

А.Н. РЕДЬКИН, М.В. СОРОКИНА, Е.Ю. УСТИНОВА,
О.В. МАНУКОВСКАЯ, Ю.С. КОНОПЛИНА, С.С. ПОПОВ



СПЕЦИФИКА ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж,
Российская Федерация

Во всем мире опухоли без первично выявленного очага (ПВО) оказались между 6-м и 8-м местом по заболеваемости, что составляет 2,3-5% среди всех злокачественных новообразований и занимает 4-е место по уровню смертности. У определенной доли больных данные метастазы при этом определяются самостоятельно, без идентификации первичного очага. Данная нозологическая форма опухолей является гетерогенным заболеванием и обычно проявляет выраженный агрессивный характер в случае прогрессирования процесса при отсутствии первичного очага опухоли. Поиск первичного очага и дальнейшая тактика лечения больных являются сложной и недостаточно изученной проблемой, которая требует многочисленных исследований в данной области. Помимо стандартных методов диагностики, для обследования таких пациентов применяются иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и вирусологическое исследование. Наиболее часто больные с метастазами в шейных лимфатических узлах без первично выявленного очага ассоциированы вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), что, в свою очередь, помогает спрогнозировать первичную локализацию опухоли. Также диагностическую ценность имеет применение диагностической двусторонней тонзиллэктомии и панендоскопии. У больных с метастазами в шейных лимфатических узлах без первично выявленного очага первичный очаг опухоли в большинстве случаев располагается в области головы и шеи. В настоящее время ведется поиск новых методик диагностики для исключения задержек при лечении и увеличения продолжительности жизни пациентов. Данная тема является востребованной среди исследователей во всем мире.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, метастазы без выявленного первичного очага, лимфатические узлы шеи, позитронно-эмиссионная томография, вирус папилломы человека

Throughout the world cancer of unknown primary origin occurs the 7th place according to morbidity, which is 2.3-5% of all malignant neoplasms and ranks the 4th – according to mortality. In a certain proportion of patients, these metastases are determined independently, without identifying the primary focus. This nosological form of cancer is a heterogeneous disease and usually manifests a pronounced aggressive character in case of progression of the process in the absence of a primary tumor focus. The search for the primary focus and further tactics of treating patients is an embarrassing and under-researched problem that requires numerous studies in future. In addition to standard diagnostic methods, immunohistochemical and virological examinations are used to examine such patients. Most often, patients with metastases in the cervical lymph nodes without a primary identified focus, associated with human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV), which in turn helps to predict the primary localization of cancer. Also diagnostic bilateral tonsillectomy and panendoscopy play the important role. In most cases cancer of unknown primary origin is located in the head and neck. Currently, a search is underway for new diagnostic methods to eliminate delays in treatment and increase the life expectancy of patients. This issue is in demand among researchers around the world. Therefore, further studies are necessary to advance the knowledge of this area.

Keywords: squamous cell carcinoma, metastases without identified primary focus, lymph nodes of the neck, positron emission tomography, human papillomavirus

Novosti Khirurgii. 2022 May-Jun; Vol 30 (3): 288-297

The articles published under CC BY NC-ND license

**Specificity of Diagnostics of Patients with Metastases of Squamous Cell Carcinoma
of Unknown Primary Origin in the Lymph Nodes of the Neck**



A.N. Redkin, M.V. Sorokina, E.Yu. Ustinova, O. V. Manukovskaya, Yu. S. Konoplina, S. S. Popov

Введение

Во всем мире опухоли без первично выявленного очага (ПВО) оказались между 6-м и 8-м местом по заболеваемости, что составляет 2,3%-5% среди всех злокачественных ново-

образований и занимает 4-е место по уровню смертности [1]. У определенной доли больных данные метастазы при этом определяются самостоятельно, без идентификации первичного очага. Данная нозологическая форма опухолей является гетерогенным заболеванием и обычно

проявляет выраженный агрессивный характер в случае прогрессирования процесса при отсутствии первичного очага опухоли. Поиск первичного очага и дальнейшая тактика лечения больных являются сложной и недостаточно изученной проблемой, которая требует многочисленных исследований в данной области.

У больных с метастазами в шейных лимфатических узлах без ПВО достаточно часто первичный очаг опухоли располагается в области органов головы и шеи. Наряду с традиционными методами обследования данной категории пациентов постоянно ведется поиск новых методов, позволяющих установить истинную локализацию первичной опухоли.

