

Przerzuty nowotworowe z nieznanego ogniska pierwotnego w operacjach węzłowych szyi

Cervical lymph node metastases from unknown primary site in neck dissections

KATARZYNA MACIASZCZYK, ANNA PAJOR

I Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

Wprowadzenie. Przerzuty nowotworowe, bez uchwytnej w postępowaniu diagnostycznym punktu wyjścia choroby nowotworowej, określane są jako *CUP-syndrome (carcinoma of unknown primary syndrome)* i mogą dotyczyć również układu chłonnego szyi.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania przerzutów nowotworowych z nieznanego ogniska pierwotnego u osób poddanych operacji usunięcia węzłów chłonnych szyi oraz analiza przebiegu klinicznego choroby u tych pacjentów.

Materiał i metody. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 121 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii UM w Łodzi w latach 1993-2003, u których przeprowadzono osobną operację węzłową szyi z powodu przerzutów nowotworowych. W 113 przypadkach wykonano radykalną operację układu chłonnego, w 8 przypadkach – operację selektywną.

Wyniki. U 11 chorych (9%) nie udało się ustalić ogniska pierwotnego nowotworu do chwili rozpoczęcia leczenia chirurgicznego. Chorzy byli leczeni w sposób chirurgiczny lub skojarzony z napromienianiem w zależności od rozległości zmian węzłowych stwierdzonych w badaniu histopatologicznym. U czterech chorych, ujawniono w okresie do 9 miesięcy, nowotwór pierwotny (rak płaskonabłonkowy) w obrębie głowy, w tym dwa przypadki dotyczące krtani i zachyłka gruszkowatego i po jednym przypadku – okolicy zapierściennej/przetyku i migdałka podniebiennego. U pozostałych 7 osób (5,8%) nie udało się ustalić ogniska pierwotnego, w tym u trzech chorych pomimo 5-letniej obserwacji.

Wnioski. Przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego u osób poddanych operacji węzłowej szyi występowały w 9% przypadków. Ognisko pierwotne ujawniło się u 1/3 chorych z *CUP-syndrome* w obrębie głowy i szyi w czasie pierwszego roku obserwacji.

Słowa kluczowe: nieznanne ognisko pierwotne, przerzuty węzłowe, operacje układu chłonnego szyi

Introduction. Lymph node metastases of cancer from unknown primary site (CUP-syndrome) are responsible for 3-5% of the malignant diseases in the neck. All these cases require a thorough diagnostics, treatment and follow-up.

Aim. The aim of the study was an evaluation of CUP-syndrome metastases in patients subjected to the neck dissection.

Material and methods. One hundred twenty one patients operated between 1993 and 2003 at Otolaryngology Department, Medical University of Łódź were the subjects of a retrospective analysis based on medical documentation. Radical neck dissection was employed in 113 patients and selective one in 8 patients.

Results. In 11 (9%) of 121 examined patients it was impossible to find the primary focus of disease until the operation. All these tumors were classified as squamous cell carcinoma. In the removed lymph nodes of 9 patients there was a cancerous infiltration of nodule capule, which served as an indication for postoperative radiotherapy. After a follow-up, the primary site became evident in 4 patients within 9 months. In the remaining 7 patients (5.8%), the primary site was not found during observation.

Conclusions. Cervical lymph node metastases from unknown primary site occurred in the neck dissections in 9% of cases. Primary site became evident in every third patient with CUP-syndrome in the head and neck area during the first year of follow-up.

