

# Jak neznámý je karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin?

How unknown is metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary?

Pála M.

Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

## Souhrn

**Východiska:** Termín karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin zahrnuje nepočetnou skupinu nádorů, které se prezentují metastázami do krčních uzlin a u kterých diagnostické metody neodhalí primární zdroj těchto metastáz. Histologicky se jedná ve většině případů o metastázy spinocelulárního karcinomu. Karcinomy neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin tvoří < 5 % karcinomů neznámého primárního zdroje a < 5 % karcinomů hlavy a krku. Optimální léčebný postup není znám. Při neprůkazu vzdálených metastáz je záměr léčby kurativní. Pacienti jsou léčeni většinou kombinovanými přístupy zahrnujícími chirurgický výkon, radioterapii, příp. konkomitantní chemoradioterapii. Radioterapie je součástí léčebného algoritmu ve většině referovaných prací a zahrnuje ozáření sliznic faryngeální osy jako potenciální lokalizace primárního nádoru a jednostranné nebo, častěji, oboustranné ozáření krku. Vzhledem k vysokému riziku pozdní toxicity je individualizace ozářovaných objemů na základě rozsahu onemocnění a dalších klinických parametrů racionální cestou k jejímu snížení. **Cíl:** Předkládaná práce pojednává o léčebných možnostech u pacientů s metastatickým karcinomem do krčních uzlin z neznámého primárního zdroje. Dále práce poukazuje na vysokou účinnost kurativní radioterapie u této skupiny nádorů.

## Klíčová slova

karcinom neznámého primárního zdroje – kurativní radioterapie – chemoradioterapie

## Abstract

**Background:** The term metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary includes a small group of tumors that present themselves with metastases to the cervical nodes, and in which diagnostic methods do not reveal the primary source of these metastases. Histologically, in most cases, these are metastases of squamous cell carcinoma. Carcinomas of unknown primary metastatic to cervical nodes account for < 5% of carcinomas of unknown primary and < 5% of head and neck cancers. The optimal treatment has not yet been defined. In the absence of distant metastases, the intention of treatment is curative. Patients are treated mostly with combined approaches including surgery, radiotherapy, or concomitant chemoradiotherapy. Radiotherapy is part of the treatment algorithm in most of the referenced works and includes irradiation of the mucosal sites of the pharyngeal axis as a potential localization of the primary tumor and unilateral or, more often, bilateral irradiation of the neck. Due to the higher risk of late toxicities observed, individualization of irradiated volumes based on the extent of the disease or other clinical parameters is a rational way to reduce these risks. **Purpose:** The presented work discusses the treatment options for patients with metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Furthermore, the work reports on the high effectiveness of curative radiotherapy in this group of tumors.

## Key words

carcinoma of unknown primary – curative radiotherapy – chemoradiotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA  
Ústav radiační onkologie  
1. LF UK a FN Bulovka  
Budínova 67/2  
180 81 Praha 8  
e-mail: miloslav.pala@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2023

Přijato/Accepted: 14. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023364

## Úvod

Termín karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin byl poprvé citován v odborném tisku v roce 1957 (cervical metastasis from occult carcinoma) [1]. Zahrnuje nepočetnou skupinu nádorů, které se prezentují metastázami do krčních uzlin a u kterých diagnostické metody neodhalí primární původ těchto metastáz. Histologicky se jedná ve většině případů (> 90 %) o metastázy spinocelulárního karcinomu [2]. Karcinomy neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin tvoří < 5 % všech karcinomů neznámého primárního zdroje a 5 % karcinomů hlavy a krku [3,4]. V dánské národní studii byla roční incidence metastáz spinocelulárního karcinomu neznámého primárního zdroje 0,34/100 000 a zůstávala po dobu hodnocené 20leté periody neměnná [5]. Metastatické postižení krku bývá většinou jednostranné, přibližně u 10 % pacientů se mohou vyskytovat metastázy do krčních uzlin oboustranně (obr. 1) [6,7].

