

Modalità diagnostica e trattamento nei pazienti con metastasi linfonodali cervicali da focus primitivo ignoto: stato attuale e sfide aperte

A cura di Stefania Martini

REVIEW

Open Access



Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site – current status and challenges

Jens Müller von der Grün¹, Aykut Tahtali², Shahram Ghanaati³, Claus Rödel^{1,4,5} and Panagiotis Balermpas^{1,4,5*} 

Abstract

Background and Purpose: This review aims to provide a comprehensive overview of the literature and elucidate open questions for future clinical trials concerning diagnostics and treatment modalities for cervical cancer of unknown primary (CUP).

Methods: A literature search for head and neck CUP was performed with focus on diagnostics and therapies as well as molecular markers.

Results: High level evidence on CUP is limited. However, it seems that a consensus exists regarding the optimal diagnostic procedures. The correct implementation of biomarkers for patient stratification and treatment remains unclear. An even greater dispute dominates about the ideal treatment with publications ranging from sole surgery to surgery with postoperative bilateral radiotherapy with inclusion of the mucosa and concomitant chemotherapy.

Conclusions: Cervical CUP represents a very heterogeneous malignant disease. On this account many aspects concerning treatment optimization remain unclear, despite a considerable number of publications in the past. Future research in form of prospective randomized trials is needed in order to better define patient stratification criteria and enable tailored treatment.

Keywords: CUP, Cancer of unknown primary, Cervical, Lymph node, Head and neck cancer

BACKGROUND

I carcinomi da sede primitiva ignota (CUP) comprendono un gruppo eterogeneo di malattie metastatiche in cui la sede del tumore primitivo non è identificata dopo approfondita valutazione clinica e procedure di approfondimento diagnostico. La causa di tale mancata identificazione potrebbe essere legata ad una regressione o ad un lento tasso di crescita

del tumore primitivo (legato a diversi tipi di alterazioni genetiche nella sede del primitivo o delle metastasi) [1].

In base all'area geografica i CUP rappresentano globalmente il 2-8% delle neoplasie maligne [2] e il 3-5% di tutti i tumori solidi [3-5]. L'incidenza stimata dei CUP del distretto cervico-cefalico (HNCUP) varia tra il 3 e il 9%, con esito istologico di carcinoma squamoso nel 53-77% dei casi [6-8]. Negli studi revisionati, la frequenza di comparsa a livello mucoso del tumore primitivo nella regione cervico-cefalica, varia tra il 4% e il 21% [9-28].

Il segno di esordio della malattia più frequente riscontrato è la presenza di una massa cervicale, determinata da un ingrossamento linfonodale (94%) [15]. Essa di solito è localizzata nel II livello (30-50%). Altre sedi linfonodali di localizzazione di malattia, in ordine di frequenza, sono rispettivamente il I e il III livello (10-20%) e il IV ed il V (5-10%) [2,15]. Un coinvolgimento linfonodale cervicale bilaterale è riportato in meno del 10% dei casi [6,8,15,18,19,29,30]. Quando il linfonodo metastatico è localizzato nei livelli I-III è molto probabile che la sede del tumore primitivo sia nella regione cervico-cefalica. In caso di coinvolgimento dei livelli 4-5 la sede del tumore primitivo è, probabilmente, situata al di sopra delle clavicole [31-33]. L'intervallo di tempo tra la comparsa della massa cervicale e la diagnosi finale di HNCUP è di solito di 2-5 mesi [6,8,34].

I pazienti con HNCUP sono prevalentemente uomini, di età tra i 55-65 anni, con i tipici fattori di rischio delle neoplasie del distretto cervico-cefalico (tabacco e l'abuso di alcool) [6, 8, 15,18,29, 35]. I pazienti con metastasi linfonodali HPV+ (nel 90% HPV-16) rappresentano una popolazione differente e numericamente in crescita [36], con un'età media più bassa di 5 anni rispetto ai pazienti HPV-, minore uso di tabacco o abuso di alcool e prognosi significativamente migliore [37,38].

Poiché non vi sono studi prospettici randomizzati per i pazienti con HNCUP, le strategie terapeutiche differiscono ampiamente e sono basate su studi retrospettivi, esperienze cliniche e politiche istituzionali. Queste variano dalla chirurgia o (chemio)-radioterapia esclusive alla chirurgia seguita da trattamenti adiuvanti (radioterapia associata o meno a chemioterapia) [11, 29, 39,40]. La prognosi dei pazienti con CUP dipende fortemente dall'esito dell'esame istologico e dall'estensione di malattia (prognosi più povera per i pazienti con adenocarcinoma metastatico osseo, viscerale, encefalico; prognosi favorevole, per esempio, per il carcinoma squamoso metastatico ai linfonodi cervicali). La sopravvivenza media nel gruppo a prognosi sfavorevole varia tra 7 e 11 mesi, mentre la prognosi per i pazienti a caratteristiche favorevoli, è simile a quella dei pazienti con carcinoma del distretto cervico-cefalico con sede primitiva nota (es. HNSCC) [2,41-43].

Questo articolo rappresenta una revisione comprensiva delle attuali strategie diagnostiche e terapeutiche, delle aree di incertezza, delle sfide nel management dei pazienti con malattia HNCUP like (incluse le strategie di trattamento multimodale, i volumi di trattamento radioterapico, le necessità di chemioterapia concomitante e gli algoritmi di trattamento).

DIAGNOSTICA: QUALE DOVREBBE ESSERE CONSIDERATO LO STANDARD DIAGNOSTICO E QUALI SONO LE IMPLICAZIONI DEI NUOVI MARKERS MOLECARI?

L'esame clinico e le procedure diagnostiche mirano alla stadiazione del tumore, in accordo con il Sistema di Classificazione UICC-TNM. La diagnosi di HNCUP è una diagnosi di

esclusione: solo dopo aver completato il work-up diagnostico la classificazione può essere ridotta unicamente all'N e all'M.

Anamnesi del paziente e esame clinico

Se l'anamnesi del paziente è positiva, per uso eccessivo di alcool e di tabacco, è poco probabile che il sito del tumore primitivo sia situato a livello del rinofaringe; invece la promiscuità sessuale e rapporti oro-genitali possono orientare verso una sede orofaringea del tumore. Anche una storia positiva per lesioni cutanee può guidare nella ricerca del focus tumorale primitivo [44]. Clinicamente, di solito, i pazienti presentano una massa cervicale, unilaterale, non dolente. Il coinvolgimento dei livelli linfonodali I-III suggerisce che il sito del tumore primitivo possa essere situato nella regione cervico-cefalica, mentre una massa nei livelli IV-V suggerisce che la sede del tumore primitivo possa essere nella porzione più distale del collo (es. tiroide) o sotto le clavicole [31,33] (Fig. 1). Ulteriori approfondimenti diagnostici vengono effettuati mediante l'esplorazione delle vie aeree superiori, inferiori e del tratto digestivo prossimale, mediante una rinoscopia.

