

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

**Klinisches Erscheinungsbild maligne bedingter Lymphadenopathien
im Kopf-Halsbereich - gibt es Unterschiede zwischen metachronen
Metastasen und „echten“ CUPs?**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Mariia Lapshyna
aus Baranivka, Ukraine

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Tröltzsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp Baumeister
Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Paris Liokatis

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2021

Meinem Bruder und meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2. Abbildungsverzeichnis.....	5
3. Tabellenverzeichnis.....	6
4. Abkürzungsverzeichnis	7
5. Einleitung.....	8
5.1 Epidemiologie und Einteilung von “Carcinoma of Unkown Primary” (CUP)	8
5.2 Epidemiologie der vergrößerten zervikalen Lymphknoten.....	9
5.3 Anatomische und immunologische Grundlagen des lymphatischen Systems	10
5.4 Diagnostik und Untersuchungen der Lymphabflusswege am Hals	13
5.5 Ätiologie von Lymphadenopathien.....	19
5.6 Ätiologie von malignen, zervikalen Lymphadenopathien	20
5.7 CUP als Differentialdiagnose primär nicht erklärbarer maligne bedingter Lymphadenopathien im Halsbereich.....	21
5.8 Zielsetzung der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit.....	23
6. Material und Methoden.....	25
6.1 Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien	25
6.2 Durchgeführte Untersuchungen und Datenerfassung	25
6.3 Betrachtete Variablen und Skalenzuordnung.....	26
6.4 Auswertung und Statistik.....	27
6.4.1 Statistische Datenanalyse	27
7. Ergebnisse.....	28
7.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs.....	28
7.2 Leitsymptome	28
7.3 Patientenverteilung	29
7.4 Histopathologische Untersuchung des Gesamtkollektivs	30
7.4.1 Histopathologische Untersuchung der Patienten mit bekanntem Primarius.....	30

7.4.2	Histopathologische Untersuchung der Patienten mit „echten“ CUPs	31
7.5	Weitere Metastasen.....	31
7.5.1	Verteilung der weiteren Metastasen bei Patienten mit dem bekannten Primarius ...	32
7.5.2	Weitere Metastasen und ihre Verteilung bei den CUP Patienten.....	33
7.6	Zweitumor oder synchrone Tumore in einem anderen Organ bei den Patienten mit bekanntem Primarius	34
7.6.1	Zweitumor beim CUP Syndrom.....	34
7.7	Lokalisation der malignen Lymphknoten bei bekanntem Primarius	35
7.7.1	Lokalisation von Lymphknotenmetastasen bei bestätigten CUP-Fällen.....	35
7.8	Spezifische Untersuchung des Patientenkollektivs.....	35
8.	Diskussion.....	37
8.1	Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der Arbeit	37
8.2	Vielfältigkeit der möglichen Ursachen von maligne bedingten zervikalen Lymphadenopathien	38
8.3	Erforderliche Diagnostik bei Verdacht auf Metastasierung im Kopf-Halsbereich im Rahmen von CUP-Syndromen	38
8.4	Definitive CUP-Syndrome und falsche CUP Verdachtsdiagnosen im untersuchten Patientenkollektiv	40
8.5	Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	42
8.6	Lokalisation der befallenen Lymphknoten beim CUP Syndrom und bei Tumoren mit der bekannten primären Lokalisation	43
8.7	Relevanz und Limitationen der Studie.....	45
9.	Schlussfolgerungen	47
10.	Quellenverzeichnis.....	48
11.	Danksagung.....	56
12.	Affidavit.....	57

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Das Auftreten von Metastasen (Organ- oder Lymphknotenmetastasen) primär unbekannter Malignome wird als „CUP-Syndrom“ (carcinoma of unknown primary“) bezeichnet. Aufgrund der unklaren Genese und des oft nur oligosymptomatischen Verlaufs ist die Diagnostik zeitaufwändig und anspruchsvoll. Sorgfältige Anamnese, sowie extendierte klinische und bildgebende Untersuchungsverfahren ermöglichen zumeist die Entdeckung eines auslösenden Primärtumors. Durch langwierige diagnostische Prozesse und komplexe Verfahren verstreicht in den meisten Fällen viel Zeit bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie. Allerdings ist eine rasche, individualisierte Therapie zur erfolgreichen und nachhaltigen Behandlung der Erkrankung unabdingbar. Eine der häufigsten Lokalisationen von CUP-Syndromen ist der Kopf-Halsbereich. Dabei handelt es sich zumeist um Metastasen von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Halslymphknoten.

Es stellt sich die Frage, ob CUP-Syndrome spezielle Charakteristika aufweisen, die im diagnostischen Prozess zu einer beschleunigten Diagnostik beitragen können.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patientenfälle, bei denen initial der klinische Verdacht auf ein CUP-Syndrom im Kopf-Halsbereich vorlag, hinsichtlich der klinischen Charakteristika und der wahren Ätiologie der Symptomatik nachzuuntersuchen und mögliche Unterschiede zwischen „CUPS“ und Metastasen letztlich bekannter Primärtumoren herauszuarbeiten.

Material und Methodik

Alle Patienten, die sich an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München mit der Primärdiagnose Halslymphknotenmetastase bei ursprünglich nicht bekanntem Primarius zwischen 2006 und 2018 vorstellten, wurden in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden anamnestische und demographische Daten gesammelt, sowie klinische, radiologische und histologische Befunde erhoben und ausgewertet. Anschließend erfolgte eine deskriptive statistische Analyse.

Ergebnisse

Im Erhebungszeitraum wurde insgesamt bei 61 Patienten (weiblich: 32; männlich: 29; Durchschnittsalter: $60,17 \pm 20,2$) der initiale klinische Verdacht auf das Vorliegen eines CUP gestellt. Der Hauptmanifestationsort der Raumforderungen (48/61) trat im Bereich der Halslymphknoten auf. Dabei waren die Level II und III am häufigsten betroffen (38/61). Die Verdachtsdiagnose CUP bestätigte sich nur in 7 Fällen. Alle Lymphknotenmetastasen, bei denen sich das CUP bestätigte, waren im Bereich der Halslymphknoten lokalisiert. In allen anderen Fällen konnte durch eine ausführliche Diagnostik ein Primärtumor gefunden werden. Bei 6/7 CUPs handelte es sich histologisch um Metastasen letztlich unbekannter primärer Plattenepithelkarzinome. In einem Fall lagen Metastasen eines malignen Melanoms vor.

Schlussfolgerungen

CUPs sind seltene Erkrankungen. Die durchgeführte Studie konnte aufzeigen, dass das klassische Erscheinungsbild echter CUPs im klinischen Alltag zunächst nicht von Metastasen auffindbarer oder bekannter Primärtumoren zu unterscheiden ist.

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktion vom Lymphknoten aus Welsch, Lehrbuch Histologie © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München (Abbildung übernommen von [9]).....	11
Abbildung 2. Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins aus R. Hermans, Head and Neck Cancer Imaging, 2006 reproduziert mit der Genehmigung von SCSC (Abbildung übernommen von [15])	13
Abbildung 3. Reaktive Lymphadenitis am submentalen Lymphknoten. (Papanicolaou-Färbung). Präparat gewonnen mit Hilfe FNB. (Abbildung übernommen von [32])...	18
Abbildung 4. Darstellung der Häufigkeit der Metastasierung am Halslymphknoten nach Boenninghaus et al. [39] (in %).....	21
Abbildung 5. Geschlechtsverteilung. Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten. n=61.....	28
Abbildung 6. Graphische Darstellung der Leitsymptomatik. Jede Säule bildet die Anzahl der Symptome bei 54 Patienten vom Gesamtkollektiv ab.....	29
Abbildung 7. Gesamte Patientenverteilung auf Patienten mit gestellter Diagnose und Patienten mit CUP. Anzahl der Personen (n)	30
Abbildung 8. Histopathologische Differenzierung der Patienten mit „echten“ CUPs. Anzahl der Patienten (n)	31
Abbildung 9. Präsenz der weiteren Metastasen im Gesamtkollektiv der Patienten...	32
Abbildung 10. Detaillierte Aufschlüsselung der weiteren Metastasen mit bekanntem Primarius	33
Abbildung 11. Detaillierte Aufschlüsselung der weiteren Metastasen beim CUP Syndrom	33
Abbildung 12. Präsenz von Zweittumoren bei den Patienten mit einem bekannten Primarius	34
Abbildung 13. Schwellungslage beim CUP Syndrom.....	35
Abbildung 14. Schematische Darstellung der Lokalisation von den befallenen Lymphknoten im Gesamtkollektiv	44

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Auswahl an sonographischen Kriterien zur Abschätzung der Dignität von Lymphadenopathien.[17,19-22,24].....	17
Tabelle 2. Hauptursachen für Schwellungen am Hals im unterschiedlichen Alter.[34].....	21

4. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown Primary
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DVT	Digitale Volumetomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
FNAB	Feinnadelbiopsie
HB	Hämoglobin
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
PLECA	Plattenepithelkarzinom
PSA	Das Prostataspezifische-Antigen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

5. Einleitung

5.1 Epidemiologie und Einteilung von “Carcinoma of Unknown Primary” (CUP)

Das Krankheitsbild des CUP ist definiert als das klinische Erscheinungsbild einer metastasierten Tumorerkrankung ohne primär erkennbare Lokalisation des Primärtumors.[1] Die Ganzkörper-Inzidenz von CUP-Erkrankungen beträgt in Deutschland 12/100.000 pro Jahr.[2] In den letzten Jahren ist eine abnehmende Inzidenz von CUPs zu verzeichnen.[3] Die Ursachen für diese Entwicklungen sind noch unklar. Neue sehr sensitive bildgebende, histopathologische und molekularbiologische diagnostische Verfahren zeigen sich bei der Suche nach Primärtumoren als vorteilhaft.[4]

Durch intensive Forschungsarbeit ist es gelungen, CUPs nach bestimmten Kriterien in spezifische Gruppen einzuteilen. Dabei spielen histologische und anatomische Betrachtungen eine entscheidende Rolle.[4]

Histologisch werden CUPs in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Karzinome, undifferenzierte Karzinome oder undifferenzierte Malignome anderer Herkunft unterteilt.[4]

Bei CUPs handelt es sich letztlich um Krankheitsbilder, die metastasierten Tumorstadien primär bekannter Malignome ähneln. Das Ziel des diagnostischen Prozesses bei der Verdachtsdiagnose CUP ist es, neben der Detektion eines Primärtumors, vor allem die möglichst genaue pathologische Einordnung des CUPs zu liefern. Gelingt dies, so können therapeutische Konzepte, die für das entsprechende metastasierte Stadium eines bekannten Primärtumors zumeist gut erforscht und erprobt sind, zur Anwendung kommen.[1,4] Je gezielter ein CUP Syndrom nach entsprechender Klassifizierung behandelt werden kann, desto vorteilhafter sind die Auswirkungen auf die Prognose der Erkrankung.[1]

Klinisch-therapeutisch können zwei Hauptgruppen von Patienten, die an einem CUP leiden, unterschieden werden. Hierbei wird zwischen chemosensitiven (15-20%, favorable subset) und chemoresistenten (75-80%, unfavorable subset) CUPs differenziert.[3]

Zu den 20% des „favourable subsets“ gehören beispielsweise wenig-differenzierte Karzinome mit Streuung in der Mittellinie (extragonadale Keimzelltumore), Metastasen papillärer Adenokarzinome des Peritoneums, CUPs hoch differenzierter

neuroendokriner Tumoren, CUPs ossärer Metastasen bei erhöhtem PSA-Wert und auch Metastasen von unbekanntem Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Halslymphknotenstationen.[5]

Die Mehrzahl der CUP-Syndrome gehören allerdings dem „unfavorable subset“ an. Dabei handelt es sich regelmäßig um Adenokarzinome mit multiplen zerebralen, pulmonalen, hepatischen und ossären Metastasen.[5]

Generell zeichnen sich CUP-Syndrome mit einer durchschnittlichen Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von circa 20 % durch eine äußerst schlechte Prognose aus. Diese kann allerdings je nach Subtyp variieren.[5]

Nach wie vor zählen klassische Chemotherapeutika zu den zentralen Säulen der CUP-Therapie.[1,2,4] In neuesten Therapiekonzepten spielt das molekularbiologische Verständnis der metastasierten Tumorerkrankung eine entscheidende Rolle. Durch gezielte Analysen des Tumorgenoms kann dem Einsatz gezielter Therapien (Antikörper, Kinaseinhibitoren, etc.) der Weg geebnet und die Prognose des CUP grundsätzlich verbessert werden.[1,6]

Die Ätiopathogenese ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass bei über 60% der betroffenen Patientinnen und Patienten ein Primärtumor gefunden werden kann.[5] Allerdings wird auch die Möglichkeit einer primär malignen Transformation von Zellen diskutiert, welche für einige CUPs in Frage kommen könnte, wie beispielsweise im Fall von bestimmten Keimzelltumoren. Diese Theorie scheint für CUPs im Bereich der Halslymphknoten weniger wahrscheinlich.[5]

Lymphknoten unterschiedlichster Stationen sind mit ca. 50% der Hauptmanifestationsort von CUPs, gefolgt von Manifestationen in der Leber und im Skelettsystem.[2] CUPs, die in Form von Lymphknotenmetastasen auftreten, werden in knapp 60% der Fälle im Halsbereich diagnostiziert. Daher kommt dieser anatomischen Region eine besondere Bedeutung zu.[1] Die Mehrzahl der CUPs treten im höheren Lebensalter auf. Klinisch äußern sich CUPs im Bereich der Halslymphknoten zumeist als schmerzlose Schwellungen.[3]

5.2 Epidemiologie der vergrößerten zervikalen Lymphknoten

Lymphknotenvergrößerungen gehören zu den häufigsten Ursachen von Raumforderungen im Bereich des Halses. Die Pathogenese von Lymphomen im

Halsbereich ist mannigfaltig. Zumeist liegen benigne Ursachen zugrunde. Eine (transiente) Vergrößerung zervikalen Lymphknoten kann regelhaft bei unterschiedlichsten Erkrankungen auftreten und ist oft selbstlimitierend. Nur in seltenen Fällen ist die Symptomatik so schwerwiegend, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten ärztliche Hilfe aufsuchen. Epidemiologische Informationen liegen beispielsweise für die Bundesländer Sachsen, Sachsen – Anhalt und Thüringen vor, in denen im Jahr 2012 insgesamt nur 13 Fälle von isolierten behandlungsbedürftigen Lymphadenopathien pro 100.000 Einwohner gemeldet wurden. Dabei ist ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Alter erkennbar. Waren bis zu einem Alter von zwölf Monaten nur drei Personen betroffen, traten geschwollene Lymphknoten im Alter von 16-45 Jahren bereits bei sechs Patienten auf. Die Alterskategorie von 45-65 Jahren wies eine doppelt so große Häufigkeit mit zwölf Patienten auf.[7] Tatsächlich ist es schwierig über die wahre Erkrankungshäufigkeit Statistiken zu führen, da die Eingabe der Hauptdiagnose für diesen Fall entscheidend ist und in den meisten Fällen die Ursache geklärt werden kann.