В случае предположительной локализации первичного очага опухоли в области головы и шеи стандартный алгоритм клинического осмотра включает изучение всех органов головы и шеи, включая слюнные железы и кожные покровы. При этом удается идентифицировать около 50% первичной локализации опухоли [2]. Следует сказать, что всем больным проводится также фиброскопия верхних отделов дыхательных путей, что еще позволяет диагностировать около 18% изначального опухолевого роста [3]. Для уточняющей диагностики возможно дополнительное проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов головы и шеи, которая, в свою очередь, позволяет определить до 13% первичного очага опухоли при неэффективности клинического осмотра и фиброскопического исследования. Технические возможности МРТ-диагностики позволяют обнаружить 27% «скрытых» форм назофарингеального рака [4]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) в качестве метода диагностики в выявлении очага опухоли без первичной локализации также показывает достаточно высокие результаты. В 25-30% случаев диагностики истинную локализацию опухоли удается обнаружить с помощью данного исследования [5, 6].

Цель. На основании анализа литературы оценить возможности и эффективность различных методов диагностики для обнаружения первичного очага опухоли у пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага.

Иммуногистохимическая и вирусологическая диагностика

И.Г. Комаров с соавт. проанализировали данные 45 больных с метастазами плоскоклеточного рака (ПКР) в шейных лимфатических узлах без ПВО [7]. Для установления локали-

зации первичного очага помимо традиционных диагностических процедур применялись иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и вирусологическое исследование.

Проведение вирусологического исследования позволяет лишь прогнозировать первичную локализацию опухоли в области носоглотки у пациентов, ассоциированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Данное исследование показало, что первичный очаг опухоли наиболее часто локализуется в глоточных миндалинах и в области корня языка.

Исследование показало, что применение как вирусологического, так и ИГХ-исследования позволяет использовать полученные результаты только в качестве прогностических показателей, а не в качестве показателей принадлежности к определенной локализации процесса. Кроме того, в редких случаях метастатический узел сам являлся первичным очагом опухоли.

Метастазы в лимфатические узлы шеи без ПВО в последнее время наиболее часто ассоциированы ВПЧ или вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), которые в некоторых случаях оказывают влияние на клиническую картину заболевания. Высокий уровень ВПЧ пропагандируется как важный этиологический фактор для развития плоскоклеточного рака органов головы и шеи. L. Axelsson et al. обнаружили, что у 69% пациентов с диагнозом «метастазы ПКР в лимфатических узлах шеи без ПВО» были ВПЧ-положительными [8]. Считается, что данная гистологическая принадлежность проявляет особую склонность к поражению орофарингеальных миндалин и характеризуется способностью к иммуноокрашиванию p16. Идентификация ДНК или РНК ВПЧ в лимфатических узлах может таким образом обеспечить возможность определения первичного очага опухоли в ротоглотке [9, 10]. Эти молекулярные данные, используемые в сочетании с гистологией, клинической картиной и рентгенологическими данными, могут быть использованы для того, чтобы обнаружить первичный очаг опухоли при наличии метастазов [11, 12].

L.J. Mc Dowell et. al. также считают, что связанные с ВПЧ метастазы ПКР в лимфатических узлах шеи без ПВО чаще всего возникают в небных миндалинах и в основании языка. Более того, ВПЧ-тестирование в дополнение к статусу p16 становится все более клинически важным для данной категории пациентов и может предоставить дополнительную информацию для определения предполагаемого первичного очага опухоли [13]. Лучшие методики для тестирования ВПЧ все еще находятся в процессе разработки. Уже имеются жидкофаз-

ные ВПЧ-анализы аспирированной жидкости из метастатических лимфатических узлов, что на данный момент является многообещающим методом [14].

Gi Cheol Park et. al. провели обследование 54 пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи из невыявленного первичного очага, которым была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов, а также дальнейшее определение ВПЧ, p16 и ВЭБ. Диагностические показатели биомаркеров, данные ПЭТ/КТ-исследования и гистологические результаты позволили идентифицировать первичный очаг опухоли. Первичный очаг опухоли был определен у 28 (51,9%) из 54 пациентов: небная миндалина – в 24 случаях, основание языка – в 1, носоглотка – в 2 и гортаноглотка – в 1 случае. Чувствительность p16 (85,7%) и точность ВПЧ (85,2%) были выше, чем показатели (42,9% и 68,5%) ПЭТ/КТ ($p < 0,05$). Результаты показали, что обнаружение ВПЧ и p16 в метастазах лимфатических узлов шеи может помочь в поиске скрытого первичного очага опухоли, провести необходимое лечение и предсказать выживаемость пациентов [15].

Идентификация первичного очага имеет решающее значение, поскольку это способствует целенаправленной терапии, а также помогает спрогнозировать продолжительность жизни при данной патологии [16, 17].

Остается открытым вопрос о том, можно ли использовать вирусологические методы исследования с диагностической целью. Этиологические факторы, провоцирующие развитие опухолей головы и шеи, многочисленны. В настоящее время интенсивно изучается вирусный фактор. По данным многочисленных исследований, вирусологические методы могут лишь спрогнозировать локализацию первичного очага в области носоглотки при условии экспрессии вируса в организме [18].

