

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.1.3. Otorhinolaryngology / 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.3. Оториноларингология

Tonsillectomy and tonsil biopsy in the search for primary oropharyngeal tumor in patients with CUP

M.I. Sokolova¹, V.I. Pavlova², D.M. Rostovtsev³

¹State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russia

³State Autonomous Healthcare Institution of the Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Contacts: Maria Ivanovna Sokolova – e-mail: mascha23.06@mail.ru

Тонзиллэктомия и биопсия небной миндалины в поиске первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом

М.И. Соколова¹, В.И. Павлова², Д.М. Ростовцев³

¹ГАУЗ Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень Россия

²ГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень Россия

³ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Контакты: Соколова Мария Ивановна – e-mail: mascha23.06@mail.ru.

通过扁桃体切除术和腭扁桃体活检寻找CUP综合征患者口咽部原发肿瘤的研究

M.I. Sokolova¹, V.I. Pavlova², D.M. Rostovtsev³

¹俄罗斯秋明市，秋明州国立多学科临床医学中心“医疗城”

²俄罗斯秋明市，秋明国立医科大学

³俄罗斯车里雅宾斯克，国立车里雅宾斯克州肿瘤和核医学中心

联系方式: Maria Ivanovna Sokolova – 电子邮件: mascha23.06@mail.ru

The purpose of the study. To study the role of tonsillectomy and palatine tonsil biopsy in the identification of primary oropharyngeal tumor in patients with CUP.

Material and methods. The study included the diagnostic findings of 69 patients with squamous cell cancer (SCC) metastases to the neck lymph nodes from an unknown primary site. Inclusion criteria for the study: the presence of morphologically verified SCC metastases in the cervical lymph nodes based on the FNA (fine needle aspiration biopsy) cytology findings, the pathology findings (cervical lymph node biopsy, core biopsy), no evidence of cervical lymph node metastases from another primary site, and no primary tumor detected upon the initial clinical examination. Thirteen (19%) patients out of 69 with no evidence of a primary tumor after clinical examination and instrumental investigations underwent transoral microsurgical palatine tonsillectomy using a Carl Zeiss operating microscope with cervical lymph node dissection. Biopsy of the tonsil was performed in 7 (10%) out of 69 patients.

Results. According to the results of the study, the primary tumor localized in the palatine tonsil was detected in 11 cases (78%) of microsurgical palatine tonsillectomy, and in 2 cases (28%) of the palatine tonsil biopsy. Moreover, according to the IHC results, the verified tonsil cancer was associated with HPV in 62% of cases.

Conclusion. Tonsillectomy is a valuable diagnostic option in the search for a primary oropharyngeal tumor in patients with CUP. It allows for targeted treatment (surgical treatment using minimally invasive microsurgical techniques, conformal radiation therapy), reducing the likelihood of developing adverse reactions that alter the patient's quality of life.

Key words: cervical lymph node metastases from unknown primary, palatine tonsillectomy, biopsy of the palatine tonsil, P-16 expression, HPV infection

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Sokolova M.I., Pavlova V.I., Rostovtsev D.M. Tonsillectomy and tonsil biopsy in the search for primary oropharyngeal tumor in patients with CUP. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(3):91–96

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.91-96

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель исследования. Изучить роль тонзиллэктомии и биопсии небной миндалины в идентификации первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом.

Материал и методы. В основу исследования положены результаты диагностики 69 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака (ПКР) в лимфоузлы шеи из неизвестного первичного очага. Критерии включения в исследование: наличие морфологически верифицированных метастазов ПКР в лимфатические узлы шеи, полученным по результатам цитологического исследования ТАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия), гистологического исследования (биопсии лимфоузлов шеи, трепан-биопсии), отсутствие данных за метастатическое поражение лимфоузлов шеи другой локализации, отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования. Тринадцати (19%) пациентам из 69 с отсутствием данных о наличии первичной опухоли после клинического обследования, инструментальной диагностики была выполнена трансоральная микрохирургическая небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss, шейная лимфодиссекция. У 7 (10%) пациентов из 69 была выполнена биопсия небной миндалины.

Результаты. По результатам проведенного исследования, первичный опухолевый очаг с локализацией в небной миндалине при микрохирургической небной тонзиллэктомии удалось выявить в 11 (78%) случаях, при биопсии небной миндалины – в 2 (28%) случаях. При этом в 62% случаев, по результатам иммуногистохимического исследования, верифицированный рак небной миндалины был ассоциирован с вирусом папилломы человека.