5.3 Anatomische und immunologische Grundlagen des lymphatischen Systems

Wie eingangs erwähnt, manifestieren sich die Mehrzahl der CUP-Erkrankungen im Bereich von Lymphknotenstationen, insbesondere im Bereich des Halses.[1] Zum besseren Verständnis sollen im folgenden Abschnitt nochmals die Anatomie und die Physiologie des lymphatischen Systems erläutert werden. Lymphknoten agieren als zentrale Filterstationen des Lymphgefäßsystems. Alleine im Bereich des Halses werden mehrere hundert Lymphknoten in unterschiedlichen Stationen vermutet.[8-10] Nicht-pathologisch veränderte Lymphknoten sind normalerweise nierenförmig aufgebaut und in das System der Lymphgefäße eingeschaltet. Ihre Größe variiert je nach Lymphknotenstation zwischen 2 und 20 mm. Makroskopisch weisen sie eine längsovale Form auf.[9] Klinisch sind unauffällige Lymphknoten nicht erkennbar. Lymphknoten gehören zu den sekundären lymphatischen Organen, welche die Entwicklung einer erworbenen Immunantwort gewährleisten.[11] Abbildung 1 liefert eine schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktion eines Lymphknotens.

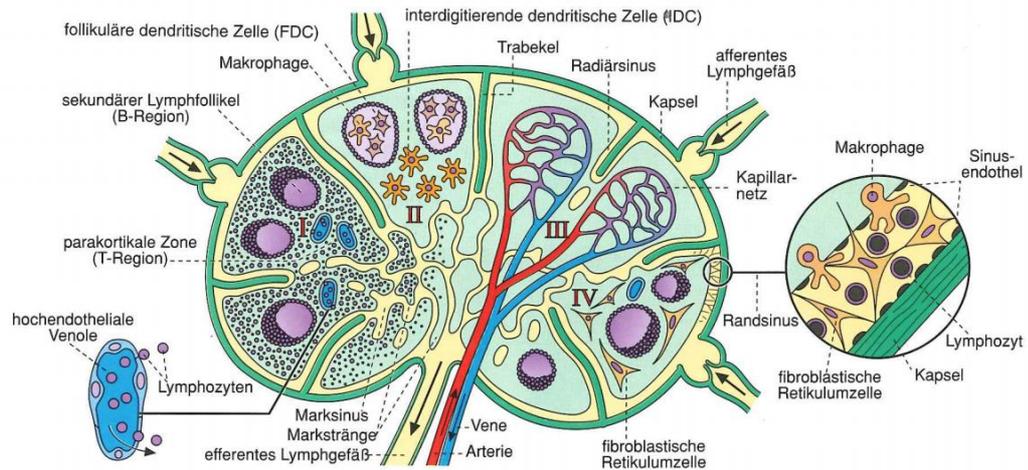


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktion vom Lymphknoten aus Welsch, Lehrbuch Histologie © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München (Abbildung übernommen von [9])

Histologisch besteht der Lymphknoten aus Rinden- und Markarealen, denen unterschiedliche immunologische Bedeutungen zukommen. Im Lymphknoten kommt es zur Interaktion von Antigenen mit immunologischen Zellen und letztlich zur Aktivierung des Immunsystems.[11] Aktivierte Lymphknoten neigen zur Größenzunahme. Dabei ist das makroskopische Erscheinungsbild der Größenzunahme mitunter wegweisend für deren Ätiologie.[12]

B-Lymphozyten, die in den Follikeln der Lymphknoten stationiert sind, und T-Lymphozyten, die sich in den paracorticalen Bereichen befinden, verlassen ihre Position nach der Aktivierung durch spezifische Chemokine. Dabei helfen T-Zellen den B-Zellen, sich zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen umzuwandeln. Nach dem Abschluss der Proliferations- und Differenzierungsphase verlassen die Antigen-spezifischen Lymphozyten, Antikörper und Zytokine den Lymphknoten über efferente lymphatische Gefäße oder durch das Blut. Weiterhin setzen B-Zellen ihre Antikörper in die Zirkulation frei und verbleiben selbst im Lymphknoten. Dagegen wandern die T-Lymphozyten zur Infektionsquelle, um ihre Effektorfunktionen ausüben zu können.[11]

Ein großer Anteil der Lymphknoten befindet sich im Hals- und Gesichtsbereich. Circa 300 Lymphknoten liegen topografisch in der Halsregion. Damit bilden sie eine der wichtigsten Filterstationen des Lymphsystems und sind an der Aktivierung des Immunsystems beteiligt.[10,13,14]

Verständnis und Kenntnisse in der topographischen Lokalisation der Lymphknoten

und Lymphabflusswege sind eine Voraussetzung um die lymphogene Verbreitung von entzündlichen und tumorösen Erkrankungen zu verstehen. Im Laufe der Zeit hat sich die anatomisch-topographische Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins durchgesetzt.[14] Diese unterscheidet im Allgemeinen:

Level I: Submentale/submandibuläre Lymphknotengruppe

- Sublevel Ia: Submental
- Sublevel Ib: Submandibulär

Level II: kranijuguläre Lymphknotengruppe

- Sublevel IIa: mediale kranijuguläre Lymphknotengruppe
- Sublevel IIb: laterale kranijuguläre Lymphknotengruppe

Level III: mediojuguläre Lymphknotengruppe

Level IV: kaudojuguläre Lymphknotengruppe

Level V: Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks

- Sublevel Va: kraniales posteriores Halsdreieck
- Sublevel Vb: kaudales posteriores Halsdreieck

Level VI: vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe

Level VII: Lymphknotengruppe im vorderen Halsdreieck

In der Klassifikation sind die retroaurikulären und subokzipitalen, sowie die parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten nicht berücksichtigt.[14] In Abbildung 2 wird das Klassifikationssystem der Halslymphknoten dargestellt.

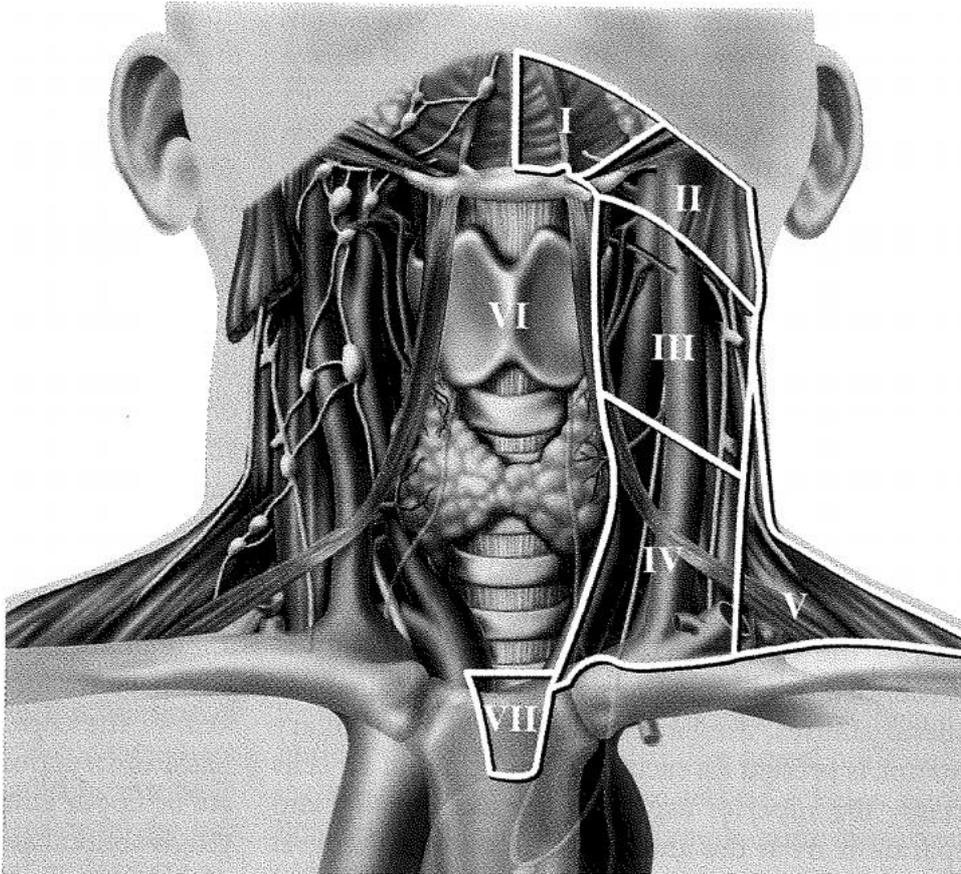


Abbildung 2. Klassifikation der Halslymphknoten nach Robbins aus R. Hermans, Head and Neck Cancer Imaging, 2006 reproduziert mit der Genehmigung von SCSC (Abbildung übernommen von [15])

Somit ist die zuvor beschriebene Klassifikation ein erster Anhaltspunkt zur Diagnostik und späterer Präzision in der nachfolgenden Therapieauswahl der verdächtigen Lymphknoten im zervikalen Bereich.[15]

5.4 Diagnostik und Untersuchungen der Lymphabflusswege am Hals

Im physiologischen Fall sind Halslymphknoten nicht sichtbar oder palpabel. Größenzunahmen von Lymphknoten auf Durchmesser über 1cm sind als abklärungsbedürftig einzustufen.[16] In einigen Lymphknotenstationen (z.B. axillär, inguinal oder im Halsbereich) können unter gewissen Umständen und Konstellationen auch größere Durchmesser toleriert werden.

Aufgrund der Tragweite von Erkrankungen, die bei Lymphknotenvergrößerungen im Halsbereich vorliegen können, bedarf es der weiteren Abklärung von einem ärztlichen Kollegen mit spezialisiertem Fachwissen nach einem vordefinierten Algorithmus.[16]

Der Algorithmus sollte folgende wesentliche Aspekte enthalten:

1. Erhebung der Anamnese (Reiseanamnese zur Diagnostik seltener Infektionen aus dem Ausland)
 - Dauer und Dynamik der klinischen Symptomatik
 - Funktionelle Beschwerden (Sprache, Schluckakt, Kloßgefühl)
 - B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb des letzten halben Jahres)
 - Schmerzen
 - Alter und Geschlecht des Patienten
 - Kutane Reaktionen

2. Klinische Untersuchung (diese sollte nicht nur die betroffene Lymphknotenstation, sondern auch alle anderen regionären Lymphknotenstationen, ggf. auch weiter entfernte Lymphknotenstationen miteinbeziehen)
 - Inspektion (besonderes Augenmerk sollte auf Rötungen der umgebenden Haut, Einschmelzungen, eventuellen umgebenden Eintrittspforten von Keimen, Verletzungen, etc. gelegt werden)
 - Palpation (Druckdolenz, Größenbestimmung, Abschätzung der Tiefenausdehnung, Verschieblichkeit, Konsistenz, Fluktuation, Beziehung zur Umgebung, genaue Lagebestimmung)

Aus diesen einfachen klinischen Verfahren lässt sich das Krankheitsbild oft weiter einordnen und es kann eine erste Differenzierung zwischen benignen und möglicherweise malignen Erkrankungen erfolgen. Als wichtiges Kriterium lassen sich in diesem Stadium bereits lokalisierte von generalisierten Phänomenen unterscheiden.[16]

Zeichen benigne bedingter Lymphknotenvergrößerungen sind in vielen Fällen weiche Konsistenz, Druckschmerz und Verschieblichkeit gegenüber den umgebenden Geweben. Die Vergrößerung des Lymphknotens verläuft rasch und kann mit lokalen oder generalisierten Symptomen einhergehen.[16] Der Verlauf ist in der Regel selbstlimitierend. Aus der Anamnese und klinischen Untersuchung können lokale Entzündungen, Traumata, aktive oder stattgefundene Infektionserkrankungen zu Tage geführt und als mögliche Ursache der Lymphadenopathie ausgemacht werden.[16] Die

Größenregredienz des benignen vergrößerten Lymphknotens kann nach etwa 14 Tagen erwartet werden. Eine Verlaufskontrolle ist grundsätzlich empfehlenswert. Bei klinischer Besserung der Symptomatik kann auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet werden.[16]

Mit Lymphadenopathien, deren klinisches Erscheinungsbild sich nicht eindeutig darstellt oder deren Anamnese einen längeren Zeitraum umfasst, sollte grundsätzlich anders verfahren werden. Klinisch stellen sich maligne anmutende Lymphome im Palpationsbefund eher hart, rundlich, nicht druckschmerzhaft und in einem späteren Stadium mit gegebenenfalls kapselüberschreitendem Tumorwachstum weniger verschieblich gegenüber dem umliegenden Gewebe dar. Die Dynamik der Raumforderung ist gering. Der erfahrene Untersucher kann alleine aufgrund des Tastwiderstands des Befundes (holzhart, gummiartig) schon weitere klinische Verdachtsmomente hinsichtlich der Grunderkrankung äußern.[16]

Alleine aufgrund der klinischen Untersuchungsverfahren sollte der Untersucher sich allerdings gegenüber dem Patienten nicht zu einer definitiven Äußerung hinsichtlich der Dignität des Befundes bewegen lassen, da die Sensitivität der klinischen Diagnostik alleine bei der Beurteilung der Dignität von vergrößerten Halslymphknoten selbst bei erfahrenen klinisch tätigen Ärzten bei nur ca. 70% liegt.[17]

3. Laboruntersuchung

Laborchemische Untersuchungen sollten in jedem Fall Teil des diagnostischen Prozesses sein.[16] Dabei ist ein Basislabor (Hb-Wert, Erythrozyten-/Leukozyten/Thrombozytenzahl, Blutgerinnungswerte, einfache Entzündungswerte) in der Regel ausreichend.[18] Die Aussagekraft der laborchemischen Untersuchung ist hinsichtlich der zugrunde liegenden Diagnose begrenzt.[18] Bei 50% der von zervikalen Lymphadenopathien betroffenen Patienten liegen keine Auffälligkeiten im Blutlabor vor.[18]

Durch gezielten klinischen Verdacht kann die Durchführung serologischer Spezialuntersuchungen gerechtfertigt sein.[16]

4. Bildgebende Verfahren:

Ein zentraler Bestandteil der Diagnostik sind bildgebende Untersuchungen. Dabei stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung:

- (Doppler-) Sonographie

- Computertomographie (ggf. mit Kontrastmittel)
- Magnetresonanztomographie (ggf. mit Kontrastmittel)
- Nuklearmedizinische Verfahren

Bei Auswertung durch erfahrene Untersucher weisen alle Verfahren eine hohe Sensitivität (ca. 80%) und Spezifität (>95%) auf.[17,19-22] Mit nuklearmedizinischen Verfahren (Positronenemissionstomographie in Kombination mit CTs) kann die Sensitivität noch weiter erhöht werden.[23]

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der großen diagnostischen Aussagekraft kommt der Sonographie der Lymphknoten eine entscheidende Bedeutung zu.[17,19-22,24]

Es existieren klare sonographische Kriterien, die eine Einordnung von Lymphadenopathien ermöglichen (Auswahl):

	Benigne	Maligne
Form	ovalär	rund
Perfusion	Hilusgefäß	eher periphere Perfusion
Hilusstruktur	Fetthilus	Hilusstruktur aufgehoben
Abrenzbarkeit zur Umgebung	gut	eingeschränkt
Solbiati – Index (Verhältnis von Längs- zu Querdurchmesser)	>2	<2