Последние данные говорят о том, что до 90% случаев, первоначально обозначенных как метастазы в шейные лимфатические узлы без ПВО, ассоциированы ВПЧ [19]. Следовательно, наличие ВПЧ в метастатических лимфатических узлах может способствовать облегчению идентификации анатомического очага происхождения метастазов. Об этом свидетельствует и исследование M.Jr. Vajdler et. al. Они подтвердили, что метастазы в лимфатических узлах в области головы и шеи напрямую связаны с первичным очагом, локализованным в ротоглотке. Для того чтобы исключить локализацию первичного очага в носоглотке, коже или легких, следует всегда проводить иммуногистохимическое исследование, определение p16 и ВПЧ-специфическое

тестирование, поскольку плоскоклеточный рак, возникающий в других местах, также может проявляться подобными метастазами [20].

Таким образом, на данный момент p16 иммуногистохимия и ВЭБ РНК-гибридизация *in situ* (ISH) рекомендованы для всех пациентов с метастазами в шейные лимфатические узлы без ПВО. Новая редакция системы TNM гласит, что при определении наличия РНК ВЭБ по ISH и при наличии p16 тактика лечения пациента такая же, как и при раке носоглотки [21, 22].

Плоскоклеточный рак в области головы и шеи чаще возникает из эпителия крипт небных и язычных миндалин и может быть ассоциирован ВПЧ. Данная локализация вместе с другими клиническими признаками привели P. Boscolo-Rizzo et al. к предположению, что ВПЧ играет ведущую роль в развитии плоскоклеточного рака с метастазами в лимфатические узлы шеи без ПВО [23].

W.J. Luo et. al. проанализировали данные 269 пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ПВО, ассоциированных ВЭБ-поражением. У пациентов с ВЭБ-позитивным значением наиболее распространенными первичными очагами опухоли после носоглотки (51,7%) были слюнная железа (24,5%), легкие (7,8%), ротоглотка (3,3%), полость носа / верхняя челюсть (3,3%), полость рта (2,2%), орбита (1,1%) и печень (0,4%). Первичный очаг не был обнаружен у 15 пациентов (5,6%). Происхождение ВЭБ-позитивных метастатически пораженных лимфатических узлов шеи может быть ограничено не только областью носоглотки, а, вероятно, затрагивает другие области головы и шеи, а также отдаленные органы, такие как печень и легкие [24].

Поиск первичного очага с использованием методов инструментальной диагностики

ПЭТ в настоящее время является рутинным методом диагностики у пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без ПВО. Даже, можно сказать, входит в стандарт обследования. При этом некоторые исследователи придерживаются другого мнения. Ежегодное усовершенствование данной методики и интеграция ее с КТ позволили улучшить результаты диагностики в несколько раз в сравнении с первоначальными попытками применения [25, 26]. Применение ПЭТ/КТ позволяет выявить первичный очаг опухоли у 30% больных после проведения многочисленных клинических и инструментальных исследований, оказавшихся неэффективными [27]. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее частой первичной

локализацией после проведения стандартного комплекса исследований, включающих ПЭТ/КТ-сканирование является ротоглотка, а именно глоточные миндалины. Некоторые авторы придерживаются мнения о необходимости выполнения диагностической тонзиллэктомии на стороне метастатического поражения лимфатических узлов. Это, в свою очередь, позволяет диагностировать опухоль дополнительно еще у 25% пациентов [28].

ПЭТ/КТ-исследование все чаще используется при диагностике у пациентов с метастазами ПКР в шейных лимфатических узлах без ПВО. При проведении анализа многочисленных исследований с использованием ПЭТ/КТ установлено, что диагностическая точность при обнаружении первичного очага опухоли составляет около 24,5%, тогда как чувствительность и специфичность метода составили 88% и 75% соответственно [29]. Следовательно, применение ПЭТ/КТ или МРТ может иметь большую ценность при обнаружении первичного очага [30]. В настоящее время имеется большое количество доказательств, подтверждающих, что использование ПЭТ/КТ при определении основного очага опухолевого роста является эффективным диагностическим инструментом, в то время как стандартные методы диагностики продемонстрировали отрицательный результат [31]. P. Golusinski et al. считают, что ПЭТ/КТ идеально подходит в случае, если основной очаг опухоли не был идентифицирован традиционными методами визуализации [32].

F. García-Curdi et al. провели сравнительный анализ использования КТ и ПЭТ/КТ-исследований для обнаружения первичного очага опухоли при метастазах в лимфатические узлы шеи без ПВО. При этом обнаружили, что при использовании только компьютерной томографии в качестве метода визуализации корреляция составляла 0,848, тогда как при использовании компьютерной томографии, совмещенной с позитронно-эмиссионной, она оценивалась в 0,957. ПЭТ/КТ является наиболее информативным методом визуализации первичного очага [33].