Fig. 1

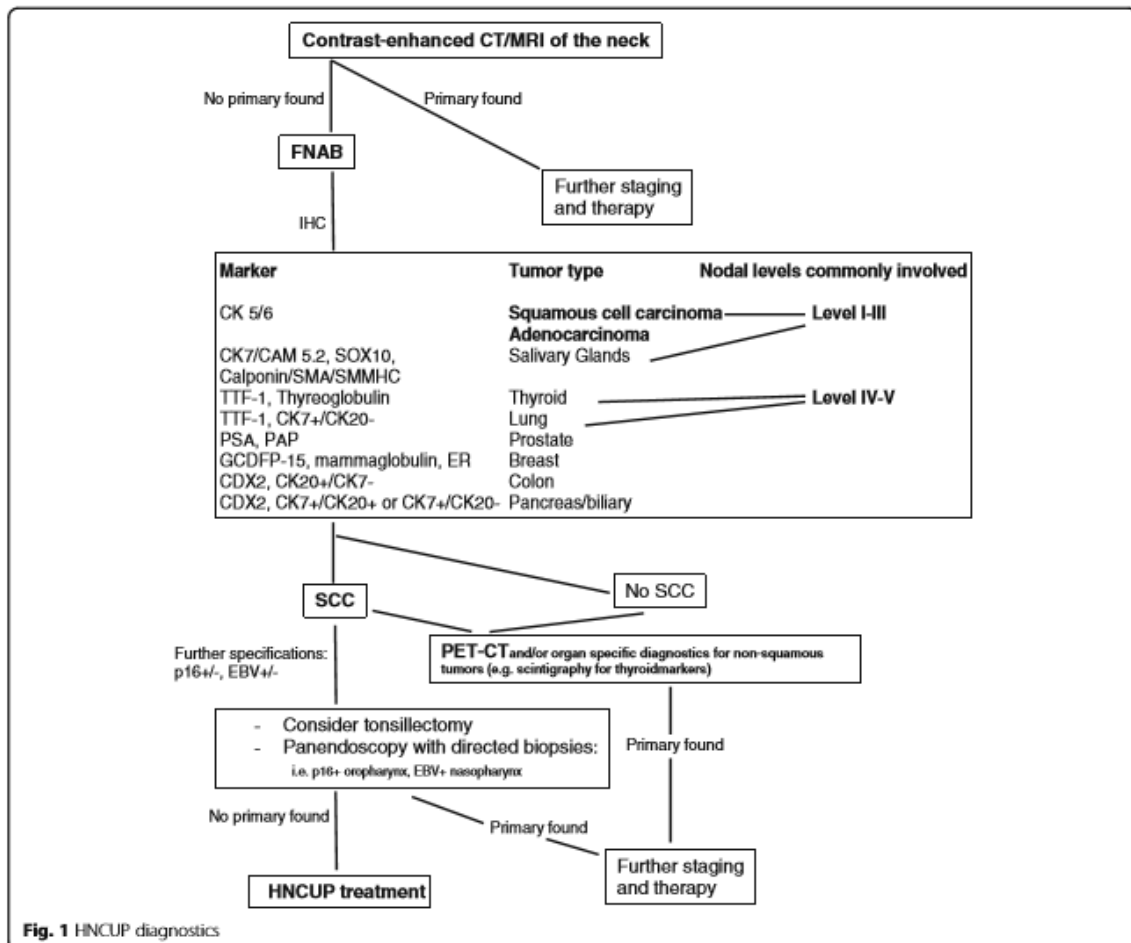


Fig. 1 HNCUP diagnostics

FNAB (fine-needle aspiration biopsy)

Generalmente, la prima procedura diagnostica per la tipizzazione delle masse cervicali, è la FNAB. Essa è associata a un rischio trascurabile di disseminazione del tumore attraverso il tragitto dell'ago. Dopo le colorazioni di routine, quando la valutazione è

effettuata da un anatomo-patologo con esperienza, la sensibilità diagnostica di identificazione di metastasi linfonodali cervicali varia tra l'83% e il 97% con una specificità del 91-100% [45].

Immunoistochimica (IHC)

Le colorazioni immunoistochimiche (IHC) sono uno strumento fondamentale per l'identificazione del tessuto di origine della lesione. Le colorazioni generiche permettono di identificare la morfologia delle cellule e le popolazioni cellulare anomale/neoplastiche. Successivamente viene eseguito un pannello IHC per un ampio spettro di tipi cellulari (comprendente cellule epiteliali, melanociti, cellule linfoidi). Il marker, impiegato per l'identificazione dei carcinomi, è la citocheratina, un filamento intermedio specifico dell'epitelio. I marker per il linfoma sono il CLA (common leukocyte antigen), l'ALK1 (anaplastic lymphoma kinase), il CD 30 e il CD 34. Per il melanoma vengono utilizzati l'S-100, il HMB45, il melanosoma e il Melan-A [46]. In caso di carcinoma, per l'identificazione dell'istotipo specifico, vengono considerati gli aspetti morfologici e vengono impiegati specifici anticorpi come il CK5, il CK6, il CK7 o il TTP-1 [46]. I tipi istologici più frequentemente riscontrati nei HNCUP, sono i carcinomi squamosi (SCC) e gli adenocarcinomi.

Imaging

Nei pazienti con HNCUP, per la diagnosi e la stadiazione della malattia, vengono utilizzate la TC, la RM e la FDG-PET (*Fig. 1*). La TC con mezzo di contrasto è una procedura rapida, dai costi contenuti e con un'alta risoluzione spaziale. La RM con mdc (gadolinio) ha, invece, una maggiore risoluzione per i tessuti molli [43]. In caso di metastasi cervicali, la probabilità di identificare il focus primitivo mediante l'uso della TC o della RM o di entrambe, varia dal 9% al 23% [7, 47-49]. Quando, agli esami di diagnostica per immagini, vengono identificate aree sospette possono essere effettuate delle biopsie mirate; in questo caso, la probabilità di identificare la sede del tumore primitivo sale a più del 60% [50]. Se la malattia metastatica è localizzata ai livelli 4-5 cervicali è consigliabile l'esecuzione anche di una TC torace-addome [51]. La FDG-PET è molto utile quando la procedura diagnostica effettuata mediante TC e RM, non ha condotto a risultati dirimenti circa l'identificazione della sede primitiva di malattia [52-56]. Numerosi studi e revisioni confermano l'utilità della FDG-PET nei pazienti con HNCUP (*Tabella 1*) [54-56]. In epoca pre FDG-PET il work-up diagnostico differiva molto tra i vari studi e, perciò, è difficile comparare i dati di sensibilità e specificità e quantificare il valore addizionale portato dalla PET.