Tabelle 1. Auswahl an sonographischen Kriterien zur Abschätzung der Dignität von Lymphadenopathien.[17,19-22,24]

Das sonographische Erscheinungsbild entzündlich veränderter Lymphknoten ist gekennzeichnet durch die scharfe Abgrenzung eines zumeist echoleeren oder zumindest sehr echoarmen Areal, das einen kleinen, außerhalb des Zentrums liegenden echoreichen Bezirk aufweist. Die Perfusion benigne vergrößerter Lymphknoten entspricht dem Normalbefund und konzentriert sich auf den Hilusbereich.[25]

Im Gegensatz dazu weisen Lymphknotenmetastasen (insbesondere bei maligner Infiltration im Kapselbereich) oft unscharfe und unregelmäßige Begrenzungen und ein

typisches Perfusionsmuster im Randbereich auf. Sie erscheinen auf dem sonographischen Bild rundlich und echoreich mit Verlust der Hilusstruktur.[25] Neoplastisch infiltrierte Lymphknoten zeigen in vielen Fällen ein peripheres (subkapsuläres) oder gemischtes (peripheres und hiläres) Perfusionsmuster auf.[26]

Lymphknoten, die durch Lymphome befallen sind, stellen einen Sonderfall dar und können sonographisch nochmals besondere Kriterien aufweisen. Ihre Form stellt sich bei Vergrößerung eher ovalär dar. Des Weiteren haben sie einen höheren Innendruck und erscheinen auf dem sonographischen Bild als echoleer.[24]

Computer- und magnetresonanztomographisch haben vergrößerte Lymphknoten mit entzündlicher Genese eine gleiche Densität/Intensität wie normale Lymphknoten. Sie weisen jedoch eine etwas stärkere Kontrastmittelanreicherung und nach Kontrastmittelgabe zentrale hypodense/-intense Regionen auf.[10] Verdächtige Lymphknotenmetastasen nehmen peripher besonders vermehrt Kontrastmittel auf.[27] Mikrometastasen können mittels Bildgebung nicht regelhaft erfasst werden werden.[10] In neueren Studien wird der Stellenwert der PET/CT in der Frühdiagnostik von Lymphknotenmetastasen überprüft und erste Ergebnisse zeigen auch hier eine hohe Sensitivität.[23]

Die exakte Dignität bestimmter Lymphadenopathien kann auch bei genauester bildgebender Abklärung nicht in allen Fällen sicher bestimmt werden. Daher ist zur definitiven Klärung einer Diagnose oder Sicherung eines klinischen Verdachts schlussendlich eine Histologiegewinnung unabdingbar.[17,28]

5. Möglichkeiten der Gewebeentnahme bei Lymphadenopathien

- Feinnadelbiopsie (FNAB)
- Stanzenbiopsie oder Grobnadelbiopsie
- Chirurgische Biopsie: Lymphknotenexstirpation

Bei Lymphadenopathien im Halsbereich kann die Feinnadelaspirationszytologie als minimalinvasive Maßnahme vor der Lymphknotenexstirpation angewendet werden. Mit ihrer Hilfe können viele maligne Lymphadenopathien und andere Erkrankungen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden. Vorteile des Verfahrens liegen in der schnellen und oft einfachen Durchführbarkeit und der geringen Morbidität. Als Nachteil des Verfahrens ist die Möglichkeit der nicht repräsentativen

Gewebeentnahme zu nennen. Auch Lymphome können anhand von Feinnadelbiopsat meist nur unzureichend weiter klassifiziert werden.[29-31] Abbildung 3 zeigt das Bild einer reaktiven Lymphadenitis am Beispiel eines submentalen Lymphknotens.

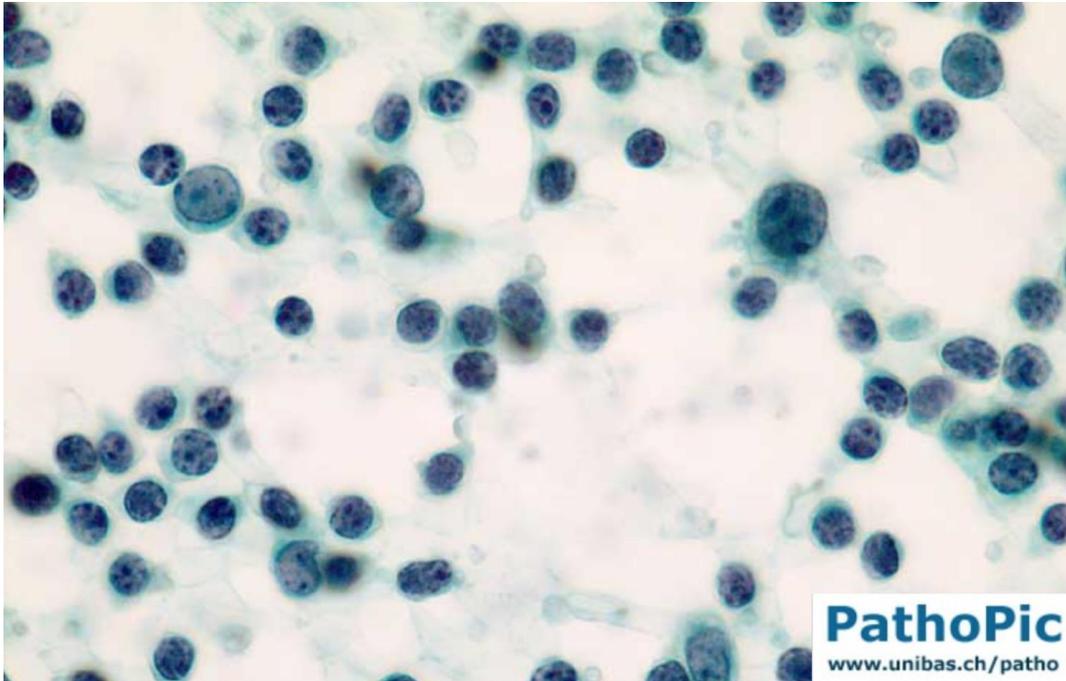


Abbildung 3. Reaktive Lymphadenitis am submentalen Lymphknoten. (Papanicolaou-Färbung). Präparat gewonnen mit Hilfe FNB. (Abbildung übernommen von [32])

Im Gegensatz zu Feinnadelbiopsaten sind bei Proben, welche mit der Stanz- oder Grobnadelbiopsie gewonnen wurden, histochemische und immunhistochemische Anfärbeverfahren anwendbar. Mit Hilfe dieser Untersuchung bleibt die Gewebearchitektur des entnommenen Materials erhalten, was wiederum die histopathologische Diagnose erleichtert.[29]

Als Goldstandard wird heutzutage immer noch die komplette Exstirpation eines oder mehrerer repräsentativer Lymphknoten empfohlen. Eine einwandfreie pathologische Diagnostik ist hier möglich. Der entscheidende Nachteil des Verfahrens ist die erhöhte perioperative Morbidität.[29]

5.5 Ätiologie von Lymphadenopathien

Lymphadenopathien können ein Anzeichen für vielfältige Infektionen (lokal/systemisch), nicht infektiöse Erkrankungen oder in selten Fällen auch für maligne Neubildungen sein.[33]

Hauptursachen für Schwellungen am Hals im unterschiedlichen Alter

Kind (erstes Jahrzehnt):

- Lymphadenitis durch virale Atemwegsinfektion
- Lymphoretikuläre Erkrankung (Leukämie)

Jugendlicher:

- Lymphadenitis durch virale Atemwegsinfektion
- Bakterielle Infektion
- Drüsenfieber Syndrome:
 - Epstein-Barr-Virus
 - Cytomegalovirus
 - HIV
 - Toxoplasmose
- Lymphoretikuläre Erkrankung (Lymphom / Leukämie)

Erwachsener (dritte und vierte Dekade):

- Lymphadenitis
- Glanduläre Fiebersyndrome
- Neoplasie:

Primär

- Leukämien
- Lymphome

Sekundär

- Metastasen

Nach dem vierten Jahrzehnt:

- Lymphadenitis
- Neoplasie:
 - Primär
 - Leukämien

- Lymphome
 - Sekundär
- Metastasen

Tabelle 2 nach Scully et al. [34]: Hauptursachen für Schwellungen am Hals im unterschiedlichen Alter dar: (Reproduziert von Dental Update (ISSN 0305-5000), mit Genehmigung von George Warman Publications (UK) Ltd)

Maligne bedingte Lymphadenopathien können durch Metastasierung zahlreicher Tumoren verursacht werden. Tumorzellen können über das lymphatische System zu den drainierenden Lymphknoten gelangen und hier über komplexe Mechanismen als Metastase proliferieren.[35] Auf die Details des sehr komplexen Metastasierungsprozesses soll im Rahmen dieser Arbeit nur grob eingegangen werden. Am Ort kommt es zur adhäsiven Interaktion von sich dort befindendem Sinusendothel mit den Tumorzellen, was zu einer Proliferation und folglich zur Entstehung der Lymphknotenmetastasen führen kann. Um weitere, beispielsweise hämatogene Metastasen bilden zu können, müssen die tumorösen Zellen in den Blutkreislauf gelangen.[36] Zumeist erfolgt der lymphogene Metastasierungsprozess regionär über die direkt anliegenden Lymphknotenstationen. Allerdings ist die Möglichkeit des Überspringens der regionären Lymphknotenstationen im Sinne einer „Skip“-Metastasierung ebenfalls beschrieben.[37]

5.6 Ätiologie von malignen, zervikalen Lymphadenopathien

Bei der überwiegenden Mehrzahl maligne bedingter zervikaler Lymphadenopathien handelt es sich um synchrone Metastasen von vorbekannten Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes.[38] Auch Haut- und Speicheldrüsenkarzinome, Melanome der Gesichtshaut am Kopf, selten auch Sarkome, können Metastasen in den Lymphknoten des Halses verursachen.[38]

Abbildung 4 zeigte eine Aufgliederung der Häufigkeit der synchronen Halslymphknotenmetastasierung je nach anatomischem Ursprungsort des Primärtumors:

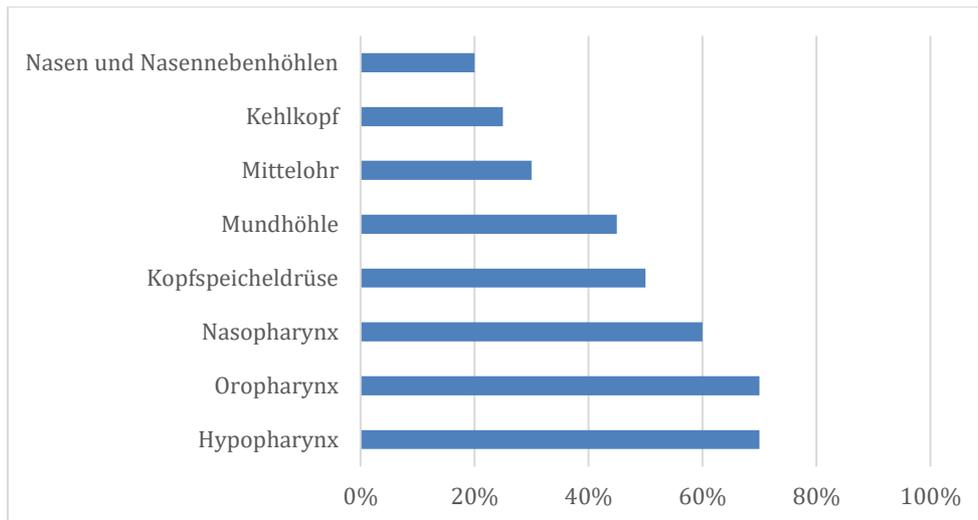


Abbildung 4. Darstellung der Häufigkeit der Metastasierung am Halslymphknoten nach Boenninghaus et al. [39] (in %)

Eher selten sind insbesondere Lymphknotenmetastasen am Hals von Lungen-, Mamma-, Magen-, Nieren- und Zervixkarzinomen, die sich in den kaudaleren Halslymphknotenstationen im Sinne einer ascendierenden Metastasierung (z.B. lymphatisch über den Ductus thoracicus) manifestieren können.[40]

Sehr seltene Metastasen an supraclaviculär gelegenen zervikalen Knoten können Metastasen von Tumoren des Magens und der Hoden sein.[34] Eine zervikale Lymphadenopathie kann sich in gleicher Weise durch ein Lymphom bedingt sein.[41] Die Primärmanifestation von Hodgkin-Lymphomen zeigt sich in über 30% der Fälle als Lymphadenopathie im Halsbereich.[41] Bei Non-Hodgkin Lymphomen sind die zervikalen Lymphknoten seltener betroffen.

5.7 CUP als Differentialdiagnose primär nicht erklärbarer maligne bedingter Lymphadenopathien im Halsbereich

In ca. 3-5% der Fälle symptomatischer maligner zervikaler Lymphknotenvergrößerungen kann ein Primärtumor trotz der Bemühungen der modernen Diagnostik nicht gefunden werden.[42-48]

In den frühen 1970er Jahren argumentierten einige Forscher, dass die Diagnose von CUP nur gemacht werden kann, wenn der primäre Tumor bei der Autopsie nicht gefunden wurde.[49] Dies erklärt sich an der nicht ausreichenden Sensitivität der damals verfügbaren bildgebenden Methoden.[50]

Als CUP werden im Allgemeinen histologisch gesicherte Metastasen bezeichnet, wenn durch anamnestische, klinische, laborchemische und bildgebende Untersuchungen kein

Primärtumor gefunden werden kann. In komplizierten Fällen kann selbst durch modernste immunhistochemische und molekularbiologische Methoden keine genaue Zuordnung der Metastasen zu einem Ursprungsgewebe erfolgen.[51]

Als wichtige Differentialdiagnose zum CUP muss das Vorliegen einer metachronen Metastasierung einer primär bekannten, möglicherweise längere Zeit zurückliegenden malignen Erkrankung bedacht werden.[52] Der Literatur ist zu entnehmen, dass bis zu 25% der CUP Fälle in Wahrheit dieser Gruppe angehören.[53] In diesen Fällen ist die umfassende und zeitintensive prätherapeutische Diagnostik des CUP-Syndroms möglicherweise zu reduzieren und eine zielgerichtete Therapie kann beschleunigt begonnen werden.[52]

Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms sind unbekannt. Nichtsdestotrotz weist das CUP-Syndrom eine Besonderheit auf, die durch den Wachstumsvorteil der Metastasen gegenüber dem Primärtumor bezeichnet ist. In 10-20 % der Fälle, die ursprünglich als CUP Erkrankung diagnostiziert wurden, zeigt sich im Verlauf doch ein Primarius.[1] In den Fällen sind dies meist kleine, asymptomatische, wenig aggressiv wachsende Tumore, die eine absolut veränderte Wachstumsdynamik zeigen als die eigenen Metastasen. Als mögliche Ursache hierfür werden immunologische Einflüsse, die zur Regression des Primärtumors führen, Veränderungen des Tumorphänotyps, beziehungsweise des Genotyps im Laufe der Metastasierung, oder die Entwicklung aus embryonal versprengtem Gewebe vermutet.[51]

Wie bereits erwähnt treten die Mehrzahl der echten CUP-Syndrome im Bereich der Halslymphknotenstationen als Lymphknotenmetastasen primär unbekannter Karzinome auf.[1]

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass sich CUP-Syndrome grundsätzlich in allen anatomischen Regionen und Geweben manifestieren können.[43]

5.8 Zielsetzung der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit

Fälle unklarer zervikaler Lymphadenopathien bedürfen einer umgehenden und umfassenden Diagnostik. Die Differentialdiagnose zervikaler Lymphadenopathien ist sehr breit. Benigne und maligne Erkrankungen kommen als mögliche Ursachen des Krankheitsbildes in Frage. In jedem Fall ist eine verzögerte Einleitung einer adäquaten Therapie zu vermeiden. Daher ist es besonders entscheidend, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine korrekte Diagnose zu stellen.

