

Metástasis Ganglionar Cervical de Primario no Conocido

Autores: Dr. Alvaro Díaz,
Dr. Juan Postigo

ARTÍCULO ORIGINAL

RESUMEN

Objetivo.- Analizar las características clínico epidemiológicas, histologías más frecuentes, modalidades de tratamiento y la sobrevida de los pacientes con metástasis cervical de primario no conocido.

Material y métodos.- Estudio retrospectivo de los registros de 71 pacientes elegibles para este análisis entre los años de 1980 y 2000 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú.

Resultados.- La histología más frecuente fue el carcinoma epidermoide (49.3%), seguido por el adenocarcinoma (21.1%) y carcinoma indiferenciado (19.7%). El 50.7% presentaron conglomerados de >6cm, siendo los estadios ganglionares predominantes el N2 (47.9%) y N3 (50.7%). El nivel ganglionar más comprometido fue el IV, seguido del II y III. El compromiso bilateral fue 25.4%. La radioterapia fue el tratamiento más empleado, seguido de la cirugía más radioterapia y de la cirugía como modalidad única de tratamiento. La sobrevida global al año fue del 41%.

Conclusión.- Los pacientes con metástasis cervical de primario no conocido alcanzan en general una buena sobrevida. Es necesario insistir en campañas de prevención y promoción de salud, desarrollar protocolos de diagnóstico y manejo, a fin de realizar en este grupo de pacientes diagnósticos más tempranos con mejor sobrevida.

Palabras claves: *Metástasis cervical, primario no conocido, radioterapia, cirugía, estadio ganglionar, sobrevida*

ABSTRACT

Objective.- To analyze the clinical, epidemiological and pathological features, treatment modalities and overall survival of the patients with cervical metastases of unknown origin.

Material and methods.- Retrospective study of the medical records of 71 patients eligible for the present analysis between the 1980 and 2000 at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú.

Results.- The most frequent histology was the epidermoid carcinoma (49.3%), followed by the adenocarcinoma (21.1%), and the undifferentiated carcinoma (19.7%). 50.7% of the patients had a nodal size larger than 6cm. The predominant nodal stage were N2 (47.9%) and N3 (50.7%). The most frequently involved nodal area was level IV, followed by level II and III. 25.4% had bilateral involvement. Radiotherapy was the preferred treatment modality, followed by surgery with postoperative radiation, and surgery alone. The 1 year overall survival was 41%.

Conclusion.- Patients with cervical metastases of unknown origin have an acceptable survival. It is necessary to insist in prevention and health promotion programs, to develop diagnosis and management protocols, in order to diagnose this group of patients at earlier stages with better survival.

Key words: *Cervical metastases, unknown primary, radiotherapy, surgery, nodal stage, survival*

INTRODUCCIÓN

La metástasis cervical de primario no conocido constituye un diagnóstico de exclusión, luego de realizar una historia clínica exhaustiva, examen físico completo y haciendo uso de los métodos diagnósticos existentes en los pacientes con metástasis ganglionar cervical no pudiendo determinar el sitio de origen (1, 2).

Representa el 2 – 9% de todas las neoplasias de la región de cabeza y cuello. Siendo las histologías más comúnmente descritas el carcinoma epidermoide seguido por el adenocarcinoma y el carcinoma indiferenciado (3, 4, 5, 6).

Varias hipótesis han tratado de explicar este fenómeno, siendo la más aceptada aquella que sostiene que el primario adquiere el fenotipo metastático mucho antes de su transformación,

llegando a involucionar el primario o presentar un crecimiento sumamente lento, o debido a que las metástasis inhiben el crecimiento del tumor primario, sin embargo, actualmente no existe en la literatura un estudio que confirme este comportamiento biológico (7, 8).

El carcinoma de primario no conocido en general conlleva un pronóstico malo, con una sobrevivida de 3 a 4 meses; una excepción a esta regla es el subgrupo de pacientes con metástasis de primario no conocido en la región de cabeza y cuello con una sobrevivida que oscila entre 16 a 66% a los 5 años de acuerdo a las series (4, 5).