Tabella 1

Table 1 Reviews on FDG-PET techniques used for patients with HNCUP; NR – not reported; [54–56]

Review studies published (Year)	No. of Studies/ Patients	Technique	Primary Tumor Detection Rate (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Highest false positive rate
Rusthoven et al., 2004 [54] (1994–2003)	16/302	FDG-PET	24.5	88.3	74.9	Tonsils (39.3%)
Kwee et al., 2009 [56] (2005–2007)	11/433	FGD-PET/CT	37	84.0	84.0	Oropharynx (15%) Lung (15%)
Al-Ibraheem et al., 2009 [55] (2000–2009)	8/180	FGD-PET FDG-PET/CT	28.3	NR	NR	NR overall 16.7%

Panendoscopia con biopsie

La panendoscopia del tratto aero-digestivo superiore (P-UADT), mediante laringoscopia ed esofagoscopia, è di solito eseguita sotto anestesia generale. I prelievi biotici vengono effettuati nei siti clinicamente e radiologicamente sospetti [43]. A volte, nei casi dubbi agli esami di imaging, viene raccomandata l'esecuzione di una broncoscopia [44]. La ripetizione di una panendoscopia è, normalmente, indicata solo nei casi in cui la biopsia diretta non sia riuscita alla prima procedura [50, 58]. La tonsillectomia ipsilaterale alla lesione porta all'identificazione del tumore primitivo nel 18-44,6% dei casi. Waltonen [47] ha evidenziato un maggior tasso di successo di identificazione del focus primitivo della neoplasia, mediante l'associazione della TC-PET alla panendoscopia con biopsie mirate, con o senza tonsillectomia (59,6%).

Studi molecolari

Il riscontro dell'HPV-DNA nelle metastasi indirizza verso un'origine orofaringea del tumore (infatti la prevalenza dell'HPV in sedi non orofaringee del distretto cervico-cefalico è del 22%). Lo status HPV può essere determinato mediante una ibridazione in situ (ISH) o mediante una reazione polimerasica a catena (PCR) che permettono l'identificazione dell'HPV-DNA; l'espressione dell'HPV E6/E7 RNA può essere valutata tramite la quantitative reverse transcriptase-PCR (qRT-PCR). Come marker surrogato dell'HPV è ampiamente utilizzata la colorazione immunohistochimica del p16, una proteina con meccanismo onco-soppressore. Alcuni autori, tra cui Dixon, non hanno evidenziato un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti con HNCUP p16-positivo, nonostante sia stato evidenziato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia [66]. Altri studi, invece, hanno mostrato un impatto positivo dello stato HPV/p16 (solo se associato ad altri fattori, come ad esempio la condizione di non fumatore) [67]. Ciò è stato confermato da una meta-analisi del 2007 su pazienti con HNSCC non orofaringeo. La maggior parte della letteratura, però, identifica lo status p16/HPV+ come un indicatore prognostico positivo per i HNCUP [69,70].

La p53 è un gene oncosoppressore alterato nel 50% dei tumori maligni (sia per mutazioni o inattivazioni, dovute ad interazioni delle proteine cellulari o virali che determinano la degradazione della p53) [71]. Nei pazienti con HNCUP e HNSCC sono stati dimostrati outcome significativamente peggiori, in presenza di mutazioni di p53 o in caso di sua overespressione [72, 73]. Alcuni autori hanno, inoltre, analizzato l'impatto della combinazione dello status HPV/p53 sulla sopravvivenza e sono giunti alla conclusione che la p53 potrebbe essere un fattore prognostico indipendente, a prescindere dallo status HPV [74].

L'Epstein-Barr virus (EBV) è associato a carcinoma rinofaringeo (NPC), specialmente ai tipi istologici scarsamente differenziati o indifferenziati e non cheratinizzanti [75]. L'NPC è più comune nella Cina meridionale e nel sud-est asiatico, rispetto all'Europa e al Nord America [74]. Si suppone che la EBV-proteina 1 latente di membrana abbia un ruolo centrale sia nell'iniziazione che nella progressione del tumore [76-78]. L'EBV-DNA è routinariamente ricercato con PCR, nei campioni ottenuti mediante FNAB (con una sensibilità e una specificità intorno al 90%) [79-82].

Nei pazienti con CUP i dati, perciò, suggeriscono l'importanza della valutazione dello status HPV ed EBV dei linfonodi metastatici, sia per indirizzare il successivo iter

diagnostico-terapeutico (per esempio, per guidare nuove biopsie mirate o boost di radioterapia, in quello che si sospetta essere il sito di origine della neoplasia), sia per predire l'outcome del paziente. Queste valutazioni dovrebbero essere implementate nella pratica clinica, in ogni caso HNCUP. La colorazione immunoistochimica per p53 è un metodo semplice e non costoso per effettuare una stratificazione prognostica e potrebbe essere usata come parametro prognostico addizionale.

Opzioni terapeutiche

A causa della mancanza di trial randomizzati le strategie di trattamento ottimali per i pazienti con HNCUP rimangono controverse. Le opzioni terapeutiche dipendono dall'età del paziente, dal suo performance status, dall'estensione loco-regionale, dalla sede delle metastasi linfonodali e dall'istologia. In passato, il trattamento HNCUP era mirato sia sulle metastasi che sulla sede di mucosa sospetta per essere il sito primario. Gli approcci attuali, invece, necessitano di una valutazione separata del controllo di malattia sul collo e sulla sede mucosa, in base all'età del paziente e del performance status. Nelle malattie cervicali, da focus ignoto in stadio iniziale, è possibile un approccio terapeutico unimodale; invece le malattie localmente avanzate richiedono un approccio multimodale, comparabile a quello utilizzato nelle neoplasie del distretto cervico-cefalico [83]. La *Tabella 2 (in appendice)* riassume i maggiori studi riguardanti la terapia dei pazienti HNCUP e include dati circa lo stadio linfonodale, le modalità di trattamento, la chirurgia, radioterapia e i tassi di controllo della malattia e i tassi di sopravvivenza [9-28].

Nei pazienti con localizzazione di malattia cervicale da focus ignoto in stadio iniziale, è necessaria una modalità di trattamento multimodale?

La malattia NCUP in stadio iniziale è definita come pN1 o p N2a mobile, senza estensione extracapsulare (ECE). Un adeguato controllo loco-regionale di malattia è riportato sia in studi in cui era stato effettuato un trattamento chirurgico esclusivo, sia nei casi di un trattamento radioterapico esclusivo (RT). Un bias è legato al fatto che, di solito, i pazienti con carico tumorale cervicale maggiore, sono trattati con maggiore probabilità con RT esclusiva [10]. La probabilità di scelta, come approccio primario, di un trattamento chirurgico esclusivo con possibilità di una RT di salvataggio, o viceversa [16, 84, 15] dipende dalle preferenze del Centro e da alcune caratteristiche di malattia. La chirurgia, come approccio primario, permette di ottenere il referto istologico, con possibilità di valutazione dell'ECE (e permette di valutare la necessità di eventuali trattamenti radio-chemioterapici adiuvanti, RT-CT) [Tabella 2]. In caso di malattia pN1 o pN2a senza estensione extra-capsulare, la RT adiuvante non ha mostrato un chiaro beneficio in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza [85, 86]. I pochi studi indirizzati in questa direzione hanno il difetto di essere retrospettivi e di essere basati su elaborazioni statistiche semplificate [87,88]. Perciò il ruolo della radioterapia, in questo contesto oncologico, rimane incerto. La chirurgia dovrebbe essere seguita da RT adiuvante in caso di: ECE+, più di un linfonodo coinvolto e probabilità di malattia microscopica residua a livello cervicale (R1) [87, 88]. In assenza di questi fattori di rischio, la RT può essere presa in considerazione.