Key words: *CUP-syndrome, cervical metastases, neck dissection*

© Otolaryngologia 2007, 6(2): 98-103

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 12.01.2007

Zakwalifikowano do druku: 11.06.2007

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

Katarzyna Maciaszczyk

I Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź; tel./fax (042) 678 57 85; e-mail: k.maciaszczyk@op.pl

WSTĘP

Histologicznie udowodniony przerzut nowotworowy (N1-N3) bez uchwytanego w postępowaniu diagnostycznym punktu wyjścia choroby nowotworowej (Tx) określa się jako *carcinoma of unknown primary syndrome (CUP-syndrome)* [1-5]. Częstość jego występowania wynosi od około 1,5 do 5% wszystkich rozpoznanych raków [4]. *CUP-syndrome* może mieć różną postać kliniczną zależną od lokalizacji, jedną z nich jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyi [6]. Podaje się, że w od 3 do 10% przypadków przerzutów węzłowych na szyi nie można znaleźć ogniska pierwotnego [3,7,8]. Pod względem histopatologicznym najczęściej stwierdza się przerzuty raka płaskonabłonkowego (51%), raka niezróżnicowanego lub anaplastycznego (31%) i gruczolakoraka (16%) [9]. Rozpoznanie komórek raka płaskonabłonkowego lub anaplastycznego w węzłach chłonnych szyi (w 70% zajmują rejon I-III) sugeruje, że ognisko pierwotne znajduje się w obrębie głowy i szyi [10, 11]. W około 80% źródłem komórek przerzutowych w *CUP-syndrome* na szyi są obszary będące domeną laryngologów, takie jak część nosowa gardła, nasada języka, migdałki podniebienne i część krtaniowa gardła [7,11,12]. W 15% przerzuty pochodzą z narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej [1,13,14].

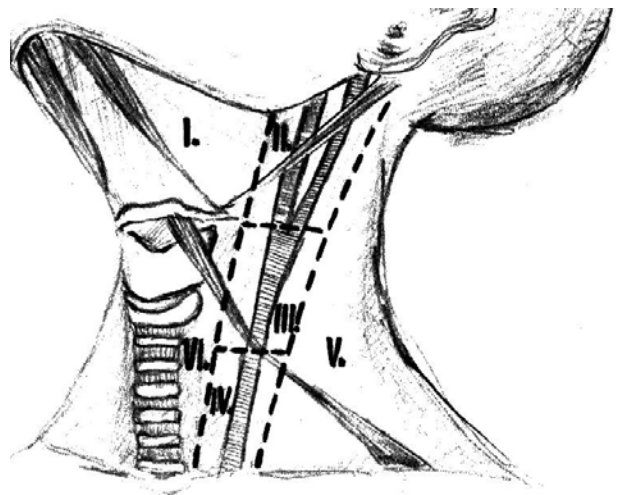
Przerzuty nowotworowe z nieznanego ogniska pierwotnego uznawane są za jednostkę chorobową o złym rokowaniu, niskim stopniu remisji po leczeniu i co za tym idzie o niskim stopniu przeżywalności. Rokowanie jest lepsze w przypadku lokalizacji guzów przerzutowych w obrębie szyi niż w innych umiejscowieniach, co prawdopodobnie wynika z ich łatwej dostępności w badaniu. Pięcioletnie przeżycie dla *CUP-syndrome* z przerzutami do węzłów chłonnych szyi wynosi 13-63% [5,7,15-17]. Szczególnie złe wyniki leczenia uzyskuje się w gruczolakorakach lokalizujących się najczęściej w okolicy nadobojczykowej. Przerzuty te pochodzą z płuc, gruczołu piersiowego, jajnika, jądra [2,18].

Różnorodność dróg sływu chłonki wynika między innymi z olbrzymiej ilości naczyń i węzłów chłonnych w rejonie szyi. W tej okolicy jest ich około 300 co stanowi 30% wszystkich węzłów chłonnych człowieka. Istnieją jednak pewne prawidłowości określające pierwszoplanowy cel sływu chłonki z określonych regionów zajętych ogniskiem pierwotnym. Ten częściowo przewidywalny i możliwy do określenia w teście toluidynowym cel określa się jako węzeł wartowniczy (*sentinel node*) [19].