Důvod, proč nedokážeme detekovat primární zdroj metastáz, zůstává neznámý a je vysvětlován dvěma základními teoriemi:



**Obr. 1. Regionálně pokročilý karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin (archiv autora).**

1) **Primární nádor není přítomný.** Biologické vlastnosti primárního nádoru upřednostňují jeho metastatické chování nad lokálním růstem. Činnost imunitního systému dochází ke spontánní regresi primárního nádoru, který již proto není v době diagnostických vyšetření přítomen (tzv. teorie nevědomosti – nemáme žádné přesvědčivé doklady o spontánní regresi spinocelulárních karcinomů) [8–10].

2) **Primární nádor je přítomný.** Pouze ho z důvodů malé velikosti nebo skryté lokalizace nedokážeme odhalit ani s užitím nejmodernějších diagnostických postupů (tzv. teorie neschopnosti – nejsme schopni odhalit nádor, o jehož přítomnosti jsme přesvědčeni) [11,12].

V posledních letech klesá incidence metachronních nádorů detekovaných v nazofaryngu, hypofaryngu a laryngu, pravděpodobně v důsledku pokroku v endoskopických a zobrazovacích metod s lepšími možnostmi detekce primárních nádorů [13,14].

## Léčba

Optimální léčebný postup u karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin není znám. Vzhledem k raritnosti onemocnění nemáme k dispozici výsledky prospektivních klinických hodnocení, a jsme tak odkázáni na retrospektivní práce zatížené nízkou četností, heterogenním složením a nejednotností léčebných postupů. Při neprůkazu vzdálených metastáz je za předpokladu dobrého výkonnostního stavu záměr léčby kurativní. Pacienti jsou léčeni většinou kombinovanými přístupy zahrnujícími chirurgický výkon, radioterapii, příp. chemoterapii.

## Chirurgie

Chirurgická léčba zahrnuje provedení jednostranné nebo oboustranné tonzilektomie v diagnostické fázi s cílem vyloučit primární nádor v oblasti tonzil a provedení jednostranné nebo oboustranné krční disekce ve fázi terapeutické. Výhodou iniciální krční disekce je přesné stanovení počtu postižených uzlin a stanovení rizikových faktorů ve vyšetřeném disekátu, které nás mohou

směřovat k nevhodnější následné onkologické léčbě.

Nutnost provedení iniciální krční disekce v případě plánované radioterapie není podporována jednoznačně a někteří autoři poukazují na obdobnou účinnost bez ohledu na to, zda radioterapii provedení krční disekce předcházelo, či nikoli [15–19]. Rozsah prováděné krční disekce (radikální nebo selektivní) je rovněž předmětem výzkumu. V retrospektivním hodnocení autorů Dragan et al. [20] nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly léčebných výsledků 25 pacientů podle typu provedené krční disekce.

## Radioterapie

U regionálně pokročilých nálezů snižuje radioterapie po iniciální krční disekci riziko regionální recidivy. Jednotný konsenzus není v indikaci radioterapie při iniciálním regionálním postižení pN1 a někteří autoři považují u této podskupiny pacientů provedení krční disekce za definitivní výkon bez nutnosti následné onkologické léčby [15,16]. Retrospektivní hodnocení Mayo Clinic referovalo 100% regionální kontrolu u 14 pacientů s uzlinovými metastázami pN1 bez extrakapsulární propagace (extracapsular extension – ECE), kteří po provedení krční disekce odmítli následnou radioterapii [21].

Radioterapie je součástí léčebného algoritmu ve většině referovaných souborů a zahrnuje nejčastěji ozáření sliznic faryngeální osy jako potenciální lokalizace primárního nádoru a jednostranné nebo oboustranné ozáření krku. Několik retrospektivních hodnocení zaznamenalo benefit oboustranného ozáření krku na zlepšení regionální kontroly a snížení incidence metachronních primárních nádorů. Dopad oboustranného ozáření krku na celkové přežití nebyl referován konzistentně [22,23]. Ačkoli přínos extenzivní radioterapie na oblast faryngeální osy a krku oboustranně nebyl potvrzen v randomizovaných studiích, retrospektivní hodnocení ukázala její pozitivní dopad na snížení rizika regionálních metastáz a subsekventních primárních nádorů s nejednoznačným dopadem na celkové přežití [15,17,23–25].

