

# Primeri Bilinmeyen Boyun Metastazlarına Güncel Yaklaşım

## Current Approaches to Primary Unknown Neck Metastases

Yeşim Başal\*, Aylin Eryılmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Aydın

### ÖZET

Primeri bilinmeyen boyun metastazı, primer tümör tanısı olmaksızın histolojik olarak lenf nodunda metastaz saptanmasıdır. Primer lezyonu saptamak tanı aşamasında olguların az bir kısmında mümkün olabilmektedir. Primer lezyonu saptamak için tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, transservikal ultrasonografi, dar bant görüntüleme, immünohistokimyasal yöntemler, genel anestezi altında panendoskopik muayene, bronkoskopi ve özefagoskopi yapılmaktadır. Robotik cerrahi ile yapılan lingual tonsillektomiler primer lezyonu saptamada önemli rol oynamaya başlamıştır. Primeri bilinmeyen boyun metastazlarına yaklaşımda yenilikler yanında tartışılmalı konular da mevcuttur. Bu derleme ile tanı ve tedavideki tartışılmalı konulara dikkat çekilmiş ve güncel literatür eşliğinde mevcut bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Baş-boyun tümörleri, neoplaziler, bilinmeyen primer, boyun disseksiyonu

### ABSTRACT

Primary unknown neck metastases, are histologically diagnosed lymph node metastases without primary tumor diagnose. Determining the primary lesion during diagnosis is possible only for some patients. To determine the primary lesion; tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, transcervical ultrasound, narrow band imaging, immunohistochemical methods, panendoscopic examination under general anesthesia, bronchoscopy and esophagoscopy are performed. Lingual tonsillectomy performed with robotic surgery has begun to play an important role in detecting primary lesions. In addition to the controversial issues, there are improvements on the primary unknown neck metastases. With this article, we aimed to point out these controversial issues and reviewed the current knowledge with literature.

**Key Words:** Head and neck neoplasms, neoplasms, unknown primary, neck dissection

### Tanım

Dünya Sağlık Örgütü, primeri bilinmeyen boyun metastazını (PBM) primer tümör tanısı olmaksızın histolojik olarak lenf noduna metastaz saptanması olarak tanımlar (1). PBM terimi ilk olarak 1944 yılında Martin ve Morfit tarafından 'primer mukozal lezyon kanıtı olmaksızın boyunda metastatik lenf nodu varlığı' olarak tanımlanmıştır (1). Comess ve arkadaşları ise 1957 yılında PBM tanımını, geçirilmiş malignite veya tanısı konmamış bir lezyonun çıkarılma anamnezi olmaması, bir organ ile ilgili kesin bulgu saptanmaması, primer neoplazmi belirten bir klinik veya laboratuvar bulgusu elde edilmemiş olması, histolojik olarak kanser tanısı konmuş bir veya birkaç boyun kitlesinin var olması olarak yapmışlardır (2). İlk seri 1966 yılında, 127 hasta ile MD Anderson

Cancer Center tarafından bildirilmiştir (1). 1973 yılında aynı grup, tek taraflı boyun tedavisi ve potansiyel mukozal bölgelere radyoterapiyi tedavi olarak önermiştir (1).

### Epidemiyoloji

Dünyada yılda 550.000'den fazla yeni baş boyun kanseri vakası görülmektedir (3). Amerikada 60.000 yeni vaka saptanıp bunların 12.000'i ölmektedir (4). Waltonen ve ark. (5) PBM oranını %2-4 olarak bildirmişlerdir. PBM ön tanısı ile sevk edilen hastalarda primer lezyonun yeri 1/3 olguda tanı sırasında, 1/3 olguda takip sırasında lokalize edilebilmektedir. PET-BT'nin panendoskopik biyopsiler ile birlikte kullanımı, primer lezyonun yerini saptama oranını yükseltebilmektedir.

\*Sorumlu Yazar: Dr. Yeşim Başal, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Aytepe Mevkii, Aydın

Cep: 0 (532) 400 10 11, Tel: 0 (256) 219 23 21, E-mail: yesimdugun@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.09.2015, Kabul Tarihi: 05.04.2016

## Anamnez

Boyunda haftalar veya aylar içinde büyüyen kitle nedeni ile başvuran hastanın lenf adenopatisinin ağrısız, sert ve fiske olması malignite için şüphe uyandırıcıdır. Boyun kitlesi ile başvuran hastalarda yaş önemli bir faktördür. 40 yaş üstü hastalarda, tiroid nodülleri hariç tutulduğunda '80'ler kuralı' geçerlidir. Bu olguların %80'i maligndir, %80'i baş-boyun bölgesi kaynaklıdır ve %80'i skuamöz hücreli karsinomdur.