Заключение. Выполнение небной тонзиллэктомии является ценной диагностической опцией в поиске первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом. Позволяет провести целенаправленное лечение (хирургическое лечение с использованием малоинвазивных микрохирургических методик, лучевую терапию в конформном режиме), снижая вероятность развития токсических реакций, ухудшающих качество жизни пациента.

Ключевые слова: метастазы в лимфоузлы шеи из неизвестного первичного очага, небная тонзиллэктомия, биопсия небной миндалины, экспрессия P-16, ВПЧ-инфекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Соколова М.И., Павлова В.И., Ростовцев Д.М. Тонзиллэктомия и биопсия небной миндалины в поиске первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(3):91–96

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.91-96

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

研究目标: 探讨扁桃体切除术和腭扁桃体活检在识别CUP综合征患者口咽部原发肿瘤中的作用。

材料与方法: 本研究基于对69例颈部淋巴结不明原发病灶鳞状细胞癌 (SCC) 转移的患者的诊断结果。纳入标准包括: 经细针穿刺活检 (FNA) 细胞学检查、淋巴结活检、骨髓穿刺活检等方式证实的颈部淋巴结SCC转移, 且无其他部位颈部淋巴结转移证据, 同时初次临床检查未发现原发肿瘤。在经过临床和影像学检查后未能发现原发肿瘤的69例患者中, 13例 (19%) 通过口腔显微手术结合Carl Zeiss显微镜进行腭扁桃体切除, 并进行了颈部淋巴清扫术。7例 (10%) 患者进行了腭扁桃体活检。

结果: 研究结果显示, 通过显微外科腭扁桃体切除术在11例 (78%) 中成功发现腭扁桃体中的原发肿瘤, 而通过活检仅在2例 (28%) 中发现。此外, 免疫组织化学分析结果显示, 62%的确诊腭扁桃体癌与人乳头瘤病毒 (HPV) 有关。

结论: 腭扁桃体切除术是寻找CUP综合征患者口咽部原发肿瘤的宝贵诊断手段。该方法有助于进行针对性治疗 (使用微创显微外科手术的手术治疗, 适形放射治疗), 减少毒性反应发生, 提高患者生活质量。

关键词: 不明原发病灶的颈部淋巴结转移、腭扁桃体切除术、腭扁桃体活检、p16表达、HPV感染

利益冲突: 作者声明不存在利益冲突。

资金支持: 本研究未接受任何资助。

引用格式: Sokolova M.I., Pavlova V.I., Rostovtsev D.M. Tonsillectomy and tonsil biopsy in the search for primary oropharyngeal tumor in patients with CUP. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(3):91–96

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.91-96

作者对所提供数据的原创性以及插图材料 (包括表格、图形和患者照片) 的出版权限承担责任。

Актуальность

Термином CUP-синдром (Carcinoma Unknown Primary) обозначают заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни по данным обследования [1].

Плоскоклеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным среди злокачественных опухолей области головы и шеи. Частота метастатического ПКР области головы и шеи составляет в среднем от 1 до 4%. При этом средние показатели 5-летней выживаемости широко варьируются и составляют от 24 до 79% [2].

Идентификация первичной опухоли при CUP-синдроме представляет собой диагностическую проблему и остается важной задачей врача-клинициста, т.к. целенаправленное лечение позволяет не только улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, но и снизить риск развития токсических реакций (ксеростомии, мукозитов, дерматитов, дисфагии и т.д.). Широко известно, что основание языка и небные миндалины являются наиболее распространенными очагами первичной опухоли, обнаруживаемыми при CUP-синдроме. По некоторым данным, локализация скрытой первичной опухоли в корне языка составляет от 45 до 79%, в небной миндалине – от 18 до 45%.

В 2022 г. А. Al-Lami и соавт. [3] провели систематический обзор, направленный на оценку эффективности трансоральной роботизированной хирургии (TORS – Transoral Robotic Surgery), трансоральной лазерной хирургии (TLM) и эндоскопической электрокоагуляции в диагностике первичного очага области головы и шеи у пациентов без выявленного первичного очага (ВПО). Первичный очаг был выявлен у 567 (64%) из 777 пациентов (95% доверительный интервал – ДИ 54–73). Показатели первичной идентификации составили 45 и 32% при лингвальной (n=273) и небной (n=118) тонзиллэктомии соответственно. Показатели первичной идентификации рака с помощью хирургических методов составляют: TORS – 60% (95% ДИ 49–70), TLM – 80% (95% ДИ 0,58–1,01), эндоскопическая электрокоагуляция – 41% (95% ДИ 0,05–0,76). У 529 (68%) пациентов опухоли были ассоциированы с ВПЧ (вирус папилломы человека) инфекцией.