**Tab. 1. Retrospektivní klinická hodnocení referující výsledky 5leté kontroly nádorového onemocnění a celkového přežití v souborech > 50 pacientů.**

Studie	n	Léčba	RC	LC	DMC	OS
Bataini et al., 1987 [29]	138	S+RT 48, RT 90	83 % S+RT, 57 % RT	96 %	75 %	35 %
Harper et al., 1990 [30]	69	RT	73 % ipsi 77 % kontra	88 %	NR	48 %
Maulard et al., 1992 [31]	113	S+RT 104	86 %	90 %	84 %	38 %
Reddy et al., 1997 [23]	52	S+RT 39, RT 13	73 %	81 %	NR	40 %
Colletier et al., 1998 [15]	136	S+RT	91 %	92 %	82 %	60 %
Strojan et al., 1998 [22]	56	S+RT	82 %	91 %	89 %	52 %
Grau et al., 2000 [5]	277	S 23, S+RT 26, RT 224	51 %	81 %	86 %	36 %
Erkal et al., 2001 [7]	126	S+RT 46	78 %	83 %	86 %	47 %
Iganej et al., 2002 [32]	106	S 41, RT 24, S+RT 41	66 %	82 %	91 %	53 %
Aslani et al., 2007 [17]	61	S+RT 20, RT 41	89 %	93 %	88 %	79 %
Beldi et al., 2007 [25]	113	S+RT 59, RT 54, 91 kurat	93 %	75 %	90 %	41 %
Shukla et al., 2009 [27]	140	RT	77 %	84 %	84 %	22 % RT 40 % CHRT
Rödel et al., 2009 [33]	58	S 8, S+RT 45, RT 5	67 %	93 %	64 %	41 %
Lu et al., 2009 [3]	60	RT	66 %	79 %	NR	69 %
Ligey et al., 2009 [34]	95	S+RT 79	66 % uniRT 75 % biRT	78 % uniRT 94 % biRT	70 %	24 %
Wallace et al., 2011 [4]	179	S+RT 70, RT 109	81 %	92 %	86 %	52 %
Fakhrian et al., 2012 [35]	65	S+RT 61, RT 4	86 %	83 %	72 %	48 %
Cuaron et al., 2015 [18]	85	S+RT 55, RT 30	92 %	88 %	85 %	75 %
Al Kadah et al., 2017 [36]	81	S+RT 62, 73 kurat	69 %		69 %	30 %
Pala et al., 2022 [46]	90	S+RT 56	86 %	98 %	90 %	58 %

biRT – bilaterální radioterapie, CHRT – chemoradioterapie, DMC – distanční kontrola, ipsi – ipsilaterální, kontra – kontralaterální, kurat – kurativní, LC – lokální kontrola, LRC – lokoregionální kontrola, OS – celkové přežití, S – chirurgická disekce, RC – regionální kontrola, RT – radioterapie, uniRT – unilaterální radioterapie

V roce 2006 byly publikovány výsledky metaanalýzy 33 klinických studií, které prokázaly signifikantní snížení rizika kontralaterální regionální recidivy a výskytu primárního nádoru a zároveň trend ke zlepšení celkového přežití a přežití bez nemoci u pacientů, kteří podstoupili oboustranné ozařování krku. U pacientů, kteří byli ozařováni jak na oblasti krku, tak na oblasti potenciálního výskytu primárního nádoru, bylo zaznamenáno signifikantní snížení rizika kontralaterální regionální recidivy, výskytu primárního nádoru a přežití bez nemoci oproti pacientům, kteří podstoupili pouze ozařování krku [26].

### Systémová léčba

Přínos konkomitantní chemoterapie není u pacientů s metastazujícím karcinomem do krčních uzlin jednoznačně prokázán. Autoři retrospektivního hodnocení 140 pacientů léčených definitivní radioterapií na oblast faryngeální osy a krku oboustranně referovali prodloužení celkového přežití z 22 na 40 % u pacientů, u kterých byla radioterapie kombinována s chemoterapií (HR 1,493; 95% CI 1,009–2,325;  $p < 0,05$ ) bez statisticky významného zhoršení časně a pozdní toxicity [27]. Naopak autoři jiného retrospektivního hodnocení 60 pacientů (75 % pooperační radioterapie,

25 % definitivní radioterapie) přínos konkomitantní chemoterapie s cisplatinou neprokázali, kombinovaná léčba naopak přispěla k signifikantnímu nárůstu závažné časně a pozdní toxicity [28].

