical Relevance. Journal of stem cell research & therapy 6 (10). https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000363.

Lei, Z. X./Liu, Q. R./Yuan, P. (2000). Detection of Epstein-Barr virus DNA in fine needle aspiration specimen from cervical lymphnodes with polymerase chain reaction. Lin chuang er bi yan hou ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology 14 (10), 454–455.

Lena Zaunmayr (2020). Das CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary) im HNO-Bereich. Vom Primärstaging der Lymphknotenmetastase bis zur Primumdiagnose. Diplomarbeit. Graz, Medizinische Universität Graz. Online verfügbar unter https://online.medunigraz.at/mug_online/wbabs.getDocument?pThesisNr=58341&pAutorNr=87071&pOrgNR=1.

Lenarz, Thomas/Boenninghaus, Hans-Georg (2012). Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer.

Lester, PhD CRNP ANP-BC AOCN® Joanne/Yee, M. Lisa DianeD (2012). Random Periareolar Fine-Needle Aspiration: The New Pap Smear of the Breast? Journal of the Advanced Practitioner in Oncology 3 (6). https://doi.org/10.6004/jadpro.2012.3.6.9.

Ligey, A./Gentil, J./Créhange, G./Montbarbon, X./Pommier, P./Peignaux, K./Truc, G./Maingon, P. (2009). Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 93 (3), 483–487. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.08.027.

Liu, Xiaomei/Li, Dianhe/Li, Na/Zhu, Xiaoxia (2016). Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. Oncotarget 7 (48), 78736–78746. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12852.

Lu, Xueguan/Hu, Chaosu/Ji, Qinghai/Shen, Chunying/Feng, Yan (2009). Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Cervical Lymph Nodes from an Unknown Primary Site: The Impact of Radiotherapy. Tumori Journal 95 (2), 185–190. https://doi.org/10.1177/030089160909500209.

Mackenzie, K./Watson, M./Jankowska, P./Bhide, S./Simo, R. (2016). Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology 130 (S2), S170-S175. https://doi.org/10.1017/S0022215116000591.

Mannath, J./Subramanian, V./Hawkey, C. J./Ragunath, K. (2010). Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Endoscopy 42 (5), 351–359. https://doi.org/10.1055/s-0029-1243949.

Masterson, Liam/Moualed, Daniel/Liu, Zi Wei/Howard, James E. F./Dwivedi, Raghav C./Tysome, James R./Benson, Richard/Sterling, Jane C./Sudhoff, Holger/Jani, Piyush/Goon, Peter K. C. (2014). De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 50 (15), 2636–2648. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.001.

Million, Rodney R./Cassisi, Nicholas J. (Hg.) (1994). Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2. Aufl. Philadelphia, Pa., Lippincott.

Mizuta, Masanobu/Kitamura, Morimasa/Tateya, Ichiro/Tamaki, Hisanobu/Tanaka, Shinzo/Asato, Ryo/Shinohara, Shogo/Takebayashi, Shinji/Maetani, Toshiki/Kitani, Yoshiharu/Kumabe, Yohei/Kojima, Tsuyoshi/Ushiro, Koji/Ichimaru, Kazuyuki/Honda, Keigo/Yamada, Koichiro/Omori, Koichi (2018). Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective analysis of 80 cases. Acta oto-laryngologica 138 (6), 590–596. https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1422141.

Mourad, Waleed F./Hu, Kenneth S./Shasha, Daniel/Concert, Catherine/Ishihara, Dan/Lin, Wilson/Shourbaji, Rania A./Ryniak, Magdalena/Gamez, Mauricio E./Lukens, John N./Li, Zujun/Culliney, Bruce E./Khorsandi, Azita S./Tran, Theresa/Jacobson, Adam/Manolidis, Spiros/Schantz, Stimson/Urken, Mark/Persky, Mark S./Harrison, Louis B. (2014). Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. Anticancer research 34 (1), 243–248.