Este grupo de pacientes se caracterizan por la progresión locorregional de la enfermedad, por lo que el tratamiento está dirigido al control locorregional haciendo uso de cirugía, radioterapia o una combinación de ambos principalmente (1, 5, 9, 10). El uso de quimioterapia aun no ha demostrado una utilidad definida para este grupo de pacientes (3, 11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente estudio se revisaron las historias clínicas de 283 pacientes que fueron admitidos al Instituto Nacional de enfermedad Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani", Lima-Perú, por metástasis ganglionar cervical de primario en estudio entre los años de 1980 al 2000. Fueron excluidos del análisis 74 pacientes, 25 por presentar metástasis a distancia y 49 pacientes por no contar con confirmación cito-histológica, estudio incompleto o ser Nx por haber recibido tratamiento previo fuera de la institución. Durante el estudio diagnóstico se determinó el primario en 138 pacientes, por lo que el análisis se realizó en base a los registros clínicos de 71 pacientes en los que no se pudo determinar el primario con los estudios existentes y que contaban con confirmación cito-histológica.

Se analizaron los datos con el paquete estadístico de SPSS 11.0, utilizando pruebas de distribución de frecuencias y curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 71 pacientes con metástasis cervical de primario no conocido durante el presente estudio entre 1980 y el 2000 que representaron el 33.9% de los pacientes admitidos al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas por metástasis cervical. La edad media fue de 61 años (rango, 21 a 92 años), la relación hombre:mujer es de 1.4:1. El 58% fueron varones y el 42% mujeres. Se encontró antecedente de consumo de tabaco y alcohol en el 22.5% y 14.1%, respectivamente, el 11.4% negaron este antecedente y no fue consignado en los demás casos. El tiempo medio de duración de los síntomas fue de 5.8 meses.

Como parte del estudio diagnóstico se realizaron radiografía de tórax, ecografía abdominal, radiografía de esófago-estómago y duodeno, y TAC cervical principalmente (Tabla 1).

Tabla 1.
ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Rx de tórax | 64(90.1%) |
| Ecografía abdominal | 25(35.2%) |
| Rx de esófago-estómago y duodeno | 13(18.3%) |
| TAC cervical | 7(9.9%) |
| Rx de colon | 1(1.4%) |

Se realizó algún procedimiento endoscópico en 24 de los 71 pacientes (33.8%) como parte del trabajo diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2.
ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| Caso Nº | Faringolaringoscopia | Esofagoscopia | Broncoscopia |
|---------|----------------------|---------------|--------------|
| 2 | X | | |
| 4 | X | | |
| 7 | X | | |
| 8 | X | | |
| 11 | X | | |
| 17 | X | | |
| 20 | X | | |
| 22 | X | | |
| 23 | X | | |
| 25 | | X | X |
| 28 | X | | |
| 29 | X | | |
| 30 | X | | |
| 32 | | X | |
| 34 | | X | |
| 36 | X | | |
| 39 | | X | X |
| 43 | X | | |
| 45 | | | X |
| 50 | X | | |
| 51 | X | | |
| 59 | X | | |
| 60 | X | X | X |
| 65 | | | X |

Se estratificó el tamaño ganglionar de acuerdo a los lineamientos de la AJCC, 36 pacientes presentaban un conglomerado mayor a 6 cm, 21 pacientes de 3 a 6 cm, y de menos de 3 cm en 14 pacientes. El 1.4%, 47.9%, y 50.7% correspondieron a enfermedad N1, N2, y N3, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3.
ESTADIO GANGLIONAR
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| | |
|-----------------------|-----------|
| Tamaño | |
| <3cm | 14(19.7%) |
| 3-6cm | 21(29.6%) |
| >6cm | 36(50.7%) |
| ESTADIO N (AJCC 2002) | |
| N1 | 1(1.4%) |
| N2a | 13(18.3%) |
| N2b | 8(11.3%) |
| N2c | 13(18.3%) |
| N3 | 36(50.7%) |

Los niveles ganglionares más comúnmente afectados fueron el grupo II, III y IV con el 28.5, 23.2 y 30.5%, respectivamente. Se encontró compromiso ganglionar bilateral en el 25.4% de los casos (Figura 1 y tabla 4).

FIG. 1



Tabla 4.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL GANGLIONAR POR DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| Histología | I | II | III | IV | V | Total |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Epidermoide | 5 | 19 | 17 | 17 | 5 | 63 |
| Adenocarcinoma | 0 | 8 | 4 | 16 | 6 | 34 |
| Carcinoma indiferenciado | 5 | 13 | 9 | 7 | 2 | 36 |
| Carcinoma poco diferenciado | 0 | 1 | 3 | 5 | 1 | 10 |
| Melanoma maligno | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 5 |
| Neoplasia maligna pleomórfica | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| Total | 11 | 43 | 35 | 46 | 16 | 151 |

Se realizó biopsia de ganglio en el 90% de los casos, al 10% restante se les practicó biopsia aspiración con aguja fina. La histología más frecuente correspondió a carcinoma epidermoide (49.3%), seguida por adenocarcinoma (21.1%) y carcinoma indiferenciado (19.7%); otras histologías como carcinoma poco diferenciado y melanoma fueron infrecuentes. Un caso fue catalogado como neoplasia maligna pleomórfica (Tabla 5).