Кроме того, сравнение диффузионной МРТ и ПЭТ/КТ как методов диагностики у пациентов с метастазами ПКР в шейных лимфатических узлах без ПВО решили провести D.P. Noij et al. Оба метода оценивались качественно и количественно. При качественном подсчете ПЭТ/КТ была обнаружена чувствительность и специфичность 93,8% (95% ДИ = 67,8-99,7) и 73,3% (95% ДИ = 44,8-91,1). Диагностическая точность качественного анализа диффузионной МРТ и ПЭТ/КТ и количе-

ственного анализа была высокой. Совместное использование диффузионной МРТ и ПЭТ/КТ не улучшило точность исследования [33].

В исследовании K. Aro et al. провели ретроспективный анализ пациентов с метастазами ПКР в лимфатических узлах шеи без ПВО в Университетской клинике Хельсинки в период 1995-2011 гг. Они проанализировали результаты исследований по определению основного очага опухоли, чтобы показать наличие диагностической значимости различных методов с течением времени. Частота и успех в выявлении первичного очага опухоли при этом остались на том же уровне, несмотря на добавление ПЭТ/КТ-исследования и определение экспрессии вируса папилломы человека. Среди 133 пациентов диагностическое обследование выявило первичный очаг у 53%, при этом локализация в ротоглотке преобладала и составила 69%. Соответственно, у 63 пациентов первичный очаг опухоли выявить не удалось [35].

Применение диагностической тонзиллэктомии и панендоскопии

Тонзиллярная ямка и основание языка считаются одними из наиболее распространенных мест скрытой первичной локализации опухоли у пациентов с метастазами ПКР в шейных лимфатических узлах без ПВО. При этом уровень истинной заболеваемости остается неизвестным и оценивается примерно в 18-40%. Ранее предполагалось, что в комплекс исследований для выявления первичной опухоли, помимо целенаправленной биопсии, необходимо включить одностороннюю или двустороннюю тонзиллэктомию. Даже в отсутствии видимого или пальпируемого поражения J.D. Waltonen et al. пришли к выводу, что тонзиллэктомия может привести к значительно большей вероятности обнаружения первичной опухоли миндалины по сравнению с глубокой биопсией данной области. Доказательства, подтверждающие применение двусторонней тонзиллэктомии, все еще остаются недостаточно убедительными, хотя показатели обнаружения первичного очага опухоли в контралатеральной миндалине составляют 10-23% [36].

Двусторонняя тонзиллэктомия может использоваться при обследовании больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ПВО ввиду того, что первичный очаг опухоли зачастую локализуется в небных миндалинах, так, P. Di Maio et al. провели четырнадцать исследований, включавших 673 пациента, которым была проведена тонзиллэктомия. В общей сложности было выявлено

140 злокачественных опухолей миндалин; из них 124 (89%) были ипсилатеральными, 2 (1%) – контралатеральными, и 14 (10%) – синхронными двусторонними. Метаанализ 11 – исследований показал общий уровень выявления тонзиллэктомии 0,34 (достоверность 99%, интервал 0,23-0,46). Результаты этого систематического обзора и метаанализа предполагают, что имеет место наличие высокой частоты обнаружения первичного очага в небных миндалинах (ОШ: 0,34; 99% ДИ 0,23-0,46) [37]. Поэтому, с учетом увеличения двустороннего поражения миндалин, двусторонняя тонзиллэктомия должна учитываться при диагностике больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без ПВО [38].

Все чаще в научной литературе встречаются данные об успешном применении панендоскопии у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без ПВО. М. Sokoу et al. в своем ретроспективном обзоре описывают эффективность панендоскопии в обнаружении первичного очага заболевания, даже когда ПЭТ/КТ-исследование не выявило первичную опухоль. Всего в исследование вошло 190 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без ПВО, из которых у 87 очаг был найден, у 103 пациентов результат был отрицательным при проведении ПЭТ/КТ. Из ПЭТ/КТ-отрицательных пациентов 71 пациент сохранил диагноз после панендоскопии. У восемнадцати пациентов (56% случаев) был обнаружен первичный плоскоклеточный рак миндалин. В 8 случаях из 32 первичных очаг были найден в основании языка (25%) [39]. Эффективность панендоскопии в обнаружении первичного очага также подтверждает и А. Sharma [40]. N. Ghazali et al., продемонстрировав свое клиническое наблюдение, пришли к выводу о том, что ПЭТ/КТ может быть не самым надежным диагностическим исследованием для выявления первичных очагов опухоли [41].

Сопоставив все вышеперечисленные методы диагностики, пациентам с подтвержденным метастатическим плоскоклеточным раком лимфатических узлов шеи без ПВО рекомендуем пройти ПЭТ/КТ-сканирование всего тела, панендоскопию и биопсию, двустороннюю тонзиллэктомию, может быть также предложена мукозэктомия основания языка при наличии технических возможностей и опыта проведения данной процедуры [42].