Ağrısız olan lenfadenopati, kistik dejenerasyon, lezyon içine kanama veya eşlik eden enfeksiyon ve abse durumlarında ağrıya neden olabilir. Kitle üzerindeki ciltte hipoestezi, malign lezyonlarda görülebilmektedir. Ailede malignite öyküsü varlığı, hastada baş boyun malignitesi öyküsü varlığı, eksize edilmiş cilt lezyonu varlığı, melanom tanısı varlığı, skuamöz hücreli karsinom eksizyonu öyküsü, radyasyona maruziyet, sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır (6,7). Geçirilmiş operasyon öyküsü primer lezyonun yerini göstermede önemli olabilir. Hastaların semptomları ile primer lezyon arasında ilişki olabilir. Semptom ve olası primer odak ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

## Muayene

Skalp ve dış kulak yolu cildi de dahil olmak üzere tüm cilt ve mukozaların inspeksiyon ve palpasyonu dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Palpe edilen lenf nodlarının boyutu, üzerindeki cilde ve çevre dokulara fikse olup olmadığı değerlendirilmeli, bilateral lenf nodu varlığı araştırılmalıdır. İnspeksiyon ile saptanamayacak submukozal lezyonlarda, özellikle dil kökün ve tonsil dokusunun palpasyonu önem taşımaktadır (8). Tiroid bezi ve tükürük bezleri ayrıntılı değerlendirilmeli ve kranial sinir muayenesi yapılmalıdır.

Fleksible, rijit endoskopik bakı sırasında Valsalva manevrası ile priform sinüsler değerlendirilmelidir.

Boyundaki kitlenin malignite tanısı var ve poliklinik koşullarında yapılan muayeneler ile primer lezyon saptanamıyor ise genel anestezi altında panendoskopik muayene, özefagoskopi ve bronkoskopi yapılmalıdır. Özellikle supraklaviküler lenf nodu varlığında, histopatolojik tanı adenokarsinom ise, pulmoner semptomlar var ise bronkoskopi endikasyonu vardır (8).

Genel anestezi altında yapılan panendoskopide nazal mukozalar, nazofarinks, velofarinks, orofarinks, hipofarinks, özefagus muayene edilir. Şüpheli lezyon varlığında biyopsiler alınarak frozen incelemeye gönderilir. Eğer şüpheli lezyon yok ise random biyopsiler alınır. Random biyopsilerin alınması gereken yerler literatürde tartışmalıdır (9). Bu tartışma primer lezyonun araştırılması başlığı altında konu edilecektir.

Malign vaskularizasyona bağlı fragil damarlar kanamaya sebep olabileceği için panendoskopik muayene ve palpasyon sırasında oluşan kanama odakları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Özellikle tonsil, tonsil plikası ve dil kökünde palpasyon ile oluşan küçük kanama odaklarının varlığı primer lezyon açısından uyarıcı bir bulgudur.

## Tetkikler

Hemogram, biyokimyasal testler, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri, kalsitonin, tiroglobulin, EBV ve HPV testleri istenebilir. NCCN 2014 kılavuzuna göre skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve undiferansiye karsinomda HPV ve EBV, adenokarsinom ve anaplastik/undiferansiye tümörlerde de tiroglobulin ve kalsitonin istenmesi önerilmektedir (10).