Tabla 5.

DISTRIBUCIÓN DEL ESTADIO GANGLIONAR POR DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| Histología | N1 | N2a | N2b | N2c | N3 | Total |
|-------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|------------------|
| Epidermoide | 0 | 9 | 3 | 3 | 20 | 35 (49.3%) |
| Adenocarcinoma | 0 | 3 | 1 | 5 | 6 | 15 (21.1%) |
| Carcinoma indiferenciado | 1 | 1 | 2 | 2 | 8 | 14 (19.7%) |
| Carcinoma poco diferenciado | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 5 (7.1%) |
| Melanoma maligno | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 (1.4%) |
| Neoplasia maligna pleomórfica | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (1.4%) |
| Total | 1 | 13 | 8 | 13 | 36 | 71 (100%) |

El 53.5% recibió radioterapia como tratamiento único. Fueron sometidos a cirugía más radioterapia postoperatoria el 9.9%, cirugía como único tratamiento en el 4.6%, quimioterapia más radioterapia en el 1.4%, este último correspondía a carcinoma poco diferenciado con un estadio N3. El 29.6%, es decir, 21 pacientes no recibieron ningún tratamiento pues se perdieron de vista o fallecieron antes del inicio del mismo (Tabla 6 y 7).

Tabla 6.

TRATAMIENTO INICIAL METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| | |
|------------------------------|-----------|
| Radioterapia | 38(53.5%) |
| Cirugía + Radioterapia | 7(9.9%) |
| Cirugía | 4(4.6%) |
| Radioterapia + Quimioterapia | 1(1.4%) |
| Ninguno | 21(29.6%) |

Tabla 7.

DISTRIBUCIÓN DEL ESTADIO GANGLIONAR POR EL TRATAMIENTO INICIAL METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

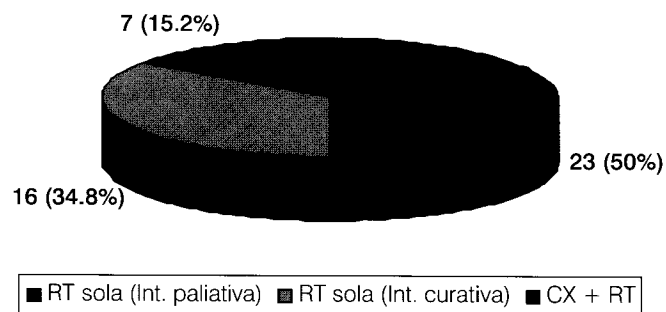
| Estadio AJCC | Ninguno | RT | CX+RT | CX | RT+QT | Total |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| N1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| N2a | 2 | 7 | 1 | 3 | 0 | 13 |
| N2b | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 | 8 |
| N2c | 6 | 5 | 2 | 0 | 0 | 13 |
| N3 | 8 | 23 | 4 | 0 | 1 | 36 |
| Total | 21 | 38 | 7 | 4 | 1 | 71 |

En total fueron 46 pacientes los que recibieron radioterapia, 38 como tratamiento único, 7 como radioterapia postoperatoria y 1 como tratamiento concurrente con quimioterapia. De los cuales 23 pacientes (50%) recibieron radioterapia con intención curativa con una dosis media de 5653cGy (rango, 4250 a 7200), y 23 pacientes (50%) lo hicieron con intención paliativa o recibieron tratamiento incompleto por perderse de vista o fallecer durante el mismo (Figura 2).

Recibieron radioterapia con intención curativa como tratamiento único 16 pacientes, 7(43.8%) tenían persistencia de enfermedad, 4(25%) fallecieron por progresión de enfermedad, y 5(31.2%) evidenciaron respuesta completa al término del tratamiento de los cuales 2 correspondieron a lesiones N3 y 3 a lesiones N2a.

Figura 2.