Заключение

Многочисленные современные методы диа-

гностики на сегодняшний день уже показывают достаточно эффективные результаты, хотя все еще остается много вопросов в отношении выявления первичного очага опухоли и выбора тактики лечения пациентов с метастазами ПКР в лимфатических узлах шеи без ПВО. В будущем необходимы дополнительные исследования для того, чтобы более четко понять природу заболевания. Поиск новых методик диагностики необходим для исключения задержек при лечении и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e017881. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017881
2. Choi J, Nahm JH, Kim SK. Prognostic clinicopathologic factors in carcinoma of unknown primary origin: a study of 106 consecutive cases. *Oncotarget*. 2017 Mar 8;8(37):62630-640. doi: 10.18632/oncotarget.16021. eCollection 2017 Sep 22.
3. Вагнер РИ, Подвязников СО, Чойнзонов ЕЛ, Кропотов МА, Комаров ИГ, Пачес АИ, Мулунов АМ, Михнин АЕ, Ольшанский ВО, Кожанов ЛГ, Пустынский ИН, Саприна ОА. Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации. *Сиб Онкол Журн*. 2014;(1):61-63. https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2014_1_5-60-63.pdf
4. Саприна ОА. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. *Опухоли Головы и Шеи*. 2012;(4):53-58. doi.org/10.17650/2222-1468-2012-0-4-53-58
5. Chen YH, Yang XM, Li SS, Wang YH, He JJ, Yang YD, Wang S, Liu JJ, Zhang XL. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Feb;56(1):66-74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x
6. Fülöp M, Kásler M, Remenár E, Lengyel Z, Borbély K. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol*. 2012 May;56(2):84-92. [Article in Hungarian]
7. Комаров ИГ, Карселадзе ДА, Сендерович АИ, Карселадзе АИ, Смирнова КВ, Крыловецкая МА. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатиче-

- ских узлах шеи без выявленного первичного очага. *Онкологии Головы и Шеи*. 2018;8(1):38-47. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-1-38-47>
8. Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, Bove M, Johansson L, De Lara S, Kovács A, Hammerlid E. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jun 10;46(1):45. doi: 10.1186/s40463-017-0223-1
 9. Schroeder L, Boscolo-Rizzo P, Dal Cin E, Romeo S, Baboci L, Dyckhoff G, Hess J, Lucena-Porcel C, Byl A, Becker N, Alemany L, Castellsagué X, Quer M, Leyn X, Wiesenfarth M, Pawlita M, Holzinger D. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multicentre study. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;74:73-81. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.020
 10. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, Habbous S, Goldstein DP, de Almeida JR, Hansen A, Jang R, Bratman SV, Hope A, Chen R, Wang J, Xu Y, Cheng D, Zhao Y, Xu W, Liu G. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer*. 2019 Sep 15;145(6):1465-74. doi: 10.1002/ijc.32164
 11. Straetmans J, Vent J, Lacko M, Speel EJ, Huebbers C, Semrau R, Hoebbers F, Mujagic Z, Klusmann JP, Preuss SF, Kremer B. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;272(1):195-205. doi: 10.1007/s00405-014-2934-5
 12. Du C, Ying H, Zhang Y, Huang Y, Zhai R, Hu C. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42372-81. doi: 10.18632/oncotarget.16344
 13. McDowell LJ, Young RJ, Johnston ML, Tan TJ, Kleid S, Liu CS, Bressel M, Estall V, Rischin D, Solomon B, Corry J. p16-positive lymph node metastases from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma: No association with high-risk human papillomavirus or prognosis and implications for the workup of the unknown primary. *Cancer*. 2016 Apr 15;122(8):1201-8. doi: 10.1002/cncr.29901
 14. Chernock RD, Lewis JS. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: squamous cell carcinoma and beyond. *Head Neck Pathol*. 2015 Mar;9(1):6-15. doi: 10.1007/s12105-015-0616-2
 15. Cheol Park G, Roh JL, Cho KJ, Seung Kim J, Hyeon Jin M, Choi SH, Yuhl Nam S, Yoon Kim S. 18 F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein-Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15;140(6):1405-12. doi: 10.1002/ijc.30550
 16. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388
 17. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018 Apr;472(4):519-31. doi: 10.1007/s00428-017-2276-y
 18. Du C, Ying H, Zhang Y, Huang Y, Zhai R, Hu C. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42372-81. doi: 10.18632/oncotarget.16344
 19. Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck*. 2019 Oct;41(10):3700-11. doi: 10.1002/hed.25858
 20. Švajdler M Jr, Kašpírková J, Hadravský L, Laco J, Dubinský P, Straka L, Ondič O, Michal M, Skálová A. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: Addition of EBV testing improves diagnostic accuracy. *Pathol Res Pract*. 2016 Jun;212(6):524-31. doi: 10.1016/j.prp.2016.03.002
 21. Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, Flieder D, Lango MN, Mehra R, Burtness B, Ridge JA. 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 Dec;36(12):1677-84. doi: 10.1002/hed.23514
 22. Piazza C, Incandela F, Giannini L. Unknown primary of the head and neck: a new entry in the TNM staging system with old dilemmas for everyday practice. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr;27(2):73-79. doi: 10.1097/MOO.0000000000000528
 23. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Dec;32(8):835-45. doi: 10.1007/s10585-015-9744-z
 24. Luo WJ, Feng YF, Guo R, Tang LL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Liu X, Sun Y, Lin AH, Ma J, Mao YP. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:7-12. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.012
 25. Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J, Sørensen JA, Gerke O, Nielsen AL, Høiland-Carlson PF, Godballe C. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2271-79. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.015
 26. Martell K, Mackenzie J, Kerney W, Lau HY. Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 May 8;46(1):39. doi: 10.1186/s40463-017-0217-z
 27. Takes RP, Kaanders JH, van Herpen CM, Merckx MA, Slootweg PJ, Melchers WJ. Human papillomavirus detection in fine needle aspiration cytology of lymph node metastasis of head and neck squamous cell cancer. *J Clin Virol*. 2016 Dec;85:22-26. doi: 10.1016/j.jcv.2016.10.008
 28. Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, Janapala RN, Kashif T. Cancer of Unknown Primary: A Review on

Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site. *Cureus*. 2019 Sep 2;11(9):e5552. doi: 10.7759/cureus.5552

29. 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 Nov;2(6):917-22. doi: 10.3892/mco.2014.361

30. Barbora U, Marcela N, Vladimír Č, Andrej H. Carcinoma of Unknown Primary in Head and Neck Region. *Klin Onkol*. 2018 Summer;31(4):277-81. doi: 10.14735/amko2018277

31. Lypez F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M Jr, Bishop JA, Strojan P, Hartl DM, Bradley PJ, Mendenhall WM, Suárez C, Takes RP, Hamoir M, Robbins KT, Saha AR, Werner JA, Rinaldo A, Ferlito A. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2374-85. doi: 10.1002/hed.24344

32. Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, Colley S, Nankivell P, Kong A, Hartley A, Mehanna H. Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck. *Oral Oncol*. 2019 Jan;88:145-52. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.020

33. García-Curdi F, Lois-Ortega Y, Muniesa-Del Campo A, McGee-Laso A, Sebastián-Cortés JM, Vallés-Varela H, Lambea-Sorrosal JJ. Correlation between PET/CT and CT in the staging prior to the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 Jan-Feb;87(1):11-18. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.06.004

34. Noij DP, Martens RM, Zwezerijnen B, Koopman T, de Bree R, Hoekstra OS, de Graaf P, Castelijns JA. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging and 18F-FDG-PET/CT for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients presenting with cervical metastasis. *Eur J Radiol*. 2018 Oct;107:20-25. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.08.009

35. Aro K, Bäck L, Mäkitie A, Tapiovaara L. An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site. *Acta Otolaryngol*. 2018 Oct;138(10):930-36. doi: 10.1080/00016489.2018.1484567

36. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope*. 2009 Jan;119(1):102-6. doi: 10.1002/lary.20017

37. Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, Ferrelli F, Cristalli G, Pellini R, Golusinski P, Ricci G, Spriano G. Role of palatine tonsillectomy in the diagnostic workup of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019 Apr;41(4):1112-21. doi: 10.1002/hed.25522

38. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):848-52. doi: 10.1002/hed.23385

39. Sokoya M, Chowdhury F, Kadakia S, Ducic Y. Combination of panendoscopy and positron emission tomography/computed tomography increases detection of unknown primary head and neck carcinoma. *Laryngoscope*. 2018 Nov;128(11):2573-75. doi: 10.1002/lary.27268

40. Sharma A. In reference to combination of panendoscopy and positron emission tomography/

computed tomography increases detection of unknown primary head and neck carcinoma. *Laryngoscope*. 2019 Apr;129(4):E122. doi: 10.1002/lary.27692

41. Ghazali N, Flashburg A, Ord RA. Extensive Regional Metastasis of High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of an Unknown Primary Tumor. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Apr;75(4):874.e1-874.e7. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.012

42. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S170-S175. doi: 10.1017/S0022215116000591