In vielen Fällen ist nach Anamnese, klinischer Untersuchung und erster apparativer Diagnostik die Eingrenzung der Pathogenese von maligne bedingten zervikalen Lymphknotenvergrößerung möglich. Sehr selten gelingt dies primär nicht, so dass die Diagnose eines CUP gestellt wird. Dabei handelt es sich letztlich um eine Ausschlussdiagnose, bei der nach weitgehenden diagnostischen Anstrengungen einer Metastase kein Primärtumor zugeordnet werden kann. Nicht selten nimmt dieser diagnostische Algorithmus mehrere Wochen in Anspruch. Dabei ist gerade in CUP Fällen eine frühzeitige Behandlung mit einer verbesserten Prognose assoziiert.[1]

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Klärung der folgenden wissenschaftlichen Fragestellung:

„Gibt es einfache anamnestische, klinische oder pathologische Charakteristika maligne bedingter zervikaler Lymphadenopathien, die mit der Diagnose CUP vergesellschaftet sind?“

Die Fragestellung ist bedeutsam, da durch einen frühen klinischen Verdacht redundante diagnostische Verfahren entfallen und somit die Zeit bis zum Therapiebeginn verkürzt werden könnte.

Im Folgenden werden die spezifischen Ziele dieser Arbeit dargestellt:

1. Definition und Identifikation eines geeigneten Patientenguts mit der initialen Verdachtsdiagnose CUP-Syndrom im Kopf-Halsbereich.
2. Retrospektive Auswertung der Krankenakten und ggf. Nacherhebung fehlender Daten.
3. Erhebung anamnestischer, klinischer, pathologischer und radiologischer Parameter aus den Akten und Untersuchungsunterlagen.
4. Deskriptive Auswertung und Untersuchung hinsichtlich der Grunderkrankung.

5. Systematische Analyse von Zusammenhängen des klinischen Erkrankungsbildes bezüglich der Grunderkrankung.

6. Material und Methoden

6.1 Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien

Innerhalb der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. In dieser haben Patienten teilgenommen, die sich im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2018 in der Klinik und Poliklinik der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und behandelt wurden. Folgende Kriterien zur Definition des Studienkollektivs wurden festgelegt:

Einschlusskriterien dieser Studie:

- Anamnestisch berichtete zervikale Lymphadenopathie mit einer Krankheitsdauer von mehr als 2 Wochen mit zunächst unklarer Genese.
- Klinisch und bildmorphologisch maligne definierte Raumforderung im Kopf-Halsbereich (Lymphadenopathie oder Raumforderung zunächst unklarer Herkunft), die primär nicht als Metastase eines Primarius definiert wurde
- Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose CUP-Syndrom in die Klinik eingewiesen wurden.

Ausschlusskriterien dieser Studie:

- Minderjährige Patienten
- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Patienten mit primär bekanntem Primarius im Kopf-Halsbereich (vor Vorstellung in der Klinik bereits bekannt)

Das Studienkonzept wurde vor Beginn der Datenakquise von der Ethikkommission der LMU München genehmigt (Ethikantragsnummer 19-486).

6.2 Durchgeführte Untersuchungen und Datenerfassung

Die Erfassung der Daten geschah mit Hilfe von Informationen aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Um die nötigen Daten zu erhalten, wurden die radiologischen Bilder und Befunde, Arztbriefe, Operationsberichte, Vorerkrankungen, Vorbehandlungen, diagnostischen Untersuchungen, Laborwerte, Details des postoperativen Verlaufs und die Pathologieberichte durchsucht.

Bei den Patienten dieser Studie wurden mitunter folgende bildgebende Untersuchungsmodalitäten durchgeführt:

Computertomographie mit KM, Magnetresonanztomographie mit KM, Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, Sonographie (mit und ohne Kontrastmittel).

Bei unklaren Untersuchungsbefunden wurden die bildgebenden Untersuchungen um klinische Spezialuntersuchungen erweitert:

Gastro-/Koloskopie, Rektoskopie, Fundoskopie, Bronchoskopie.

In allen Fällen erfolgten laborchemische Blutuntersuchungen.

In allen Fällen wurden meist operativ Gewebeproben der verdächtigen Läsionen entnommen. Es erfolgte die histopathologische und gegebenenfalls immunhistochemische oder molekularbiologische Untersuchung der Gewebeproben.

6.3 Betrachtete Variablen und Skalenzuordnung

Es wurden folgende Variablen für die vorgelegte Studie erfasst und dem nominalen, metrischen und ordinalen Skalenniveau zugeordnet:

- Alter des Patienten (in Jahren) bei Erstdiagnose - metrisch
- Geschlecht – nominal
- Anamnestisch berichtete Symptomatik (gefühlte Raumforderung, Schmerzen, Schluckbeschwerden, Einschränkung der Kieferöffnung, Visusstörungen, Sprachstörungen, etc.) – nominal
- Klinischer Befund bei Erstvorstellung: Schwellung, Schmerzen, eingeschränkte Kieferöffnung, kutane Läsionen, neurologische Auffälligkeiten (Ausbreitungsbereich N. V oder N. VII) - nominal
- Exakte Lokalisation der Raumforderungen (falls im Bereich der Halslymphknotenstationen wurden die Einteilung der Level nach Robbins angewandt) [15,54] - nominal
- Stagingbefund mittels bildgebenden Untersuchungen - nominal
- Befunde von Spezialuntersuchungen - nominal
- Ergebnis der histologischen Untersuchung - nominal
- Bei Ausschluss einer CUP-Diagnose: Zeit zwischen Diagnose der Primärursache und LK Schwellung in Monaten – ordinal

- Bei Ausschluss einer CUP-Diagnose: Manifestation eines Rezidivtumors - nominal
- Bei CUP-Diagnose: solitäre Metastasen/multiple Metastasen - nominal
- Anzahl der Metastasen: numerisch
- Durchmesser Metastase/Schwellung (größter): in cm - metrisch
- Nebenbefunde: mögliche Allgemeinerkrankungen in allen anderen Organsystemen - nominal
- Zweitkarzinome/synchron vorliegende Malignome, die als Ursache der Metastasierung ausgeschlossen werden konnten (Organ) - nominal
- Durchgeführte Therapie: alleinige operative Therapie, alleinige Radiotherapie, operative Therapie und Strahlentherapie, Chemotherapie, Portanlage, Therapie mittels Antibiotika, andere Therapieverfahren - nominal

Die Daten wurden durch irreversible Anonymisierung erhoben. Die neue DSGVO, Artikel 9/12 wurde berücksichtigt.

6.4 Auswertung und Statistik

6.4.1 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS, Version 25.0, IBM durchgeführt. Es wurden die folgenden deskriptiven statistischen Methoden angewendet wie z. B. Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Aufgrund des heterogenen Datenmaterials und der kleinen Fallzahl wurde auf die Durchführung von Interferenzstatistiken verzichtet.

7. Ergebnisse

7.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2018 wurden in der Klinik und Poliklinik der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München 61 (32 weiblich, 29 männlich) Patienten untersucht, bei denen bei Einweisung und aufgrund extern durchgeführter Diagnostik ein CUP-Syndrom vermutet wurde. In Abbildung 5 wird die Geschlechterverteilung der ausgewählten Patienten graphisch dargestellt. Das mittlere Alter der 61 Patienten betrug 59,59 Jahren (\pm 20,23 Jahre, Minimum 20 Jahre, Maximum 94 Jahre).

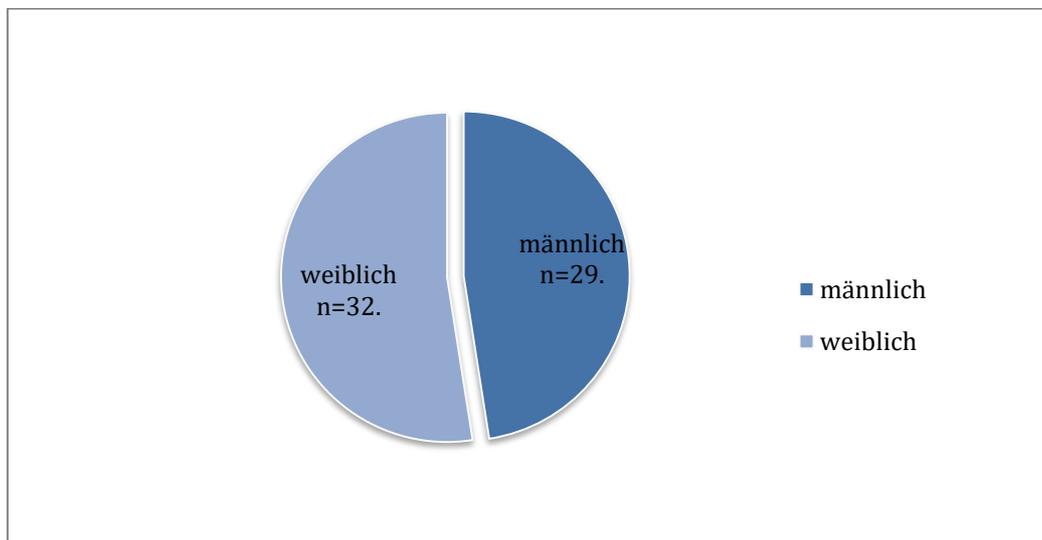


Abbildung 5. Geschlechterverteilung. Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten. n=61.

7.2 Leitsymptome

Bei 54 von 61 Patienten lagen Informationen zu Leitsymptomen vor. Das häufigste Symptom war eine schmerzlose Schwellung im Kopf-Halsbereich (45), gefolgt von Schmerzen (17). Die restlichen Symptome waren im Vergleich relativ selten: eingeschränkte Kieferöffnung (5), kutane Läsion (5), Hypästhesie im Bereich des Versorgungsgebietes des N. alveolaris inferior (1) und im Bereich des Versorgungsgebietes des N. mentalis und N. infraorbitalis (1). Abbildung 6 stellt die relevanten Leitsymptome zur besseren Übersichtlichkeit graphisch dar.

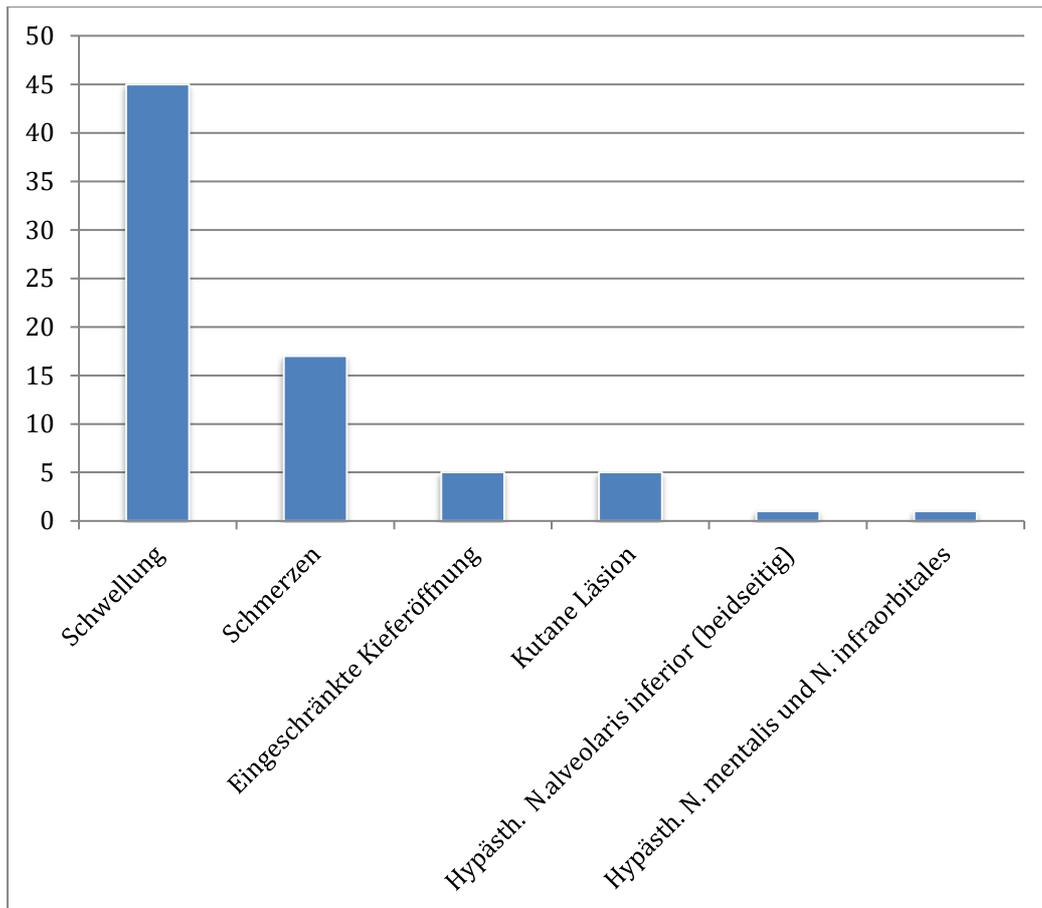


Abbildung 6. Graphische Darstellung der Leitsymptomatik. Jede Säule bildet die Anzahl der Symptome bei 54 Patienten vom Gesamtkollektiv ab.

7.3 Patientenverteilung

Nach umfassenden klinischen, bildgebenden und histopathologischen Untersuchungen konnte bei 54/61 Patienten letztlich doch ein Primarius diagnostiziert werden. Bei sieben Patienten bestätigte sich die Verdachtsdiagnose CUP Syndrom. Dies wird in Abbildung 7 verdeutlicht.