INDICACIÓN DE RADIOTERAPIA METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO OCULTO (n=46)



Se planificaron diversos campos de irradiación, en el 69.6% de los casos solo se dio tratamiento al cuello, en el 17.4% al cuello y la mucosa, recibiendo tratamiento bilateral el 34.8% de los pacientes (Tabla 8).

Tabla 8.
CAMPOS DE IRRADIACIÓN
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| | |
|--|-----------|
| Cuello | |
| Unilateral | 19(41.3%) |
| Bilateral | 13(28.3%) |
| Cuello y mucosa (Cervicofacial) | |
| Unilateral | 5(10.9%) |
| Bilateral | 3(6.5%) |
| Otros | 2(4.3%) |
| Otra Institución | 4(8.7%) |

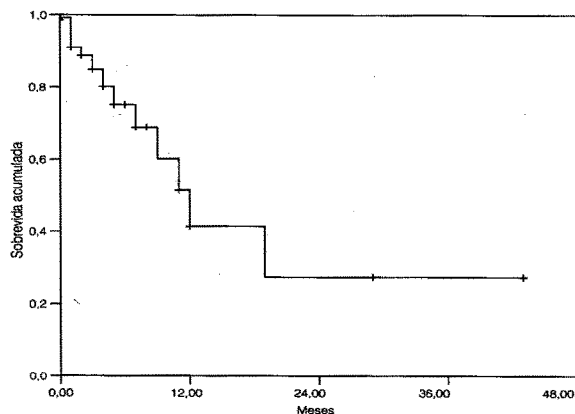
De los 11 pacientes que fueron sometidos a cirugía, a 2 se les realizó disección cervical bilateral, es decir, se practicaron 13 disecciones de cuello. Siete pacientes recibieron radioterapia postoperatoria, de los cuales 6 cursaron con recurrencia regional durante su seguimiento y uno de ellos permaneció sin evidencia de enfermedad en su último control, cuya histología correspondía a carcinoma epidermoide siendo catalogado como un estadio ganglionar N3. Cuatro pacientes tuvieron cirugía como tratamiento único, 2 de los cuales se perdieron de vista durante su seguimiento y 2 de ellos permanecieron sin evidencia de enfermedad en su último control. La histología de estos últimos correspondía a carcinoma epidermoide con lesiones N2a y N2b, respectivamente. La disección cervical clásica fue indicada en el 61.5% de los casos, en los demás casos se realizó disecciones radicales modificadas (Tabla 9).

Tabla 9.
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO

| | |
|----------------------------------|----------|
| Disección radical clásica | 8(61.5%) |
| Disección radical modificada I | 1(7.7%) |
| Disección radical modificada II | 2(15.4%) |
| Disección radical modificada III | 2(15.4%) |

La sobrevida global al año fue del 41% (IC 0.14-0.68), llegando al 56% (IC 0.24-0.88) para el subgrupo de carcinoma epidermoide (Figura 3). La sobrevivencia mediana para carcinoma epidermoide y carcinoma indiferenciado fue de 19 y 11 meses, respectivamente.

Figura 3.
SOBREVIDA GLOBAL
METÁSTASIS CERVICAL DE PRIMARIO NO CONOCIDO



DISCUSIÓN

La metástasis de primario no conocido representa el 0.5 – 10% de todas las neoplasias. El subgrupo de estos pacientes con metástasis cervical en los que no se logra determinar el primario luego de emplear todos los métodos diagnósticos disponibles representa el 2 – 9% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (1, 2, 3). Se identificaron 209 pacientes con metástasis cervical entre los años de 1980 y 2000 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, determinándose el primario en el 66.1% luego de realizar la historia clínica y el examen físico, cifras similares a las reportadas por la literatura (12, 13). La edad media al diagnóstico varía entre 55 a 65 años de acuerdo a las series con una preponderancia masculina (3, 6, 9, 13), en la presente serie la edad media fue de 61 años y la relación hombre:mujer de 1.4:1.

Conforme se han desarrollado los métodos diagnósticos se ha disminuido el número de pacientes con este diagnóstico, la panendoscopia con biopsias aleatorias permite detectar el primario en 17% en ausencia de sospecha clínica o radiológica, pudiendo llegar al 52 – 56% si alguno es sugestivo o hasta el 65% en los casos en que ambas apreciaciones son sugestivas. La tasa de detección con tomografía es de 15 – 20% (3, 11, 13). En la presente serie el 56.3% de los pacientes con metástasis cervical de primario no conocido correspondieron a la primera década del estudio, y solo el 43.7% a la segunda década, lo que coincide con el uso más generalizado de la tomografía axial computada y principalmente de la nasofaringofibroscopia en consultorio. Por otro lado, se realizó evaluación endoscópica bajo anestesia en 24 (33.8%) de los 71 pacientes que fueron evaluados por el Departamento de Cabeza y Cuello, que incluyó faringolaringoscopia, esofagoscopia y/o broncoscopia. El 70.8% de estos procedimientos correspondieron a la primera década del estudio.

A diferencia de otras series no se realizaron biopsias aleatorias de las zonas con mayor probabilidad de albergar el primario, que la literatura reporta son amígdala, base de lengua, nasofaringe y seno piriforme (13, 14). La amigdalectomía en ausencia de lesión sospechosa es recomendada por algunos autores, ya que se puede encontrar el primario en esta localización hasta en el 25% (15, 16, 17), en la presente serie en ninguno de los casos se realizó este procedimiento.

La tomografía de emisión de positrones (FDG-PET) permite detectar el primario entre el 5 – 43% de acuerdo a las series en los casos con examen clínico y estudios de imágenes negativos (3, 11), al momento no contamos en el país con este elemento diagnóstico, sin embargo, la revisión de la literatura demuestra que la mayoría de pacientes con FDG-PET positivo en los que se detectó el primario tenían hallazgos sugestivos en el examen físico, TAC y/o RMN, por lo que al momento su aplicación no es aceptada como estudio de rutina (11, 13). Se han descrito técnicas de biología molecular como la detección de virus del Epstein-Barr (EBV) y papiloma virus humano (HPV) en las metástasis que podrían dar indicios de la localización del primario (3, 11), todas aún en fase de investigación.

Se recomienda realizar biopsia aspiración del ganglio de inicio (3, 13), en la presente serie el método diagnóstico de elección fue la biopsia quirúrgica de ganglio en el 90%. La revisión de la literatura no ha demostrado que este procedimiento afecte el control de la enfermedad ni la sobrevida (5, 9, 18). El diagnóstico histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide,

seguido por el adenocarcinoma y el carcinoma indiferenciado, tal como se reporta en la literatura médica (3).

El nivel ganglionar más comprometido en el presente estudio fue el IV, seguido por el II y III, el 25.4% presentaron compromiso ganglionar bilateral lo que contrasta con lo reportado en la literatura médica, en la que los niveles ganglionares más frecuentemente comprometidos fueron el II y III y solo el 10% fueron bilaterales (10, 19). Ello se explica porque el 50.7% de los casos fueron admitidos con enfermedad ganglionar mayor a 6cm ocupando más de una región ganglionar en el cuello, en otras series el tamaño ganglionar medio fue de 5cm con una mayor prevalencia de pacientes con enfermedad N2 (4, 9, 10, 19).

La metástasis cervical de primario no conocido se caracteriza por la progresión locoregional y bajo riesgo de enfermedad a distancia, por lo que los pilares del tratamiento son la cirugía y radioterapia que están orientados a ofrecer control local y regional de la enfermedad. La elección del tratamiento es controversial, algunos autores recomiendan disección cervical más radioterapia (3, 11), otros sostienen que la biopsia excisional más radioterapia es un método igual de efectivo (5, 9, 10, 18). Se postula que para algunos casos de enfermedad N1 y N2a seleccionados sin compromiso extracapsular y sin historia de biopsia quirúrgica previa, la cirugía sola puede ser la modalidad de tratamiento (5, 19). Existe otro grupo que prefiere indicar la radioterapia de inicio como modalidad única de tratamiento y dejar la cirugía para el rescate (10). Así mismo, hay reportes en la literatura que sostienen que la cirugía o la radioterapia como modalidad única de tratamiento son igual de efectivas en casos de enfermedad N1 y N2 seleccionados (19, 20). En la presente serie la radioterapia sola fue la modalidad más empleada en el 76% de los casos, le siguió la combinación de cirugía más radioterapia postoperatoria con el 14%, cirugía sola con 8%, y radioterapia más quimioterapia con 2%, en base a los pacientes que recibieron alguna de las modalidades de tratamiento, lo que estaría en relación al mayor número de pacientes con estadios ganglionares más avanzados, es así, que el 50% de los pacientes que recibieron radioterapia lo hicieron a título paliativo. La cirugía como modalidad única de tratamiento fue indicada en 4 pacientes, todos tuvieron biopsia ganglionar excisional previa, 2 de ellos se perdieron de vista durante su seguimiento y dos permanecieron sin evidencia de enfermedad en su último control con enfermedad N2a y N2b a los 29 y 7 meses de seguimiento, respectivamente.

La extensión de la radioterapia es otro motivo de controversia, irradiación cervical sola, extendida a la mucosa, campos uni o bilaterales. La revisión de la literatura no ha demostrado que la mayor extensión de los campos de radioterapia tenga un impacto en la sobrevida, lo que si se observa es que disminuye la tasa de emergencia del primario o de recurrencia cervical contralateral (5, 10, 11, 21). En este estudio el 69.6% de los pacientes recibieron radioterapia solo al campo cervical, el 17.4% extendida a la mucosa. El 13% restante se les planificó otros campos o recibieron tratamiento fuera de la institución. Así mismo, el 34.8% recibieron campos de irradiación bilaterales. El tiempo de seguimiento de estos pacientes no permite realizar comparaciones.

La quimioterapia no tiene aún un rol definido en el manejo de los pacientes con metástasis cervical de primario no conocido (9, 11). Solo se indicó quimioterapia en 1 de los casos de la presente serie de forma concurrente con radioterapia, la his-

tología correspondía a carcinoma poco diferenciado, estadio ganglionar N3 de localización supraclavicular. Existen algunos reportes que recomiendan su uso en enfermedad supraclavicular o carcinoma poco diferenciado o como inducción en enfermedad N3 (1, 22), y como tratamiento concurrente con radioterapia para enfermedad N2 y N3 (23).

En general la sobrevida global a 5 años para este grupo de pacientes oscila entre el 16 - 66% de acuerdo a las series (4, 5). No es posible calcular este dato en este estudio, pues muchos pacientes no tuvieron este tiempo de seguimiento. El máximo tiempo de seguimiento fue de 43 meses con una media de 3.7 meses. Por la misma razón no hay datos de la tasa de emergencia del primario o recurrencia durante el seguimiento.

CONCLUSIÓN

La metástasis cervical de primario no conocido es un diagnóstico por exclusión luego de haber realizado todos los procedimientos diagnósticos existentes sin poder determinar el sitio de origen. En el subgrupo de pacientes de cabeza y cuello tiene un pronóstico más favorable en relación con la metástasis de primario no conocido en otra localización de la anatomía humana. Es necesario elaborar un protocolo de diagnóstico y manejo de este grupo de paciente, e insistir en las campañas de prevención y promoción de salud que permitirán el diagnóstico de estos pacientes en estadios más temprano con mejores posibilidades de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yalin Y, Pingzhang T, Smith G, Ilankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(6):484-7.
2. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21(2):121-5.
3. Jereczek-Fossa B, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):153-64.
4. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Bäck L, Mäkitie A, Pulkkinen J, Grenman R. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122(5):569-74.
5. Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, Dowlatsahi M, Cosmatos H, Morgan T. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002;24(3):236-46.
6. Tong CC, Luk MY, Chow SM, Ngan KC, Lau WH. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002;24(4):361-9.
7. Van de Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM, Hillen HFP. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol.* 2003; 14(2):191-6.
8. Califano J, Westra WH, Koch W, Meisinger G, Reed A, Yip L, Boyle JO, Lonardo F, Sidransky D. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(7):599-604.
9. Colletier PJ, Garden A, Morrison WH, Goepfert H, Geara F,

- Ang KK. 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):674-81.
10. 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*. 2000;55(2):121-9.
 11. 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):727-33.
 12. Jones AG, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer*. 1993;72(5):1756-61.
 13. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parson JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck*. 1998;20(8):739-44.
 14. Gavilán J, Herranz-Gonzales JJ, Lentsch EJ. Cancer of the neck. En: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN. *Cancer of the head and neck*. 4ta ed. Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 422-23.
 15. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, Dolivet G, Geoffrois L, Fichet V, Simon C, Bey P. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):291-6.
 16. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope*. 1998;108:1605-10.
 17. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(1):52-5.
 18. Robbins KT, Cole R, Marvel J, Fields R, Wolf P, Goepfert H. The violated neck: cervical node biopsy prior to definitive treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(5):605-10.
 19. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. 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.
 20. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an Unknown Head and Neck primary site. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(4):261-7.
 21. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck*. 1990;12(6):463-9.
 22. Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N. ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 1:75-6.
 23. Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS, Haraf DJ, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol*. 2003;14(8):1306-11.