İki yönlü akciğer grafisi, senkron tümör veya metastaz açısından istenmelidir. Boyun ultrasonografisi ile lenf nodunun solid, kistik komponenti yanında vasküler özelliği, malignite bulguları değerlendirilebilir. Ekstrakapsüler yayılım

**Tablo 1.** Semptom ve olası primer lezyonun yeri

Semptom	Primer Lezyonun Yeri
Otalji, kulakta dolgunluk	Farinks, özefagus, oral kavite
Disfaji	Farinks, özefagus, oral kavite
Horlama	Larinks
Trismus, dizartri	Oral kavite, orofarinks
Nazal konjesyon, epistaksis	Sinonazal trakt
Aspirasyon	Orofarinks, larinks

**Tablo 2.** Baş boyun bölgesinin drene olduğu lenf nodları

Lenf Nodu Bölgesi	Drenaj Bölgesi
Oksipital LN	Posterior skalp
Postauriküler LN	Posterior skalp, mastoid, posterior auriküler bölge
Intraglanduler parotid LN	Anterior skalp bölgesi ve parotid gland
Ekstraglanduler parotid LN	Anterior skalp bölgesi
Retrofarengeal LN	Nazal kavite posterior bölgesi, sfenoid ve etmoid sinüs, sert-yumuşak damak, nazofarenks, posterior faringeal duvar
Level 1A LN	Mentum, alt dudak orta 2/3'lük kısım, anterior gingiva, anterior dil
Level 1B LN	İpsilateral alt dudak ve üst dudak, çene, burun, medial kantus, oral kavite
Level 2A-2B LN	Oral kavite, nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larinks, parotid gland
Level 3 LN	Oral kavite, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks
Level 4 LN	Hipofarinks, larinks, tiroid, servikal özefagus
Level 5A-5B LN	Nazofarinks, orofarinks, posterior skalp ve boyun cildi
Level 6 LN (pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal, delphian)	Tiroid gland, transglottik-subglottik larinks, priform sinüs apeksi, servikal özefagus

LN: Lenf nodu

ve tiroid gland da ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile diğer lenf nodlarının durumu, boyun evrelemesi, rezektabilite değerlendirilir. BT, MR ve pozitron emisyon tomografi (PET)-BT ile %5-43 oranında primer odak bulunabilir (11). PET-BT rutin olarak istenmektedir.

İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) her zaman tanısız olmayabilir, bu durumda 2- 3 kez tekrarlanması önerilmektedir. Metastatik lezyonlar için sensitivitesi %83-97, spesifitesi %91-100' dür (12). Kistik metastazlarda yanlış negatiflik oranı %42'dir (12). Tekrarlanan İİAB'lerine rağmen tanı konulamadı ise tru-cut veya açık biyopsi denenebilir. Açık biyopsi yapılacak olgulardan boyun diseksiyonu onamı alınmalı ve frozen inceleme sonucunda skuamöz hücreli karsinom saptanırsa aynı seansda boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Frozen incelemede ön tanı malign epitelyal tümör, malign veya granulomatöz hastalık gelirse kalıcı patoloji sonucu beklenir. Biyopsi materyalinden nazofarenks açısından EBV ve orofarenks açısından HPV çalışılabilir.

## Histopatoloji

Histopatolojik olarak lenf nodunda, lenfoma, melanoma metastazı, tiroid malignitesi metastazı, epitelyal tümör metastazı, skuamöz hücreli karsinom metastazı, adenokarsinom metastazı, anaplastik/undiferansiye epitelyal tümör

saptanabilir. Boynun üst kısmında lokalize PBM'ların histolojisi %53-77 oranında SCC olarak saptanmaktadır (13).

## Lap Lokalizasyonu ile Primer Lezyonun İlişkisi

Baş boyun bölgesinin drene olduğu lenf nodu bölgeleri yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir. Boyundaki lenfadenopatinin yerleşim yeri, lenf noduna drene olan bölgeler nedeni ile olası primer yeri göstermede önemlidir. Bu nedenle bölgeler ve drene oldukları lenf nodları iyi bilinmelidir. Baş boyun bölgesinin lenf nodları ve drenaj bölgeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

## Primer Lezyonu Araştırmak

Metastatik lenf nodu, supraklavikular bölgede ise primer lezyon sıklıkla infraklaviküler bölgededir. Bu nedenle supraklavikular metastatik lenf nodu varlığında toraks, gastrointestinal sistem, genitourinersistem araştırılmalı ve bronkoskopi, özefagoskopi yapılmalıdır.

Metastatik lenf nodu varlığında primer lezyonu saptamak için genel anestezi altında muayene yapılır. Nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, oral kavite, hipofarinks, larinks ayrıntılı olarak incelenir. Şüpheli bir lezyon varlığında biyopsi alınır ve frozen incelemeye gönderilir. Şüpheli bir lezyon yok ise random biyopsiler alınır. Random biyopsi alınacak bölgeler literatürde tartışmalıdır.