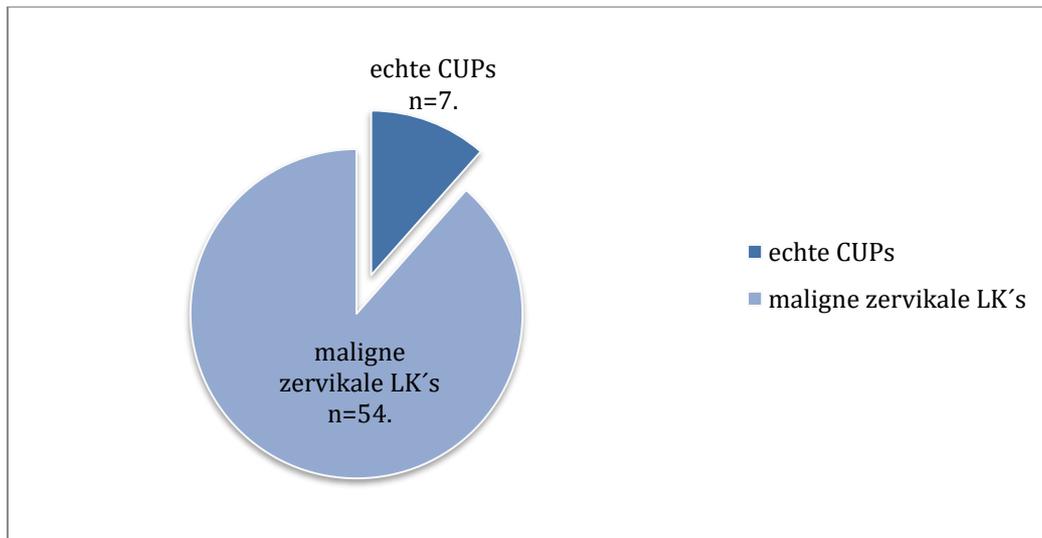


Abbildung 7. Gesamte Patientenverteilung auf Patienten mit gestellter Diagnose und Patienten mit CUP. Anzahl der Personen (n)

7.4 Histopathologische Untersuchung des Gesamtkollektivs

Bei 21 Patienten lagen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes vor, gefolgt von 17 Patienten mit Metastasen von Karzinomen anderen Ursprungs. In 8 Fällen wurde nach histologischer Untersuchung des Biopsats ein Lymphom diagnostiziert (6 Hodgkin Lymphome, 2 Non-Hodgkin Lymphome). In 6 Fällen stellten sich die Metastasen als metachrone Metastasen vorbekannter Melanome heraus. In 2 Fällen konnte die CUP Diagnose widerlegt werden, da es sich um Metastasen vorbekannter Sarkome handelte. In den 7 Fällen, in denen die Verdachtsdiagnose CUP bestätigt wurde, lagen histologisch in 6 Fällen Metastasen primär unbekannter Plattenepithelkarzinome und in einem Fall Metastasen eines unbekanntes Melanoms vor.

7.4.1 Histopathologische Untersuchung der Patienten mit bekanntem Primarius

Bei detaillierter Klassifikation der Histopathologie ist zu erkennen, dass die dominanteste Ursache der primär als CUP eingeschätzten Metastasen im Kopf-Halsbereich synchrone oder metachrone Absiedelungen von bekannten Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes sind (21/54). In 8 Fällen wurde das Vorliegen eines Lymphoms als CUP missinterpretiert.

Die übrigen CUP-Verdachtsdiagnosen stellten sich als Metastasen von Adenokarzinomen der Mamma und der Lunge (6/54), Plattenepithelkarzinomen der

Lunge (3/54), anderen Karzinomen (Nierenkarzinom, adenoid-zystisches Karzinom, Tränendrüsenkarzinom, 4/54), Sarkomen (2/54) und als metachrone Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Haut (4/54), heraus. Wie bereits erwähnt lagen in 6/54 Fällen Metastasen von Melanomen unterschiedlicher, nicht primär entdeckter Primärlokalisationen vor.

7.4.2 Histopathologische Untersuchung der Patienten mit „echten“ CUPs

Die histopathologische Untersuchung der sieben Patienten, bei denen die Diagnose CUP bestätigt wurde, zeigte das Vorliegen von Metastasen von Plattenepithelkarzinomen in 6/7 Fällen und in einem Fall das Vorliegen von Metastasen eines malignen Melanoms. Dies wird in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

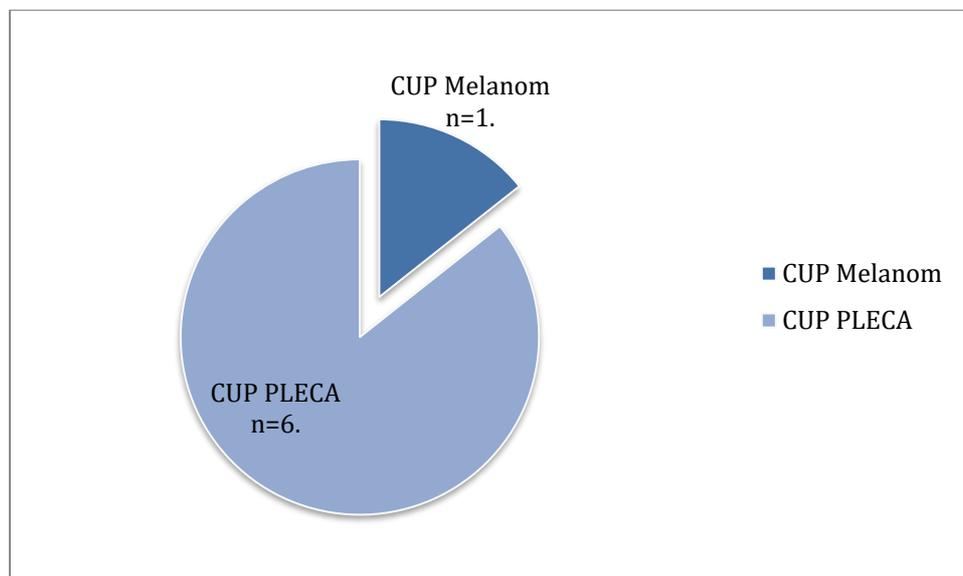


Abbildung 8. Histopathologische Differenzierung der Patienten mit „echten“ CUPs. Anzahl der Patienten (n)

7.5 Weitere Metastasen

Weitere, nicht zervikale Metastasen traten bei weniger als der Hälfte des gesamten Patientenkollektivs auf (30/61). Bei 31 Patienten waren ausschließlich zervikale Metastasen festzustellen. Bei den CUP-Fällen lagen jeweils mehrere Metastasen im Bereich der Halslymphknoten (in 5/7 Fällen auch beidseitig) vor. Abbildung 9 stellt die Verteilung des Metastasierungsmaßes bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten graphisch dar.

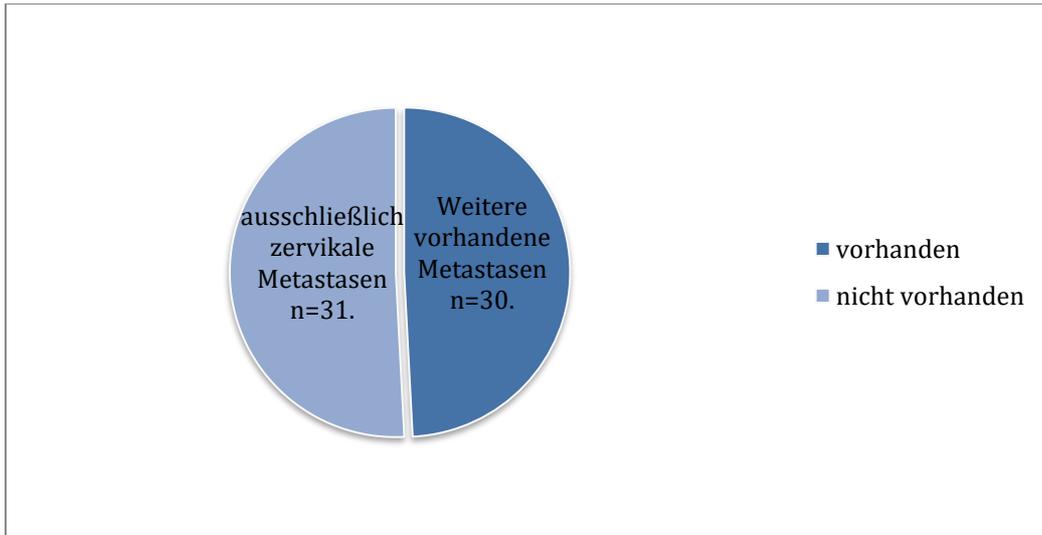


Abbildung 9. Präsenz der weiteren Metastasen im Gesamtkollektiv der Patienten.

7.5.1 Verteilung der weiteren Metastasen bei Patienten mit dem bekannten Primarius

Abbildung 10 zeigt die genaue Verteilung der Metastasen in den weiteren Lymphknoten, im muskulären Gewebe, in Leber, Lunge und Knochen (25/54). Bei zehn Teilnehmern waren weitere, nicht zervikale Lymphknoten- und hepatische Metastasen festzustellen. Pulmonale Metastasen lagen bei sechs und ossäre Metastasen bei acht Patienten vor. Bei den verbleibenden Patienten blieb das pulmonale und ossäre Gewebe ohne Hinweis auf weitere Fernmetastasenbildung. Nur bei zwei Patienten konnten Muskelmetastasen festgestellt werden.

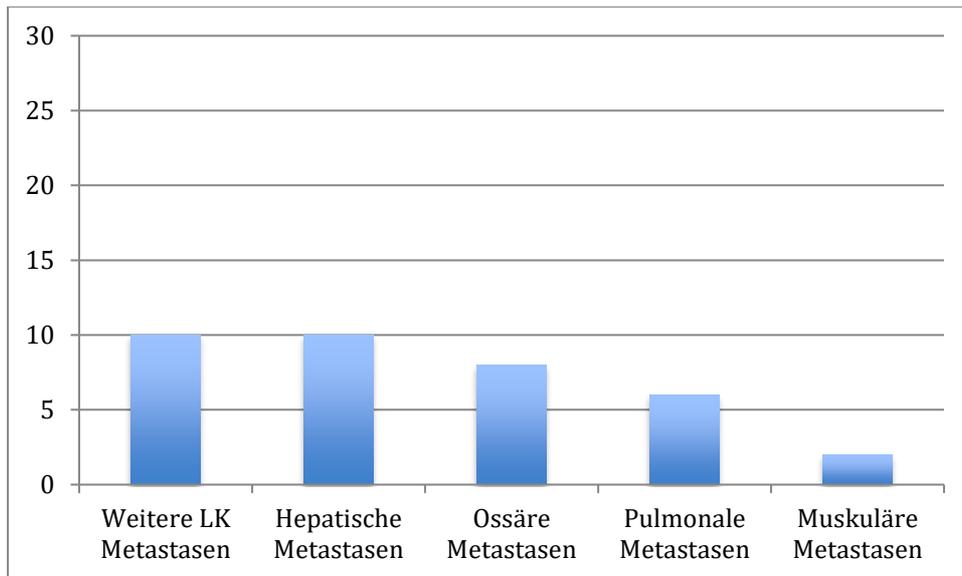


Abbildung 10. Detaillierte Aufschlüsselung der weiteren Metastasen mit bekanntem Primarius

7.5.2 Weitere Metastasen und ihre Verteilung bei den CUP Patienten

Fünf von sieben CUP Patienten wiesen weitere, nicht zervikale Metastasen auf. Es wurden bei diesen Patienten jeweils weitere Lymphknoten- (axilläre, infra- und subclaviculäre), hepatische und pulmonale Metastasen beobachtet. Muskelmetastasen (Rückenmuskulatur) wurden nur in einem Fall festgestellt. Abbildung 11 stellt die Verteilung dar.

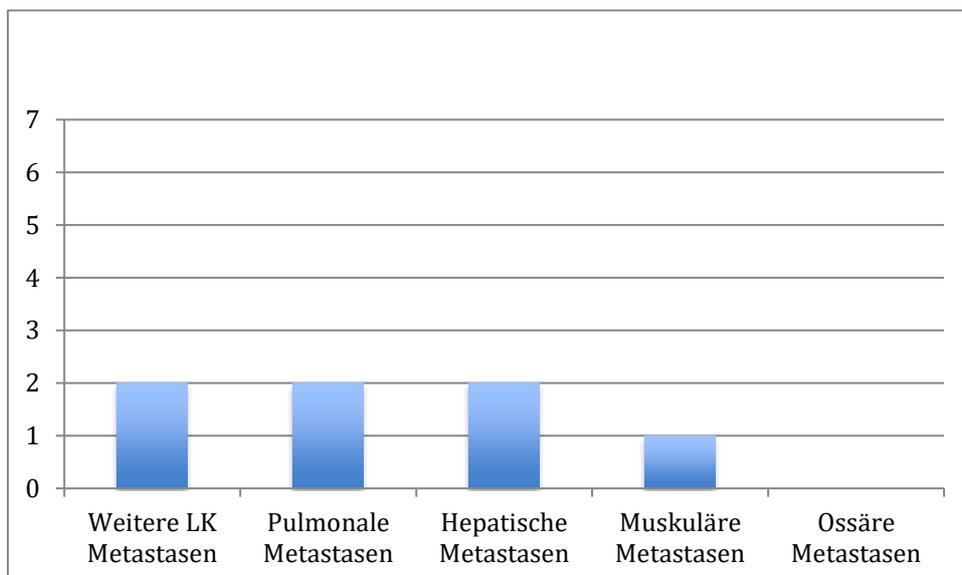


Abbildung 11. Detaillierte Aufschlüsselung der weiteren Metastasen beim CUP Syndrom

7.6 Zweittumor oder synchrone Tumore in einem anderen Organ bei den Patienten mit bekanntem Primarius

Insgesamt litten acht Patienten vom Patientenkollektiv mit bekannter Ursache der zervikalen malignen Lymphadenopathie an einem Zweittumor in einem anderen Organsystem. Bei 3 Patienten wurde durch das diagnostische Workup eine hämatologische Neoplasie festgestellt (2 Fälle mit myelodysplastischem Syndrom, 1 Fall mit chronischer myeloischer Leukämie). Jeweils zwei Patienten waren zusätzlich an einem Lungen- oder Rektumkarzinom erkrankt. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Adenokarzinom der Lunge diagnostiziert.

Bei 46 Patienten lag kein Zweittumor vor. Eine detaillierte Übersicht wird in Abbildung 12 dargestellt.

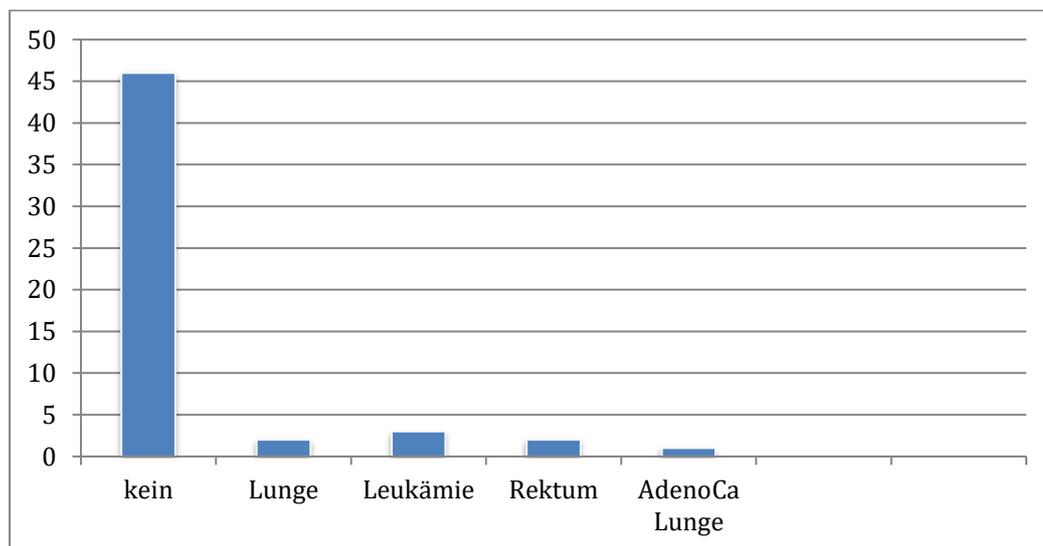


Abbildung 12. Präsenz von Zweittumoren bei den Patienten mit einem bekanntem Primarius

7.6.1 Zweittumor beim CUP Syndrom

Zwei von sieben CUP Patienten waren von einem synchronen Tumor in einem anderen Organ betroffen, der allerdings als Primarius der Metastase ausgeschlossen werden konnte. In einem Fall litt der Patient gleichzeitig an einem Kolon/Rektumkarzinom und in dem anderen an einem Prostatakarzinom. Die restlichen fünf Patienten wiesen keinen Zweittumor auf.