Mozet, C./Wichmann, G./Stumpp, P./Dietzsch, S./Dietz, A. (2013). Zervikales CUP-Syndrom. Der Onkologe 19 (1), 44–51. https://doi.org/10.1007/s00761-012-2315-x.

Müller von der Grün, Jens/Bon, Dimitra/Rödel, Claus/Balermpas, Panagiotis (2018). „Patterns-of-care"-Analyse für Kopf-Hals-Karzinome mit unbekanntem Primarius: Eine Umfrage innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft … [et al] 194 (8), 750–758. https://doi.org/10.1007/s00066-018-1308-0.

Müller von der Grün, Jens/Tahtali, Aykut/Ghanaati, Shahram/Rödel, Claus/Balermpas, Panagiotis (2017). Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. Radiation oncology (London, England) 12 (1), 82. https://doi.org/10.1186/s13014-017-0817-9.

Nagel, Thomas H./Hinni, Michael L./Hayden, Richard E./Lott, David G. (2014). Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy. Head & neck 36 (7), 942–946. https://doi.org/10.1002/hed.23372.

National Comprehensive Cancer Network® (Hrsg.) (2021). Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network®. Online verfügbar unter https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

Nieder, Carsten/Gregoire, Vincent/Ang, K.Kian (2001). Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 50 (3), 727–733. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01462-6.

Nilsson, Johan S./Wahlberg, Peter/Greiff, Lennart (2020). Transoral robotic surgery in the management of head and neck squamous cell cancer with unknown primary. Acta oto-laryngologica 140 (1), 85–88. https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1688863.

Oien, Karin A. (2009). Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Seminars in oncology 36 (1), 8–37. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.009.

O'Sullivan, Brian/Huang, Shao Hui/Su, Jie/Garden, Adam S./Sturgis, Erich M./Dahlstrom, Kristina/Lee, Nancy/Riaz, Nadeem/Pei, Xin/Koyfman, Shlomo A./Adelstein, David/Burkey, Brian B./Friborg, Jeppe/Kristensen, Claus A./Gothelf, Anita B./Hoebers, Frank/Kremer, Bernd/Speel, Ernst-Jan/Bowles, Daniel W./Raben, David/Karam, Sana D./Yu, Eugene/Xu, Wei (2016). Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. The Lancet Oncology 17 (4), 440–451. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4.

Paleri, V./Urbano, T. G./Mehanna, H./Repanos, C./Lancaster, J./Roques, T./Patel, M./Sen, M. (2016). Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology 130 (S2), S161-S169. https://doi.org/10.1017/S002221511600058X.

Patel, Rajan S./Clark, Jonathan/Wyten, Rebecca/Gao, Kan/O'Brien, Christopher J. (2007). Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a "selective treatment" approach. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 133 (12), 1282–1287. https://doi.org/10.1001/archotol.133.12.1282.

Patel, Sapna A./Magnuson, J. Scott/Holsinger, F. Christopher/Karni, Ron J./Richmon, Jeremy D./Gross, Neil D./Bhrany, Amit D./Ferrell, Jay K./Ford, Samuel E./Kennedy, Aimee A./Méndez, Eduardo (2013). Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 139 (11), 1203–1211. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5189.

Pavlidis, N./Briasoulis, E./Hainsworth, J./Greco, F. A. (2003). Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European Journal of Cancer 39 (14), 1990–2005. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00547-1.

Pavlidis, Nicholas/Pentheroudakis, George (2012). Cancer of unknown primary site. The Lancet 379 (9824), 1428–1435. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1.

Perkins, Stephanie M./Spencer, Christopher R./Chernock, Rebecca D./Haughey, Bruce H./Nussenbaum, Brian/Adkins, Douglas R./Kuperman, David I./Thorstad, Wade L. (2012). Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 138 (7), 656–661. https://doi.org/10.1001/archoto.2012.1110.