Come dovrebbe essere trattata la malattia del collo in stadio localmente avanzato?

Nella malattia del collo, in stadio localmente avanzato (N2b-N3), è comune un approccio multimodale comprendente l'intervento chirurgico e la RT (associata o meno a

chemioterapia) e sembra portare a risultati migliori, in termini di sopravvivenza, rispetto ad un approccio unimodale [15, 18, 23]. Ciò è confermato sia nel caso della combinazione di intervento chirurgico e RT paragonato alla sola RT [25, 27, 89], sia nel caso di intervento chirurgico associato a RT paragonato alla sola chirurgia, soprattutto per quanto concerne la successiva insorgenza di un tumore primitivo [15].

Nei casi di una massa non resecabile o di possibile ECE/resezione incompleta il trattamento di scelta è quello chemio-radioterapico (CRT), al fine di evitare un'eccessiva tossicità (determinata dall'intervento chirurgico e dalla successiva chemioradioterapia adiuvante).

In molti degli studi retrospettivi l'approccio primario per la malattia in stadio iniziale (un linfonodo coinvolto), era stato chirurgico, mentre per le masse inoperabili si era optato per un trattamento radiante; ciò ha portato a risultati di difficile interpretazione.

A causa della mancanza di dati prospettici, rimangono incertezze circa il trattamento radioterapico ottimale (tra cui: irradiazione del collo unilaterale versus bilaterale, irradiazione della mucosa ed uso concomitante della chemioterapia).

Quale volume dovrebbe essere irradiato?

Nel 2001 Nieder ha revisionato l'approccio della gestione dei HNCUP, per quanto concerne l'irradiazione ipsilaterale versus quella della mucosa e bilaterale [90]. Alcuni studi hanno mostrato una minore probabilità di controllo del tumore ed una diminuita sopravvivenza, nei pazienti in cui l'irradiazione aveva compreso solo il collo ipsilaterale; altri studi non hanno, invece, mostrato significative differenze in termini di outcome tra l'irradiazione ipsilaterale e quella bilaterale e mucosa.

Per quanto concerne il controllo di malattia non sono emersi dati che abbiano supportato il vantaggio di un trattamento radiante su un volume esteso rispetto a quello ipsilaterale. Sarebbe, perciò, necessario progettare uno studio randomizzato per confrontare le due opzioni. Nel 2002 è stato predisposto uno studio randomizzato prospettico (EORTC-24001-22005), per mettere a confronto l'irradiazione ipsilaterale versus quella bilaterale e della mucosa negli HNCUP. Tale studio, però, non ha fornito risultati a causa del numero molto limitato di pazienti reclutati.

La *Tabella 2 (in appendice)* mostra come, la maggior parte degli studi, includa in proporzioni variabili, sia trattamenti unilaterali che bilaterali. Una recente meta-analisi non ha mostrato differenze significative nella sopravvivenza globale a 5 anni (OS) e nella sopravvivenza libera da malattia (DFS) tra l'irradiazione ipsilaterale e bilaterale. Ha però mostrato un miglior tasso di controllo loco-regionale e un minore tasso di recidiva nei casi di trattamento bilaterale [89].

Se si considera il trattamento aggiuntivo della mucosa (sede del presunto tumore primitivo), i tassi di recidiva sono risultati significativamente inferiori, con una DFS migliore con l'impiego di volumi estesi di irradiazione. Non è, però, stato possibile rilevare benefici nell' OS. Il migliorato controllo locoregionale era, però, associato in modo statisticamente significativo, ad una maggiore tossicità di grado severo [89].

Le attuali linee guida NCCN [91] non fanno chiara menzione del volume di trattamento da effettuare. Gli approcci che si trovano in letteratura sono molto eterogenei e molti dei dati disponibili risalgono a prima dell'utilizzo della PET e della tonsillectomia.

Poiché i work-up diagnostici sono diventati più efficaci, il numero di pazienti in cui il focus primitivo rimane ignoto è più basso rispetto a quello indicato in studi più vecchi [15]; inoltre il rischio di recidive linfonodali o di metastasi a distanza è due volte più basso di quello riportato precedentemente in letteratura [90].

Attualmente la comparsa di metastasi a distanza è la causa più comune di fallimento terapeutico [92, 93]. Pertanto il possibile beneficio di un minimo miglioramento del

controllo locoregionale, ottenuto tramite una radioterapia a volumi più estesi, non si traduce in un miglioramento della sopravvivenza [84].

L'introduzione della radioterapia a intensità modulata (IMRT) ha reso possibile una più sofisticata selezione dei volumi da irradiare, permettendo un risparmio degli organi a rischio.

In passato, i pazienti con HNSCC/HNCUP erano trattati mediante una tecnica radioterapica three-field, con inclusione nel volume di irradiazione di tutte le aree di mucosa e del collo bilaterale [94]. Oggi, invece, lo standard è la IMRT, con preservazione delle ghiandole salivari. La maggioranza dei dati mostrati nella *Tabella 2 (in appendice)* sono stati ottenuti con tecniche obsolete e non conformazionali. Una delle prospettive attuali negli HNCUP potrebbe essere rappresentata dall'irradiazione di aree di mucosa selezionate (ad esempio il baselingua nei pazienti non fumatori HPV+ o il rinofaringe nei pazienti non fumatori EBV+, con sottotipi non cheratinizzati e/o origini asiatiche. Con l'IMRT, approcci di questo tipo sono diventati più comuni ed i primi dati sono incoraggianti [84,86]. Una rassegna delle dosi e dei volumi dei trattamenti radioterapici, in diversi studi pubblicati, è riportata nella *Tabella 2 (in appendice)*.

Una chemioterapia concomitante può dare beneficio?

Nei pazienti con HNCUP il beneficio aggiunto dalla chemioterapia al trattamento radiante, sia nel setting definitivo che in quello adiuvante, rimane incerto, nonostante il suo utilizzo in molti Centri [27, 29, 67, 97, 98]. Il Cisplatino (per esempio con somministrazione trisettimanale, con dosi di 100mg/m² nei giorni 1,22 e 43) è l'agente chemioterapico più frequentemente utilizzato [24, 99].

Il beneficio della chemioterapia concomitante alla RT è provato nei pazienti con diagnosi di HNSCC localmente avanzato (per esempio tumori in stadio cT2cN2b) e nel trattamento post-operatorio, per tumori con caratteristiche patologiche ad alto rischio (ad esempio tumori in stadio pT1pN3b, con linfonodi con estensione extracapsulare).

Effettuare una chemioterapia in un paziente con HNCUP, sottoposto a dissezione del collo e con coinvolgimento di 1 o più linfonodi, presumerebbe una prognosi simile a quella dei pazienti con HNSCC. Ciò, però non sembra giustificato, poiché un tumore cT1 (in questo caso il cui focus è ignoto, CUP), generalmente, ha una prognosi eccellente con la sola RT [84, 100]. Uno studio recente, di Hosni ha riportato una prognosi simile dei pazienti con HNCUP e di quelli con carcinoma T1 del baselingua [101]. Questi dati implicano che, entrambe le malattie, potrebbero essere trattate nello stesso modo, ovvero senza la somministrazione della chemioterapia. Un'analisi retrospettiva, in cui erano stati analizzati i dati di 60 pazienti con HNCUP trattati con terapia chemio-radioterapica concomitante con Cisplatino, non aveva dimostrato un chiaro vantaggio dell'aggiunta della chemioterapia ed erano state rilevate più frequentemente tossicità gravi (grado 3+) [24].