Farklı serilerde farklı sonuçlar bulunabilmektedir. Tanzler ve ark. (9) yayınladığı 156 olguluk seride alınan random biyopsiler, hiç bir olguda primer lezyonu nazofarenks ve hipofarenkste gösterememiştir. Bu nedenle nazofarenks ve hipofarenksten random biyopsi alınmasının gerekmediği bildirilmiştir.

Tonsil değerlendirmesinin şekli de tartışmalıdır. Biyopsi almak, ipsilateral tonsillektomi ve bilateral tonsillektomi yapmak şeklinde farklı uygulamalar mevcuttur. Tonsillektomiyi üst ve orta juguler yerleşimli kistik özellik gösteren lenf nodu varlığında önerenler de vardır (9,14). Tonsil SCC'nun kontralateral metastaz oranı nedeni ile bilateral tonsillektomi yapılmasını öneren literatür bilgisi mevcuttur (9,14).

Dar bant görüntüleme primer lezyonu saptamada yararlı olabilmektedir (15,16). PET-BT'ye ilave olarak yapılan dar bant görüntülemenin primer lezyonu saptamada daha etkin olduğu bildirilmiştir (15,16).

Transservikal ultrasonografi (USG) ile dil kökü ve palatin tonsillerde primer lezyonun saptandığını bildiren yayınlar mevcuttur. Fakhry ve ark. (17) çalışmasında PET-BT'de primer lezyonu saptanamamış 10 PBM olgusunun 9'unda dil kökü veya palatin tonsillerde hipoeoik lezyon varlığı gösterilmiştir (18). Literatür bilgisi ışığında PBM'da primer lezyonu bulmak için transservikal USG ile hipoeoik lezyon aranmasının yararlı olabileceği söylenebilir (18).

Literatürde PET-BT'de primer lezyon gösterilememiş ve transoral robotik cerrahi (TORS) ile lingual tonsillektomi yapılarak dil kökünde primer odağın saptandığı yayınlar mevcuttur (19-21). TORS ile lingual tonsillektomi PBM'da yeni bir uygulamadır ve primer lezyonu saptamada faydalı olarak görülmektedir (19-21).

Primer lezyonu saptamak için immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar yapılabilir. HPV, baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarının etiyojisinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle orofaringeal SCC'da HPV pozitifliği surveyi etkileyen önemli bir prognostik faktördür (22). Bu nedenle 9-25 yaş arasındaki tüm çocuk ve erişkinlere aşı gereklidir (22).

Primeri bilinmeyen lenf nodlarında HPV ve p16'nın saptanması, orofarengal kansere yönlendirme açısından önemlidir (23). HPV pozitif kanserlerin daha iyi prognoza sahip olduğu bununda HPV mikroçevresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). HPV ve p16 pozitif hastalarda sigara kullanımı prognozu kötü etkiler. HPV varlığı histopatolojik olarak gösterilebileceği gibi

E6/E7 mRNA'nın in situ hibridizasyon yöntemi ile saptanması ile de gösterilebilir (25).

## NCCN 2014 Kılavuzuna Göre Tanı

Level 1, 2, 3 ve üst 5. bölgedeki LAP varlığında, genel anestezi altında muayene, palpasyon, inspeksiyon, direkt laringoskopi, nazofarinks bakışı, tonsillektomi ve/veya lingual tonsillektomi önerilir (10). Level 4 ve alt 5. bölgedeki LAP varlığında ise genel anestezi altında muayene, direkt laringoskopi, özefagoskopi, akciğer, abdomen, pelvik BT (yada PET-BT) önerilmektedir (10). Histopatolojik tanı adenoca veya anaplastik/undiferansiye karsinom ise tiroglobulin ve kalsitonin istenmeli, histopatolojik tanı SCC veya undiferansiye karsinom ise HPV ve EBV tetkikleri istenmelidir (10).

## Tedavi

PBM tedavisinde tartışmalı birçok konu vardır. Boyun diseksiyonunun tedavideki yeri, hangi tip boyun diseksiyonunun tercih edilmesi gerektiği, ipsilateral mi yoksa bilateral mi yapılması gerektiği, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) uygulamaları tartışmalı konular arasındadır. Tedavinin tipi hastanın yaşı, histolojik tip ve metastatik lenf nodunun büyüklüğüne göre belirlenebilir. Olgulara genellikle agresif multimodalite tedavileri uygulanır.

