

# Karzinom unbekanntes Ursprungs (CUP - Cancer of Unknown Primary) im Kopf-Hals-Bereich

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Nikolaus Poier-Fabian (KUK)
Leitlinie geprüft von:	Michael Mayrhofer (KUK), Maximilian Meng (KUK), Maria Steinmair (KUK), Paul-Martin Zwittag (KUK), Martin Burian (OK), Johann Feichtinger (OKL), Barbara Spindlebalkner-Renner (OKL), Andreas Strobl (OKL), Maximilian Hartl (OKL), Wolfram Wendelin (KWG)
Fachliche Freigabe:	Nikolaus Poier-Fabian (KUK) Protokoll Leitliniensitzung v. 25.06.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines .....	3
2	Diagnostik.....	3
2.1	Suspekte zervikale Lymphadenopathie: Erstvorstellung .....	3
2.1.1	Anamnese.....	3
2.1.2	Statuserhebung .....	3
2.2	Suspekte zervikale Lymphadenopathie: Histologiegewinnung.....	3
2.3	Zervikale Lymphknotenmetastase: CUP-Diagnostik .....	4
2.3.1	Immunhistochemie/in-situ-Hybridisierung/PCR.....	4
2.3.2	Schnittbildgebung .....	4
2.3.3	Operative Diagnostik.....	4
3	Therapie .....	7
3.1	Chirurgische Therapie oder Strahlentherapie .....	7
3.1.1	Chirurgisches Vorgehen .....	7
3.2	Strahlentherapie und systemische Therapie.....	7
3.2.1	Ausdehnung der Strahlentherapie .....	7
3.2.2	Dosis der Strahlentherapie.....	8
3.2.3	Adjuvante Therapie .....	8
3.2.4	Indikationen zur simultanen Chemotherapie .....	8
4	Besondere klinische Situationen .....	10
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	10
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	10
7	Literatur/Quellenangaben.....	10
	Anhang: Chemotherapieprotokolle .....	15
	Anhang: Studienblatt (optional).....	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	15

## 1 Allgemeines

Zwei Kriterien müssen erfüllt sein um von einem Karzinom unbekanntes Ursprungs (CUP) zu sprechen:

1. Histologisch gesicherter maligner Tumor und
2. klinisch und diagnostisch fehlender Nachweis eines Primärtumors.

## 2 Diagnostik

### 2.1 Suspekte zervikale Lymphadenopathie: Erstvorstellung

Patienten mit suspekter zervikaler Lymphadenopathie sollten einer ausführlichen Anamnese- und Stuserhebung unterzogen werden.

Folgende Punkte sollten inkludiert sein:

#### 2.1.1 Anamnese

- Maligne Vorerkrankungen in Eigen- und Familienanamnese
- Nikotinabusus (pack years)
- Alkoholabusus
- B-Symptomatik
- Komorbiditäten

#### 2.1.2 Stuserhebung

Kompletter Kopf- und Halsstatus inklusive:

- Palpation von Halsweichteilen, Mundboden und Oropharynx
- Fiberoptische Untersuchung (ggf. inkl. narrow band imaging) von:
  - o Naso-, Oro- und Laryngopharynx
  - o Larynx
- Begutachtung des Integuments
- Sonographie der Kopf-Halsweichteile

Des Weiteren sollte bei allen Patienten der Zahn-, Ernährungs- und Schluckstatus erhoben werden und ein Depressionsscreening erfolgen. Bei Auffälligkeiten sind entsprechende Maßnahmen zu setzen. Suchtpatienten sollten einer Suchttherapie zugeführt werden. Eine Reproduktionsabklärung kann sinnvoll sein. Alle Patienten sollten im Verlauf eine psychoonkologische Anbindung erhalten.

Quellen: (1–5)

### 2.2 Suspekte zervikale Lymphadenopathie: Histologiegewinnung

Suspekte Raumforderungen am Hals sollten mittels ultraschallgezielter Grobnadel-Biopsie abgeklärt werden. Alternativ kann eine Feinnadel-Aspiration durchgeführt werden. Bei negativem Ergebnis soll die Grobnadel-Biopsie wiederholt werden. Bei wiederholt negativem Ergebnis (oder im Fall einer primär offenen Biopsie) sollte eine Panendoskopie (siehe 2.3.3.1) gefolgt von der offenen Biopsie mit Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Je nach Schnellschnittergebnis soll in selber Sitzung die operative Diagnostik (siehe 2.3.3.2 und 2.3.3.3) und eine therapeutische Neck Dissection folgen.