Un altro argomento di discussione è la possibilità di una de-escalation del trattamento nei pazienti HPV/p16 positivi [102, 103].

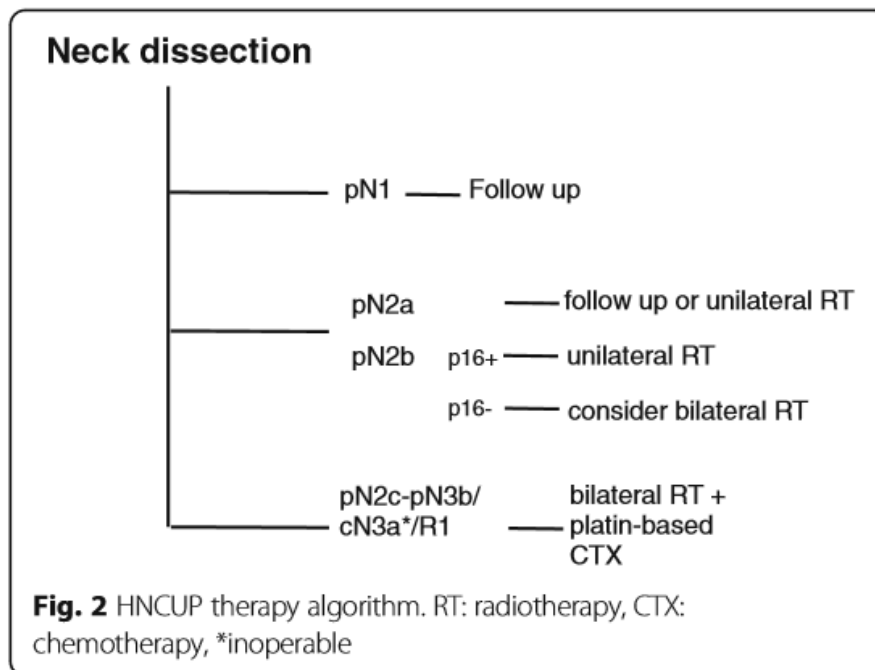
Il paradigma attuale delle indicazioni del trattamento chemio-radioterapico adiuvante (R1, pN3b) ha avuto origine nell'era della stratificazione prognostica pre-HPV [104, 105]. Keller [70] ha condotto un'analisi di dati clinici e patologici in pazienti con HNCUP, includendo i dati sulla p16 e sull'estensione extracapsulare linfonodale (ECE). Questo studio ha dimostrato una prognosi simile nei pazienti con ECE e quelli senza ECE, anche in assenza di chemioterapia. Il limite di questa analisi è legato al limitato numero di pazienti incluso nell'analisi.

Una prospettiva interessante può essere quella di de-intensificare il trattamento nei pazienti non fumatori HPV/p16 positivi (per esempio con omissione della chemioterapia o

un suo utilizzo per effettuare una dose-escalation della RT), in linea con i paradigmi dei recenti studi nei pazienti con HNSCC [102]. La Tabella 3 mostra i maggiori studi pubblicati che implementano l'impiego della chemioterapia e gli agenti chemioterapici utilizzati [10, 11, 53, 76, 77, 79–85].

Algoritmo di trattamento

Gli autori di questo studio hanno provato a concettualizzare i dati presenti in letteratura e proporre un algoritmo di trattamento per ulteriori valutazioni prospettiche (Fig.2).



Conclusioni

Attualmente non esistono trial prospettici di fase 3 rivolti all'ottimizzazione del trattamento nei pazienti con HNCUP. Il trattamento dei tumori cervicali da focus primitivo ignoto resta una sfida diagnostica e terapeutica. Una serie di miglioramenti nella diagnosi strumentale e patologica ha condotto ad una migliore comprensione di questa rara malattia e ha diminuito il numero di casi in cui la sede del tumore primitivo resta sconosciuta. I trattamenti multimodali sembrano determinare migliori risultati, specialmente nei casi di malattia N2b e N3b. Ad oggi, vi è incertezza sul beneficio di sopravvivenza legato all'utilizzo di una radioterapia su volumi estesi e/o all'impiego della chemioterapia concomitante. La risposta a queste domande potrebbe essere trovata grazie all'implementazione di grandi trial randomizzati. L'uso di nuovi parametri molecolari, come lo status HPV, aiuterà a stratificare i pazienti da inserire nei futuri studi e aiuterà ad ottenere a risultati più validi, diminuendo così le aree di incertezza.

APPENDICE

Radiotherapy and outcome in major CUP studies

Study (Data Acquired)	Radiotherapy (No.) RT dosage median (range)	Nodal State No.(%)	Invasive Diagnostics	locoregional control	overall survival
No. of Patients (Total No. In Study)			Surgical Treatment before RT No.(%)	distant metastases (median time to appearance, months)	Head and Neck Mucosal Emergence No.(%) [most common site]
Bataini et al., 1987 [9] (1960–1980)	dRT (90 pts): 70-80Gy pRT (48 pts): 50-60Gy bilateral 138, mucosa 43%	N1 45 (33) N2 32 (23) N3 60 (44) 137/138 EC 60%, UC 40%	FNAB/IB/EB 90 (65) — Adenectomy or RND 48 (35)	neck failure: definitive RT: 43% RND + RT: 17% ultimately — ultimately 25%	definitive RT: 22% RND + RT: 55% overall 33% at 5 years — 6 (4) [NR]
Jesse et al., 1973 [10] (1948–1968)	dRT (52): 50-60Gy + 5-10Gy unilateral 0, bilateral + mucosa 52	N1 12 (23) N2-3 23 (77) SCC 62%, UC 28%, GCSO 10%	EB 114/210 (52% total) — none in this group	initial local control 79% — NR	48% at 3 years — 3 (6) [oral cavity]
Weir et al., 1995 [11] (1970–1986)	involved neck (85pts), bilateral + mucosa (59pts): 25 pts: 35-49Gy, 86 pts: 50-59Gy, 33 pts: 60-70Gy	N1 11 (5) N2 67 (47) N3 55 (38) Nx 5 (3) 138/144 UC 30%, SCC 62%, others 8%	EB 71 (50), IB 62 (43) FNAB 7 (7) — none	initial local control 51% — ultimately 23%	involved neck 37%, bilateral + mucosa 48%, overall 41%, at 5 years — 7 (5) [oropharynx]
Reddy et al., 1997 [12] (1974–1989)	dRT (21): involved neck 70Gy (66-76) pRT (31): involved neck 64Gy (60-66) dRT/pRT: mucosa 60-66Gy, contralateral neck 46-50Gy unilateral 16, bilateral + mucosa 36	N1 9 (17) N2a 16 (31) N2b 7 (13) N2c 5 (10) N3 15 (29)	EB/IB 21 (40) — RND 31 (60)	NR — ultimately 15%	40% at 5 years — 10 (19) [base of tongue]
Colletier et al., 1998 [13] (1968–1992)	pRT (136): involved neck 63Gy (34-70) mucosa + uninvolved neck 50-54Gy unilateral 16, bilateral 120	N1 31 (23) N2a 49 (37) N2b 25 (18) N2c 3 (2) N3 18 (13) Nx 10 (7) SCC 93%, NS 7%	EB 39 (29) — MND 64 (47) RND 33 (24)	84% with ECE 100% without ECE neck control at 5 years — 15% at 5 years	60% at 5 years 41% at 10 years — 14 (10) [oral cavity]
Fernández et al., 1998 [14] (1976-1996)	dRT (31)/pRT (64): 50Gy bilateral + mucosa 67	N1 9 (13) N2 33 (49) N3 25 (37)	FNAB 40 (60) — RND 50 (75) MND 14 (21)	34% neck recurrence, mean 5 months — 22%, mean 17 months	22% at 5 years 20% at 10 years — 10 (15) [oropharynx]
Grau et al., 2000 [15] (1975-1995)	dRT (250): neck 59Gy (28-93) neck + mucosa 66Gy (20-79) unilateral 26, bilateral + mucosa 224	N1 37 (15) N2 119 (48) N3 93 (37) Nx 1 (4)	FNAB (12) CB (1) EB/IB (85) — ND (2)	local control 44% neck control 51% muscosal control 81% — NR	36% — 17 (7) [oropharynx]
Igane et al., 2002 [16] (1969-1994)	dRT: 66Gy (48-70) pRT: 60Gy (50-70) unilateral 16, bilateral + mucosa 163	N1 14 (13) N2a 27 (25) N2b 39 (37) N2c 2 (2)	EB alone 12 EB + RT 15 — RND 29	54% neck recurrence, median 7 months; ultimately 34% neck failure —	53% at five years — 19 (18) [tonsil]