### Výsledky léčby

Práce hodnotící výsledky léčby souborů > 50 pacientů referují regionální kontrolu v rozmezí 51–93 %, lokální kontrolu 75–96 %, distanční kontrolu 64–91 % a 5leté celkové přežití 22–79 % [3–5,7,15,17,18,22,23,25,27,29,30–36] (tab. 1).

Radioterapie je dnes preferována ve formě vysoce konformních technik – ra-

**Tab. 2. Retrospektivní klinická hodnocení referující výsledky kontroly a přežití v souborech pacientů léčených technikou ozařování s modulovanou intenzitou svazku (IMRT).**

Studie	n	Léčba	RC	LC	LRC	DMC	OS
Frank et al., 2007 [37]***	52	IMRT, S+RT 50 %	94 %	98 %	84 %	90 %	89 %
Klem et al., 2008 [38]*	21	IMRT	89 %	NR	NR	89 %	84 %
Madani et al., 2008 [39]*	23	IMRT, S+RT 83 %	87 %	100 %	NR	76 %	75 %
Lu et al., 2009 [40]*	18	IMRT, S+RT 44 %	89 %	94 %	NR	88 %	74 %
Sher et al., 2011 [41]*	24	IMRT	NR	NR	92 %	NR	100 %
Shoushtari et al., 2011 [42]***	27	S+IMRT	89 %	NR	NR	NR	NR
Chen et al., 2011 [43]*	60	IMRT 58 %, S+RT 75 %, RT 25 %	NR	NR	89 % CHRT 92 % RT	NR	89 % CHRT 90 % RT
Villeneuve et al., 2012 [44]**	25	IMRT	NR	100 %	100 %	NR	100 %

CHRT – chemoradioterapie, DMC – distanční kontrola, LC – lokální kontrola, LRC – lokoregionální kontrola, OS – celkové přežití, RC – regionální kontrola, RT – radioterapie, S – chirurgická disekce

\* dvouletá data, \*\* tříletá data, \*\*\* pětiletá data

dioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy – IMRT) a objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT). Oproti konvenčním technikám radioterapie umožňují tyto techniky snížení rizika xerostomie s odpovídajícím zlepšením kvality života u pacientů ozařovaných pro nádory hlavy a krku. Retrospektivní hodnocení pacientů s karcinomem neznámého primárního zdroje poukazují na vysokou regionální kontrolu při užití IMRT referovanou v rozmezí 89–94 % [37–44] (tab. 2).

### Léčba v Ústavu radiační onkologie (ÚRO)

Pacienti s metastázami karcinomu neznámého primárního zdroje do krčních uzlin představují přibližně 3 % pacientů léčených v ÚRO pro nádory hlavy a krku. Pacienti jsou léčeni iniciální krční disekcí s následnou pooperační radioterapií nebo definitivní radioterapií. Při definitivní radioterapii v první fázi klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) zahrnoval faryngeální osu a postižené krční uzliny s expanzí 10 mm (úprava podle anatomických bariér – kosti, svaly apod.) a krční oblasti IB–V oboustranně a retrofaryngeální uzliny; při postižení krčních uzlin oblasti III a IV byla do CTV zahrnuta i oblast VI. Ve druhé fázi byla

ozařována faryngeální osa a krční oblasti, ve kterých bylo postižení lymfatických uzlin lokalizováno, celková dávka byla v první fázi 56 Gy / 28 frakcí, v druhé fázi 14 Gy / 7 frakcí. U pooperační radioterapie CTV v první fázi zahrnoval faryngeální osu a uzlinové oblasti ve stejném rozsahu jako při definitivní radioterapii. Ve druhé fázi byla ozařována faryngeální osa a regiony krčních uzlin, ve kterých byly lokalizovány patologické uzliny, celková dávka byla v první fázi 50 Gy / 25 frakcí, ve druhé pak 20 Gy / 10 frakcí (obr. 2).