Quellen: (5–9)

## **2.3 Zervikale Lymphknotenmetastase: CUP-Diagnostik**

### **2.3.1 Immunhistochemie/in-situ-Hybridisierung/PCR**

Ergibt die histologische Aufarbeitung ein Plattenepithelkarzinom werden Untersuchungen auf EBV und HPV empfohlen. Adenokarzinome sollten Untersuchungen auf Thyroglobulin, Calcitonin, PAX8 und Thyroid Transcription Factor (TTF) nach sich ziehen. Ergibt sich ein undifferenziertes Karzinom sollten alle zuvor genannten Untersuchungen erfolgen.

Quellen: (5,10–15)

### **2.3.2 Schnittbildgebung**

MRT oder CT des Halses, falls nicht schon zuvor erfolgt, sind obligatorisch mit Kontrastmittel durchzuführen. Bei histologisch nachgewiesener Halslymphknotenmetastase mit unklarem Primum ist ein PET/CT zur Primumsuche und zum Ausschluss von Fernmetastasen indiziert. Das PET/CT soll innerhalb von 14 Tagen nach histologischer Sicherung erfolgen (Kennzahl – deutlich längere Wartezeiten sollten vermieden werden). Andernfalls ist das Staging mittels CT-Thorax/Oberbauch zu komplettieren.

Quellen: (5,16–23)

### **2.3.3 Operative Diagnostik**

#### **2.3.3.1 Panendoskopie**

Patienten sollten einer operativen Evaluierung der gesamten oberen Luft- und Speisewege (Panendoskopie) unterzogen werden. Hauptaugenmerk liegt hierbei auf den Schleimhautbezirken mit besonderem Risiko (Mundhöhle, Naso-, Oro-, Laryngopharynx und Larynx). Gezielte Biopsien mit Schnellschnittuntersuchung (SSU) aus suspektem Gewebe werden empfohlen. Biopsien aus unauffälligem Gewebe haben keinen diagnostischen Mehrwert. Fortschrittliche Visualisierungstechniken (z.B. narrow band imaging; NBI) können für die gezielte Probengewinnung herangezogen werden. Sind die Level IV und/oder Vb von Metastasen betroffen werden Ösophagoskopie und Bronchoskopie empfohlen.

Quellen: (1,5,12,24–27)

#### **2.3.3.2 Einseitige Lymphadenopathie: Chirurgisches Vorgehen bei unauffälliger**

##### **Panendoskopie**

Bei Patienten mit einseitiger Lymphknotenmetastase ohne Suspizien in der Panendoskopie oder negativen Schnellschnittuntersuchungsbefunden (SSU-Befunden) wird eine ipsilaterale Tonsillektomie mit SSU empfohlen. Gelingt in der ipsilateralen Tonsille kein Tumornachweis, kann eine ipsilaterale Zungengrundabtragung erfolgen. Nach Ermessen des Chirurgen kann die chronologische Abfolge von Tonsillektomie und Zungengrundabtragung umgekehrt werden. Eine kontralaterale Tonsillektomie liegt ebenso im Ermessen des Chirurgen. Resektate sollten vom Chirurgen anatomisch orientiert zur Aufarbeitung versendet werden und eine Schnitttrandbeurteilung sollte erfolgen.

Quellen: (3,4,16,24,28–32)

#### **2.3.3.3 Beidseitige Lymphadenopathie: Chirurgisches Vorgehen bei unauffälliger**

##### **Panendoskopie**

Patienten mit beidseitigen Metastasen ohne Suspizien oder Tumornachweis in der Panendoskopie wird eine unilaterale Zungengrundabtragung auf der Seite mit höherer Tumormasse empfohlen. Bei negativem

Schnellschnittergebnis kann die kontralaterale Zungengrundabtragung erfolgen. Eine bilaterale Tonsillektomie nach bilateraler Zungengrundabtragung sollte vermieden werden. Resektate sollten vom Chirurgen anatomisch orientiert zur Aufarbeitung versendet werden und eine Schnitttrandbeurteilung sollte erfolgen. Quellen: (3,4,16,30–34)