7.7 Lokalisation der malignen Lymphknoten bei bekanntem Primarius

Die überwiegende Mehrzahl der Lymphknotenmetastasen bei schlussendlich gefundenem Primarius befanden sich im Level II und III (23/54). Deutlich seltener lagen Metastasen im Level Ia/Ib (10/54) vor. Bei sechs Patienten manifestierten sich lokoregionäre Metastasen im Level V und in einem Fall nuchal. Andere anatomische Lokalisationen von Metastasen im Kopf-Halsbereich waren sehr selten (Wangenhaut und subkutanes Gewebe: 7; Parotisloge: 5).

7.7.1 Lokalisation von Lymphknotenmetastasen bei bestätigten CUP-Fällen

Die meisten malignen Lymphknoten bei den erkrankten Patienten mit CUP-Syndrom lagen im Level II-III (5/7). Jeweils einmal waren Absiedelungen im Level Ib und in der Parotisregion zu beobachten. Abbildung 13 zeigt die Lymphknotenmetastasen-Level-Verteilung bei den CUP-Fällen.

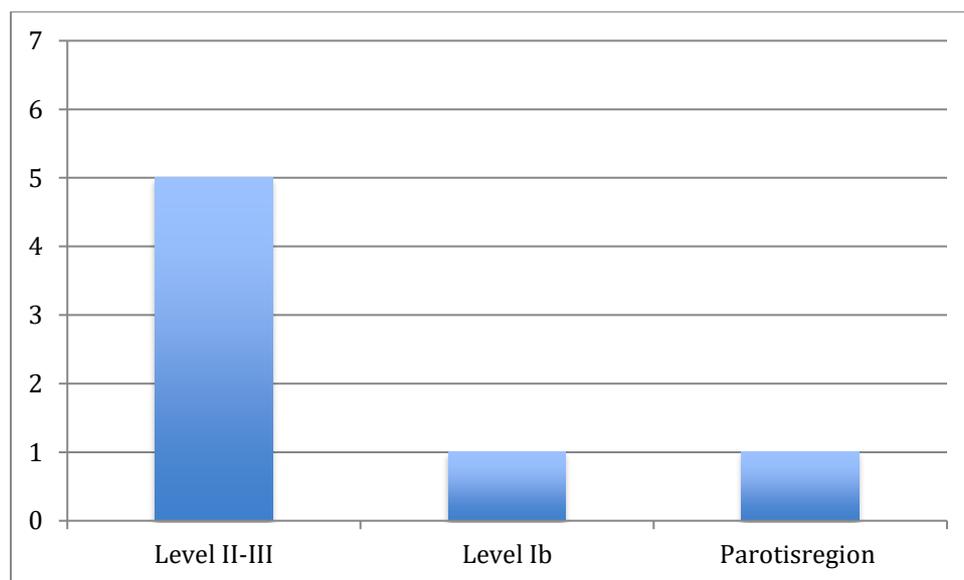


Abbildung 13. Schwellungslage beim CUP Syndrom

7.8 Spezifische Untersuchung des Patientenkollektivs

Schlussendlich gefundener Primärtumor:

Zervikale Lymphknotenmetastasen wiesen 30 weibliche und 24 männliche Patienten auf. Ihr mittleres Alter betrug 60,7 (\pm 12,6) Jahre. Der Zeitraum von erster Patientenvorstellung bis zur Diagnosestellung (Auffinden des Primarius) betrug durchschnittlich 17,3 Tage.

Bestätigtes CUP Syndrom:

Das CUP Syndrom wurde bei 7 Patienten bestätigt (2 weiblich, 5 männlich). Ihr mittleres Alter betrug 50,71 (\pm 13,1) Jahre. Die Dauer des diagnostischen Prozesses bis zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose CUP betrug durchschnittlich 27,6 Tage und lag somit deutlich über dem Zeitraum, der zum definitiven Ausschluss der CUP-Diagnose bei letztlich bekanntem Primarius benötigt wurde.

8. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Fragestellung, ob sich Fälle von Metastasen im Kopf-Halsbereich mit der Verdachtsdiagnose CUP-Syndrom durch ihr anamnestisches, klinisches, radiologisches oder pathologisches Erscheinungsbild von definitiven CUP Fällen unterscheiden. Durch klare Unterscheidungskriterien könnte der diagnostische Algorithmus unklarer Fälle von Metastasen im Kopf-Halsbereich wesentlich vereinfacht und verkürzt werden, was zu einer wesentlich schnelleren Einleitung einer spezifischen Therapie führen könnte.

Spezielle Ziele der Arbeit waren die Definition eines geeigneten Patientenkollektivs, die retrospektive Analyse von Krankenakten und die deskriptiv-statistische Aufbereitung der Ergebnisse.

8.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der Arbeit

Im Zeitraum von 2006-2018 stellten sich insgesamt 61 Patienten mit der Verdachtsdiagnose CUP-Syndrom im Kopf-Halsbereich in der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität vor. Die Verdachtsdiagnosen des CUP-Syndroms waren durch Zuweiser gestellt worden. Es gab keine Minimalanforderungen an die extern durchzuführende Diagnostik. Bei 54 dieser Patienten konnte ein Primärtumor als Ursache der Metastasierung im Rahmen des diagnostischen Algorithmus gefunden werden. Bei lediglich 7 Fällen bestätigte sich die Verdachtsdiagnose CUP. Anhand der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse lassen sich keine Unterschiede im Erscheinungsbild echter CUPs von Metastasen auffindbarer Primarii herausarbeiten. Die Symptomatik der Patienten mit echten CUPs und mit bekanntem Primarius war identisch. Beide Gruppen der Patienten wiesen zervikale Lymphadenopathien auf, welche meistens schmerzfrei waren. Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgte eine rein deskriptive Auswertung der Ergebnisse. Der einzige wesentliche Unterschied zwischen der CUP und der nicht CUP-Gruppe lag in der Dauer der diagnostischen Algorithmen, die bei der CUP Gruppe deutlich höher war.

8.2 Vielfältigkeit der möglichen Ursachen von maligne bedingten zervikalen Lymphadenopathien

Das Plattenepithelkarzinom stellt den häufigsten Tumor in der Mundhöhle dar.[55] In ca. 20% der Fälle liegen bei der Primärdiagnose bereits zervikale Metastasen vor. Das Risiko der zervikalen Metastasierung betrifft nicht nur Primärtumore, sondern auch Zweittumore oder Lokalrezidive.[56-59] Lymphknotenmetastasen können auch lange nach stattgefundener onkologischer Therapie der Halslymphknoten (Chirurgie/Radiatio) auftreten. Sehr selten ist der Kopf-Halsbereich Manifestationsort von Fernmetastasen von Malignomen in anderen Organsystemen.[60] Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor, der zu den entfernt liegenden gehört und kann eine zervikale Lymphadenopathie durch Metastasierung verursachen.[61] Allerdings ist die Prozentzahl solcher Mammakarzinome enorm gering. Sie variiert zwischen 2,3 und 4,3%.[61-64]

Die Häufigkeit zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit bronchialen Malignomen schwankt zwischen 1,5% und 32%. Diese große Spannbreite erklärt sich dadurch, weil der Begriff „zervikale Lymphknoten“ häufig ohne exakte Standortspezifikation genutzt wird.[65] Wie Nakagawa et al. [66] berichten, werden etwa 20% bis 30% der Ösophaguskarzinome von zervikalen Lymphknotenmetastasen begleitet. Es wurde nur von einem einzigen Fall eines Magenkarzinoms berichtet, welches sich zunächst durch zervikale Lymphknotenmetastasen erkennen ließ.[67] Auch das Prostatakarzinom kann sehr selten in supraclavikulär gelegene Lymphknoten metastasieren.[68,69]

Eine ebenfalls seltene Ursache von Metastasierung im Kopf-Halsbereich ist das CUP-Syndrom. Dabei variiert die angegebene Inzidenz von metastasierenden CUPs in zervikale Lymphknoten, welche eine Histologie des Plattenepithelkarzinoms aufweisen zwischen 1,5% und 9% aller Tumore im Kopf- und Halsbereich.[70]

8.3 Erforderliche Diagnostik bei Verdacht auf Metastasierung im Kopf-Halsbereich im Rahmen von CUP-Syndromen

Strojan et al. [71] formulierten vier Empfehlungen für die optimale Diagnostik bzgl. des CUP Syndroms und fassten diese zusammen:

1. Anamnese und klinische Untersuchung, durchgeführt von mehreren Untersuchern und moderner hochauflösender Bildgebung unter Verwendung des kontrastverstärkenden CTs oder MRTs als Methode der Wahl.
2. Gewebeentnahme vorzugsweise durch eine FNAB. Sollte die FNAB nicht diagnostizierbar sein, muss sie bildgesteuert wiederholt werden. Eine Stanzbiopsie wird nach mehreren, nicht schlüssigen FNABs verwendet, gefolgt von einer Exzisionsbiopsie des vergrößerten Lymphknotens. Die jüngsten Entwicklungen der Pathologie (genauere Gewebeklassifikationen, genetische Untersuchungen und Untersuchungen mittels Immunhistochemie) haben das diagnostische Spektrum in der CUP Problematik erheblich erweitert.
3. Panendoskopie unter Vollnarkose mit ipsilateraler Tonsillektomie und folgender Biopsie. Eine optimale Bildgebung möglicher Stellen des verborgenen Primärtumors ist vor allem bei der Steuerung von Schleimhautproben von entscheidender Bedeutung. Die Umkehrung der Untersuchungsreihenfolge erhöht die Anzahl der falsch positiven Befunde bei CT oder PET-CT. Eine zweite Panendoskopie ist nur indiziert, wenn eine verdächtige Schleimhautstelle während des vorherigen Verfahrens unzureichend biopsiert wurde. Der Fortschritt der Pathologie ermöglicht Rückschlüsse auf den Primarius bei der Bestimmung der pathologischen Anforderungen am Biopsats.
4. Molekulare Untersuchungen. Für optimal vorhersagende Informationen über einen potenziellen Primärstandort ist die HPV- und/oder EBV-Immunfärbung des Materials, das aus dem zervikalen Lymphknoten mittels FNAB-Probe gewonnenen wurde, erforderlich. Die Untersuchung ist besonders wichtig bei Patienten, bei denen keine aufschlussreichen Befunde in der Bildgebung und der Panendoskopie gewonnen werden können. Gleichzeitig besitzt die Molekulardiagnostik bei Patienten ohne Tabak- und Alkoholmissbrauch einen hohen Stellenwert.

Wenn nach der aufwändigen immunhistochemischen und molekularbiologischen Diagnostik kein wegweisender Befund mit Hinweis auf einen diagnostizierbaren Primarius vorliegt, werden diese Patienten als CUP Erkrankte in favourable (günstige) und unfavourable (ungünstige) Sets eingeteilt. Die Einteilung in diese Untergruppen bestimmt die zukünftige Therapie.

Je nach klinisch pathologischer Einteilung des Krankheitsbildes liegen unterschiedliche therapeutische Konzepte vor. Therapiert werden CUPs mit zervikalen Lymphknotenmetastasen loko-regional durch eine Neck Dissection und/oder eine

Radiotherapie des bilateralen Halses und Kopf-Hals-Bereiches. Für fortgeschrittene Stadien sind Chemotherapieschemata die Therapie der Wahl.

Das Therapieansprechen und die Überlebensraten ähneln denen von Patienten mit relevanten bekannten primären Tumoren.[72]

Martall et al. [20] berichten, dass die erweiterte und anspruchsvolle klinische, radiologische, chirurgische und histologische Diagnostik, die notwendig für die Bestätigung des CUP Syndroms ist, häufig zur Verspätung der definitiven Behandlung führt, was mit einem möglicherweise ungünstigen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung in Verbindung gebracht wird. Das Zeitintervall zwischen einem Verdacht auf eine maligne bedingte Raumforderung im Kopf-Halsbereich ohne klar definierbare Ursache und der endgültigen Diagnose des CUP Syndroms kann zwischen zwei und fünf Monaten variieren.[73-75] In dieser Studie betrug die Dauer des diagnostischen Algorithmus zur Klärung der CUP Verdachtsdiagnose 3-4 Wochen und lag somit deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass der Zugang zu den an der erweiterten Diagnostik beteiligten Fachdisziplinen in einem Klinikum der höchsten Versorgungsstufe gegenüber anderen Settings erleichtert ist. Allerdings führte diese Studie keine anamnestischen, klinischen oder pathologischen Merkmale des CUPs zutage, die eine Verkürzung des diagnostischen Algorithmus erlauben würden.

8.4 Definitive CUP-Syndrome und falsche CUP Verdachtsdiagnosen im untersuchten Patientenkollektiv

Die Seltenheit des CUP-Syndroms bestätigte sich im untersuchten Patientenkollektiv. Im Beobachtungszeitraum von 12 Jahren wurden 61 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein CUP Syndrom vorgestellt. Lediglich bei sieben Patienten konnte schließlich ein „echtes“ CUP Syndrom festgestellt werden. In sechs Fällen lagen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen und in einem Fall Metastasen eines malignen Melanoms vor. In dieser Studie stellten sich 88% (54/61) CUP Verdachtsdiagnosen letztlich als falsch heraus und konnten mit einem Primärtumor definiert werden.

Die erfassten Daten der 54 untersuchten Patienten mit bekanntem Primarius zeigten, dass auch in diesem Kollektiv die meisten zervikalen malignen Lymphadenopathien durch Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs verursacht wurden (21/61). Davon stellten sich 17 Fälle als metachrone Metastasen von Plattenepithelkarzinomen

der Mundhöhle heraus. Die sorgfältige Durchführung der Anamnese hätte solche Verdachtsdiagnosen möglicherweise frühzeitig als Fehldiagnosen einordnen und damit aufwändige, wenig zielführende, zeit- und kostenintensive diagnostische Maßnahmen vermeiden können.[4] Beachtenswert ist die Tatsache, dass die Latenzzeit zwischen Primärtumor und Metastasen sehr lang sein kann. Deswegen ist die richtige Zuordnung von auftretenden zervikalen Lymphknotenmetastasen zu dem Primärtumor sehr schwierig und möglicherweise werden auch dadurch die Patienten initial fälschlicherweise als Patienten mit CUP Syndrom diagnostiziert.