Dla określonej grupy węzłów chłonnych istnieje zazwyczaj kilka możliwych źródeł komórek nowotworowych. Lokalizacja ogniska pierwotnego dla przerzutów zajmujących poszczególne rejony szyi przedstawia się następująco:

rejon I-III – migdałek podniebny, nasada języka, część nosowa gardła (przewaga raków płaskonabłonkowych);

rejon IV-VI – gruczoł tarczowy, krtani, okolica zapierściana, część nosowa i krtaniowa gardła, zatoki przynosowe, płuca, trzustka, stercz, żołądek, sutek, nerka. Węzły położone nisko nadobojczykowo w rejonie IV i V szczególnie często są miejscem przerzutów odległych [1,20].



Ryc. 1. Podział układu chłonnego szyi [24]

Ustalenie miejsca ogniska pierwotnego utrudniać może dodatkowo zjawisko przerzutów skaczących (*skip metastases*) polegające na osobniczych odmiennościach w przebiegu dróg sływu chłonki z pominięciem typowych miejsc.

Celem pracy była ocena częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego u osób poddanych operacji węzłowej szyi oraz analiza kliniczna przebiegu choroby nowotworowej u tych pacjentów.

MATERIAŁ I METODY

Analizie retrospektywnej na podstawie dokumentacji – historii chorób, kart poradnianych i badań kontrolnych poddano 121 pacjentów, u których w latach 1993-2003 w Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przeprowadzono operację usunięcia węzłów chłonnych szyi bez jednoczesnego usunięcia pierwotnego ogniska nowotworowego. Wskazaniem do leczenia chirurgicznego była potwierdzona histopatologicz-

nie obecność przerzutów nowotworowych. W zdecydowanej większości – u 113 chorych – była to radykalna operacja węzłowa metodą Crile’a, u pozostałych 8 osób wykonano selektywną operację układu chłonnego szyi. O typie operacji decydowało zaawansowanie miejscowe zmiany.

WYNIKI

Wśród 121 chorych objętych badaniem retrospektywnym znalazło się 11 chorych (9%) z nieuchwytnym ogniskiem pierwotnym w chwili operacji węzłowej. U tych osób przeprowadzono następujące postępowanie diagnostyczne:

- badanie przedmiotowe szczególnie ukierunkowane na obecność czynników karcynogennych a więc narażenia w pracy, nałogi, rodzinne występowanie nowotworów, wcześniejsze leczenie chirurgiczne w obrębie górnych dróg oddechowych i pokarmowych, chemioterapia, radioterapia;
- staranne, kilkakrotne badanie przedmiotowe otorynolaryngologiczne;
- laryngoskopię bezpośrednią w celu dokładnej oceny okolicy zapierściennej, okolicy podgłośniowej krtani i zachyłków gruszkowatych;
- badanie radiologiczne zatok przynosowych i klatki piersiowej;
- USG jamy brzusznej i gruczołu tarczowego;
- endoskopię przełyku i żołądka;
- biopsję migdałków podniebiennych i nasady języka.

Grupę pacjentów z *CUP-syndrome* stanowiło 11 osób w wieku od 43 do 79 lat, było wśród nich 9 mężczyzn i 2 kobiety. We wszystkich przypadkach badanie histopatologiczne wykazywało przerzut raka płaskonabłonkowego. Najczęściej przerzuty węzłowe były zlokalizowane w piętrze środkowym szyi (7 chorych), w trzech przypadkach obejmowały piętro górne, u jednego chorego znajdowały się w węzłach podzuchwowych. U dziewięciu pacjentów węzły chłonne usunięte podczas zabiegu wykazywały w badaniu histopatologicznym cechę N2, a więc tkanka nowotworowa naciekała torebkę węzła. W dwóch pozostałych przypadkach tkanka nowotworowa znajdowała się tylko w obrębie węzła (N1). Stopień rozprzestrzenienia tkanki nowotworowej w badaniu pooperacyjnym decydował o kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii. Pacjentów, u których w badaniu pooperacyjnym węzłów stwierdzono naciekanie torebki, poddawano leczeniu chirurgicznemu z radioterapią uzupełniającą.