Tabella 2

Tabella 2 (cont.)

Radiotherapy and outcome in major CUP studies (Continued)

Yalin et al., 2002 [17] (1976-1988)	UC: RT 50-70Gy SCC: RT 40-60Gy AC: 60Gy	N3 24 (23)	RT alone 24 RND + RT 26	9% (4)		
—		N1 33 (29) N2 51 (45) N3 30 (26)	FNAB 111/EB 3 (100)	NR	UC: 32%, SCC: 33% AC: 38% at 5 years	
114		UC 62%, SCC 24%, AC 14%	RND in case of bilateral disease (+thyrectomy in case of AC)	NR	12 (11) [tonsillar fossa]	
Aslani et al., 2007 [18] (1987-2002)	dRT (40): 64Gy (60-70) pRT (21): 60Gy (56-66) unilateral 11, bilateral 50	N1 16 (26) N2a 18 (31) N2b 13 (21) N2c 7 (11) N3 7 (11) UC 15%	FNAB 9 (15) EB 32 (52)	neck control: with biopsy 76%, ND 85% at 5 years; 73% at 8 years	79% at 5 years 67% at 8 years	
61			MND 9 (15) RND 11 (18)	— 11.5% (2-24 months)	4 (7) [base of tongue]	
Boscolo-Rizzo et al., 2006 [19] (1980-2001)	dRT (32 pts), pRT (47 pts): 60-70Gy before 1989; 50Gy + 10-20Gy after 1989 unilateral 37, bilateral 42	N1 10 (12) N2a 14 (17) N2b 23 (28) N2c 3 (4) N3 32 (39)	FNAB/EB 82 (100)	NR	25% at 5 years 19% at 10 years	
82			RND 46 (56) MND 4 (5)	23% at 10 years	10 (12) [base of tongue]	
Beldi et al., 2007 [20] (1980-2004)	dRT (59), pRT (54): involved neck 50Gy*, 60Gy** bilateral neck + mucosa 50Gy*, 56Gy** unilateral 45, bilateral 67	N1 21 (19) N2a 12 (11) N2b 42 (37) N2c 10 (9) N3 28 (25) SCC 77%, AC 5%, UC 10%, others 8%	FNAB 14 (12) EB 37 (33)	disease free survival 27% at 5 years	41% at 5 years	
113 (22/113 palliative intent)			ND 62 (55)	— NR	19 (17) [NR]	
Patel et al., 2007 [21] (1987-2006)	pRT (60 pts): 50Gy or 54+60Gy unilateral 49, bilateral 11	N1 5 (7) N2a 13 (19) N2b 30 (43) N2c 4 (6) N3 18 (26)	FNAB 68 (97) EB 2 (3)	ipsilateral control 84% contralateral control 93% at 5 years	56% at 5 years	
70			MND 70 (100)	— 10% (9)	8 (11) [base of tongue]	
Corry et al., 2008 [22] (1998-2002)	macroscopic disease 70Gy larger nodal masses 60Gy sites of suspected subclinical disease 50Gy	N2a 12 (12) N2b 43 (42) N2c 27 (26) N3 20 (20)	occult HNSCC— ND 16 (16)	neck failure ultimately 9% ultimately 23%	60% at 3 years (of 122 pts)	
—				—	—	
Ligey et al., 2009 [29] (1990-2007)	pRT (95): involved neck 66Gy mucosa + uninvolved neck 50Gy unilateral 59, bilateral 36	N1 9 (9) N2a 22 (23) N2b 33 (35) N3 15 (16) NX 16 (17) EC 100%	EB 16 (17)	neck control 66% at 5 years	24% at 5 years	
102 (122)			RND/MND 79 (83)	ultimately 30%	9 (9) [tongue]	
Lu et al., 2009 [23] (1989-2003)	dRT (60): 69Gy (66-72) to mucosa; 62Gy (53-74) to involved areas; 51Gy (44-59) to uninvolved areas unilateral 25, bilateral 24, bilateral + mucosa 11	N1 10 (17) N2 39 (65) N3 11 (18)	FNAB 51 (85) EB 9 (15)	neck control 66% at 5 years ultimately 18%	69% at 5 years 10 (21) [nasopharynx]	
60			none	—	—	
Chen et al., 2011 [24]	dRT (15):	N1 5 (8)	FNAB 15 (25)		89% at 2 years	

Radiotherapy and outcome in major CUP studies (Continued)