REFERENCES

- Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e017881. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017881
- Choi J, Nahm JH, Kim SK. Prognostic clinicopathologic factors in carcinoma of unknown primary origin: a study of 106 consecutive cases. *Oncotarget*. 2017 Mar 8;8(37):62630-640. doi: 10.18632/oncotarget.16021. eCollection 2017 Sep 22.
- Vagner RI, Podvaznikov SO, Choinzonov EL, Kropotov MA, Komarov IG, Paches AI, Mudunov AM, Mikhnin AE, Ol'shanskii VO, Kozhanov LG, Pustynskii IN, Saprina OA Examination and treatment of patients with neck lymph nodes metastases without detectable primary tumor. clinical recommendations. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;(1):60-63. https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal-soj_2014_1_5-60-63.pdf (In Russ.)
- Saprina O.A. Squamous cell carcinoma metastases to the cervical lymph nodes without a primary focus being detected. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2012;(4):53-58. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2012-0-4-53-58>. (In Russ.)
- Chen YH, Yang XM, Li SS, Wang YH, He JJ, Yang YD, Wang S, Liu JJ, Zhang XL. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Feb;56(1):66-74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x
- Fülöp M, Kásler M, Remenár E, Lengyel Z, Borbély K. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol*. 2012 May;56(2):84-92. [Article in Hungarian]
- Komarov IG, Karseladze DA, Senderovich AI, Karseladze AI, Smirnova KV, Krylovetskaya MA. Metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without the revealed primary focus. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2018;8(1):38-47. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-1-38-47> (In Russ.)
- Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, Bove M, Johansson L, De Lara S, Kovács A, Hammerlid E. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jun 10;46(1):45. doi: 10.1186/s40463-017-0223-1
- Schroeder L, Boscolo-Rizzo P, Dal Cin E, Romeo

- S, Baboci L, Dyckhoff G, Hess J, Lucena-Porcel C, Byl A, Becker N, Alemany L, Castellsagué X, Quer M, Leyn X, Wiesenfarth M, Pawlita M, Holzinger D. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multicentre study. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;74:73-81. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.020
10. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, Habbous S, Goldstein DP, de Almeida JR, Hansen A, Jang R, Bratman SV, Hope A, Chen R, Wang J, Xu Y, Cheng D, Zhao Y, Xu W, Liu G. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer*. 2019 Sep 15;145(6):1465-74. doi: 10.1002/ijc.32164
11. Straetmans J, Vent J, Lacko M, Speel EJ, Huebbers C, Semrau R, Hoebbers F, Mujagic Z, Klusmann JP, Preuss SF, Kremer B. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;272(1):195-205. doi: 10.1007/s00405-014-2934-5
12. Du C, Ying H, Zhang Y, Huang Y, Zhai R, Hu C. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42372-81. doi: 10.18632/oncotarget.16344
13. McDowell LJ, Young RJ, Johnston ML, Tan TJ, Kleid S, Liu CS, Bressel M, Estall V, Rischin D, Solomon B, Corry J. p16-positive lymph node metastases from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma: No association with high-risk human papillomavirus or prognosis and implications for the workup of the unknown primary. *Cancer*. 2016 Apr 15;122(8):1201-8. doi: 10.1002/cncr.29901
14. Chernock RD, Lewis JS. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: squamous cell carcinoma and beyond. *Head Neck Pathol*. 2015 Mar;9(1):6-15. doi: 10.1007/s12105-015-0616-2
15. Cheol Park G, Roh JL, Cho KJ, Seung Kim J, Hyeon Jin M, Choi SH, Yuhl Nam S, Yoon Kim S. 18 F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein-Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15;140(6):1405-12. doi: 10.1002/ijc.30550
16. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388
17. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018 Apr;472(4):519-31. doi: 10.1007/s00428-017-2276-y
18. Du C, Ying H, Zhang Y, Huang Y, Zhai R, Hu C. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42372-81. doi: 10.18632/oncotarget.16344
19. Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck*. 2019 Oct;41(10):3700-11. doi: 10.1002/hed.25858
20. Švajdler M Jr, Kašpírková J, Hadravský L, Laco J, Dubinský P, Straka L, Ondič O, Michal M, Skálová A. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: Addition of EBV testing improves diagnostic accuracy. *Pathol Res Pract*. 2016 Jun;212(6):524-31. doi: 10.1016/j.prp.2016.03.002
21. Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, Flieder D, Lango MN, Mehra R, Burtness B, Ridge JA. 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 Dec;36(12):1677-84. doi: 10.1002/hed.23514
22. Piazza C, Incandela F, Giannini L. Unknown primary of the head and neck: a new entry in the TNM staging system with old dilemmas for everyday practice. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr;27(2):73-79. doi: 10.1097/MOO.0000000000000528
23. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Dec;32(8):835-45. doi: 10.1007/s10585-015-9744-z
24. Luo WJ, Feng YF, Guo R, Tang LL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Liu X, Sun Y, Lin AH, Ma J, Mao YP. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:7-12. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.012
25. Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J, Sørensen JA, Gerke O, Nielsen AL, Højilund-Carlson PF, Godballe C. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2271-79. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.015
26. Martell K, Mackenzie J, Kerney W, Lau HY. Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 May 8;46(1):39. doi: 10.1186/s40463-017-0217-z
27. Takes RP, Kaanders JH, van Herpen CM, Merx MA, Slootweg PJ, Melchers WJ. Human papillomavirus detection in fine needle aspiration cytology of lymph node metastasis of head and neck squamous cell cancer. *J Clin Virol*. 2016 Dec;85:22-26. doi: 10.1016/j.jcv.2016.10.008
28. Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, Janapala RN, Kashif T. Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site. *Cureus*. 2019 Sep 2;11(9):e5552. doi: 10.7759/cureus.5552
29. 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 Nov;2(6):917-22. doi: 10.3892/mco.2014.361
30. Barbora U, Marcela N, Vladimír Č, Andrej H.