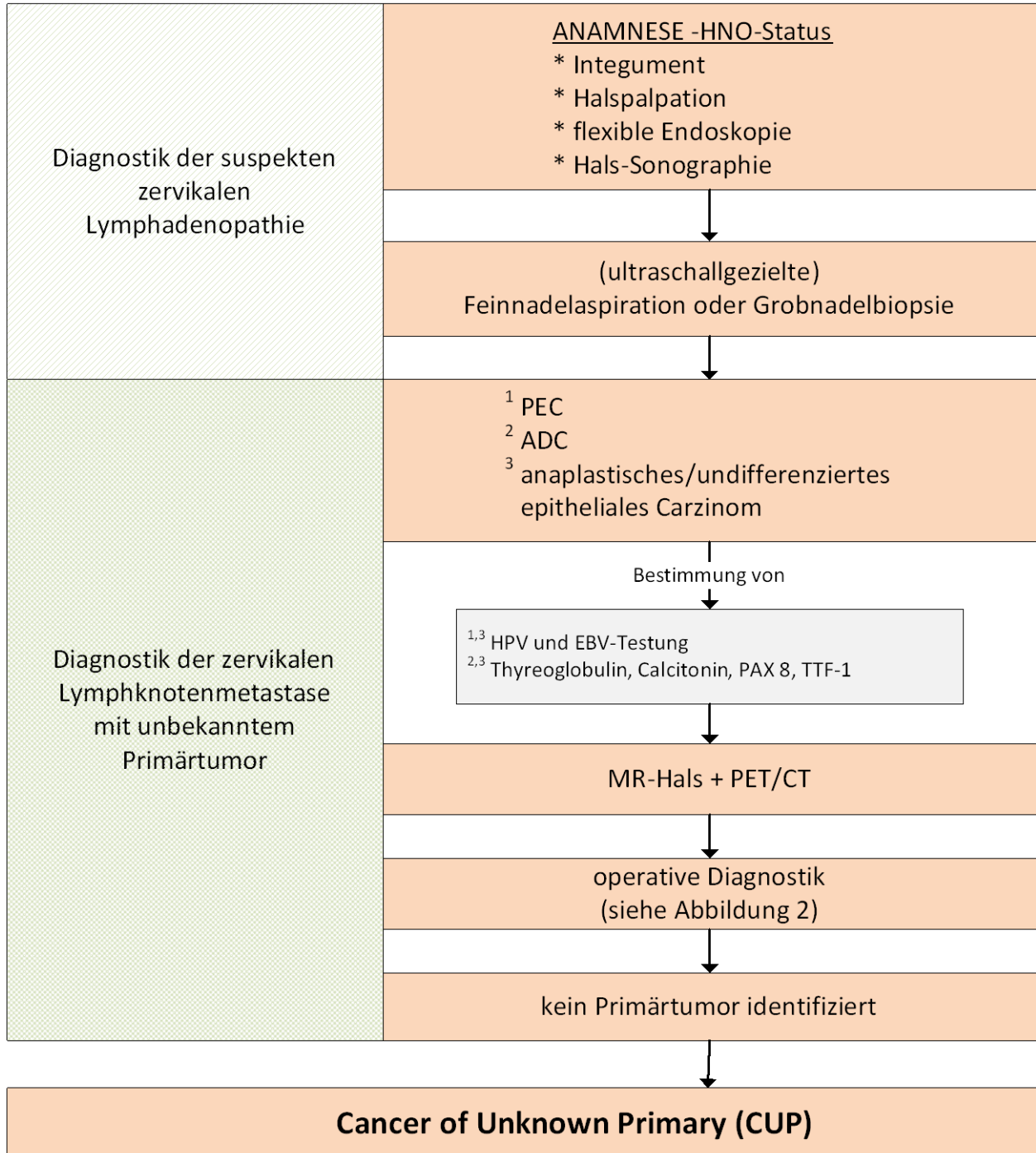


Abbildung 1 Diagnostischer Algorithmus in der Abklärung des CUP. CUP, Cancer of Unknown Primary; PEC, Plattenepithelkarzinom; ADC, Adenokarzinom; HPV, Humane Papillomaviren; EBV, Epstein-Barr Virus; PAX 8, Paired-Box-Protein 8; TTF-1, Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; MR, Magnetresonanztomographie; PET-CT, Positronen-Emissions-Tomographie; CT, Computertomographie

In Anlehnung an NCCN V2.2024 Quelle: (5)

