

**Fachgebiet:** Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
**Diagnose:** CUP-Syndrom  
**Titel:** PET-Untersuchung zur Primärtumorsuche bei CUP des Kopf-Hals-Bereiches  
**Autor:** Prof. Dr. Dr. h.c. Friedrich Bootz  
**Verfahren:** 223/11 - Stand der Veröffentlichung: 11.06.2012

## Der Fall

Der Patient stellte sich wegen eines größtenproredienten, seit mehreren Monaten bestehenden Knotens im linken Halsbereich vor. Es erfolgte eine Lymphknotenexstirpation und eine Panendoskopie mit Inspektion des gesamten oberen Luft- und Speiseweges beim Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase. Die histopathologische Begutachtung der etwa 2,5 cm im Durchmesser messenden derben Raumforderung ergab ein wenig differenziertes, nicht verhorntes Plattenepithelkarzinom G3. Bei der Panendoskopie ergab sich kein Anhalt für einen Primärtumor. Eine zusätzliche aus dem Nasenrachen entnommene Gewebeprobe ergab keinen pathologischen Befund.

Die kurze Zeit später durchgeführte Computertomographie des Halses ergab links lateral vor der Gefäßblöge in Höhe des Zungenbeines eine Weichteilvermehrung mit lateral einschließendem Zugangsweg der zuvor vorgenommenen Lymphknoten-Entnahme zur Histologiegewinnung mit kleinen Lufteinschlüssen. Zusätzlich fanden sich pathologisch vergrößerte Lymphknoten insbesondere links ventral und auch dorsal der Gefäßblöge in o. b. Lokalisation. Im Thorax und Abdomen ergab sich kein Anhalt für eine weitere Metastasierung. Auch konnte in der Computertomographie kein Hinweis für einen Primärtumor gefunden werden.

Aufgrund des negativen Panendoskopie-Befundes und der histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastase des Halses links wurde die Diagnose CUP Syndrom (carcinoma of unknown primary) gestellt. Dem Patienten wurde danach aufgrund weiterer suspekter Lymphknoten im Halsbereich links die radikale Lymphknotenausräumung links geraten zusammen mit einer Gewebeprobe aus dem Zungengrund, aus der Postkrykoidregion und einer Tonsillektomie. Bei der linksseitigen Neck dissection fand man eine ausgedehnte Metastase, die zu einer Infiltration der großen Halsvene geführt hatte, ebenso zu einer dichten Annäherung an den motorischen Zungennerven (Nervus hypoglossus). Die große Halsvene (V. jugularis interna) musste entfernt werden, der motorische Zungennerv konnte geschont werden, nachdem die Metastase scharf davon abpräpariert wurde. Bei der histopathologischen Untersuchung konnten 14 Lymphknoten im Neck-dissection-Präparat festgestellt werden mit einer Metastase eines niedrig differenzierten Plattenepithelkarzinoms G3. Zusätzlich fand sich eine Lymphangiosis carcinomatosa im Neck-dissection-Präparat. Weder die Gewebeproben aus dem Zungengrund und der Postkrykoidregion noch die Aufarbeitung des Tonsillektomie-Präparates ergaben einen Primärtumor, so dass auch nach dem zweiten Eingriff von einem CUP-Syndrom auszugehen war. Eine weitere Indikation zur chirurgischen Behandlung ergab sich aufgrund der Befundkonstellation nicht. Die weitere Therapie bestand in einer Radiochemotherapie.

## Die Einwände des Patienten

Der Patient geht davon aus, dass durch eine PET-Untersuchung die Eingriffe im Bereich der Zunge (Gewebeprobe aus dem Zungengrund) und der Mandeln, die zu den bestehenden erheblichen Beeinträchtigungen (schiefe Zunge, Lispeln, Speichelfluss) geführt haben, überflüssig gewesen wären, wenn diese PET-Untersuchung zuvor vorgenommen worden wäre.

Der Vorsitzende des Schlichtungsausschusses hat den Autor dieses Fallbeispiels mit der medizinischen Überprüfung beauftragt, ob ein vorwerfbares ärztliches Fehlverhalten vorliegt.

### **Die Begutachtung**

In 3-6%, einzelne Autoren geben bis zu 20% an, kann bei histologisch nachgewiesener Metastase eines Plattenepithelkarzinomes im Halsbereich der dafür verantwortliche Primärtumor im oberen Luft- und Speiseweg nicht entdeckt werden. Man spricht dann von einem CUP-Syndrom (Carcinoma of Unknown Primary).