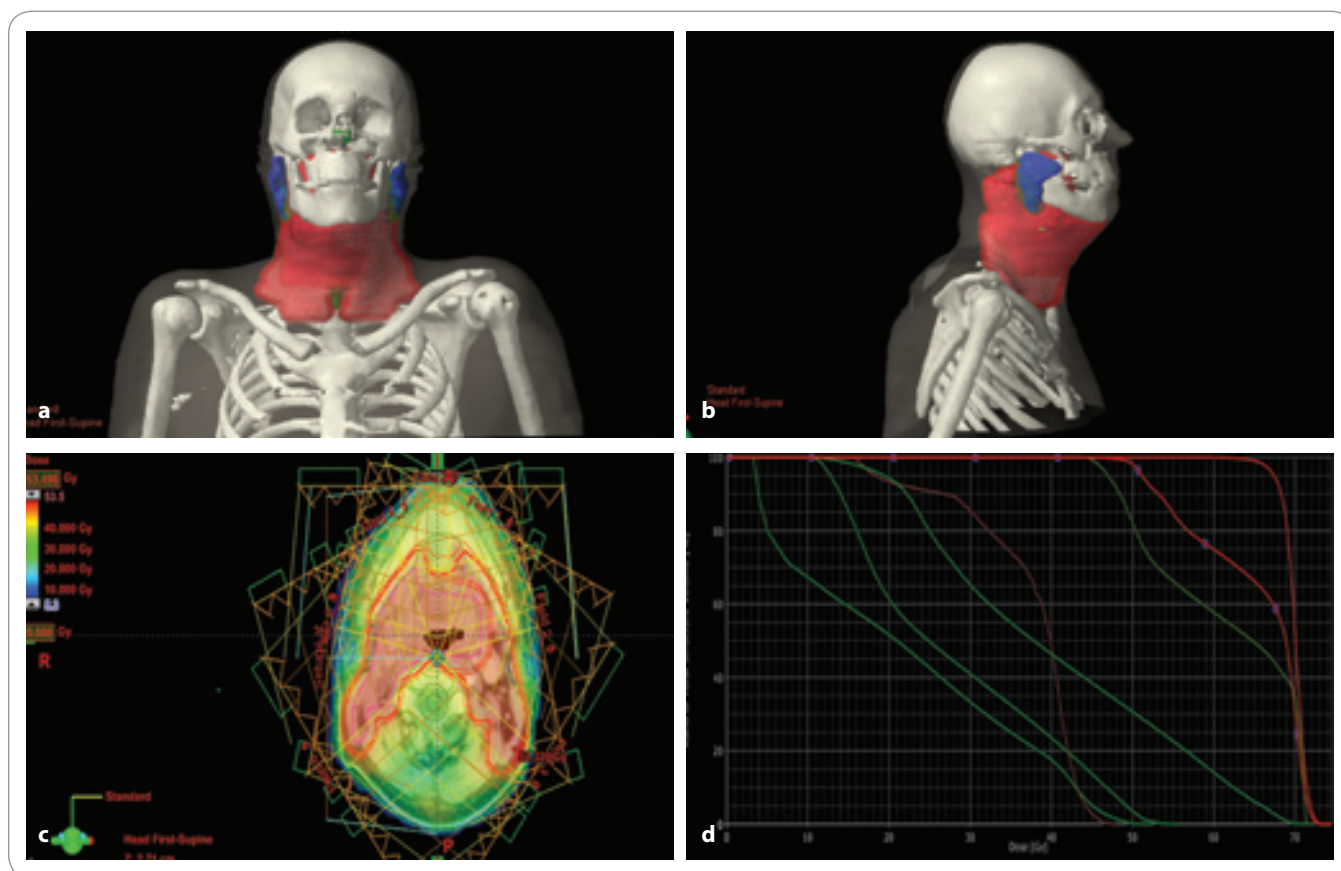
Konkomitantní chemoterapie byla doporučována u pacientů v dobrém výkonnostním a nutričním stavu v případě zvýšeného rizika (neprovedení krční disekce, neadekvátní/neradikální krční disekce, masivní uzlinové postižení, extrakapsulární šíření přes pouzdro krčních uzlin).