(2001-2009)	involved neck 60-74Gy uninvolved neck 54-66Gy pRT (45): involved neck 63Gy (60-66) uninvolved neck 56Gy (54-60) bilateral + mucosa 60	N2a 26 (43) N2b 20 (33) N2c 0 (0) N3 9 (15)	EB 5 (8) — ND 8 (13) MND 32 (53)	locoregional control 89% at 2 years — 13% (9)	— NR
Wallace et al., 2011 [25] (1964-2006)	dRT (179): mucosa 57Gy (24-74) neck 65Gy (50-86) unilateral 5, bilateral + mucosa 174	N1 18 (10) N2a 48 (27) N2b 46 (26) N2c 11 (6) N3 56 (31)	none — ND 65 (36) before RT ND 44 (25) after RT	mucosal control 92% and neck control 81% at 5 years — 14% at 5 years	52% at 5 years — NR
Fakhrian et al., 2012 [26] (1988-2009)	unilateral RT (17 pts): 60Gy (50-66) bilateral RT + mucosa (48 pts): 65Gy (28-70)	N1 14 (21) N2a 9 (14) N2b 34 (52) N2c 2 (3) N3 5 (8) UC 14%	EB 10 (15) — RND 27 (42) MND 24 (37)	locoregional lymph node recurrence, ultimately 14% — 28% (23)	48% at 5 years — 10 (15) [nasopharynx]
Tribius et al., 2012 [67] (2002-2011)	dRT (63): involved neck 60-68Gy mucosa 60 Gy uninvolved neck 50-54Gy unilateral 7, bilateral 47	N1 6 (10) N2 38 (57) N3 19 (30)	FNAB 63 (100) — none	neck recurrence 25%, median 7 months — 13% (10)	76% at 2 years — 4 (6) [base of tongue]
Demiroz et al., 2014 [27] (1994-2009)	dRT (19 pts): involved neck 70Gy uninvolved neck 50-59Gy pRT (22 pts): formerly inv. neck 60Gy (ECE 66Gy) uninvolved neck 54Gy bilateral + mucosa 67	N1 4 (10) N2a 10 (24) N2b 18 (44) N2c 0 (0) N3 9 (22)	FNAB/EB 41 (100) — RND 5 (12) MND 17 (41)	LRFs:dRT: 75% ND + RT: 76% at 4 years — definitive RT: 11% ND + RT: 28% ultimately	definitive RT: 85% ND + RT: 85% at 4 years — 2 (5) tonsillar fossa]
Straetmans et al., 2015 [28] (1997-2010)	pRT (46 pts): uninvolved neck 50.4Gy or 46-50Gy involved neck 59.4-63Gy or 60-66Gy unilateral 32, bilateral 14	N1 4 (9) N2a 7 (15) N2b 28 (52) N3 12 (24)	FNAB (22) — MND 51 (100)	neck recurrence ultimately 18% — ultimately 18% (<24)	55% at 5 years — 0

Abbreviations: UC undifferentiated carcinoma, AC adenocarcinoma, EC epidermoid carcinoma, GCSO glandular carcinoma of salivary origin, IB incision biopsy, EB excision biopsy, MD neck dissection, MND modified neck dissection, RND radical neck dissection, pts patients, dRT definitive radiotherapy, pRT postoperative radiotherapy, LRFs locoregional relapse-free survival, NS not specified; *median dose in the 1980s, **median dose in the 1990s; TNM staging referring to UICC/AJCC classification actual when published; Tumor entity SCC if not described otherwise; adapted from references [9-28]

Tabella 2 (cont.)

REFERENCE

1. Califano J, et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7): 599–604. doi:10.1093/jnci/91.7.599.
2. Pavlidis N, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):1990–2005. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00547-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00547-1).
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. *SEER cancer statistics review.* Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
4. Levi F, et al. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer.* 2002; 38(13):1810–2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00135-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00135-1).
5. van de Wouw AJ, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer.* 2002;38(3):409–13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00378-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00378-1).
6. Strojan P, et al. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol.* 1998;49(1):33–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S01678140\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S01678140(98)00082-6).
7. Regelink G, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(8):1024–30. doi:10.1007/s00259-002-0819-0.
8. Issing WJ, et al. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(8):436–43. doi:10.1007/s00405-003-0585-z.
9. Bataini JP, et al. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1987;97(9): 1080–4. doi:10.1288/00005537-198709000-00015.
10. Jesse RH, et al. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer.* 1973;31(4):854–9. doi:10.1002/10970142(197304)31:4<854::AIDCNCR2820310414>3.0.CO;2-D.
11. Weir L, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol.* 1995;35(3):206–11. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01559-Y](http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140(95)01559-Y).
12. Reddy SP, et al. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):797–802. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00025-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00025-4).
13. Colletier PJ, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck.* 1998;20(8):674–81. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199812)20:8<674::AID-HED3>3.0.CO;2-H.
14. Fernandez JA, et al. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(2):158–63. doi:10.1046/j.1365-2273.1998.00122.x.
15. Grau C, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol.* 2000;55(2):121–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00172-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00172-9).
16. Iganej S, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck.* 2002;24(3):236–46.
17. Yalin Y, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/S0266435602002449>.

18. Aslani M, et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck*. 2007;29(6):585–90. doi:10.1002/hed.20581.
19. Boscolo-Rizzo P, et al. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: analysis of 82 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2006;68(4):189–94. doi:10.1159/000091394.
20. Beldi D, 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):1051–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.039.
21. Patel RS, et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a “selective treatment” approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1282–7. doi:10.1001/archotol.133.12.1282.
22. Corry J, et al. The role of PET-CT in the management of patients with advanced cancer of the head and neck. *Curr Oncol Rep*. 2008;10(2):149–55. doi:10.1007/s11912-008-0023-x.
23. Lu X, et al. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori*. 2009; 95(2):185–90. doi:10.1700/422.5007.
24. Chen AM, et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):346–52. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.
25. Wallace A, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(4):286–90. doi:10.1016/j.amjoto.2010.05.004.
26. Fakhrian K, et al. Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(1):56–61. doi:10.1007/s00066-011-0017-8.
27. Demiroz C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck*. 2014;36(11):1589–95. doi:10.1002/hed.23479.
28. Straetmans J, et al. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272(1):195–205. doi:10.1007/s00405-014-2934-5.
29. Ligey A, et al. Impact of target volumes and radiation technique on locoregional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol*. 2009;93(3): 483–7. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.027.
30. Haas I, et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259(6):325–33. doi:10.1007/s00405-002-0470-1.
31. Shukla P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma neck with occult primary: a retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2009;30(4): 124–30. doi:10.4103/0971-5851.65334.
32. Mondin V, et al. A survey of metastatic central nervous system tumors to cervical lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(11):1657–66. doi: 10.1007/s00405-010-1357-1.
33. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160(4):405–9.
34. Nguyen C, et al. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck*. 1994;16(1):58–63. doi:10.1002/hed.2880160112.
35. D’Souza G, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2010;46(2):100–4. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.004.
36. Kreimer AR, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467–75. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.