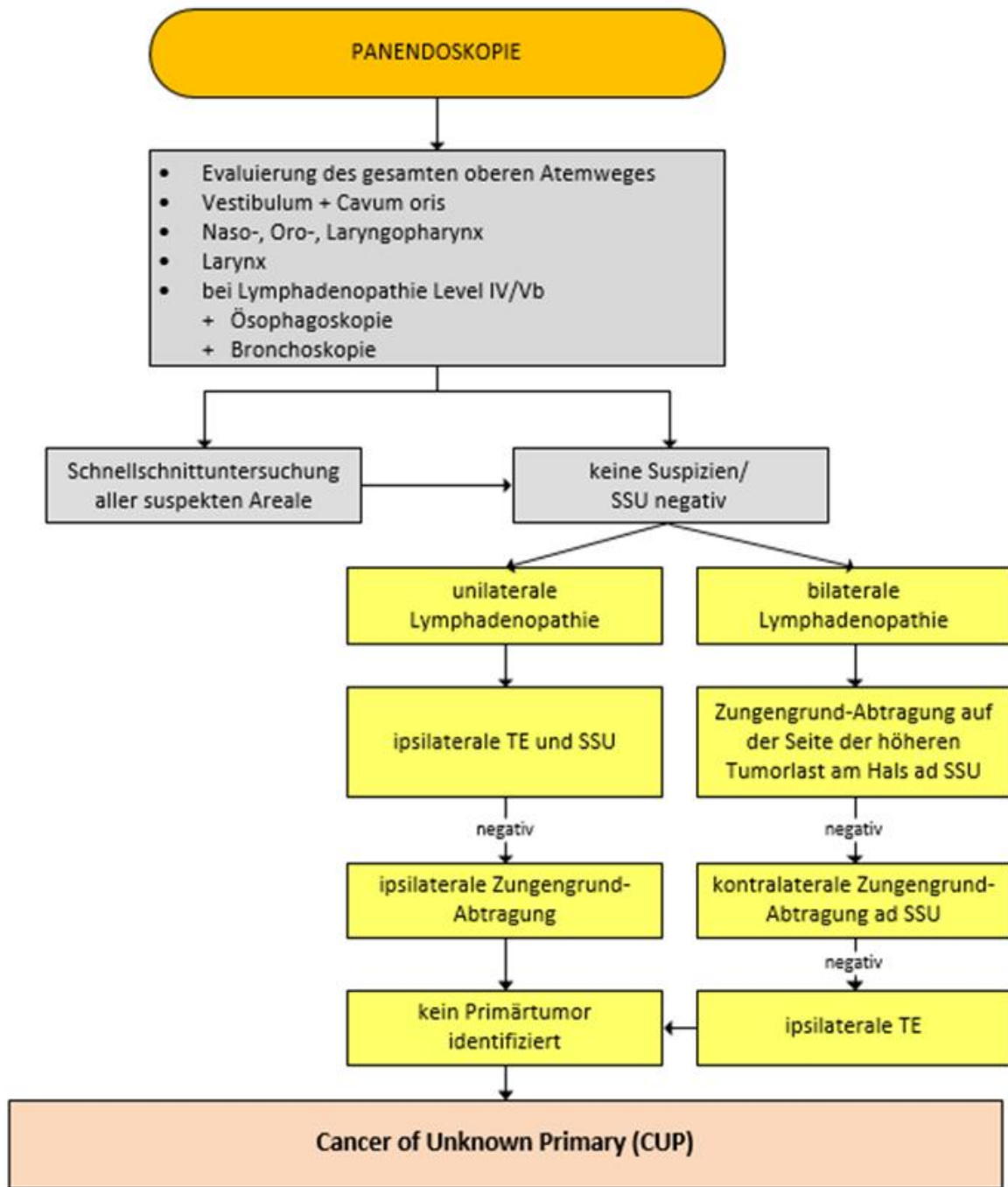


Abbildung 2 Chirurgisch diagnostischer Algorithmus in der Abklärung des CUP plattenepithelialer Differenzierung. CUP, Cancer of Unknown Primary; SSU, Schnellschnittuntersuchung; TE, Tonsillektomie  
In Anlehnung an Maghami et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2020 Aug 1;38(22):2570–96.  
Quelle: (16)

**3 Therapie****3.1 Chirurgische Therapie oder Strahlentherapie**

Für ein einseitiges CUP mit geringer Tumorlast kann nach Tumorboardempfehlung eine definitive chirurgische Therapie oder eine definitive Bestrahlung angeboten werden. Eine beidseitige Erkrankung mit geringer Tumorlast kann mittels bilateraler Neck Dissection ( $\pm$  adjuvanter Therapie) oder Bestrahlung ( $\pm$  simultaner Chemotherapie) therapiert werden. Im Fall einer beidseitigen Erkrankung mit hoher Tumorlast und/oder extranodaler Ausdehnung (ENE+) sollte, aufgrund erhöhter Morbidität und erhöhter Wahrscheinlichkeit einer trimodalen Therapie, einer definitiven Radiochemotherapie der Vorzug gegeben werden.

Quellen: (16,33–35)

**3.1.1 Chirurgisches Vorgehen**

Im Fall eines CUP plattenepithelialer Differenzierung sollte die Neck Dissection standardmäßig die Levels IIa, III und IV umfassen. Nach Maßgabe der Bildgebung, der Histologie und weiterer Bezirke mit hohem Risiko für Mikrometastasen sind weitere Levels in die Neck Dissection mit einzuschließen.

Bei einem cN1-Status ist die ausgedehnte chirurgische Sanierung (selektive oder modifiziert-radikale Neck Dissection) als Therapie ausreichend. Alternativ kann ohne bildmorphologisch extrakapsuläres Wachstum (ENE-) die definitive Radiotherapie, oder in ausgewählten Fällen eine Radiochemotherapie, durchgeführt werden. Eine adjuvante Therapie ist nach ND nur bei ENE+ notwendig.