Retrospektivní hodnocení souboru 90 sousledných pacientů s metastázami karcinomu do krčních uzlin bez detekce přítomnosti nádoru jiné lokalizace léčených v ÚRO v období 1/2003 až 1/2018 prokázalo vysokou účinnost léčby s dlouhodobou lokoregionální a distanční kontrolou u 3/4 léčených pacientů. Při mediánu follow-up žijících pacientů byla 5letá a 10letá lokoregionální kontrola 84 %, 5letá a 10letá distanční kontrola pak byla 90 % a 89 %. Subsek-

ventní primární nádor v oblasti hlavy a krku byl v průběhu poléčebného sledování detekován pouze u dvou pacientů (v obou případech se jednalo o spinocelulární karcinom dutiny ústní), u žádného pacienta nedošlo k iniciálnímu selhání v oblasti faryngeální osy nebo kontralaterálních krčních uzlin. Pětileté a 10leté celkové přežití bylo 55 % a 42 %. Multivariační analýza neprokázala statisticky významný benefit iniciální krční disekce na hodnocené výsledky léčby [46].

Starší užívané techniky radioterapie většinou zahrnovaly ozáření všech potenciálně rizikových slizničních oblastí, tedy nazofaryngu, orofaryngu, laryngu a hypofaryngu. Taková „velkoobjemová“ radioterapie přinášela vysoké riziko pozdní toxicity vč. závažné xerostomie, dysfagie, laryngeální dysfunkce a stenózy jícnu. Recentní aktualizace doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) k diagnostice a léčbě krčních metastáz spinocelulárního karcinomu neznámého primárního zdroje [45] směřuje k individualizaci ozařovaných objemů podle rozsahu onemocnění a klinickopatologických parametrů získaných před zahájením léčby (vč. detekce lidského papilomaviru (HPV) a viru Epstein-Baarové). U HPV-asociovaných karcinomů rozsahu N1 je doporučeno ozáření pouze ipsilaterálních slizničních partií orofaryngu, obdobně





**Obr. 2. Technika ozařování faryngeální osy a oboustranných krčních uzlin u pacientů s metastazujícím karcinomem neznámého primárního zdroje do krčních uzlin.**

u HPV-negativních karcinomů N1–N2b. Při oboustranném uzlinovém postižení je doporučeno ozáření orofaryngu oboustranně. U karcinomů N1 bez extrakapsulární propagace lze bezpečně provést jednostranné ozáření krku, pacienti s mnohočetnými regionálními metastázami a/nebo extrakapsulární propagací mimo pouzdro uzliny vyžadují ozáření krku oboustranně. V případě podezření na okultní karcinom nazofaryngu je strategie léčby obdobná jako u karcinomu nazofaryngu s prokázaným primárním zdrojem v této oblasti vč. indikace systémové chemoterapie.

Oproti současným doporučením ASCO [45] byli pacienti v souboru ÚRO léčeni extenzivněji, pokud jde o dávky a ozařované objemy. Vysoká dlouhodobá lokoregionální kontrola extenzivní radio(chemo)terapií byla dosažena za cenu významné pozdní toxicity u třetiny léčených pacientů. Vzhledem k vysokému riziku závažné pozdní toxicity je proto individualizace ozařovaných ob-

jemů podle rozsahu onemocnění a jiných klinických parametrů získaných před zahájením léčby racionálním přístupem vedoucím ke zlepšení terapeutického poměru.

### Závěr

Výsledky retrospektivních hodnocení a metaanalýz ukazují na vysokou účinnost kurativní (chemo)radioterapie na oblast faryngeální osy a oboustranných krčních uzlin s dlouhodobou lokoregionální a distanční kontrolou většiny léčených pacientů. Přínos iniciální krční disekce není jednoznačně prokázán a některé práce ukazují obdobné výsledky léčby dosažené definitivní radioterapií bez iniciálního chirurgického zákroku. Vzhledem k vysoké míře časné a pozdní toxicity, kterou extenzivní radioterapie přináší, je proto preferována radioterapie ve formě vysoce konformních technik (IMRT, VMAT) s individualizací ozařovaných objemů na základě získaných vstupních klinických parametrů.