- Carcinoma of Unknown Primary in Head and Neck Region. *Klin Onkol.* 2018 Summer;31(4):277-81. doi: 10.14735/amko2018277
31. Lypez F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M Jr, Bishop JA, Strojan P, Hartl DM, Bradley PJ, Mendenhall WM, Suárez C, Takes RP, Hamoir M, Robbins KT, Shaha AR, Werner JA, Rinaldo A, Ferlito A. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2374-85. doi: 10.1002/hed.24344
32. Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, Colley S, Nankivell P, Kong A, Hartley A, Mehanna H. Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck. *Oral Oncol.* 2019 Jan;88:145-52. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.020
33. García-Curdi F, Lois-Ortega Y, Muniesa-Del Campo A, McGee-Laso A, Sebastián-Cortés JM, Vallés-Varela H, Lambea-Sorrosal JJ. Correlation between PET/CT and CT in the staging prior to the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 Jan-Feb;87(1):11-18. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.06.004
34. Noij DP, Martens RM, Zwezerijnen B, Koopman T, de Bree R, Hoekstra OS, de Graaf P, Castelijns JA. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging and 18F-FDG-PET/CT for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients presenting with cervical metastasis. *Eur J Radiol.* 2018 Oct;107:20-25. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.08.009
35. Aro K, Bäck L, Mäkitie A, Tapiovaara L. An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site. *Acta Otolaryngol.* 2018 Oct;138(10):930-36. doi: 10.1080/00016489.2018.1484567
36. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A.

- Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope.* 2009 Jan;119(1):102-6. doi: 10.1002/lary.20017
37. Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, Ferrel F, Cristalli G, Pellini R, Golusinski P, Ricci G, Spriano G. Role of palatine tonsillectomy in the diagnostic workup of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019 Apr;41(4):1112-21. doi: 10.1002/hed.25522
38. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck.* 2014 Jun;36(6):848-52. doi: 10.1002/hed.23385
39. Sokoya M, Chowdhury F, Kadakia S, Ducic Y. Combination of panendoscopy and positron emission tomography/computed tomography increases detection of unknown primary head and neck carcinoma. *Laryngoscope.* 2018 Nov;128(11):2573-75. doi: 10.1002/lary.27268
40. Sharma A. In reference to combination of panendoscopy and positron emission tomography/computed tomography increases detection of unknown primary head and neck carcinoma. *Laryngoscope.* 2019 Apr;129(4):E122. doi: 10.1002/lary.27692
41. Ghazali N, Flashburg A, Ord RA. Extensive Regional Metastasis of High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of an Unknown Primary Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;75(4):874.e1-874.e7. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.012
42. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S170-S175. doi: 10.1017/S0022215116000591

Адрес для корреспонденции

394036, Российская Федерация,
г. Воронеж, ул. Каляева, д. 2,
Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
кафедра онкологии,
тел.: +7 9066082061,
e-mail: wwwdelicious@rambler.ru,
Сорокина Маргарита Викторовна

Сведения об авторах

Редькин Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0001-7901-0751>

Сорокина Маргарита Викторовна, аспирант кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>

Устинова Елена Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-6893-4657>

Мануковская Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,

Address for correspondence

394036, Russian Federation,
Voronezh, Kalyaev Street, 2,
Voronezh State Medical University
Named after N. N. Burdenko,
the Oncology Department.
tel.: +7 9066082061,
e-mail: wwwdelicious@rambler.ru,
Sorokina Margarita V.

Information about the authors

Redkin Alexander N., MD, Professor of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7901-0751>

Sorokina Margarita V., Post-Graduate Student of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>

Ustinova Elena Yu., MD, Professor of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6893-4657>

Manukovskaya Olga V., PhD, Associate Professor of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh,

г. Воронеж, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-6698-5901>
Коноплина Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-1204-7001>
Попов Сергей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-9826-616X>

Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-6698-5901>
Konoplina Juliya S., PhD, Associate of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-1204-7001>
Popov Sergey S., PhD, Associate Professor of the Oncology Department of Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-9826-616X>

Информация о статье

*Поступила 17 июня 2021 г.
Принята в печать 18 декабря 2022 г.
Доступна на сайте 28 июня 2022 г.*

Article history

*Arrived: 17 June 2021
Accepted for publication: 18 December 2022
Available online: 28 June 2022*