Bei cN2-Status sollte eine selektive Neck Dissection (SND) sowie adjuvante Radiotherapie (RTX) erfolgen. Bei pN2a- und pN2b-Stadien ist die Ausdehnung der RTX auf die kontralaterale Halsseite zu erwägen, um okkulte Metastasen zu therapieren (ggf. zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika bzw. Radiosensitizern). Bei fehlender Operabilität ist alternativ die definitive Radiochemotherapie zu empfehlen.

Bei einem cN3-Status ist eine MRND notwendig, ggf. mit Entfernung der nicht-lymphatischen Strukturen (radikale ND) sowie eine adjuvante Radiotherapie ipsilateral (ggf. auch bilateral). Zusätzlich ist bei zusätzlichen Risikofaktoren die adjuvante Chemotherapie zu empfehlen.

Quellen: (16,33–35)

**3.2 Strahlentherapie und systemische Therapie****3.2.1 Ausdehnung der Strahlentherapie**

Eine definitive Strahlentherapie ( $\pm$ Chemotherapie) sollte betroffene Halsregionen, sowie Regionen mit Risiko für Mikrometastasen und anatomische Schleimhautregionen mit Risiko für einen okkulten Primärtumor umfassen. Die spezifischen Tumor- und Gewebelumina ergeben sich aus den Befunden der Diagnostik (siehe 2 Diagnostik). Eine risikoadaptierte Auswahl der Zielvolumina unter Rücksichtnahme auf morphologische und histologische Besonderheiten, HPV- und EBV-Status, Noxenanamnese, Alter und ggf. vorhandene Hautveränderungen ist zu empfehlen.

Patienten mit einseitigem plattenepitheliale CUP (UICC 2017 cN1 bei p16-positivem/HPV-positivem, cN1-2b bei HPV-negativem CUP) sollten nach Ermessen des Radioonkologen und in Abhängigkeit der stattgehabten operativen Diagnostik (siehe 2 Diagnostik) einseitig am Hals, ipsilateral am Weichgaumen und Tonsillenbett sowie am Zungengrund bestrahlt werden. Bei Patienten mit beidseitiger Erkrankung sollte die Mukosa beider Oropharynxseiten behandelt werden.

Bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eines cutanen Primärtumors sollte die Bestrahlung von Schleimhautarealen vermieden werden.

Bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein okkultes nasopharyngeales Primum kann die Bestrahlung auf den Nasopharynx (ohne Oro- und Hypopharynx) beschränkt werden. In diesen Fällen sollte die Bestrahlung die typischen Bezirke eines nasopharyngealen Therapiemanagements, also bilateral die Levels II-V und die retropharyngealen Lymphknotenstationen, umfassen.

Ist nur ein Lymphknoten betroffen, kann bei fehlendem Hinweis einer extrakapsulären Ausbreitung (ENE-) eine einseitige Therapie erwogen werden.

Quellen: (16,27,36–44)

### 3.2.2 Dosis der Strahlentherapie

Bei primärer Radiotherapie sollte eine Bioäquivalentdosis von 70 Gy über 7 Wochen in den Bereich des Haupttumorvolumens eingebracht werden. Schleimhautbezirke mit Risiko für ein okkultes Primum sollten mit circa 50 Gy in 2 Gy Fraktionen bestrahlt werden. Lymphknotenstationen mit Risiko für Mikrometastasen sollten elektiv mit einer Dosis von 50 Gy in 2 Gy Fraktionen bestrahlt werden.

Quellen: (45–50)

### 3.2.3 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie sollte bei Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen und/oder extrakapsulärer Ausdehnung (ENE+) erfolgen. Die adjuvante Therapie sollte vermieden werden, wenn nur ein Knoten betroffen ist und keine extrakapsuläre Ausdehnung vorliegt (ENE-).

Bei adjuvanter Bestrahlung ( $\pm$ Chemotherapie) sollten Regionen mit Risiko für Mikrometastasen und kleine Primärtumore therapiert werden. Die Regionen der adjuvanten Therapie ergeben sich aus der Ausdehnung der chirurgischen Intervention und dem histologischen Ergebnis.

Bei adjuvanter Bestrahlung sollte im Bereich resezierter Metastasen mit 60 Gy und darüber hinaus in Bereichen mit Risiko für Mikrometastasen mit 50 Gy bestrahlt werden. Liegt der Nachweis einer extrakapsulären Ausdehnung (ENE+) vor kann eine höhere Dosis von 60–66 Gy erwogen werden.

Quellen: (24,35,50,51)

### 3.2.4 Indikationen zur simultanen Chemotherapie

Patienten mit suspeziiertem mukosalem Primum und p16-negativer/HPV-negativer N2-3 Erkrankung nach UICC2017 sollten eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin erhalten. Selbiges gilt für p16-positiv/HPV-positiv Histologie bei multiplen unresezierten Knoten oder Knoten > 3 cm. EBV-positiv Karzinome der Stadien II-IVa bedürfen ebenso einer simultanen Radiochemotherapie.