Vikram et al. [76,77] stellten fest, dass bei etwa 20% der Patienten ein Rezidiv an der primären Tumorstelle eintreten kann. Zusätzlich zu den Patienten mit loko-regionären Rezidiven haben prospektive Studien gezeigt, dass sich Zweitmalignome bei 4 bis 7% der Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen innerhalb eines Jahres im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes entwickeln können. Auch von diesen könnte eine erneute, initial nicht leicht zuzuordnende Metastasierung ausgehen, die als CUP missinterpretiert werden kann.

Besonders anspruchsvoll wird der diagnostische Algorithmus, wenn eine maligne bedingte Raumforderung im Kopf-Halsbereich durch einen nicht primär in diesem Bereich lokalisierten Tumor bedingt wird. Fernmetastasen von Tumoren in anderen Organsystemen können sich in 0,5-2% der Fälle im Kopf-Halsbereich manifestieren.[78] Dabei sind die Orbita, der Tonsillenbereich und die Halslymphknoten am häufigsten betroffen.[78] Durch die Seltenheit dieser Phänomene werden derartige klinische Erscheinungsbilder frühzeitig als CUP definiert. In dieser Studie stellte sich in 14 Fällen (23%) die Verdachtsdiagnose CUP als Fernmetastase von Primärtumoren in anderen Organsystemen (zumeist Mamma und Lunge) heraus. In 8 Fällen dieses Patientenkollektivs konnte die Verdachtsdiagnose CUP durch den Beweis eines Lymphoms widerlegt werden. In 6/8 Fällen lagen Hodgkin-Lymphome und 2/8 Fällen Non-Hodgkin Lymphome vor. Es ist bemerkenswert, dass sich Lymphom-Fälle unter den CUP Verdachtsdiagnosen befanden, da im Regelfall die sonographischen oder CT-morphologischen Zeichen von Lymphominfiltrationen in Lymphknoten von metastatischen Infiltrationen deutlich zu unterscheiden sind.[79] Unter bestimmten Umständen (Vorliegen besonderer Lymphomtypen, Dynamik des Geschehens, Dauer der Lymphominfiltration) sind allerdings die Grenzen der Differenzierbarkeit zwischen Lymphom und Metastase nicht unbedingt klar.[79,80] In diesen Fällen zeigen sich im Bereich der lymphominfiltrierten Lymphknoten typische

Merkmale von Metastasen wie Randunschärfe, zentrale Nekrose, unregelmäßiges Perfusionsmuster und vollständiger Verlust der Hilusstruktur.[79] Die klinische Untersuchung und der Palpationsbefund („gummiartige“ Konsistenz der Lymphome) ist wenig sensitiv und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Zusätzliche Schwierigkeiten können sich durch simultan vorliegende, wenig maligne Lymphome (z. B. chronische myeloische Leukämie) ergeben.[81] Mit 8 Fällen der fälschlichen Annahme eines CUP sind Lymphome als die tatsächlich zugrunde liegende Ursache der Raumforderungen sicherlich im Vergleich zum Gesamtkollektiv überrepräsentiert. Als Grund dafür könnte der lange Einschlusszeitraum für Patienten in das Studienkollektiv gelten, an dessen Anfang die Verfügbarkeit sensitiver diagnostischer Verfahren im außerklinischen Bereich noch begrenzter war als zum Ende des Einschlusszeitraums. In jedem Fall sollte bei unklaren klinischen und bildgebenden Befunden zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine repräsentative Biopsie zur histopathologischen Untersuchung (im Fall der Differentialdiagnose eines Lymphoms idealerweise ein kompletter Lymphknoten) gewonnen werden.

8.5 Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs

CUP Syndrome im Kopf-Halsbereich treten typischerweise bei Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 55-60 Jahren und einer längeren Anamnese des Nikotin- und Alkoholkonsums auf.[74,75,82,83] Bei der großen Mehrzahl der CUPs im Kopf-Halsbereich handelt es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome.[6] In den letzten Jahren nahm das Durchschnittsalter der Patienten mit CUP-Syndrom leicht ab.[84] Zudem sank auch die Inzidenz der CUPs im Allgemeinen in den letzten Jahren.[4,6] Insgesamt zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht. Das mittlere Alter der 61 eingeschlossenen Patienten lag bei 59,59 Jahren ($\pm 20,23$ Jahre). Bei der in dieser Arbeit durchgeführten Studie lag bei den bestätigten CUP Syndromen in 6/7 Fällen ein Plattenepithelkarzinom zugrunde. Da es sich bei der überwiegenden Mehrzahl der CUPs um Plattenepithelkarzinome handelt wird in manchen Publikationen das Akronym CUP im Kopf-Halsbereich nicht mehr als „cancer of unkown primary“ sondern als „carcinoma of unkown primary“ bezeichnet.[6]

In der Patientengruppe mit zervikalen LK-Metastasen und bekannten Primärtumoren waren knapp mehr als die Hälfte (30/54) der Patienten weiblich. Die Minderheit des

Patientenkollektivs war männlich (24/54). Aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichen histologischen Typen der zugrunde liegenden Primärtumoren, wäre eine Geschlechts- und Altersanalyse der 54 Patienten wenig aussagekräftig und nicht statthaft.

In Übereinstimmung mit der Literatur stellten sich auch die Mehrzahl der letztlich durch Primarii erklärbare Lymphknotenmetastasen als metachrone Absiedelungen von Plattenepithelkarzinomen heraus.[85] Das Geschlechterverhältnis in dieser Studie war unter Begutachtung aller untersuchten Patienten in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben. Dieses Verteilungsmuster steht im Kontrast zu den bereits publizierten Daten und ist möglicherweise ein Bias in Folge der kleinen Fallzahl der Studienpatienten. Patienten mit bekanntem Primarius der zervikalen LK-Metastasen wiesen ein mittleres Alter von 60,74 Jahren auf.

8.6 Lokalisation der befallenen Lymphknoten beim CUP Syndrom und bei Tumoren mit der bekannten primären Lokalisation

Grau et al. [86] stellten fest, dass als erstes klinisches Symptom von CUP-Syndromen im Kopf-Halsbereich in 94% der Fälle eine Lymphadenopathie im Hals- oder Nackenbereich auftritt. Schmerzen oder Gewichtsverlust sind Spätsymptome der fortgeschrittenen Erkrankungen und werden zumeist erst nachrangig diagnostiziert. Issing et al. [75] berichten in ihrer Studie über wenige Fälle, bei denen zusätzlich eine Dysphagie vorlag. Auch in dieser Studie war der Hauptgrund der Erstvorstellung der Patienten mit CUP-Verdachtsdiagnose eine meist schmerzlose Schwellung im Bereich der Halslymphknotenstationen. Die meisten Patienten mit Verdacht auf CUP wiesen tastbare zervikale Schwellungen als Hauptsymptom, gefolgt von Schmerzen, auf. Eingeschränkte Kieferöffnung, kutane Läsionen, Hypästhesien im Bereich des Versorgungsgebietes des N. alveolaris inferior, des N. mentalis und des N. infraorbitalis zählten zu den äußerst seltenen begleitenden Symptomen.

Die meisten detektierten Lymphknotenmetastasen traten, unabhängig von der Lokalisation des endgültig gefundenen Primärtumors, zervikal in den Leveln II-III, gefolgt vom Level Ib auf. Auch diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen weiterer Autoren. In 30-50% der Fälle manifestieren sich Lymphknotenmetastasen (bei bekanntem Primarius oder CUP) in Level II und III (10-20%), gefolgt von Level I (15%) und IV, V (je 5-10%).[86,87]

Somit verteilten sich in unserer Studie die befallenen Lymphknoten beim CUP-Syndrom, wie in der folgenden Graphik (Abbildung 14) dargestellt, beinahe gleichmäßig in den Leveln II und III. Bei je einem Patienten mit CUP Syndrom wurden Metastasen im Level I und im Bereich kleiner Lymphknoten im Bereich der Wange festgestellt. Metastasen bei gefundenem Primarius waren folgendermaßen aufgeteilt: In Level III metastasierten 14 Tumore der unterschiedlichsten Histologie, gefolgt von elf Tumoren, deren Metastasen im Level I und neun Tumoren deren Metastasen im Level II zu finden waren. Zwölf Tumore metastasierten in die Lymphknoten des Gesichtsbereichs und nur wenige waren im Level V und VI zu finden.

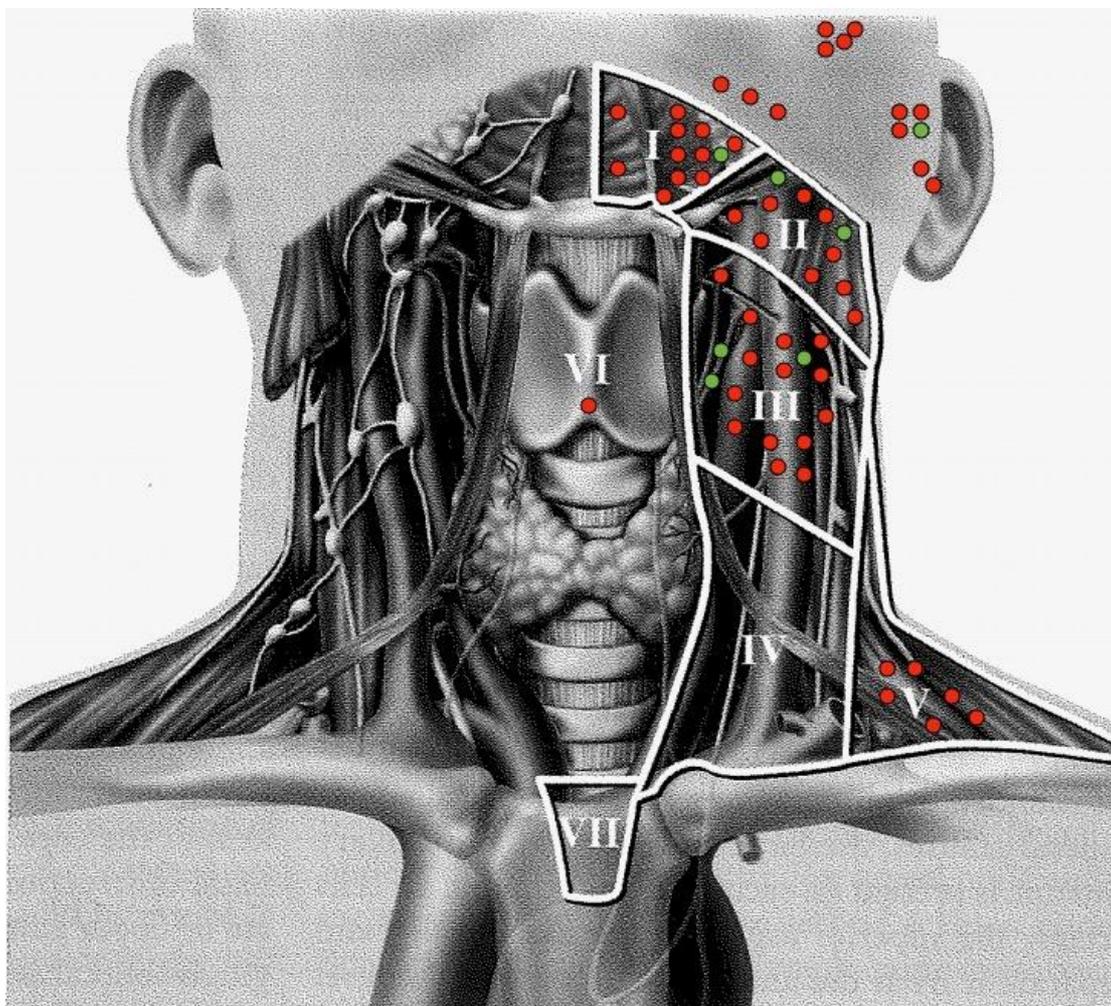


Abbildung 14. Schematische Darstellung der Lokalisation von den befallenen Lymphknoten im Gesamtkollektiv. Level I, II und III nach Robbins sind am stärksten von Lymphknotenmetastasen mit bekanntem Primarius und CUP betroffen.

- Metastasen des bekannten Primarius
- CUP-Metastasen

8.7 Relevanz und Limitationen der Studie

Ziel der Arbeit war es, mögliche einfache Unterschiede im anamnestischen und klinisch/morphologischen Erscheinungsbild zwischen Metastasen bekannter Primärtumoren und bestätigten CUPs in einer Population mit der initialen Verdachtsdiagnose CUP im Kopf-Halsbereich herauszuarbeiten.

Trotz eines lang gewählten Einschlusszeitraums (12 Jahre) konnten nur 61 Patienten, bei denen die initiale Verdachtsdiagnose CUP vorlag, in die Studie aufgenommen werden. In diesem begrenzten Kollektiv stellten sich schlussendlich nur 7 Fälle als tatsächliche CUP Syndrome heraus. Aufgrund der kleinen Fallzahl war eine repräsentative Auswertung der erhobenen Daten nicht möglich. Mutmaßlich entspricht die erhobene Stichprobe nicht der tatsächlichen Verteilung in der Grundgesamtheit. Wichtige Erkenntnisse der Studie sind dennoch, dass im untersuchten Patientenkollektiv die bestätigte Diagnose CUP bei umfassender und erweiterter Diagnostik sehr selten ist. Klinisch/morphologisch lässt sich wahrscheinlich kein Unterschied zwischen echten CUPs und Metastasen von auffindbaren Primärtumoren finden. Dieser Verdacht wurde auch von weiteren Autoren geäußert.[1,4] Es erscheint daher unmöglich, bei CUP-Verdachtsfällen den diagnostischen Algorithmus zu reduzieren und zu verkürzen, um somit früher mit der Therapie des Krankheitsbildes zu beginnen.[52,53] Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, in jedem Fall zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine systematische Suche mittels sämtlicher zur Verfügung stehender bildgebender und klinischer Verfahren hinzuzuziehen. Auch bei knappen Ressourcen sind nuklearmedizinische Verfahren (zum Beispiel PET-CT) konventionellen bildgebenden Verfahren vorzuziehen.[4,20,23,88] Allein aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes kann bei Verdacht auf eine maligne zervikale Lymphadenopathie nicht darauf geschlossen werden, dass es sich um eine Absiedelung eines bereits bekannten Primarius handelt. Es ist entsprechend auszuschließen, dass Zweittumore innerhalb oder außerhalb des primär betroffenen Organsystems vorliegen. Weitere Limitationen der vorliegenden Studie müssen an dieser Stelle diskutiert werden.

Durch den langen Einschlusszeitraum ergeben sich qualitativ entscheidende Unterschiede in den zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln. Es ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl der CUP-Verdachtsfälle sich über die Zeit durch den Einsatz sensitiverer diagnostischer Möglichkeiten verringerte. Anhand der Erstvorstellungsdaten konnte in dieser Studie zwar eine homogene Vorstellungszahl

von Patienten in jedem Jahr ermittelt werden. Allerdings bleibt die Anzahl in der Grundgesamtheit unbekannt.