Liegt eine solche Karzinometastase bei unbekanntem Primärtumor vor, wird durch eine sog. Panendoskopie, also einer Endoskopie des gesamten oberen Luft- und Speiseweges einschließlich des Tracheabronchialsystems und der Speiseröhre der Primärtumor gesucht. Kann er dadurch nicht entdeckt werden, wird eine Gewebeprobe aus dem Zungengrund, aus dem Nasenrachen und in manchen Fällen auch aus dem Hypopharynx (Kehlkopfrachen) entnommen. Da auch Plattenepithelkarzinome der Tonsille (Gaumenmandel) zu einer Metastasierung in Halslymphknoten führen können, muss diese auch als Ursprungsort des Primärtumors in Betracht gezogen werden.

Das Karzinom der Tonsille kann jedoch auch in einer sog. Krypte entstehen, wobei dann der Tumor von außen nicht sichtbar wird, sondern erst durch eine histopathologische Aufarbeitung entdeckt werden kann. Aus diesem Grund empfiehlt sich bei ansonsten unauffälligen endoskopischen Befunden der Schleimhäute des oberen Luft- und Speiseweges eine Entfernung der Tonsille einschließlich der o.g. Gewebeproben mit der Möglichkeit der histopathologischen Untersuchung.

Als bildgebende Verfahren zur Aufdeckung eines Primärtumors stehen die Computertomographie, die Kernspintomographie und auch in eingeschränkter Weise die PET zur Verfügung. Es gibt einige wissenschaftliche Arbeiten, die einen Vorteil bei der PET-Untersuchung bezüglich der Aufdeckung eines Primärtumors erkennen lassen. Diese Arbeiten wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf ihre Aussagekraft hin überprüft und die daraus gewonnenen Erkenntnisse wurden am 27.04.2011 in einem Statement zum Positronenemissionstomographie (PET) bei Kopf-Hals-Tumoren veröffentlicht. Daraus geht hervor, dass sich der Nutzen der PET wissenschaftlich nicht nachweisen lässt. Die Empfehlung des IQWiG ist auch für die Kostenträger bindend, die sie die PET-Untersuchung bis dato nur in Ausnahmefällen vergüten.

Die in Deutschland vorgenommenen PET-Untersuchungen bei Kopf-Hals-Tumoren werden häufig im Rahmen klinisch wissenschaftlicher Studien durchgeführt. Neben dem auch durch entsprechende klinische Studien noch nicht nachgewiesenen Nutzen des PET zur Aufdeckung des Primärtumors haben viele wissenschaftlichen Untersuchungen auch festgestellt, dass bei entsprechender Therapie des CUP-Syndroms (Operation der Lymphknoten und anschließende Radio-Chemotherapie) die 5-Jahres-Überlebensrate auch bei späterem Entdecken des Primärtumors nicht beeinflusst wird. Es ist davon auszugehen, dass ein Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich, der durch die Panendoskopie nicht entdeckt wird, relativ klein ist und durch die Strahlentherapie, die die potentielle Primärtumorregion vollständig abdeckt, auch behandelt wird. Die Strahlentherapie ist auch dann indiziert wenn der Primärtumor entdeckt wird.

### **Die zusammenfassende Wertung des Gutachters**

Die unterlassene PET-Untersuchung zur Primärtumorsuche bei CUP-Syndrom stellt keinen Diagnosefehler dar, da für dieses Verfahren, das zwar durchaus einen gewissen Stellenwert besitzt, eine allgemeine Empfehlung aufgrund des Fehlens valider Daten bisher nicht ausge-

sprochen werden kann (IQWIG). Die Primärtumorsuche umfasst typischerweise neben der Panendoskopie die Gewebeprobe aus dem Zungengrund, eine Tonsillektomie und eine Gewebeprobe aus dem Nasopharynx.

Die vom Patienten beschriebenen Beschwerden waren im Übrigen nicht durch die im Rahmen der Primärtumorsuche erforderlichen Gewebeproben, sondern durch die unvermeidlich entstandene Hypoglossusparesie bei der Neck-dissection entstanden.

### **Die Entscheidung des Schlichtungsausschusses**

Die Beteiligten haben der medizinischen Begutachtung durch den Sachverständigen nicht widersprochen. Ohne weitere Überprüfung durch die Mitglieder des Schlichtungsausschusses wurde das Verfahren mit Einverständnis der Beteiligten beendet.

### **Literaturangaben des Gutachters**

(1) Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Oct;55(5):500-508.

(2) Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1569-1575.

(3) Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of 18FFDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;267(11):1785-1792.

(4) Guntinas-Lichius O, Peter KJ, Dinh S, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Otolaryngol*. 2006 May;126(5):536-544.

(5) Doty JM, Gossman D, Kudrimoti M, Valentino J, Arnold S, Spring PM. Analysis of unknown primary carcinomas metastatic to the neck: diagnosis, treatment, and outcomes. *J Ky Med Assoc*. 2006 Feb; 104(2):57-64.

(6) Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Semin Nuc Med*. 2005 Oct;35(4):214-219.

(7) IQWIG: Nutzen der PET bei Kopf-Hals-Tumoren lässt sich nicht beurteilen.  
<https://www.igwig.de/index.1287.html>