37. Gillison ML, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407–20. doi:10.1093/jnci/djn025.
38. Fakhry C, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261–9. doi:10.1093/jnci/djn011.
39. Coster JR, et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):743–9. [http://dx.doi.org/10.1016/03603016\(92\)90647-Z](http://dx.doi.org/10.1016/03603016(92)90647-Z).
40. Glynne-Jones RG, et al. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(2):289–94. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90091-W](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(90)90091-W).
41. Gofinopoulos V, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments metaanalysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(7):570–3. doi:10.1016/j.ctrv.2009.05.005.
42. Pentheroudakis G, et al. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist.* 2007;12(4):418–25. doi:10.1634/theoncologist.12-4-418.
43. Stojan P, 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):123–32. doi:10.1002/hed.21898.
44. Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Metastatic squamous carcinoma in the neck from an occult primary. In: Jackler RK, Ferlito A, Silver CE, editors. *Neck dissection. Management of regional disease in head and neck cancer.* San Diego: Plural Publishing; 2010. p. 307–17.
45. Lester J, et al. Random periareolar fine-needle aspiration: the new pap smear of the breast? *J Adv Pract Oncol.* 2012;3(6):411–4.
46. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 2009;36(1):8–37. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.10.009.
47. Waltonen JD, et al. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):1024–9. doi:10.1001/archoto.2009.145.
48. Muraki AS, et al. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. *Radiology.* 1984;152(3):749–53. doi:10.1148/radiology.152.3.6463256.
49. Freudenberg LS, et al. Dual modality of 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract.* 2005;14(3):155–60. doi:10.1159/000084632.
50. Cianchetti M, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope.* 2009;119(12):2348–54. doi:10.1002/lary.20638.
51. Zhuang SM, et al. Management of lymph node metastases from an unknown primary site to the head and neck (Review). *Mol Clin Oncol.* 2014; 2(6):917–22. doi:10.3892/mco.2014.361.
52. Johansen J, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck.* 2008;30(4):471–8. doi:10.1002/hed.20734.
53. Seve P, et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer.* 2007;109(2):292–9. doi:10.1002/cncr.22410.

54. Rusthoven KE, et al. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101(11):2641–9. doi:10.1002/cncr.20687.
55. Al-Ibraheem A, et al. Clinical applications of FDG PET and PET/CT in head and neck cancer. *J Oncol*. 2009;2009:208725. doi:10.1155/2009/208725.
56. Kwee TC, et al. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19(3): 731–44. doi:10.1007/s00330-008-1194-4.
57. de 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(11):1653–5. doi:10.1007/s00405-010-1372-2.
58. Jones AS, et al. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer*. 1993;72(5):1756–61. doi:10.1002/10970142(19930901)72:5<1756::AID-CNCR2820720540>3.0.CO;2-5.
59. Ang KK, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24–35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.
60. Rischin D, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02. 02 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4142–8. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904.
61. Lingen MW, et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2013;49(1):1–8. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.07.002.
62. Shi W, et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6213–21. doi:10.1200/JCO.2009.23.1670.
63. Jordan RC, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7): 945–54. doi:10.1097/PAS.0b013e318253a2d1.
64. Rietbergen MM, et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2740–5. doi:10.1093/annonc/mdt319.
65. Chung CH, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3930–8. doi:10.1200/JCO.2013.54.5228.
66. Dixon PR, et al. Impact of p16 expression, nodal status, and smoking on oncologic outcomes of patients with head and neck unknown primary squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(9):1347–53. doi:10.1002/hed.24441.
67. Tribius S, et al. HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. *Oral Oncol*. 2012;48(11):1178–84. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.05.022.
68. Ragin CC, et al. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1813–20. doi:10.1002/ijc.22851.
69. Vent J, et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck*. 2013;35(11):1521–6. doi:10.1002/hed.23190.
70. Keller LM, 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): 1677–84. doi:10.1002/hed.23514.
71. Duffy MJ, et al. p53 as a target for the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(10):1153–60. doi:10.1016/j.ctrv.2014.10.004.
72. Poeta ML, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2552–61. doi:10.1056/NEJMoa073770.

73. Sivars L, et al. Human papillomavirus and p53 expression in cancer of unknown primary in the head and neck region in relation to clinical outcome. *Cancer Med.* 2014;3(2):376–84. doi:10.1002/cam4.199.
74. Pezzuto F, et al. Update on head and neck cancer: current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular features and novel therapies. *Oncology.* 2015;89(3):125–36. doi:10.1159/000381717.
75. Yoshizaki T, et al. Pathogenic role of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in the development of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.* 2013;337(1):1–7. doi:10.1016/j.canlet.2013.05.018.
76. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):431–41. <http://dx.doi.org/10.1016/S1044579X0200086X>.
77. Yoshizaki T. Promotion of metastasis in nasopharyngeal carcinoma by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1. *Histol Histopathol.* 2002;17(3): 845–50.
78. Yoshizaki T, et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39(2):137–44. doi:10.1016/j.anl.2011.02.012.
79. Macdonald MR, et al. Role of Epstein-Barr virus in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 1995;17(6):487–93. 80. Lei ZX, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in fine needle aspiration specimen from cervical lymphnodes with polymerase chain reaction. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2000;14(10):454–5.
81. Yap YY, et al. Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):986–91. doi:10.1016/j.otohns.2006.11.027.
82. Plaza G, et al. Neck lymph node metastases of unknown origin: nasopharyngeal origin and EBV (Epstein-Barr virus). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1999;50(8):623–9.
83. Strojan P, 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):286–93. doi:10.1002/hed.21899.
84. Galloway TJ, et al. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3328–37. doi:10.1200/JCO.2015.61.0063.
85. Suarez C, et al. Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;109(1):3–9.
86. Rodrigo JP, et al. Efficacy of postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a prospective randomised clinical trial. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55(9):415–9. doi:10.1016/S00016519(04)78546-5.
87. Wang RC, et al. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(12):1388–93. doi:10.1001/archotol.1990.01870120034004.
88. Fletcher GH, Jesse Jr RH, Lindberg RD, Westbrook KC. Neck nodes. In: Fletcher GH, editor. *Textbook of radiotherapy.* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980. p. 249–71.
89. Liu X, et al. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016. doi:10.18632/oncotarget.12852.
90. Nieder C, et al. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01462-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01462-6).
91. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf Accessed 28 Nov 2016.
92. Gani C, et al. Cervical squamous cell lymph node metastases from an unknown primary site: survival and patterns of recurrence after radiotherapy. *Clin Med Insights Oncol.* 2013;7:173–80. doi:10.4137/CMO.S12169.

93. Rodel RM, et al. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(9):662–9. doi:10.1177/000348940911800911.
94. Million RR CN, Mancuso AAL. The unknown primary. In: Cassisi N, Million RR, editors. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach.* 2nd ed. Philadelphia: PA, Lippincott; 1994. p. 311–20.
95. Frank SJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1005–10. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.006.
96. Mourad WF, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Anticancer Res.* 2014;34(1):243–8.
97. Shehadeh NJ, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2006;28(12):1090–8. doi:10.1002/hed.20470.
98. Perkins SM, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(7):656–61. doi:10.1001/archoto.2012.1110.
99. Klem ML, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1100–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2351.
100. Garden AS, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer.* 2004; 100(6):1171–8. doi:10.1002/cncr.20069.
101. Hosni A, et al. Radiotherapy characteristics and outcomes for head and neck carcinoma of unknown primary vs T1 base-of-tongue carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016. doi:10.1001/jamaoto.2016.3083.
102. Masterson L, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer.* 2014;50(15):2636–48. doi:10.1016/j.ejca.2014.07.001.
103. O’Sullivan B, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440–51. doi:10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
104. Cooper JS, 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):1937–44. doi:10.1056/NEJMoa032646.
105. Bernier J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945–52. doi:10.1056/NEJMoa032641.