Es erfolgte keine systematische Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten über die Zeit. Aussagen über Therapieerfolg und Prognose können nicht getroffen werden. Im Allgemeinen war die Genauigkeit der Datenakquise (initial festgelegt) zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung wahrscheinlich nicht ausreichend. Diese Problematik ist aus retrospektiven Untersuchungen bekannt, da sich Tumorklassifikationssysteme, Qualitätsanforderungen an diagnostische Maßnahmen, Ausführlichkeit der Pathologieberichte und Qualität der Datenerhebung durch unterschiedliche an der Behandlung beteiligte Personen ändern können. Das Datenmaterial dieser Studie ist insgesamt sehr heterogen. Es erfolgte lediglich eine deskriptive Auswertung der Daten. Den qualitativen Anforderungen selbst der einfachsten nichtparametrischen statistischen Tests (z. B. exakter Test nach Fisher) hält das Datenmaterial möglicherweise nicht stand. Aufgrund des kleinen Studienkollektivs ist zu bezweifeln, dass die Stichprobe repräsentativ für die Grundgesamtheit ist. Ein Bias ist zu erwarten. Da sich nur 7/61 Verdachtsfällen letztlich als CUP bestätigen ließen, wäre ein Gruppenvergleich (bestätigte CUPs vs. CUP-Fehldiagnosen) aufgrund der zahlenmäßigen Unterschiede nicht sinnvoll. Der Erkenntnisgewinn der so erhaltenen statistischen Informationen wären vor dem Hintergrund der qualitativ hochwertigen Literatur zum Thema CUP im Kopf-Halsbereich [1-4,6,52,53,88] durchaus begrenzt.

Folglich ist die vorliegende Arbeit für eine Hypothesenvalidierung nicht geeignet. Sie leistet jedoch einen wertvollen Beitrag zur Aufdeckung von Unterschieden an einer klinischen Analyse.

9. Schlussfolgerungen

Bei CUP-Syndromen handelt es sich um sehr seltene Krankheitsentitäten. Der initiale Verdacht auf das Vorliegen eines CUP Syndroms lässt sich nur in den seltensten Fällen nach umfassenden diagnostischen Maßnahmen bestätigen. In medizinischen Zentren höherer Versorgungsstufe lässt sich die Dauer der prätherapeutisch notwendigen diagnostischen Aufarbeitung im Vergleich zu anderen klinischen Settings deutlich reduzieren. Eine einfache, anamnestische oder klinische Differenzierung zwischen echten CUPs und Metastasierungen auffindbarer Primärtumoren ist kaum möglich.

10. Quellenverzeichnis

1. Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M, Pisacane A, Boccaccio C, Sapino A, Montemurro F: "Metastatic Cancer of Unknown Primary" or "Primary Metastatic Cancer"? *Front Oncol* 9:1546, 2019
2. Zaun G, Schuler M, Herrmann K, Tannapfel A: CUP Syndrome-Metastatic Malignancy with Unknown Primary Tumor. *Dtsch Arztebl Int* 115:157, 2018
3. Pavlidis N, Rassy E, Smith-Gagen J: Cancer of unknown primary: Incidence rates, risk factors and survival among adolescents and young adults. *Int J Cancer* 146:1490, 2020
4. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5:v133, 2015
5. Löffler H, Neben K, Krämer A: [Cancer of unknown primary. Epidemiology and pathogenesis]. *Radiologe* 54:107, 2014
6. Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich PY, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G, Fizazi K, Patrikidou A: Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev* 97:102204, 2021
7. Krankheiten -> Geschwollene Lymphknoten [Internet]. Krank.de. Available from: <https://krank.de/krankheiten/geschwollene-lymphknoten/> (Stand: 16.06.2018, 14:30)
8. Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr.* 1974 Jun 1;52(11):511–5.
9. Welsch U, Deller T. *Lehrbuch Histologie: mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch.* 3. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. 596 p.
10. Kösling S, Bootz F, editors. *Bildgebung HNO-Heilkunde.* 2., vollständig überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2015. 541 p.
11. Vollmar A, Zündorf I, Dingermann T. *Immunologie: Grundlagen und Wirkstoffe.* 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2013. 451 p.
12. Dumitra S, Trailescu M, Burlea A, Covaci C, Balan O, Pavel A, Crişan C: From Benign to Malign in a Case of Cervical Adenopathy in a 17-Year-Old Adolescent: Diagnostic Traps. *Case Rep Pediatr* 2016:5173849, 2016
13. Werner JA. Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem von Mundhöhle und Rachen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 1995 Oct;74(10):622–8.

14. Werner JA. Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck-dissection. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2001 Jul;80(7):400–9.
15. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2008 May 1;134(5):536.
16. Gaddey HL, Riegel AM: Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *American family physician* 94:896, 2016
17. Ahuja A, Ying M, Yang WT, Evans R, King W, Metreweli C: The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes. *Clin Radiol* 51:186, 1996
18. Jeong WJ, Park MW, Park SJ, Ahn SH: Initial work-up for cervical lymphadenopathy: back to basics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:2255, 2012
19. Furukawa MK, Furukawa M: Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol* 15:23, 2010
20. Martell K, Mackenzie J, Kerney W, Lau HY: Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 46:39, 2017
21. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R: Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 68:266, 1995
22. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C: Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med* 15:431, 1996
23. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, Nutting C, Powell N, Al-Booz H, Robinson M: PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 374:1444, 2016
24. Jenssen: Klinischer Stellenwert der Lymphknotenultraschallsonographie. *Praxis* 98:581, 2009
25. Sader RA, editor. *Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik im Kopf-Hals-Bereich.* Reinbek: Einhorn-Presses Verlag; 2001. 464 p.
26. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol.* 2006 Jun;58(3):345–59.
27. Golder WA. Lymph Node Diagnosis in Oncologic Imaging: A Dilemma Still Waiting to Be Solved. *Oncol Res Treat.* 2004;27(2):194–9.

28. Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease-color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology*. 1998 Jul;208(1):117–23.
29. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and Neck Lymphadenopathy: Evaluation with US-guided Cutting-Needle Biopsy. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):75–81.
30. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on Diagnosis and Therapy: Nodal Non- Hodgkin's Lymphoma Draft 2. BCSH [Internet]. 2002. Available from: https://b-s-h.org.uk/media/16265/nodal-nhl_bcsch-2003.pdf (Stand: 30.09.2018, 17:00)
31. Ramadan HH, Wax MK, Boyd CB. Fine-needle aspiration of head and neck masses in children. *Am J Otolaryngol*. 1997 Nov;18(6):400–4.
32. PathoPic – image database/PathoPic ID 5568 – reactive lymphadenitis. [Internet] – v2.pathorama.ch/pathopic. Available from: <https://v2.pathorama.ch/pathopic/5568/show> (Stand: 18.07.2018, 17:30)
33. Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB, et al. Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Mar;82:81–7.
34. Scully C., Porter S. Orofacial Disease: Update for the Dental Clinical Team: 11. Cervical Lymphadenopathy. *Dent Update*. 2000 Feb;(27):44–7.
35. Sleeman JP, Thiele W: Tumor metastasis and the lymphatic vasculature. *Int J Cancer* 125:2747, 2009
36. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites: Metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug;2(8):563–72.
37. Werner JA, Dünne AA, Myers JN: Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 25:322, 2003
38. Schwenzer N, Ehrenfeld M, editors. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 522 p. (Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde).
39. Boenninghaus H-G, Lenarz T. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: jetzt neu mit Fallquiz*. 13. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007. 413 p. (Springer-Lehrbuch).
40. Probst R, Grevers G, Iro H, Rosanowski F, Eysholdt U, Brauer T, et al., editors. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: 635 Abbildungen, 58 Tabellen*. 3. korrigierte und aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2008. 415 p.

41. Savage SAH, Wotherspoon HA, Fitzsimons EJ, MacKenzie K. Cervical Lymphadenopathy Resulting in a Diagnosis of Lymphoma. *Scott Med J*. 2008 Aug;53(3):13–6.
42. Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol*. 2011 Jul;32(4):286–90.
43. Pentheroudakis G, Golphinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(14):2026–36.
44. Wood AJJ, Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of Patients with Cancer of an Unknown Primary Site. *N Engl J Med*. 1993 Jul 22;329(4):257–63.
45. Greco FA, Hainsworth JD. Tumors of unknown origin. *CA Cancer J Clin*. 1992 Mar 1;42(2):96–115.
46. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2105–12.
47. Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC, Raber MN, Ordoñez NG, Abbruzzese JL. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favorable subsets of patients with unknown-primary carcinoma? *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2056–66.
48. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2003 Dec;111(12):1089–94.
49. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1970 Oct;26(4):816–20.
50. Schneider J.A. ADG. Metastatic Cancers of Unknow Primary Site. *Hosp Physician*. 2005 Apr;33–40.
51. Possinger K, Regierer AC, Dieing A, editors. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 3. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015. 1085 p.
52. Bochtler T, Krämer A: Does Cancer of Unknown Primary (CUP) Truly Exist as a Distinct Cancer Entity? *Front Oncol* 9:402, 2019
53. Bochtler T, Endris V, Leichsenring J, Reiling A, Neumann O, Volckmar AL, Kirchner M, Allgäuer M, Schirmacher P, Krämer A: Comparative genetic profiling aids diagnosis and clinical decision making in challenging cases of CUP syndrome. *International journal of cancer* 145:2963, 2019
54. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head

- and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jul;128(7):751–8.
55. Guzmán G P, Villaseca H M, Antonio P L, Araya O J, Aravena M P, Cravero P C, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo: Estudio clínico-patológico. *Rev Chil Cir.* 2011 Jun;63(3):250–6.
 56. Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting MR, Hölzle F, Wolff K-D. Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer. *Oral Oncol.* 2009 Aug;45(8):687–91.
 57. Rivelli V, Luebbers HT, Weber FE, Cordella C, Grätz KW, Kruse AL. Screening recurrence and lymph node metastases in head and neck cancer: the role of computer tomography in follow-up. *Head Neck Oncol.* 2011;3(1):18.
 58. Sasaki M, Aoki T, Karakida K, Otsuru M, Takahashi M, Akamatsu T, et al. Postoperative Follow-Up Strategy in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jun;69(6):e105–11.
 59. Loeffelbein DJ, Eiber M, Mayr P, Souvatzoglou M, Mücke T, von Bomhard A, et al. Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2015 Oct;43(8):1546–52.
 60. López F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M, Bishop JA, Strojan P, et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites: Cervical Lymph Node Metastases from a Non-Head and Neck Primary. Eisele D, editor. *Head Neck.* 2016 Apr;38(S1):E2374–85.
 61. Chen S. Survival benefit of neck dissection for patients with breast cancer with supraclavicular lymph node metastasis. *J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15_suppl):1069–1069.
 62. Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J. Long-Term Survival of Patients With Supraclavicular Metastases at Diagnosis of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Mar;21(5):851–4.
 63. Pedersen AN, Møller S, Steffensen KD, Haahr V, Jensen M, Kempel MM, et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Feb;125(3):815–22.
 64. Chen SC, Chen MF, Hwang TL, Chao TC, Lo YF, Hsueh S, et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):614–9.
 65. Davis RS, Flynn MB, Moore C. An unusual presentation of carcinoma of the lung: 26 patients with cervical node metastases. *J Surg Oncol.* 1977;9(5):503–7.

66. Nakagawa S, Nishimaki T, Kosugi S, Ohashi M, Kanda T, Hatakeyama K. Cervical lymphadenectomy is beneficial for patients with carcinoma of the upper and mid-thoracic esophagus. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2003;16(1):4–8.
67. Takashima T, Nakata B, Hatama M, Nomura S, Komoto M, Ishikawa T, et al. Gastric cancer with cervical lymph node metastasis as the first presentation: report of a case. *Int Surg*. 2008 Oct;93(5):295–9.
68. Flocks RH, Boatman DL. Incidence of head and neck metastases from genitourinary neoplasms: HEAD AND NECK METASTASES. *The Laryngoscope*. 1973 Sep;83(9):1527–39.
69. Hematpour K, Bennett CJ, Rogers D, Head CS. Supraclavicular lymph node: incidence of unsuspected metastatic prostate cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Sep;263(9):872–4.
70. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic Carcinoma of the Neck of Unknown Primary Origin: Evolution and Efficacy of the Modern Workup. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009 Oct 1;135(10):1024–9.
71. Strojjan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck*. 2013 Jan;35(1):123–32.
72. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v133–8.
73. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck*. 1994 Jan;16(1):58–63.
74. Strojjan P, Aničin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol*. 1998 Oct;49(1):33–40.
75. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Sep 1;260(8):436–43.
76. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*. 1984 Feb;6(3):720–3.
77. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*. 1984 Jan;6(3):734–7.

78. Barnes L: Metastases to the head and neck: an overview. *Head Neck Pathol* 3:217, 2009
79. Chae SY, Jung HN, Ryoo I, Suh S: Differentiating cervical metastatic lymphadenopathy and lymphoma by shear wave elastography. *Sci Rep* 9:12396, 2019
80. Choi JW, Kim SS, Kim EY, Heran M: Peripheral T-cell lymphoma in the neck: CT findings of lymph node involvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1079, 2006
81. Kader I, Leavers B, Shashinder S, Wylie B, Chi KK, Sundaresan P: Synchronous or metachronous lymphoma and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck region: a diagnostic and management dilemma. *J Laryngol Otol* 130 Suppl 4:S45, 2016
82. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck*. 2007 Jun;29(6):585–90.
83. Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. 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. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):483–7.
84. D'Souza G, Zhang HH, D'Souza WD, Meyer RR, Gillison ML. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2010 Feb;46(2):100–4.
85. Safi A-F, Kauke M, Grandoch A, Nickenig H-J, Zöllner JE, Kreppel M. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma – Retrospective analysis of 517 patients. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2017 Oct;45(10):1749–53.
86. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 May;55(2):121–9.
87. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 Sep;39(14):1990–2005.
88. Civantos FJ, Vermorken JB, Shah JP, Rinaldo A, Suárez C, Kowalski LP, Rodrigo JP, Olsen K, Strojjan P, Mäkitie AA, Takes RP, de Bree R, Corry J, Paleri V, Shaha AR, Hartl DM, Mendenhall W, Piazza C, Hinni M, Robbins KT, Tong NW, Sanabria A, Coca-Pelaz A, Langendijk JA, Hernandez-Prera J, Ferlito A: Metastatic Squamous Cell Carcinoma to the Cervical Lymph Nodes

From an Unknown Primary Cancer: Management in the HPV Era. Front Oncol
10:593164, 2020

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ehrenfeld danke ich für die Überlassung des Themas und Förderung meiner wissenschaftlichen Ambitionen.

Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Tröltzsch danke ich für eine sehr gute Betreuung und Inspiration. Dank ihm habe ich die Bedeutung des wissenschaftlichen Arbeitens kennengelernt.

Herrn Dr. med. Paris Liokatis danke ich ebenso für eine ausgezeichnete Betreuung und Begleitung in meiner wissenschaftlichen Ausbildung.

Meiner Familie danke ich für all die Jahre Eures Lebens, die Ihr in mich investiert habt.

Felix Schulze danke ich für die Unterstützung und Anwesenheit in schwierigen Momenten meines Lebens. Danke, dass Du für mich da warst.

12. Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Mariia Lapshyna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Klinisches Erscheinungsbild maligner Lymphadenopathien im Halsbereich - gibt es

Unterschiede zwischen metachronen Metastasen und „echten“ CUPs?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.12.2021

Ort, Datum

Mariia Lapshyna

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand