

Trudności diagnostyczne w określeniu ogniska pierwotnego przerzutów nowotworu złośliwego do węzłów chłonnych szyi

Diagnostic difficulties in determining the primary focus of the lymph node metastatic cancer

ZUZANNA PUJANEK, PAWEŁ K. BURDUK

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

Wprowadzenie. Przypadki raków o nieznanym ognisku pierwotnym (Carcinoma of Unknown Primary syndrome – CUP-syndrome), choć rzadkie, stanowią istotny problem codziennej praktyki lekarza laryngologa. Wykrycie przerzutów raka do węzłów chłonnych szyi obciąża do poszukiwania ogniska pierwotnego, którego identyfikacja umożliwia wdrożenie adekwatnego, celowanego leczenia, dającego pacjentowi szansę przeżycia.

Cel pracy. Omówienie prawidłowego schematu diagnostycznego CUP-syndrome oraz porównanie skuteczności wykrywania ogniska pierwotnego z wykorzystaniem dostępnych we współczesnym świecie technik obrazowania.

Materiał i metody. W pracy zaprezentowano trzy przypadki pacjentek z CUP-syndrome z omówieniem ich historii choroby oraz procesu poszukiwania ogniska pierwotnego.

Wyniki. W dwóch przedstawionych przypadkach, mimo skrupulatnej diagnostyki i wykonania szeregu badań obrazowych, nie udało się określić ogniska pierwotnego raka. U trzeciej pacjentki przerzuty pochodziły z raka migdałka podniebiennego. Omówiono problemy i strategię leczenia CUP-syndrome. Porównano dostępne metody obrazowe oraz panendoskopię.

Wnioski. Identyfikacja ogniska pierwotnego w CUP-syndrome wciąż charakteryzuje się niską częstością. Obecnie nie dysponujemy techniką obrazową, która zwiększałaby skuteczność tego procesu.

Słowa kluczowe: CUP-syndrome, panendoskopia, leczenie

Introduction. Cases of Carcinomas of Unknown Primary syndrome (CUP-syndrome), though rare, are a major problem in daily practice of ENT doctor. The detection of metastases to cervical lymph nodes makes it necessary to find the primary tumor; whereby it is possible to implement adequate, targeted therapy and offer the patient a chance for survival.

Aim. Show the correct diagnostic procedure and compare the effectiveness of primary tumor detection using currently available modern imaging techniques.

Materials and methods. The paper presents three cases of patients with CUP-syndrome, along with their history and the process of searching for a primary focus.

Results. In the two cases presented by us, despite the meticulous execution of a number of diagnostic and imaging procedures, we have failed to determine the primary origin of cancer. In the third patient with metastases to the cervical lymph node, cancer came from the palatine tonsil. We discussed the problems and treatment strategy of CUP-syndrome and compared the available imaging methods and panendoscopy.

Conclusions. Detectability of the primary CUP-syndrome continues to be low. Currently no imaging technique is accessible to increase the effectiveness of this diagnosis.

Key words: CUP-syndrome, panendoscopy, treatment

WSTĘP

Termin „rak o nieznanym ognisku pierwotnym” (w literaturze obcojęzycznej określane jako CUP-syndrom – *carcinoma of unknown primary syndrome*) stosowany jest do opisu złośliwego procesu nowotworowego, w którym czynności diagnostyczne wykazują jedynie obecność przerzutów nowotworowych w obrębie szyi, przy braku identyfikacji guza pierwotnego. Węzłowa manifestacja nowotworu obejmuje dużą, heterogeniczną grupę zmian złośliwych, wśród których najczęściej spotykany jest rak gruczołowy (około 50%) [1,2].

Częstość CUP-syndromu szacuje się obecnie na około 3-7% wszystkich zmian złośliwych w obrębie głowy i szyi [3]. Statystycznie częściej występuje u płci męskiej, charakteryzując się współczynnikiem śmiertelności równym 7,1 na 100 000 zgonów oraz średnim przeżyciem 3-6 miesięcy od czasu pojawienia się zmiany na szyi [4,5].

Pomimo faktu, że współczesne nauki, zwłaszcza histologia, immunologia i immunohistochemia rozwijają się niezwykle prężnie, wciąż niewielka jest wiedza dotycząca patogenetyki CUP-syndromu. Wśród wielu tez, będących obecnie w trakcie badań, największą popularność i wiarygodność wykazują trzy następujące [5,6]: pierwsza wskazuje na przewagę powinowactwa komórek budujących węzły chłonne do czynników stymulujących rozrost nowotworowy, co skutkuje szybszym formowaniem się przerzutów węzłowych w stosunku do guza pierwotnego. Druga teza mówi o immunologicznej regresji zmiany pierwotnej, połączonej z progresją rozwoju zmian metastatycznych. Trzecia, najbardziej kontrowersyjna, za przyczynę obecności komórek rakowych w węzłach chłonnych szyi uznaje transformację nabłonka budującego węzły chłonne, przy rzeczywistym braku guza pierwotnego.

Rozwój diagnostyki i technik obrazowania (TK, MRI, PET) umożliwia coraz dokładniejsze badanie pacjentów oraz wdrażanie schematów diagnostycznych z wykorzystaniem najnowszych technologii. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego pozostają wciąż wyzwaniem i problemem, w znacznym stopniu wykraczającym poza praktykę lekarza laryngologa i wymagającym ścisłej współpracy wielu specjalistów [7-9].

W pracy przedstawiono postępowanie oraz trudności diagnostyczne w rozpoznaniu ogniska pierwotnego nowotworu u trzech pacjentek hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w 2011 roku. Wszystkie chore zostały poddane szczegółowej diagnostyce, zarówno z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania, jak i panendoskopii.

OPIS PRZYPADKÓW

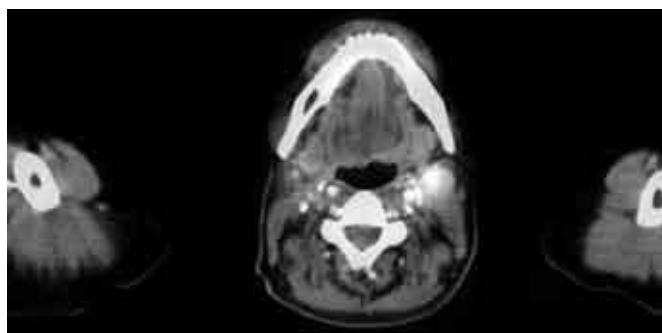
Przypadek 1

Pacjentka JZ, lat 55 (numer historii choroby 003896/11) została przyjęta do Kliniki 12.01.2011 r. z rozpoznaniem: przerzuty do węzłów chłonnych szyi po stronie prawej z nieznanego ogniska pierwotnego. W wywiadzie obecność guza na szyi po stronie lewej od grudnia 2009r. – zmiana pojawiła się nagle, nie dawała dolegliwości bólowych, okresowo zwiększała i zmniejszała swoje rozmiary. W Poradni Lekarza Rodzinnego włączono antybiotykoterapię, która nie przynosiła oczekiwanych rezultatów, w związku z czym skierowano pacjentkę do Poradni Laryngologicznej. Ze względu na brak dolegliwości, chora zgłosiła się do laryngologa w październiku 2010 r. – kiedy pojawił się guz po przeciwnej stronie szyi.

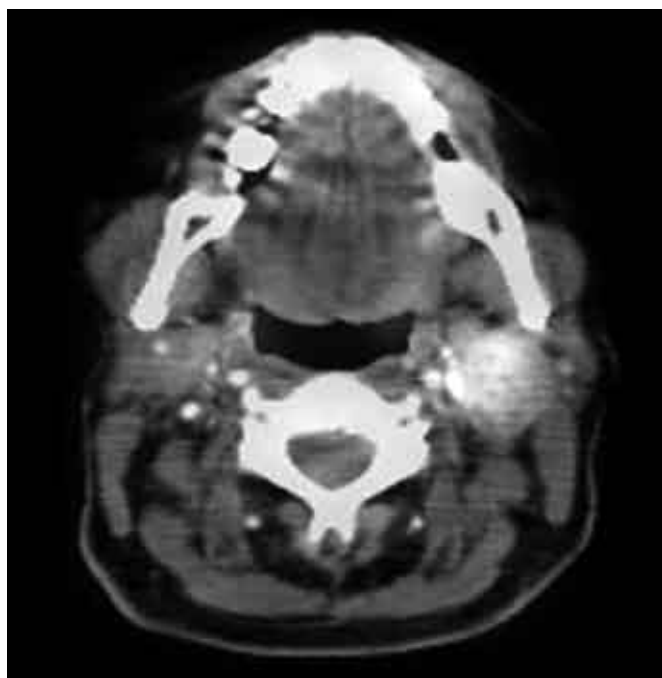
Pacjentka została skierowana do Centrum Onkologii w Bydgoszczy, gdzie wykonano konsultację laryngologiczną, USG szyi oraz pobrano wycinek do badania histopatologicznego z guza szyi po stronie prawej. Wynik badania nr 105797-105802: metastases carcinomatosae (carcinoma planoepitheliale) lymphonodurum. Dodatkowo wykonano szczegółowe badania diagnostyczne, obejmujące USG dołów pachowych oraz pachwinowych, nie stwierdzając powiększonych węzłów chłonnych. W badaniu TK klatki piersiowej, nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu oraz we wnękach płuc, nie znaleziono również cech procesu rozrostowego. Podczas dalszej diagnostyki wykonano badanie TK gardła, w którym nie stwierdzono patologicznych zmian, poza obustronnie powiększonymi węzłami chłonnymi na szyi (z obszarami martwicy), modelującymi żyły szyjne wewnętrzne. Ze względu na konieczność wykluczenia ogniska pierwotnego w obrębie jamy brzusznej wykonano USG jamy brzusznej oraz gastroscopię. W badaniach tych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. Z uwagi na przebyty zabieg usunięcia oponiaka okolicy czołowej lewej w 1996 r. wykonano badanie MR głowy. Stwierdzono jedynie drobne ogniska wznowy oponiaka, bez innych cech procesu rozrostowego. W badaniach laboratoryjnych w kierunku toksoplazmozy i cytomegalii w dwóch klasach przeciwciał IgM i IgG – nie obserwowano podwyższenia ich miana.

Przy braku wykrycia ogniska pierwotnego we wszystkich powyższych badaniach, chorą zakwalifikowano do diagnostyki Fusion PET (PET/CT). W badaniu twarzoczaszki i szyi stwierdzono – do tyłu od lewego kąta żuchwy guz o wymiarach około 22x28x30mm i SUV 6.8 asymetria w części ustnej gardła w obrazach PET i CT (śr. do 17 mm i SUV

po stronie prawej – migdałek oraz SUV 5.0 i śr. do 11 mm po stronie lewej). Poza tym obraz PET w normie. Klatka piersiowa: nierówny wychwyty 18-FDG w obrębie tkanki gruczołowej obu piersi – SUV do 2.2 w prawej (w okolicy zwapnienia) oraz do 2.8 w lewej piersi. Poza tym obraz w normie. Jama brzuszna i miednica: zniekształcony górny biegun nerki lewej, poza tym obraz PET i CT bez odchyżeń od normy mogących sugerować proces o charakterze nowotworowym. Nie uwidoczniło zmiany mogącej odpowiadać ognisku pierwotnemu. Zmiana przy kącie żuchwy typowa w obrazie PET dla procesu nowotworowego. Zmiany w gardle do oceny miejscowej (ryc. 1 i 2).



Ryc. 1. Obraz PET przedstawiający patologiczną zmianę w obrębie gardła środkowego po stronie prawej (migdałek podniebienny prawy)



Ryc. 2. Obraz PET przedstawiający patologiczną zmianę w obrębie gardła środkowego po stronie prawej (migdałek podniebienny prawy)

W trakcie hospitalizacji w Klinice zebrano od pacjentki dokładny wywiad, uwzględniając historię chorób najbliższych krewnych oraz wykonano badanie przedmiotowe, stwierdzając nieznacznie powiększony migdałek podniebienny lewy, mający nierówną powierzchnię oraz pakiet węzłów chłonnych poniżej kąta żuchwy po stronie lewej, o wielkości około 2,5x3cm, niebolesny, ruchomy wobec podłoża. Nie stwierdzono zmian skórnych nad guzem. Chorążę zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego usunięcia powiększonych węzłów chłonnych na szyi po stronie lewej, panendoskopii oraz obustronnego usunięcia migdałków podniebiennych. Do badania histopatologicznego przesłano również materiał pobrany z obu zachyłków gruszkowatych, obustronnie z nasady języka, z okolicy zapierściennej, z nosogardła oraz oba migdałki podniebienne i węzły chłonne z pola II, III i V. W badaniu histopatologicznym nr 385/H stwierdzono: węzły chłonne szyi strona lewa pole II i III – metastases carcinomatosae, migdałek podniebienny strona prawa – carcinoma *planoepitheliale male differentiatum*. W oparciu o otrzymane badanie histopatologiczne uznano, iż ogniskiem pierwotnym u pacjentki był migdałek podniebienny prawy. Przeprowadzono następnie prawostronną selektywną operację węzłową szyi. Po wygojeniu rany pooperacyjnej pacjentkę skierowano na leczenie uzupełniające do Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

Przypadek 2

Pacjentka BW, lat 60 (numer historii choroby 009837/11) skierowana do Kliniki z rozpoznaniem przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych szyi po stronie prawej. W wywiadzie pacjentka podawała, iż po raz pierwszy zgłosiła się do Poradni Laryngologicznej z powodu niedosłuchu ucha prawego w grudniu 2009 r. Wówczas stwierdzono infekcję, włączono antybiotykoterapię – bez poprawy słuchu. Rozpoznano niedosłuch odbiorczy i zaprzestano dalszej diagnostyki.

W styczniu 2010 r. pacjentka ponownie zgłosiła się do Poradni Laryngologicznej z powodu chrypki. W badaniu laryngologicznym krtani rozpoznano porażenie prawego fałdu głosowego. Pacjentkę poddano diagnostyce endokrynologicznej – stwierdzono guzek prawego płata tarczycy (w BAC bez cech zmian o charakterze nowotworowym) oraz pulmonologicznej, celem wykluczenia rozrostu nowotworowego śródpiersia – obserwacja negatywna. W wykonanym badaniu MR krtani, wykazano pogrubienie prawego i lewego fałdu przedsionkowego. Pacjentkę zakwalifikowano do mikrolaryngoskopii z pobraniem materiału do badania histopatologicznego.

nego. Wynik badania hist.-patol.: *laryngitis chronica hypertrophica cum keratosis laryngis* (maj 2010 r.).

W sierpniu 2010 r. w trakcie kontrolnego badania laryngologicznego stwierdzono obecność zmiany guzowatej na szyi po stronie prawej. Wykonano badanie USG szyi (wrzesień 2011 r.), które wykazało obecność powiększonego węzła chłonnego. Chorą skierowano na biopsję aspiracyjną cienkoigłową (październik 2011 r.) – w badaniu nie uzyskano komórek nowotworowych w pobranym materiale. Powiększony węzeł chłonny uznano za odczynowy, włączono leczenie zachowawcze. Ze względu na brak regresji prawostronnego guza szyi w styczniu 2011 r. pacjentkę zakwalifikowano do powtórnej mikrolaryngoskopii oraz usunięcia powiększonego węzła chłonnego szyi po stronie prawej. W materiale uzyskanym z krtani nie stwierdzono komórek nowotworowych, jednakże wynik badania z węzłów chłonnych jednoznacznie wskazywał na przerzuty raka płaskonabłonkowego. Podczas hospitalizacji w badaniu przedmiotowym stwierdzono guz szyi po stronie prawej, wielkości 3x4cm oraz asymetrię fałdów przedsionkowych – prawy nieco uwypuklony, pogrubiały oraz utrzymujące się porażenie prawego fałdu głosowego. Pacjentkę zakwalifikowano do panendoskopii, w trakcie której pobrano materiał do badania histopatologicznego z fałdu głosowego prawego, fałdu przedsionkowego prawego, zachyłka gruszkowatego prawego, okolicy zapierściennej, nasady języka, nosogardła oraz obu migdałków podniebiennych – w żadnej z badanych struktur nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. W związku z nieprawidłowościami w badaniu krtani chorą zakwalifikowano do powtórnej mikrolaryngoskopii. W czasie zabiegu pobrano materiał z prawego fałdu głosowego oraz kieszonki krtaniowej prawej. Wynik badania hist.-patol. nr 2298/H: fragmenty błony śluzowej i podśluzowej pokrytej nabłonkiem paraepidermalnym z cechami dysplazji średniego i dużego stopnia. Wykonane badania diagnostyczne nie pozwoliły na ustalenie pierwotnego ogniska raka. Obecnie pacjentka pozostaje pod stałą, regularną kontrolą Poradni Laryngologicznej. W badaniach kontrolnych, do tej pory, nie stwierdzono progresji zmian w badaniu krtani i węzłów chłonnych szyi.

Przypadek 3

Pacjentka KZ, lat 62 (numer historii choroby 027800/11) przyjęta do Kliniki 26.10.11r. z rozpoznaniem: przerzuty do węzłów chłonnych szyi po stronie lewej z nieznanego ogniska pierwotnego. Chora z wywiadem obciążonym chorobą onkologiczną – w 2006 r. stwierdzono raka gruczołu

sutkowego prawego, zastosowano leczenie operacyjne – mastoidektomia sposobem Pateya. Zarówno klinicznie, jak i histopatologicznie nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego prawego. W lipcu 2011 r. pacjentka diagnozowana w Specjalistycznym Szpitalu Miejskim w Toruniu z powodu powiększającego się guza w okolicy lewego kąta żuchwy. Wykonano badania USG szyi oraz BAC – wynik nr 210: *carcinoma microcellulare anaplasticum*. W sierpniu 2011 r. przeprowadzono diagnostykę obrazową (TK klatki piersiowej) celem poszukiwania ogniska pierwotnego w polach płucnych. Nie stwierdzono zmian patologicznych. Wykonano mikrolaryngoskopię z pobraniem materiału do badania histopatologicznego oraz ezofagoskopię celem wykluczenia obecności zmiany pierwotnej w przełyku. Wynik badania hist.-patol. nr 548602 – *laryngitis chronica hypertrophica*. Pacjentkę zakwalifikowano do operacji usunięcia guza szyi po stronie lewej. Wynik badania hist.-patol. nr 5598: *carcinoma anaplasticum metastaticum*. Chorej wykonano TK krtani – w badaniu nie uwidoczniło zmian mogących sugerować proces nowotworowy. W trakcie kolejnej hospitalizacji pacjentkę zakwalifikowano do radykalnej operacji węzłów chłonnych szyi po stronie lewej, pobrania wycinków z lewego fałdu przedsionkowego, nasady języka oraz obustronnego usunięcia migdałków podniebiennych. W otrzymanym badaniu histopatologicznym w żadnej z lokalizacji nie znaleziono obecności komórek nowotworowych. Chora pozostaje pod stałą okresową kontrolą Poradni Laryngologicznej. W badaniach kontrolnych, do tej pory, nie stwierdzono zmian w badaniu krtani i węzłów chłonnych szyi.

OMÓWIENIE

Zjawisko przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego, stanowi obecnie jeden z największych problemów diagnostycznych w codziennej praktyce lekarza laryngologa. U każdego pacjenta z guzem szyi należy koniecznie kierować się zasadą Martina i Rumieua, która podaje, iż „niesymetryczne powiększenie jednego lub kilku węzłów chłonnych na szyi występujące u dorosłego jest niemal zawsze objawem nowotworu złośliwego i zwykle związane jest z przerzutem z ogniska pierwotnego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi” [10]. Niestety mimo rozwoju i ciągłego zwiększania dokładności metod badań obrazowych wciąż nie udaje się uzyskać wysokiej wykrywalności pierwotnej lokalizacji choroby nowotworowej. Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny cechują się niską, się-

gającą zaledwie 10%, wykrywalnością pierwotnego ogniska raka w obrębie głowy i szyi [11-13]. Nie spotkał się badań porównujących wzajemną skuteczność tych metod. W przedstawionych przez nas przypadkach, zarówno TK jak i MR nie wykrywały obecności podejrzanych onkologicznie ognisk. Szansę dokładniejszej diagnostyki wydaje się dawać badanie FUSION PET (PET/CT) [4,6,14]. W literaturze z ostatnich lat istnieje wiele publikacji szacujących skuteczność oraz zasadność zastosowania tego badania u chorych z CUP-syndrom, a także stawiających je jako alternatywę do tradycyjnie wykonywanej panendoskopii [1]. Badania na grupach kilkuset chorych w różnych krajach pokazują jednak, iż PET daje jedynie 10-35% skuteczności wykrycia ogniska pierwotnego i wskazują na konieczność poszukiwania innych technik obrazowych, bądź łączenia diagnostyki poprzez PET z innymi badaniami, co może zwiększyć trafność diagnozy. Jak pokazuje jeden z przypadków opisany w naszym artykule, badanie PET dało nieswoisty odczyn w obu migdałkach podniebiennych, a jego przydatność miało ocenić dopiero porównanie z badaniem klinicznym pacjentki. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że nawet nieswoisty odczyn w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej daje lekarzowi prowadzącemu wskazówkę w kierunku struktury najbardziej podejrzanej onkologicznie [15,16].

W wielu publikacjach z ostatnich lat pada pytanie o miejsce panendoskopii w diagnostyce CUP-syndrom. Nie ma jednakże jednoznacznej odpowiedzi potwierdzającej lub wykluczającej jej przydatność [1,2,8,17]. Na podstawie obserwacji prowadzonych w naszej Klinice, obejmujących zarówno przedstawione w tym tekście przypadki z 2011 r., jak i przypadki z lat wcześniejszych, wydaje się, iż pobieranie materiału do badania histopatologicznego z ząbków gruszkowatych, nasady języka, okolicy zapierściennej oraz nosogardła wciąż ma zasadnicze znaczenie diagnostyczne w identyfikowaniu pierwotnego ogniska nowotworu złośliwego [16,18].

Analizując współczesne piśmiennictwo, pewną szansą na zwiększenie skuteczności wykrycia

pierwotnej zmiany nowotworowej wydają się być badania markerów nowotworowych w połączeniu z technikami obrazowymi. Niestety, obecnie znane i badane markery dotyczą nowotworów wątroby (AFP), prostaty (PSA), czy żołądka (CEA), nie określono jeszcze specyficznych markerów odnoszących się do nowotworów głowy i szyi [5].

W trakcie procesu diagnostycznego u chorego z przerzutami nowotworowymi do węzłów chłonnych szyi, niezwykle ważną rolę odgrywa przestrzeganie schematu diagnostycznego stworzonego i wciąż modyfikowanego przez ESMO (*European Society for Medical Oncology*). Najnowsze wytyczne pochodzą z 2010 roku i wskazują na konieczność przeprowadzenia dokładnego wywiadu (uwzględniającego wszystkie schorzenia przewlekłe pacjenta, ewentualne choroby nowotworowe w przeszłości oraz wywiad onkologiczny najbliższych krewnych) oraz badania fizykalnego, wykonania podstawowych badań laboratoryjnych krwi i moczu oraz testu na obecność krwi w stolcu u każdego pacjenta niezależnie od wieku i płci. Wszyscy chorzy powinni mieć również badania obrazowe w postaci tomografii komputerowej klatki piersiowej z oceną śródpiersia, jamy brzusznej i miednicy, dodatkowo przy przerzutach do węzłów chłonnych szyi powinna być wykonana tomografia lub badanie PET głowy i szyi oraz panendoskopia. Ponadto pacjentkom powinno zostać zleczone badanie mammograficzne [13,14,19,20].

W podsumowaniu, na podstawie przeanalizowanej literatury i obserwacji własnych, możemy stwierdzić, iż prognozy dla chorych z CUP-syndrom są wciąż niezadowolające (50-75% pierwotnych ognisk nowotworu złośliwego wykrywanych jest w badaniach pośmiertnych), co wynika przede wszystkim z braku swoistej metody obrazowej, która umożliwiłaby precyzyjne zlokalizowanie zmiany pierwotnej i wynikające z tego adekwatne leczenie operacyjne [5,21]. W chwili obecnej pozostaje nam podejmowanie działań, które wciąż rozwijałyby zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne strategie postępowania z chorym, u którego rozpoznano CUP-syndrom.

Piśmiennictwo

1. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva Ch, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 85-8.
2. 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.
3. Miller FR, Hussey D, Beeram M. Position Emission Tomography in the Management of Unknown Primary Head and Neck Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 626-9.
4. Nabili V, Zaia B, Blackwell KE, Head CS, Grabski K, Sercarz JA. Position emission tomography: poor sensitivity for occult tonsillar cancer. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 2007; 28: 153-7.
5. Neben K, Hübner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the Absence of Primary Tumor. *Advances in the Diagnosis and Treatment of CUP Syndrome. Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(43): 733-40.
6. Bree R. The real additional value of FDG-PET in detecting the occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumour. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1653-5.
7. Mistry RC, Qureshi SS, Talole SD, Deshmukh S. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure. *Indian J Cancer* 2008; 45(2): 54-8.
8. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 303-7.
9. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F- fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 15-22.
10. Janczewski G. *Otorynolaryngologia Praktyczna. Tom II. Via Medica* 2007.
11. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Börner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): The value of position emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12: 1605-9.
12. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S i wsp. Usefulness of Narrow-band Imaging for Detection the Primary Tumor Site in Patients with Primary Unknown Cervical Lymph Node Metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(6): 537-41.
13. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R i wsp. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 2-12.
14. Park JS, Yim J-J, Kang WJ, Chung JK, Yoo CG, Kim YW i wsp. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG- PET/CT. *BMC Res Notes* 2011; 4: 56.
15. Olszewski J, Miłośński J. Obustronne przerzuty do węzłów chłonnych szyi z niepewnego ogniska pierwotnego w przedzionku nosa. *Otolaryngol Pol* 2007; 61(6): 1011-13.
16. Rowicki T, Pietniczka-Załęska M, Dąbrowska-Bień J. Diagnostyka różnicowa i leczenie guzów szyi w materiale Oddziału Otorynologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie. *Otolaryngol Pol* 2009; 63(5): 414-18.
17. Neben K, Hübner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the Absence of Primary Tumor: Advances in the Diagnosis and Treatment of CUP syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(43): 733-40.
18. Prens SP, Ploeg AP, Akkooi AC, van Montfort CA, van Geel AN, de Wilt JH i wsp. Outcome After Therapeutic Lymph Node Dissection in Patients with Unknown Primary Melanoma Site. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3586-92.
19. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: Long- Term Follow-Up on a Negative PET Scan and Negative Panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30(1): 28-34.
20. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Supl 5): 228-31.
21. Subramanian S, Chiesa F, Lyubaev V, Aidarbekova A, Brzhezovskiy V. The evolution of surgery in the management of neck metastases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 309-16.