Çoğu otör boyun diseksiyonu ve postoperatif kapsamlı radyoterapi önermektedir (26-28). Cerrahi tedavi almış hastanın metastatik lenf nodu evresi N1 ise ve ekstrakapsüler yayılım yok ise RT eklemekten takip edilebilir (10). Malign lenf nodu, N1 ise tedavide ilk tercih cerrahidir fakat kanıt değeri biraz düşük olmak ile beraber RT'de verilebilir (10). Tek başına uygulanan cerrahi tedavinin lokorejyonel kontrol oranı %80-90'dır ve 5 yıllık survey %65'in altındadır (29). Cerrahi tedavide minimum prosedür selektif boyun diseksiyonudur ve radikal boyun diseksiyonu radyolojik olarak yada intraoperatif olarak juguler ven yada sternokleidomastoid kas tutulumu durumunda yapılmalıdır (30). Malign lenf nodu, N2'den büyük ise kemoradyoterapi önerilir, kemoradyoterapi sonrasında rezidü malignite var ise boyun diseksiyonu yapılabilir (10).

Radyoterapinin cerrahiye olan üstünlüğü, hem nodal hastalığı hem de olası primer lezyonu tedavi edebilmesidir. Subklinik olası primer lezyonun RT tedavi sınırları içinde kalması nedenleri ile PBM olgularına adjuvan RT yada lenf nodu N2' den

**Tablo 3.** Prognozu etkileyen faktörler

Olumlu	Olumsuz
Boyun N1 evrede	Boyun N2-3 evrede
Postop RT almış olmak	Açık biyopsi yapılmış olmak
Primerin bulunamaması	Fikse-büyük lenfnodu
Primer -tiroid	Primer-nazofarinks, tonsil
Üst servikal bölge tutulumu	Supraklavikuler yerleşim
HPV	Adenokarsinom, melanom
P16, p53 ekspresyonu	Bilateral lenfadenopati varlığı

RT: radyoterapi, HPV: human papilloma virüs, N: nodal evre

küçük olgularda primer RT verilmesi önerilmektedir (10). Herhangi bir evrede ekstrakapsüler yayılım var ise KT-RT ya da RT verilmelidir (10). Radyoterapi dar alana mı, geniş alana mı, tüm farenkse mi verilmeli soruları tartışmalıdır. Geniş alan radyoterapi yan etkileri nedeni ile istenirse de sağ kalımı arttırması nedeni ile yarar zarar hesabı yapılmalıdır. MD Anderson grubu radyoterapi verilmeyen olguların %16'sında kontralateral boyunda metastaz pozitif saptamışlar ve bu nedenle radyoterapiyi bilateral olarak önermişlerdir (31). Daha sonra ortaya çıkan primer lezyonların büyük oranda tonsil, dil kökü, hipofarenks kaynaklı olduğu bilinmektedir, bu nedenle metastatik lenf nodu 2. bölgede değil ise nazofarenkse radyoterapi verilmeyebilir (6). Malign lenf nodunun olduğu taraf boyuna 65-70 Gy, karşı boyuna ve mukozal bölgelere 50 Gy radyoterapi uygulanır (30). IMRT tekniği ile bilateral boyun ve ipsilateral faringeal mukoza minimal toksisite ile tedavi edilebilmektedir (10).

Uzak metastaz, unrezektable tümör, ekstrakapsüler yayılım varlığı ve N3 boyun ise kemoterapi endikasyonu vardır (10). Sisplatin, karboplatin, cetuximab, 5FU, paklitaxel, docetaxel, MTX, ıfosfamide, bleomisin ve gemcitabin kemoterapide kullanılan ilaçlardır (10). Radyoterapi ile eşzamanlı uygulanan KT, tedaviye yanıtı arttırır ve surveyi önemli ölçüde uzatır (32-35).

### Sağkalım

5 yıllık sağ kalım N1 boyunlarda %62-86, N2'lerde %40-50, N3'lerde %19-38'dir (36). Supraklavikular bölge metastazları ortalama yaşam beklentisi 6-12 aydır ve 5 yıllık sağ kalım %10'un altındadır (6). Tedavi başarısızlığı bölgesel rekürensden çok uzak metastaz nedeni ile olur. Prognozu etkileyen nodal evre, ekstrakapsüler yayılım, histopatoloji, HPV ve p16 durumudur. Prognozu etkileyen durumlar Tablo 3'de gösterilmiştir (2,37-39).