### Literatura

- Comess MS, Beahrs OH, Dockerty MB. Cervical metastasis from occult carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104(5): 607–617.
- Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2007; 9(2): 139–146. doi: 10.1007/s11912-007-0012-5.
- Lu X, Hu C, Ji Q et al. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori* 2009; 95(2): 185–190. doi: 10.1177/030089160909500209.
- Wallace A, Richards GM, Harari PM et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011; 32(4): 286–290. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.05.004.
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55(2): 121–129. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00172-9.
- Sinnathambay K, Peters LJ, Laidlaw C et al. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol* 1997; 9(5): 322–329. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80066-4.
- Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 55–63. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01554-6.
- van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature re-

- view. *Ann Oncol* 2003; 14(2): 191–196. doi: 10.1093/annonc/mdg068.
9. Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann Surg* 1956; 144(3): 366–383. doi: 10.1097/0000658-195609000-00007.
  10. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo* 1998; 12(6): 571–578.
  11. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998; 108(10): 1578–1583. doi: 10.1097/00005537-199810000-00029.
  12. Miller FR, Hussey D, Beeram M et al. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(7): 626–629. doi: 10.1001/archotol.131.7.626.
  13. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ (eds). *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott 1994: 311–321.
  14. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20(8): 739–744. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<739::aid-hed13>3.0.co;2-0.
  15. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998; 20(8): 674–681. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<674::aid-hed3>3.0.co;2-h.
  16. Tong CC, Luk MY, Chow SM et al. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24(4): 361–369. doi: 10.1002/hed.10054.
  17. Aslani M, Sultanem K, Voung T et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007; 29(6): 585–590. doi: 10.1002/hed.20581.
  18. Cuaron J, Rao S, Wolden S et al. Patterns of failure in patients with head and neck carcinoma of unknown primary treated with radiation therapy. *Head Neck* 2016; 38 (Suppl 1): E426–E431. doi: 10.1002/hed.24013.
  19. Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck* 2014; 36(11): 1589–1595. doi: 10.1002/hed.23479.
  20. Dragan AD, Nixon IJ, Guerrero-Urbano MT et al. Selective neck dissection as a therapeutic option in management of squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(5): 1249–1256. doi: 10.1007/s00405-013-2643-5.
  21. Coster JR, Foote RL, Olsen KD et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(4): 743–749. doi: 10.1016/0360-3016(92)90647-z.
  22. Strojjan P, Anicic A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol* 1998; 49(1): 33–40. doi: 10.1016/s0167-8140(98)00082-6.
  23. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 797–802. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00025-4.
  24. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 727–733. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01462-6.
  25. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4): 1051–1058. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.039.
  26. Liu X, Li D, Li N et al. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78736–78746. doi: 10.18632/oncotarget.12852.
  27. Shukla P, Gupta D, Bisht SS et al. Metastatic squamous cell carcinoma neck with occult primary: a retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009; 30(4): 124–130. doi: 10.4103/0971-5851.65334.
  28. Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S et al. HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. *Oral Oncol* 2012; 48(11): 1178–1184. doi: 10.1016/j.oraloncol.2012.05.022.
  29. Bataini RP, Rodriguez J, Jaulerry C et al. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987; 97(9): 1080–1084. doi: 10.1288/00005537-198709000-00015.
  30. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT et al. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* 1990; 12(6): 463–469. doi: 10.1002/hed.2880120603.
  31. Maulard C, Housset M, Brunel P et al. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102(8): 884–890. doi: 10.1288/00005537-199208000-00007.
  32. Iganaj S, Kagan R, Anderson P et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002; 24(3): 236–246. doi: 10.1002/hed.10017.
  33. Rödel RM, Matthias C, Blomeyer BD et al. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(9): 662–669. doi: 10.1177/000348940911800911.
  34. Ligey A, Gentil J, Créhange G 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; 93(3): 483–487. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.027.
  35. Fakhrian K, Thamam R, Knapp S et al. Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(1): 56–61. doi: 10.1007/s00066-011-0017-8.
  36. Al Kadah B, Pappaspyrou G, Linxweiler M et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(6): 2557–2566. doi: 10.1007/s00405-017-4525-8.
  37. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4): 1005–1010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.006.
  38. Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1100–1107. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2351.
  39. Madani I, Vakaet L, Bonte K et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1158–1166. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.059.
  40. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009; 45(6): 474–479. doi: 10.1016/j.oraloncol.2008.06.006.
  41. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1405–1411. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.029.
  42. Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): e83–e91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.014.
  43. Chen AM, Farwell DG, Lau DH et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 346–352. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.
  44. Villeneuve H, Després P, Fortin B et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1866–1871. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.031.
  45. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(22): 2570–2596. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
  46. Pala M, Novakova P, Pechacova Z et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. *Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival*. *Strahlenther Onkol* 2023; 199(2): 149–159. doi: 10.1007/s00066-022-01983-6.