В исследовании R.S. Patel и соавт. первичный очаг был выявлен с помощью TORS у 34 (72,3%) из 47 пациентов. Первичный очаг локализовался в основании языка у 20 (58,8%) пациентов и в небной миндалине у 13 (38,2%) пациентов, при этом у 1 пациента первичный очаг локализовался как в основании языка, так и в небной миндалине [4].

Существуют исследования, сравнивающие эффективность тонзиллэктомии с глубокой биопсией небной миндалины. Так, в работе J.D. Waltonen и соавт. [5] из 126 пациентов с CUP-синдромом, перенесших тонзиллэктомию, первичный очаг был идентифицирован в 30% случаев. Для сравнения, в том же исследовании глубокая биопсия выявила рак небной миндалины только в 3% случаев, что отражает тот факт, что большая часть опухолей имеют небольшие размеры, характеризуются инфильтративным ростом, чаще расположены в криптах миндалин и, следовательно, не могут быть идентифицированы только с помощью биопсии.

P. Pondeur и соавт. в 2020 г. провели подобный мета-анализ и выявили у 47 пациентов с CUP-синдромом, перенесших тонзиллэктомию, первичный очаг с локализацией в небной миндалине был выявлен в 12 (26%) случаях, с ипсилатеральным расположением по отношению к метастатически пораженным лимфоузлам – в 10 (84%) случаях и контралатерально – в 1 (8%) случае. После глубокой биопсии без тонзиллэктомии первичная опухоль не была обнаружена ни в одном из случаев. Средний размер первичных

опухолей, обнаруженных после тонзиллэктомии, составлял 6 мм (диапазон от 2 до 18 мм). Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым, частота выявления первичной опухоли при ипсилатеральной тонзиллэктомии у пациентов с CUP-синдромом составляет от 18 до 45% [6].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, следует ли выполнять тонзиллэктомию и мукозэктомию в обязательном порядке. Рекомендации ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2019 г. подчеркивают важность выполнения ипсилатеральной небной тонзиллэктомии пациентам данной категории. В случае с двусторонней лимфаденопатией, если первичный очаг не подтвержден при эндоскопическом исследовании, рекомендуется выполнение односторонней лингвальной тонзиллэктомии на стороне с большим опухолевым поражением.

Как правило, статус ВПЧ и вируса Эпштейна-Барр может косвенно указывать на первичную опухоль с локализацией в ротоглотке или носоглотке. Известно, что опухоли, ассоциированные с ВПЧ, имеют различия с точки зрения эпидемиологии, клинического и демографического фенотипа при проявлении, гистопатологии и прогноза. Онкопротеин P-16 является суррогатным маркером ВПЧ-инфекции, и его роль в частоте выявления первичной опухоли ротоглотки активно изучается. Наличие ВПЧ в опухолевых клетках основано на сверхэкспрессии белка P-16 при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ), пороговым показателем положительной реакции является не менее 70% ядерной и цитоплазматической экспрессии [7].

Так, в исследовании J.F. Ryan и соавт. 2019 г. были проанализированы результаты исследований 80 пациентов с CUP-синдромом, имеющих положительный P-16 статус метастатически пораженных лимфатических узлов шеи. Первичная опухоль по результатам тонзиллэктомии была выявлена у 29 (35%) пациентов [8].

Частота выявления первичного очага с локализацией в небной миндалине после тонзиллэктомии, по данным мета-анализа P. Pondeur и соавт., у пациентов с P-16 положительной экспрессией в лимфатических узлах шеи составила 53% [6].

С другой стороны, необходимость выполнения тонзиллэктомии или мукозэктомии основания языка у P-16-негативных пациентов является гораздо более спорным вопросом. В исследовании P. Pondeur и соавт. среди пациентов, перенесших тонзиллэктомию, частота выявления первичной опухоли в небной миндалине у пациентов с P-16 негативным статусом CUP-синдрома составила 0%. Схожие результаты были опубликованы M. Kubik и соавт., которые проанализировали частоту первичного выявления у 23 пациентов с P-16-негативным статусом CUP-синдрома при использовании TORS при мукозэктомии основания языка. Первичная опухоль была выявлена лишь в 3 (13%) из 23 случаев [9].