Pezzuto, Francesca/Buonaguro, Luigi/Caponigro, Francesco/Ionna, Franco/Starita, Noemy/Annunziata, Clorinda/Buonaguro, Franco M./Tornesello, Maria Lina

(2015). Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. Oncology 89 (3), 125–136. https://doi.org/10.1159/000381717.

Pfister, David G./Spencer, Sharon/Brizel, David M./Burtness, Barbara/Busse, Paul M./Caudell, Jimmy J./Cmelak, Anthony J./Colevas, A. Dimitrios/Dunphy, Frank/Eisele, David W./Foote, Robert L./Gilbert, Jill/Gillison, Maura L./Haddad, Robert I./Haughey, Bruce H./Hicks, Wesley L./Hitchcock, Ying J./Jimeno, Antonio/Kies, Merrill S./Lydiatt, William M./Maghami, Ellie/McCaffrey, Thomas/Mell, Loren K./Mittal, Bharat B./Pinto, Harlan A./Ridge, John A./Rodriguez, Cristina P./Samant, Sandeep/Shah, Jatin P./Weber, Randal S./Wolf, Gregory T./Worden, Frank/Yom, Sue S./McMillian, Nicole/Hughes, Miranda (2015). Head and Neck Cancers, Version 1.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 13 (7), 847-55; quiz 856. https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0102.

Poeta, M. Luana/Manola, Judith/Goldwasser, Meredith A./Forastiere, Arlene/Benoit, Nicole/Califano, Joseph A./Ridge, John A./Goodwin, Jarrard/Kenady, Daniel/Saunders, John/Westra, William/Sidransky, David/Koch, Wayne M. (2007). TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. New England Journal of Medicine 357 (25), 2552–2561. https://doi.org/10.1056/NEJMoa073770.

Raab-Traub, Nancy (2002). Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. Seminars in cancer biology 12 (6), 431–441. https://doi.org/10.1016/s1044579x0200086x.

Ragin, Camille C. R./Taioli, Emanuela (2007). Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. International journal of cancer 121 (8), 1813–1820. https://doi.org/10.1002/ijc.22851.

Rödel, Ralph M. W./Matthias, Christoph/Blomeyer, Barbara D./Wolff, Hendrik A./Jung, Klaus/Christiansen, Hans (2009). Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 118 (9), 662–669. https://doi.org/10.1177/000348940911800911.

Rodrigo, J. P./Maseda, E./Maldonado, M./Aldama, P./Puente, M./Llorente, J. L./Suárez, C. (2004). Eficacia de la radioterapia postoperatoria en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello: resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado. Acta Otorrinolaringológica Española 55 (9), 415–419. https://doi.org/10.1016/S0001-6519(04)78546-5.

Rusthoven, Kyle E./Koshy, Mary/Paulino, Arnold C. (2004). The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 101 (11), 2641–2649. https://doi.org/10.1002/cncr.20687.

Scardina, Giuseppe Alessandro/Picone, Vito/Cacioppo, Antonio/Messina, Pietro (2007). Study of microcirculation in oral lichen planus by video-capillaroscopy. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 103 (4), e30-4. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.022.

Sève, Pascal/Billotey, Claire/Broussolle, Christiane/Dumontet, Charles/Mackey, John R. (2007). The role of 2-deoxy-2-F-18fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer 109 (2), 292–299. https://doi.org/10.1002/cncr.22410.

Sivars, Lars/Näsman, Anders/Tertipis, Nikolaos/Vlastos, Andrea/Ramqvist, Torbjörn/Dalianis, Tina/Munck-Wikland, Eva/Nordemar, Sushma (2014). Human

papillomavirus and p53 expression in cancer of unknown primary in the head and neck region in relation to clinical outcome. Cancer medicine 3 (2), 376–384. https://doi.org/10.1002/cam4.199.