Sonuç olarak; primeri bilinmeyen boyun metastazlarının tanısı ve tedavisinde tartışmalar devam etmektedir. Konsensusa varılmış tanı ve tedavi algoritmalarına ihtiyaç vardır. Primeri bilinmeyen tümörlerin biyolojisi ve doğal davranışları ile ilgili bilinmeyenler anlaşıldıkça PBM yaklaşımımız değişecek ve gelişecektir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

- Roy B. Sessions, Waun Ki Hong. Metastatic cancer to the neck from an unknown primary site. In: Harrison LB, Sessions SB, Hong WK, editors. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009: 238-44.
- Kaleli EÇ, Çetiner A. Primary Unknown Neck Metastases. Ömür M, Doğan Ö, Kaleli Ç, editors. Larynx Cancer and Neck. İstanbul: Haseki Hospital Foundation, 1992: 137-148.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Furman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65: 5-29.
- Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135(10): 1024-1029.
- Öz F. Primary Unknown Metastatic Neck Masses. Kayıhan E, Erişen L, editors. Head and Neck Cancer. İstanbul: Nobel Bookstore, 2003: 498-502.
- Erişen L. Principles of Diagnosis and Treatment for Primary Unknown Head and Neck Neoplasms. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2010; 3: 78-84.
- Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a

- multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol* 2011; 13(2): 88-97.
9. Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the work up of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2014 doi: 10.1002/hed.23931.
  10. NCCN 2014 Guidelines
  11. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, et al. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(1): 2-12.
  12. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013; 35(1): 123-132.
  13. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. [Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of the head and neck region with unknown primary. A survey of 167 patients]. [Article in German] *Laryngorhinootologie* 2003; 82(9): 659-665.
  14. Berta E, Atallah I, Reyt E, Boyer E, Karkas A, Righini CA. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131(5): 305-308.
  15. Masaki T, Katada C, Nakayama M, Takeda M, Miyamoto S, Seino Y, et al. Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(5): 502-506.
  16. Ryu IS, Choi SH, Kim do H, Han MW, Roh JL, Kim SY, et al. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: preliminary report. *Head Neck* 2013; 35(1): 10-14.
  17. Fakhry C, Agrawal N, Califano J, Messing B, Liu J, Saunders J, et al. The use of ultrasound in the search for the primary site of unknown primary head and neck squamous cell cancers. *Oral Oncol* 2014; 50(7): 640-645.
  18. Mydlarz WK, Liu J, Blanco R, Fakhry C. Transcervical ultrasound identifies primary tumor site of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151(6): 1090-1092.
  19. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(11): 1203-1211.
  20. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck* 2014; 36(6): 848-852.
  21. Abuzeid WM, Bradford CR, Divi V. Transoral robotic biopsy of the tongue base: A novel paradigm in the evaluation of unknown primary tumors of the head and neck. *Head Neck* 2013; 35(4): 126-130.
  22. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151(3): 375-380.
  23. Park GC, Lee M, Roh JL, Yu MS, Choi SH, Nam SY, et al. Human papillomavirus and p16 detection in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Oral Oncol* 2012; 48(12): 1250-1256.
  24. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013; 73(1): 128-138.
  25. Bishop JA, Ma XJ, Wang H, Luo Y, Illei PB, Begum S, et al. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(12): 1874-1882.
  26. 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): 121-129.
  27. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, Gambaro G, Fiore MR, Pia F, 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.
  28. Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1158-1166.
  29. Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, 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.
  30. Zhuang SM, Wu XF, Li JJ, Zhang GH. Management of lymph node metastases from an

unknown primary site to the head and neck (Review). *Mol Clin Oncol* 2014; 2(6): 917-922.

31. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer* 1973; 31(4): 854-859.
32. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116-1127.
33. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1937-1944.
34. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1945-1952.
35. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 92-98.
36. Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993; 72(5): 1756-1761.
37. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014; 50(6): 565-574.
38. Strojjan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck* 2013; 35(2): 286-293.
39. Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Head Neck* 2014; 36(12): 1677-1684.