Grupę pacjentów z nierozpoznanym ogniskiem pierwotnym objęto opieką w poradni przyklinicznej. W pierwszym roku po operacji węzłowej wizyty odbywały się co miesiąc, w drugim roku co 6 tygodni, w trzecim co 2 miesiące, potem co 3 miesiące. W ramach tych wizyt raz w roku wykonywano badanie Rtg klatki piersiowej. W wyniku przeprowadzonej katamnezy ognisko pierwotne ujawniło się u 4 chorych w okresie do 9 miesięcy po operacji węzłowej. Ognisko pierwotne znaleziono u dwóch osób w obrębie krtani (w tym 1 przypadek *ca preinvasivum*), u jednej osoby na granicy okolicy zapierściennej i przełyku oraz u jednej osoby w migdałku podniebiennym. Spośród tych chorych u dwóch zastosowano dalsze leczenie chirurgiczne (rak migdałka i rak krtani). Natomiast u dwóch pozostałych chorych (rak ok. zapierściennej i przełyku oraz rak w stadium *ca preinvasivum* okolicy fałdu nalewkowo-nagłośniowego po jednej stronie) nie wdrażano dodatkowego leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego, poza wcześniej stosowanym w *CUP-syndrome*, ale rozszerzono uzupełniającą radioterapię o obszar błony śluzowej zajęty nowotworem pierwotnym. U pozostałych 7 chorych (5,8%) poddanych katamnezie ognisko pierwotne nie ujawniło się, chociaż u trzech osób obserwacja trwa już powyżej 5 lat.

DYSKUSJA

Przerzuty do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego stwierdza się rzadko, w materiale własnym dotyczyły 9% chorych poddanych operacji węzłowej szyi. Nie stanowią więc one problemu epidemiologicznego, ale zwykle stwarzają wiele trudności diagnostycznych i kontrowersji w wyborze metody leczenia. Najczęściej leczeniem z wyboru jest skojarzone leczenie chirurgiczne przerzutowych węzłów chłonnych w zakresie zależnym od stopnia ich zaawansowania uzupełnione napromienianiem [1,3,7,8,14,21].

Powszechnie obowiązująca klasyfikacja operacji układu chłonnego szyi wg Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi dzieli te operacje na 4 grupy:

1. operacja radykalna układu chłonnego szyi czyli operacja wg Crile’a polegająca na usunięciu układu chłonnego szyi wraz z otaczającymi tkankami i strukturami anatomicznymi (żyła szyjna wewnętrzna, nerw XI, mięsień mostkowo-obojęczykowo-sutkowy) znajdującymi się od poziomu obojęczyka do podstawy czaszki;

2. operacja radykalna zmodyfikowana, w której dokonuje się usunięcia całego układu chłonnego szyi z zachowaniem jednej lub kilku struktur nielimfatycznych;
3. operacja selektywna dotycząca usunięcia niektórych grup węzłowych z zachowaniem żyły szyjnej wewnętrznej, nerwu XI i mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego;
4. poszerzona radykalna operacja układu chłonnego szyi, gdy resekcja obejmuje dodatkową grupę węzłów chłonnych i/lub dodatkową strukturę anatomiczną [22].

W materiale własnym przewaga radykalnych operacji układu chłonnego szyi nad pozostałymi typami operacji wynikała z dużego stopnia zaawansowania zmian. Wszyscy chorzy, u których ocena pooperacyjna wykazywała naciek pozatorkowy węzła chłonnego poddani byli radioterapii następczej, co odpowiada przyjętym schematom postępowania [23]. Natomiast opinie autorów na temat radioterapii profilaktycznej są podzielone. Zwolennicy tej metody polecają naświetlanie błony śluzowej od poziomu części nosowej gardła do górnego odcinka przełyku tj. obszaru prawdopodobnego pochodzenia ogniska pierwotnego [1,2]. Przeciwnicy są zdania, że działania uboczne przewyższają oczekiwane korzyści [24]. Powikłania popromienne (jak np. suchość błon śluzowych) są zdecydowanie rzadsze przy zastosowaniu mniejszej dawki promieniowania w technice napromieniania z modulacją intensywności wiązki (*intensity modulated radiotherapy* – IMRT) [25]. Technika IMRT stwarza szansę na szersze zastosowanie profilaktycznej radioterapii. W badaniach Szutkowskiego i wsp. [21] 5-letnie przeżycie całkowite w grupie 90 chorych z *CUP-syndrome* wynosiło 24%, ale po leczeniu skojarzonym – 43%, a po radio- lub chemioterapii tylko 2%. Inni autorzy osiągnęli wyższe wskaźniki przeżycia – 5-letnie – 63% i 10-letnie – 59% bez znamiennej różnicy dla pacjentów poddanych radykalnej operacji węzłowej szyi i po wycięciu węzła w biopsji otwartej [16]. Wykrycie utajonego ogniska pierwotnego może znacznie polepszyć rokowanie, wg Haasa i wsp. [26] 3-letnie przeżycie u osób, u których znaleziono utajoną zmianę nowotworową w obrębie części ustnej gardła, wynosiło 100% w porównaniu z 58% wskaźnikiem przeżycia u chorych, u których nie ustalono guza pierwotnego. W badaniach Webera i wsp. [7] odsetki przeżyć 5-letnich były już znacznie niższe, zaledwie 13,3% dla całej grupy *CUP-syndrome*, ale wynosiły 21%, gdy przed leczeniem wykryto ognisko pierwotne w porównaniu do 10% u chorych bez potwierdzonego ogniska.

Schemat postępowania diagnostycznego dla pacjentów z *CUP-syndrome* na szyi podają Kruk-Zagajewska i wsp. [1]. Podkreśla się znaczenie tonsillektomii po stronie powiększonych węzłów chłonnych, a nawet usunięcia obu migdałków podniebiennych jako metody diagnostycznej w *CUP-syndrome* [4]. W pracy Lapeyre'a i wsp. [27] w grupie 87 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych szyi poddanych tonsillektomii w celu poszukiwania ogniska pierwotnego aż w 26% stwierdzono je w migdałku podniebiennym. W materiale własnym pierwotne miejsce wyjścia nowotworu ujawniło się u 4/11 chorych, u wszystkich w rejonie głowy i szyi. W badaniach innych autorów po różnym czasie obserwacji wykryto ognisko pierwotne w zakresie od 10 do 44% osób z *CUP-syndrome* na szyi [3,5,7,11,15,17,21,26]. Zwykle stwierdzano je również w obrębie głowy i szyi [7,11], choć w badaniach Oena i wsp. [17] oraz Szutkowskiego i wsp. [21] najczęściej ujawniło się ono w płucu. Czas wykrycia ogniska pierwotnego w obrębie głowy i szyi może być dłuższy niż w innych lokalizacjach, stąd duże znaczenie badań kontrolnych. W badaniach własnych stwierdzono je w pierwszym roku obserwacji, ale Szutkowski i wsp. [21] podają średni czas do ujawnienia się ogniska w tym rejonie – 15 miesięcy, a przy ognisku pierwotnym w płucu – tylko 5,2 miesiąca.

Przy zlecaniu kolejnych badań należy pamiętać, aby możliwe do osiągnięcia korzyści diagnostyczne i terapeutyczne przeważały nad ich uciążliwością, ryzykiem i kosztami [28]. Nawet w czasie badania sekcyjnego u 25% pacjentów z *CUP-syndrome* nie udaje się wykryć punktu wyjścia choroby [2]. W ostatnich latach przeprowadza się prace nad zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem 18-fluorodeoxyglukozy u pacjentów z przerzutami raka o nieznanym ognisku pierwotnym. Jest to badanie, które na tomogramach ukazuje miejsca zwiększonego metabolizmu glukozy charakterystyczne dla tkanki nowotworowej. Badanie PET nie tylko podnosi wykrywalność ognisk pierwotnych, ale również pozwala oszacować rozległość choroby nowotworowej oraz służyć do monitorowania efektywności leczenia [29,30]. Nieder i wsp. [28] na podstawie przeglądu piśmiennictwa podkreślają jednak, że badanie PET wykryło ognisko pierwotne u 5-25% chorych a ipsilateralna tonsilektomia w około 25% i nie polecają go w standardzie postępowania diagnostycznego. W skuteczniejszym wykrywaniu ognisk pierwotnych nowotworu podnosi się również znaczenie badań molekularnych, immunohistochemicznych i genetycznych [4,31].

WNIOSKI

1. Przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego u osób poddanych operacji węzłowej szyi występowały w 9% przypadków.
2. Ognisko pierwotne ujawniło się w obrębie głowy i szyi u 1/3 chorych z *CUP-syndrome* w czasie pierwszego roku obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Kruk-Zagajewska A, Milecki P, Wierzbicka M. Postępy w diagnostyce przerzutów szyjnych z nieznanego ogniska nowotworowego. *Otolaryngol Pol* 2005; 59(1): 77-83.
2. Sigle J, Porzolt F. Przerzuty nowotworowe z nieznanego ogniska nowotworowego. *MMW (Edycja Polska)* 1998; 111: 2.
3. Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ. Unknown primary of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1996; 110(4): 353-6.
4. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100(9): 1776-85.
5. Wang RC, Goepfert H, Barber AE, Wolf P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116(12): 1388-93.
6. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39(14): 1990-2005.
7. Weber A, Schmoz S, Bootz F. CUP (carcinoma of unknown primary) syndrome in head and neck: clinic, diagnostic and therapy. *Onkologie* 2001; 24(1): 38-43.
8. Werner JA, Dunne AA. Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary. *Onkologie* 2001; 24(1): 16-20.
9. Janczewski G, Zawadowski J. Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z ognisk pierwotnych o nieustalonej lokalizacji. Problemy laryngologiczne w codziennej praktyce (publikacja medyczna firmy Servier Polska) 2003; 38: 2-9.
10. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57(1): 120-4.
11. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(8): 436-43.
12. Jurkiewicz D, Wojdas A, Ligęziński A. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi jako pierwszy objaw choroby nowotworowej. *Otolaryngol Pol* 2000; supl. 31: 270-2.
13. Batsakis JG. The pathology of head and neck tumors. The occult primary and metastases to the head and neck. Part 10. *Head and Neck Surgery* 1981; 3(5): 409-23.
14. 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 Oncology* 1998; 21(2): 121-5.
15. 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.
16. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994; 16(1): 58-63.
17. Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252(4): 222-8.
18. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1272-80.
19. Manasterski J, Szyfter W. Rola wartowniczych węzłów chłonnych w leczeniu nowotworów głowy i szyi. *Otolaryngol Pol* 2001; 55(6): 635-9.
20. Kruk-Zagajewska A, Szmaja Z, Wierzbicka M. Znaczenie praktyczne podziału układu chłonnego szyi na VI regionów w nowotworach głowy i szyi. *Otolaryngol Pol* 2000; supl. 31: 133-6.
21. Szutkowski Z, Kawecki A, Wasilewska-Teśluk E, Kraszewska E. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego. Analiza wyników leczenia i czynników rokowniczych. *Otolaryngol Pol* 2003; 57(6): 861-6.
22. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official Report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(6): 601-5.
23. Bugat R, Battaillard A, Lesimple T, Voigt JJ, Culine S, Lortholary A i wsp. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2003; 89(supl. 1): 59-66.
24. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh SL, Ship JA. Dose, volume and function relationship in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3): 577-87.
25. Braaksmas M, Wijers OB, van Sornsens de Koste JR, van der Est H, Schmitz PI, Nowak PJ, Levendag PC. Optimisation of conformal radiation therapy by intensity modulation: cancer of the larynx and salivary gland function. *Radiation Oncol* 2003; 66(3): 291-302.

26. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259(6): 325-33.
27. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S i wsp. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):291-6.
28. 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.
29. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002; 112(11): 2009-14.
30. Reske SN, Dankerl A, Glatting G, Mottaghy FM, Blumstein NM. Stellenwert der PET bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngorhinootologie* 2004; 83(6): 391-406.
31. Califano J, Westra WH, Koch W, Meininger G, Reed A, Yip L i wsp. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(7): 599-604.