Strojan, Primož/Ferlito, Alfio/Medina, Jesus E./Woolgar, Julia A./Rinaldo, Alessandra/Robbins, K. Thomas/Fagan, Johannes J./Mendenhall, William M./Paleri, Vinidh/Silver, Carl E./Olsen, Kerry D./Corry, June/Suárez, Carlos/Rodrigo, Juan P./Langendijk, Johannes A./Devaney, Kenneth O./Kowalski, Luiz P./Hartl, Dana M./Haigentz, Missak/Werner, Jochen A./Pellitteri, Phillip K./Bree, Remco de/Wolf, Gregory T./Takes, Robert P./Genden, Eric M./Hinni, Michael L./Mondin, Vanni/Shaha, Ashok R./Barnes, Leon (2013). Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head & neck 35 (1), 123–132. https://doi.org/10.1002/hed.21898.

Suárez, C./Llorente, J. L./Nuñez, F./Diaz, C./Gomez, J. (1993). Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 109 (1), 3–9. https://doi.org/10.1177/019459989310900102.

Tao, Xiaoan/Huang, Yulei/Li, Ruyao/Qing, Ronghui/Ma, Li/Rhodus, Nelson L./Cheng, Bin (2007). Assessment of local angiogenesis and vascular endothelial growth factor in the patients with atrophic-erosive and reticular oral lichen planus. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 103 (5), 661–669. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.05.023.

Teymoortash, A./Werner, J. A. (2012). Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. Laryngo- rhino- otologie 91 Suppl 1, S102-22. https://doi.org/10.1055/s-0031-1297243.

Vent, Julia/Haidle, Bastian/Wedemeyer, Inga/Huebbers, Christian/Siefer, Oliver/Semrau, Robert/Preuss, Simon F./Klussmann, Jens (2013). p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. Head & neck 35 (11), 1521–1526. https://doi.org/10.1002/hed.23190.

Vikeså, Jonas/Møller, Anne Kirstine H./Kaczkowski, Bogumil/Borup, Rehannah/Winther, Ole/Henao, Ricardo/Krogh, Anders/Perell, Katharina/Jensen, Flemming/Daugaard, Gedske/Nielsen, Finn C. (2015). Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. BMC cancer 15, 151. https://doi.org/10.1186/s12885-015-1128-x.

Wallace, Audrey/Richards, Greg M./Harari, Paul M./Kirwan, Jessica M./Morris, Christopher G./Katakam, Haritha/Mendenhall, William M. (2011). Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. American journal of otolaryngology 32 (4), 286–290. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2010.05.004.

Waltonen, Joshua D./Ozer, Enver/Hall, Nathan C./Schuller, David E./Agrawal, Amit (2009). Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 135 (10), 1024–1029. https://doi.org/10.1001/archoto.2009.145.

Wang, R. C./Goepfert, H./Barber, A. E./Wolf, P. (1990). Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 116 (12), 1388–1393. https://doi.org/10.1001/archotol.1990.01870120034004.

Warren S. Gates (1932). Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. American Journal of Cancer (51), 1358–1414. Online verfügbar unter https://cancerres.aacrjournals.org/.

Werner, J. A./Dünne, A.-A. (2002). Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor. In: Jochen Alfred Werner (Hg.). Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Onkologie und Differenzialdiagnostik ; mit 42 Tabellen. Berlin, Springer, 273–285.

Werner, Jochen A. (2004). Metastases in Head and Neck Cancer. Hg. von Jochen A. Werner/R. Kim Davis. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.

Werner, Jochen Alfred (2002). Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Onkologie und Differenzialdiagnostik ; mit 42 Tabellen. Berlin 2002.

Winter, S. C./Ofo, E./Meikle, D./Silva, P./Fraser, L./O'Hara, J./Kim, D./Robinson, M./Paleri, V. (2017). Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery 42 (6), 1247–1251. https://doi.org/10.1111/coa.12860.