Eine adjuvante Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit pathologisch nachgewiesener extrakapsulärer Ausdehnung (ENE+) erfolgen.

Quellen: (52–60)



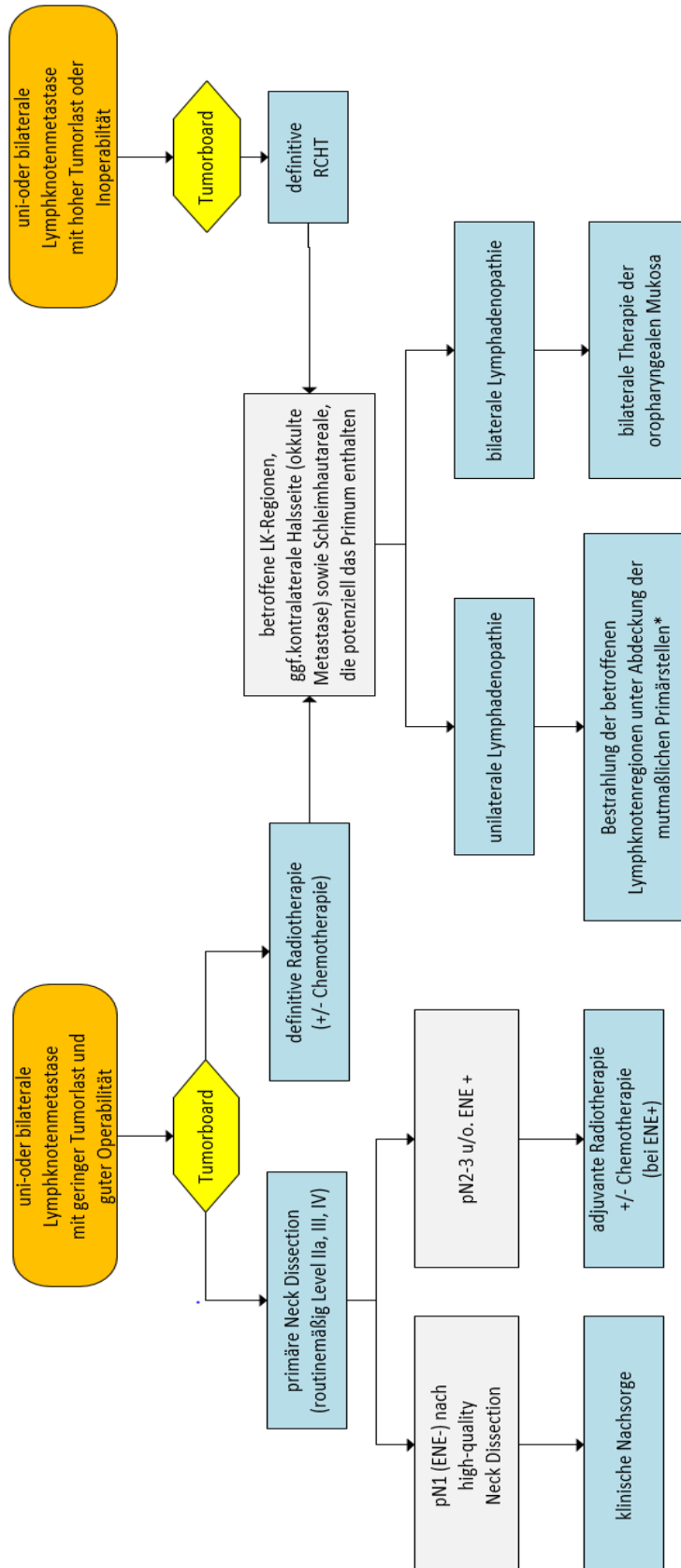


Abbildung 3 Therapiealgorithmus im Management des zervikalen CUP. ENE, extranodale Extension; LK, Lymphknoten; HPV, Humanes Papillomavirus; RCHT, Radiochemotherapie Quellen: (16,61)

\*Die Bestrahlung sollte Lymphknotenstationen mit Risiko für Mikrometastasen, das ipsilaterale Tonsillenbett, den ipsilateralen Weichgaumen und den gesamten Zungengrund einschließen, ggf. kann eine Modifikation basierend auf der vorherigen chirurgischen Diagnostik und nach Ermessen des Radioonkologen erfolgen.

**4 Besondere klinische Situationen**

---

**5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

---

**6 Dokumentation und Qualitätsparameter**

Dokumentation entsprechend der lokalen Vorgaben in celsius37.

**7 Literatur/Quellenangaben**

1. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* [Internet]. 2009 Dec;119(12):2348–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.20638>
2. Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, Giudice M, Pellini R, D’Ascanio L, et al. Narrow band imaging in head and neck unknown primary carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 Jul;130(7):1692–700. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.28350>
3. Cheol Park G, Roh J-L, Cho K-J, Seung Kim J, Hyeon Jin M, Choi S-H, et al. 18 F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein-Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Mar 15;140(6):1405–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.30550>
4. Davis KS, Byrd JK, Mehta V, Chiosea SI, Kim S, Ferris RL, et al. Occult Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Utility of Discovering Primary Lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Aug;151(2):272–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814533494>
5. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020 Jul;18(7):873–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>
6. Saha S, Woodhouse NR, Gok G, Ramesar K, Moody A, Howlett DC. Ultrasound guided Core Biopsy, Fine Needle Aspiration Cytology and Surgical Excision Biopsy in the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma in the head and neck: an eleven year experience. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011 Dec;80(3):792–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.10.020>
7. Göret CC, Göret NE, Özdemir ZT, Özkan EA, Doğan M, Yanık S, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in non-thyroidal head and neck lesions: a retrospective study of 866 aspiration materials. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 Aug 1;8(8):8709–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464615>
8. Allison DB, Miller JA, Coquia SF, Maleki Z. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration with concurrent small core biopsy of neck masses and lymph nodes yields adequate material for HPV testing in head and neck squamous cell carcinomas. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. 2016 Jan-Feb;5(1):22–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2015.06.002>
9. Wagner JM, Monfore N, McCullough AJ, Zhao L, Conrad RD, Krempl GA, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration with optional core needle biopsy of head and neck lymph nodes and masses: Comparison of diagnostic performance in treated squamous cell cancer versus all other lesions. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2019 Sep;38(9):2275–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jum.14918>
10. Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2015 Jul;24(3):547–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.008>
11. Luo W-J, Feng Y-F, Guo R, Tang L-L, Chen L, Zhou G-Q, et al. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0

- classification. Oral Oncol [Internet]. 2019 Apr;91:7–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.01.012>
12. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC, Rischin D, Sturgis EM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1;36(31):3152–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.00684>
  13. Weiss D, Koopmann M, Rudack C. Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet]. 2011 Jun;33(6):856–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21548>
  14. Bussu F, Sali M, Gallus R, Petrone G, Autorino R, Santangelo R, et al. HPV and EBV Infections in Neck Metastases from Occult Primary Squamous Cell Carcinoma: Another Virus-Related Neoplastic Disease in the Head and Neck Region. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Dec;22 Suppl 3:S979-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4808-5>
  15. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2015 Dec;32(8):835–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10585-015-9744-z>
  16. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1;38(22):2570–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00275>
  17. Chen Y-H, Yang X-M, Li S-S, Wang Y-H, He J-J, Yang Y-D, et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Feb;56(1):66–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x>
  18. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2012 Oct;36(5):470–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.03.002>
  19. Barbosa M, Duarte H, Breda E, Monteiro E. PET/CT in the management of metastatic cervical lymphadenopathy from unknown primary site: a seven years retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol* [Internet]. 2013;134(2):89–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683818>
  20. Mani N, George MM, Nash L, Anwar B, Homer JJ. Role of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope* [Internet]. 2016 Jun;126(6):1354–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.25783>
  21. Deonaraine P, Han S, Poon FW, de Wet C. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with carcinoma of unknown primary. *Scott Med J* [Internet]. 2013 Aug;58(3):154–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0036933013496958>
  22. Hohenstein NA, Chan JW, Wu SY, Tahir P, Yom SS. Diagnosis, Staging, Radiation Treatment Response Assessment, and Outcome Prognostication of Head and Neck Cancers Using PET Imaging: A Systematic Review. *PET Clin* [Internet]. 2020 Jan;15(1):65–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2019.08.010>
  23. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, Repanos C, Lancaster J, Roques T, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2016 May;130(S2):S161–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S002221511600058X>
  24. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT, Haughey BH. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach. *Head Neck* [Internet]. 2015 Nov;37(11):1603–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23800>

25. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2013 Nov;139(11):1203–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5189>
26. Hatten KM, O'Malley BW Jr, Bur AM, Patel MR, Rassekh CH, Newman JG, et al. Transoral Robotic Surgery-Assisted Endoscopy With Primary Site Detection and Treatment in Occult Mucosal Primaries. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017 Mar 1;143(3):267–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3419>
27. Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the workup of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* [Internet]. 2016 Apr;38(4):578–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23931>
28. Nagel TH, Hinni ML, Hayden RE, Lott DG. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy. *Head Neck* [Internet]. 2014 Jul;36(7):942–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23372>
29. Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2001 Mar;124(3):331–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/mhn.2001.114309>
30. Du E, Ow TJ, Lo Y-T, Gersten A, Schiff BA, Tassler AB, et al. Refining the utility and role of Frozen section in head and neck squamous cell carcinoma resection. *Laryngoscope* [Internet]. 2016 Aug;126(8):1768–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.25899>
31. Layfield EM, Schmidt RL, Esebua M, Layfield LJ. Frozen Section Evaluation of Margin Status in Primary Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: A Correlation Study of Frozen Section and Final Diagnoses. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2018 Jun 1;12(2):175–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0846-6>
32. Tirelli G, Boscolo Nata F, Gatto A, Bussani R, Spinato G, Zacchigna S, et al. Intraoperative Margin Control in Transoral Approach for Oral and Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope* [Internet]. 2019 Aug;129(8):1810–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.27567>
33. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* [Internet]. 2012 Jun;122(6):1279–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.22424>
34. Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O, Prince ME, Bradford CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck* [Internet]. 2014 Nov;36(11):1589–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23479>
35. Koefman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 10;37(20):1753–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01921>
36. Richards TM, Bhide SA, Miah AB, Del Rosario L, Bodla S, Thway K, et al. Total Mucosal Irradiation with Intensity-modulated Radiotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma of Unknown Primary: A Pooled Analysis of Two Prospective Studies. *Clin Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1;28(9):e77–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655516300620>
37. 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* [Internet]. 2011 Jul-Aug;32(4):286–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2010.05.004>
38. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys [Internet]. 2011 Aug 1;80(5):1405–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.029>
39. Villeneuve H, Després P, Fortin B, Filion E, Donath D, Soulières D, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Apr 1;82(5):1866–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.031>
40. Liu C, Dutu G, Peters LJ, Rischin D, Corry J. Tonsillar cancer: the Peter MacCallum experience with unilateral and bilateral irradiation. *Head Neck* [Internet]. 2014 Mar;36(3):317–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23297>
41. Rokkjaer MS, Klug TE. Prevalence of synchronous bilateral tonsil squamous cell carcinoma: A retrospective study. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2018 Feb;43(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/coa.12981>
42. Dziegielewski PT, Boyce BJ, Old M, Teknos TN, Agrawal A, Patwa H, et al. Transoral robotic surgery for tonsillar cancer: Addressing the contralateral tonsil. *Head Neck* [Internet]. 2017 Nov;39(11):2224–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24887>
43. Huang SH, Waldron J, Bratman SV, Su J, Kim J, Bayley A, et al. Re-evaluation of Ipsilateral Radiation for T1-T2N0-N2b Tonsil Carcinoma at the Princess Margaret Hospital in the Human Papillomavirus Era, 25 Years Later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 May 1;98(1):159–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.018>
44. Ghatasheh H, Huang SH, Su J, Xu W, Bratman SV, Cho J, et al. Evaluation of risk-tailored individualized selection of radiation therapy target volume for head and neck carcinoma of unknown primary. *Radiother Oncol* [Internet]. 2022 Oct;175:56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.07.016>
45. Quon H, Vapiwala N, Forastiere A, Kennedy EB, Adelstein DJ, Boykin H, et al. Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Dec 20;35(36):4078–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8633>
46. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, Waldron JN, Gillison ML, Truong MT, et al. NRG-HN002: A Randomized Phase II Trial for Patients With p16-Positive, Non-Smoking-Associated, Locoregionally Advanced Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2019 Nov 1;105(3):684–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.038>
47. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Feb 10;35(5):490–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3300>
48. Adelstein DJ, Ismaila N, Ku JA, Burtness B, Swiecicki PL, Mell L, et al. Role of Treatment Deintensification in the Management of p16+ Oropharyngeal Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jun 20;37(18):1578–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00441>
49. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Dok R, Belmans A, Voordeckers M, et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1;122(2):171–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814016342475>
50. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P, et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2010 Aug;46(8):577–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.023>

51. Liu X, Li D, Li N, Zhu X. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Nov 29;7(48):78736–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12852>
52. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Jan 1;21(1):92–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>
53. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 27;349(22):2091–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031317>
54. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Jan 5;393(10166):40–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32779-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32779-X)
55. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 6;350(19):1937–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
56. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* [Internet]. 2005 Oct;27(10):843–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20279>
57. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Apr;16(4):1310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1310>
58. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Apr 15;20(8):2038–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.08.149>
59. Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Feb 15;21(4):631–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.06.158>
60. Bernier J, Dromeu C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 6;350(19):1945–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032641>
61. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC, et al. Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 10;34(32):3892–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3863>
62. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, Shen T, Kaplan MJ, Colevas AD, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* [Internet]. 2013 Apr 1;119(7):1349–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27892>

**Anhang: Chemotherapieprotokolle**

**Anhang: Studienblatt (optional)**

**Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)**