Приведенные результаты подчеркивают необходимость проведения поиска первичных карцином ротоглотки (корня языка и небной миндалины) у пациентов с ВПЧ положительным статусом метастатически пораженных лимфоузлов шеи. Определение уровня экспрессии P-16 у пациентов с CUP-синдромом позволит ранее выполнить тонзиллэктомию и, возможно, идентифицировать скрытую первичную опухоль.

Цель работы: изучить роль тонзиллэктомии и биопсии небной миндалины в идентификации первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 69 пациентов с метастазами ПКР в лимфатические узлы без ВПО, получивших

лечение в условиях ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» в период с января 2017 г. по январь 2021 г. полученных из различных источников: медицинской карты пациента (форма 025/у), получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и медицинской карты стационарного больного (форма 003/у), выписного эпикриза, результатов лабораторно-инструментальных исследований, клинических рекомендаций.

Критерии включения в работу: наличие морфологически верифицированных метастазов ПКР в лимфоузлы шеи, полученных по результатам цитологического исследования ТАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия), гистологического исследования (биопсия лимфоузлов шеи, трепан-биопсия), отсутствие данных за метастатическое поражение лимфоузлов шеи другой локализации, отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования.

Пациентам выполняли комплекс исследований, включающий в себя: сбор анамнеза и осмотр, общие клинические лабораторные исследования, фиброларингоскопию (ФЛС), фибробронхоскопию (ФБС), фиброзофагогастродуоденоскопию (ФГДС), фиброколоноскопию (ФКС), рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковые исследования (УЗИ) лимфоузлов и мягких тканей шеи, органов брюшной полости и малого таза, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ФДГ).

При гистологическом исследовании проводили стандартную микроскопию парафиновых срезов с окраской гематоксилин-

эозином. При микроскопическом описании биоптата определяли гистологический тип метастаза и степень дифференцировки опухоли, операционного материала – дополнительные факторы риска, глубина инвазии, края резекции.

ИГХ-исследование проводили с целью определения тканевой принадлежности метастаза на Ventana Autostainer Benchmark ULTRA (universal staining system) с использованием ultra View Universal DAB Detection Kit (Ventana).

Пациентам с гистологически верифицированным метастазом ПКР в лимфоузлы шеи и отсутствием данных о наличии первичного опухолевого очага по результатам обследований определяли уровень экспрессии P-16. При наличии положительного статуса P-16 метастатически пораженных лимфоузлов шеи пациентам выполняли микрохирургическую небную тонзиллэктомию с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss – 14 пациентам, биопсия небной миндалины – 7 пациентам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы «Statistica 6.0».

Результаты

Согласно полученным данным, в исследовании преобладали мужчины – 65% (45/69). Средний возраст пациентов в группе с ВПО составил 43 года с преобладанием доли некурящих – 46%. В группе без ВПО средний возраст пациентов оказался выше, составил 65 лет, и доля курящих в данной когорте составила 68% (таблица).

Таблица. Характеристика пациентов
Table. Patient characteristics

Параметры Parameters		Первичный очаг выявлен, n (%) (n=13) Primary tumor detected, n (%) (n=13)	Первичный очаг не выявлен, n (%) (n=56) Primary tumor not detected, n (%) (n=56)
Пол: Gender:			
женский	female	5 (21)	19 (34)
мужской	male	8 (79)	37 (66)
Курение: Smoking status:			
да	yes	4 (31)	38 (68)
нет	no	6 (46)	12 (21)
нет данных	no data	3 (23)	6 (11)
Стадия N: N stage:			
N1		9 (69)	14 (25)
N2		2 (15)	20 (36)
N3		1 (8)	22 (39)
Тонзиллэктомия: Tonsillectomy:			
ипсилатеральная	ipsilateral	13 (100)	0
билатеральная	bilateral	0	0
не выполнялась	not performed	0	56 (100)
Локализация лимфоузлов: Lymph node localization:			
I		2 (15)	4 (7)
II		6 (46)	24 (43)
III		3 (19)	19 (34)
IV		1 (8)	9 (16)
P-16 статус: P-16 status:			
позитивный	positive	8 (62)	3 (5)
негативный	negative	2 (31)	30 (54)
не определен	not tested	3 (8)	23 (41)

Основной жалобой на момент обращения в обеих группах пациентов было наличие односторонней шейной лимфаденопатии. В группе пациентов с ВПО преобладала стадия N1 – 69% с преимущественной локализацией во II уровне – 46%. При истинном CUP-синдроме пораженные лимфоузлы локализовались в основном во II, III уровнях, стадии N3 – 39% и N2 – 36%.

Метастатическое поражение лимфоузлов шеи ПКР, по результатам цитологического исследования, полученного путем ТАБ, было выявлено у 48 (70%) пациентов из 69, по результатам эксцизионной биопсии лимфоузлов – у 21 (30%) пациента.

Анализ полученных данных показал, что первичный очаг с локализацией в небной миндалине был выявлен у 13 (19%) пациентов из 69. По результатам морфологического заключения, микрохирургическая ипсилатеральная небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss у пациентов с CUP-синдромом позволила идентифицировать скрытую первичную опухоль у 11 (78%) пациентов. По результатам биопсии (без тонзиллэктомии) небной миндалины первичный очаг был выявлен у 2 (28%) из 7 пациентов.

Гистологически у 13 (100%) пациентов первичный очаг, выявленный в небной миндалине, был представлен ПКР. Размеры выявленной первичной опухоли небной миндалины составляли от 0,5 до 0,9 см. Глубина инвазии опухоли была не более 0,7 см.

По данным ИГХ-исследования, рак небной миндалины у 8 (62%) пациентов из 13 был ассоциирован с ВПЧ-инфекцией. Послеоперационных осложнений не выявлено.

Обсуждение

Диагностическое обследование пациентов с CUP-синдромом сильно варьируется, и, несмотря на тщательное диагностическое обследование, до 43% пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи в конечном итоге остаются без идентификации первичной опухоли [5].

При первичном обследовании пациента с CUP-синдромом должен быть собран клинический анамнез, учитывающий симптомы заболевания и факторы риска, проведено тщательное физикальное обследование, осмотр полости рта, ротоглотки и кожи головы и шеи, а также эндоскопический осмотр глотки и диагностическая визуализация с помощью КТ шеи с контрастным усилением и ФДГ-ПЭТ/КТ. Для гистологического подтверждения необходима биопсия подозрительных клинических или визуализируемых очагов с последующим определением экспрессии суррогатного маркера ВПЧ-инфекции – онкопротеина P-16. При отсутствии данных о наличии гиперэкспрессии P-16 по результатам ИГХ рекомендуется ипсилатеральная небная и лингвальная тонзиллэктомия с помощью трансоральной роботизированной хирургии или трансоральной лазерной микрохирургии [10].

Положительный ВПЧ-статус метастатически пораженных лимфоузлов может косвенно говорить о необходимости прицельного обследования ротоглотки, т.к. ВПЧ-позитивные опухоли преимущественно локализуются в криптах язычной и небной миндалин. Кроме того, ВПЧ-позитивные опухоли отличаются склонностью к узловым метастазам на более ранней стадии основного заболевания по сравнению с ВПЧ-негативными [3].

По результатам проведенного исследования, первичный очаг с локализацией в небной миндалине при микрохирургической небной тонзиллэктомии удалось выявить у 11 (78%) пациентов из 14, при биопсии небной миндалины – у 2 (28%) пациентов из 7. Небная тонзиллэктомия была выполнена лишь с ипсилатеральной стороны в 100% случаев.

Биопсия небной миндалины в отличие от тонзиллэктомии в микрохирургической технике, описанной в данном исследовании, и в традиционном варианте, описанной в литературных обзорах [5, 6], отличалась меньшей эффективностью в идентификации первичной опухоли, составляя 28% против 78% соответственно.

Заключение

Наиболее распространенным местом локализации карцином из неизвестного первичного очага области головы и шеи является ротоглотка (на долю небных миндалин и корня языка приходится, по данным ряда источников, до 90% опухолей).

Текущая общепринятая парадигма лечения CUP-синдрома основана в большей степени на использовании химиолучевой либо лучевой терапии, сопровождающихся высоким риском развития токсических лучевых реакций.

В свою очередь, идентификация первичной опухоли позволяет правильно выставить диагноз, стадию заболевания, создает возможность провести целенаправленное лечение (хирургическое лечение с использованием малоинвазивных микрохирургических методик, лучевую терапию в конформном режиме), снижая вероятность развития токсических реакций, ухудшающих качество жизни пациента. «Таргетное» лечение у пациентов с ВПО также создает возможность более тщательного динамического контроля опухоли после лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Онкология. Справочник практического врача. 2009. С. 750–7. [Komarov I.G., Komov D.V. Metastasis of malignant tumors from unknown primary site. *Oncology. Practical physician's handbook*. 2009. PP. 750–757 (In Russ.)].
2. Al Kadah B., Papaspyrou G., Linxweiler M., et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017;274:2557–66. Doi: 10.1007/s00405-017-4525-8.
3. Al-Lami A., Gao C., Saddiq M., et al. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol.* 2022;126:105–7. Doi: 10.1016/j.oraloncology.
4. Patel R.S., et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a “selective treatment” approach. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;133:1(2):1282–7.
5. Waltonon J.D., Ozer E., Hall N.C., et al. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;135:1024–9.
6. Podeur P., Mancini J., Delgrande J., et al. Role of Tonsillectomy in the Management of Carcinomas of Unknown Primary of the Head and Neck: A Retrospective Study Based on p16 Analysis. *Front. Oncol.* 2008;10:594. Doi: 10.3389/fonc.2020.594168.
7. Schroeder L., Pring M., Ingarfiel K., et al. HPV driven squamous cell head and neck cancer of unknown primary is likely to be HPV driven squamous cell oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2020;107:104. Doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104721.
8. Ryan J.F., Motz K.M., Rooper L.M., et al. The impact of a stepwise approach to primary tumor detection in squamous cell carcinoma of the neck with unknown primary. *Laryngoscope.* 2019;129:1610–6. Doi: 10.1002/lary.27625.

9. Kubik M.W., Channir H.I., Rubek N., et al. TORS base-of-tongue mucosectomy in human papilloma virus-negative carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope*. 2020;131(1):78–81. Doi: 10.1002/lary.28617.
10. Faisal M., Le N.-S., Grasl S., et al. Carcinoma of unknown primary (CUP) versus CUP turned to primary carcinoma of the head and neck – an analysis of diagnostic methods and the impact of primary tumor on clinical outcome. *Diagn. Basel. Switz.* 2022;12(4):894. Doi.org/10.3390/diagnostics12040894.

Поступила 15.06.2024

Получены положительные рецензии 25.07.24

Принята в печать 13.08.24

Received 15.06.2024

Positive reviews received 25.07.24

Accepted 13.08.24

Вклад авторов. Д.М. Ростовцев, В.И. Павлова – концепция и дизайн исследования. М.И. Соколова – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста. В.И. Павлова – редактирование.

Contribution of the authors. D.M. Rostovtsev, V.I. Pavlova – concept and design of the study. M.I. Sokolova – collection and processing of material, statistical analysis of the data, manuscript writing. V.I. Pavlova – editing.

Информация об авторах:

Соколова Мария Ивановна – врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город». Адрес: 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32; e-mail: mascha23.06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9026-1153, SPIN 67663-2109.

Павлова Валерия Игоревна – к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54; тел.: 8 (904) 491-66-22; e-mail: pavlova.valeria@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0899-0809, SPIN-код автора: 8525-7207, AuthorID: 1173467.

Ростовцев Дмитрий Михайлович – д.м.н., главный врач ГАУЗ ТО Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины. Адрес: 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42; e-mail: dok79@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8956-7921, SPIN-код автора: 6323-2140.

Information about the authors:

M.I. Sokolova – Clinical Oncologist, Head and Neck Tumors Department, State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russia. Address: 32 Barnaulskaya str., 625041 Tyumen; e-mail: mascha23.06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9026-1153, SPIN 67663-2109.

V.I. Pavlova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Treatment, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 54 Odesskaya str., 625023 Tyumen; tel.: 8 (904) 491-66-22; e-mail: pavlova.valeria@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0899-0809, SPIN-код автора: 8525-7207, AuthorID: 1173467.

D.M. Rostovtsev – Doctor of Medical Sciences, Chief Physician, State Autonomous Healthcare Institution of the Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Address: 42 Bluchera str., 454087 Chelyabinsk; e-mail: dok79@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8956-7921, SPIN-код автора: 6323-2140.