Yildirim, Müjdat/Müller von der Grün, Jens/Winkelmann, Ria/Fokas, Emmanouil/Rödel, Franz/Ackermann, Hanns/Rödel, Claus/Balermpas, Panagiotis (2017). Kombinierte p16- und p53-Expression beim Zervixkarzinom mit unbekanntem Primarius und andere prognostische Parameter : Eine unizentrische Analyse. Strahlentherapie und Onkologie 193 (4), 305–314. https://doi.org/10.1007/s00066-017-1102-4.

Yoshizaki, Tomokazu/Kondo, Satoru/Wakisaka, Naohiro/Murono, Shigeyuki/Endo, Kazuhira/Sugimoto, Hisashi/Nakanishi, Sayaka/Tsuji, Akira/Ito, Makoto (2013). Pathogenic role of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in the development of nasopharyngeal carcinoma. Cancer letters 337 (1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.05.018.

Zeph, R. D./Weisberger, E. C./Einhorn, L. H./Williams, S. D./Lingeman, R. E. (1985). Modified neck dissection for metastatic testicular carcinoma. Archives of otolaryngology (Chicago, Ill. : 1960) 111 (10), 667–672. https://doi.org/10.1001/archotol.1985.00800120061007.

Zheng, Changjian/Lv, Yalan/Zhong, Qiang/Wang, Runhua/Jiang, Qing (2012). Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU International 110 (11 Pt B), E680-7. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x.

Zhuang, Shi Min/Wu, Xi-Fu/Li, Jing-Jia/Zhang, Ge-Hua (2014). Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). Molecular and clinical oncology 2 (6), 917–922. https://doi.org/10.3892/mco.2014.361.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Viola Lebro
Geburtsdatum: 21.03.1992
Familienstand: ledig

Anschrift:

Viola Lebro
Virchowstraße 4
50935 Köln
Mobil: +49 173 360 6049
E-Mail: post@violalebro.de

Ausbildung:

10.06.2010	Reichenbach-Gymnasium Ennepetal Abschluss: Abitur
WS 2010 – SS 2012	Studium der Regionalwissenschaften Asien/Afrika an der Humboldt-Universität zu Berlin mit dem Schwerpunkt Sinologie
10/2012 – 03/2013	Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Johanniter-Akademie Berlin
SS 2013 – SS 2015	Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
WS 2015 – SS 2020	Studium der Medizin an der Universität zu Köln

Berufliche Tätigkeit:

Vom Oktober 2012 bis März 2013	Ausbildung als Rettungssanitäter absolviert und dort Grundlagen im professionellen Umgang mit Patienten im Gesundheitswesen (Blut abnehmen, Blutdruck messen usw.) erlernt
01/2014 - 05/2015	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft beim Herthie-Institut in Tübingen
August 2014	Forschungsaustausch im Rahmen des BVMD in Sizilien
04/2015- 09/2015	Freisemester für einen Public Health Austausch im Rahmen des BVMD in Calcutta
Im Jahr 2016	Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Schlaflabor
2020-2021	Assistenzärtliche Tätigkeit in der Abteilung für Neurologie St-Katharinen Hospital Frechen
2021-jetzt	Assistenzärztliche Tätigkeit in der Abteilung für Kardiologie Städtisches Krankenhaus Düren

Besondere Kenntnisse:

Sprachkenntnisse:	Englisch:	fließend
	Französisch:	fließend
	Spanisch:	Grundkenntnisse
	Chinesisch:	Grundkenntnisse
	Japanisch:	Grundkenntnisse

PC-Kenntnisse: Office (Word, Excel, Powerpoint)

Führerschein: Klasse B

Hobbies:

Sport: Jogging, Fitnessstudio, Yoga

Musik: 12 Jahre lang Klavierunterricht, Gesangsausbildung

Sonstiges: Lesen und Kochen

Köln, der 26.11.2022

X

Viola Lebro