

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага

М.И. Соколова¹, Д.М. Ростовцев², А.О. Гузь²

¹ГАОУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ГАОУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Мария Ивановна Соколова mascha23.06@mail.ru

Введение. Метастазирование без выявленного первичного очага представляет собой сложную проблему клинической онкологии. Вопрос необходимости обязательной идентификации первичного очага остается спорным. Согласно результатам ряда исследований выявление первичной опухоли позволяет уменьшить дозы лучевой терапии, а следовательно, снизить риск развития токсических реакций, ухудшающих качество жизни пациентов, и в некоторых случаях – полностью исключить необходимость проведения адъювантной терапии. Развитие и широкое применение роботизированных, микрохирургических и лазерных трансоральных технологий способствуют верификации скрытого рака ротоглотки. Выявление гиперэкспрессии белка p16 в метастатических лимфатических узлах может указывать на связь данной патологии с вирусом папилломы человека.

Цель исследования – изучение эффективности микрохирургической небной тонзиллэктомии в диагностике и лечении скрытого рака ротоглотки у пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага, определение частоты экспрессии суррогатного маркера вируса папилломы человека – белка p16.

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностики 82 пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Критерии включения в исследование: морфологически верифицированные метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи, отсутствие первичной опухоли после стандартного клинического обследования. По результатам этого обследования и инструментальной диагностики 10 пациентам выполнены небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа и шейная лимфодиссекция.

Результаты. Применение микрохирургической небной тонзиллэктомии у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага позволило диагностировать рак небной миндалины в 12,1 % случаев, рак этой локализации, ассоциированный с вирусом папилломы человека, – в 70 %.

Заключение. Микрохирургическая небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа позволила не только верифицировать скрытый рак небной миндалины, но и верно установить диагноз, стадию заболевания с последующим определением объема адъювантной терапии.

Ключевые слова: метастаз в лимфатическом узле шеи без выявленного первичного очага, микрохирургическая небная тонзиллэктомия, экспрессия p16

Для цитирования: Соколова М.И., Ростовцев Д.М., Гузь А.О. Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):20–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Effectiveness of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with oropharyngeal cancer and metastases of squamous cell carcinoma into the cervical lymph nodes without identified primary lesion

M.I. Sokolova¹, D.M. Rostovtsev², A.O. Guz²

¹Multidisciplinary Clinical Medical Centre "Meditsinsky Gorod"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia

Contacts: Maria Ivanovna Sokolova mascha23.06@mail.ru

Introduction. Metastasis without an identified primary lesion is an unresolved and complex problem in clinical oncology. The issue of the necessity of primary lesion identification remains controversial. According to some studies, detection of the primary tumor potentially reduces the dose of radiation therapy and therefore prevents development of toxic reactions that reduce the quality of life of the patient, and in some cases completely eliminates the need for adjuvant therapy. Widespread development and application of robotic, microsurgical, and laser transoral techniques make it possible to verify latent oropharyngeal cancer. The detection of overexpression of p16 protein in metastatic affected lymph nodes may indicate the association of this pathology with human papillomavirus.

Aim. To investigate the efficacy of microsurgical palatal tonsillectomy (using a surgical microscope) in diagnosis and treatment of occult oropharyngeal cancer in patients with cervical lymph node metastases of undetected primary site, determine the frequency of expression of the surrogate marker of human papillomavirus – protein p16.

Materials and methods. The study was based on the results of diagnosing 82 patients with cervical lymph node metastases of undetected primary site. The inclusion criteria were morphologically verified cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma, absence of a primary tumour after a standard clinical examination. 10 patients underwent palatal tonsillectomy using a surgical microscope and cervical lymph node dissection based on the results of clinical examination and instrumental diagnostics.

Results. The use of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with metastases of squamous cell carcinoma in the cervical lymph nodes without identified primary lesion allowed to diagnose cancer of the palatine tonsil in 12.1 % of cases, cancer of this location associated with human papilloma virus in 70 % of cases.

Conclusion. Microsurgical palatal tonsillectomy using a surgical microscope allowed us to not only verify occult palatine tonsil cancer, but also to establish accurate diagnosis and stage of the disease with subsequent determination of the scope of adjuvant therapy.

Keywords: cervical lymph node metastasis of unknown primary site, microsurgical palatine tonsillectomy, p16 expression

For citation: Sokolova M.I., Rostovtsev D.M., Guz A.O. Effectiveness of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with oropharyngeal cancer and metastases of squamous cell carcinoma into the cervical lymph nodes without identified primary lesion. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(2):20–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Введение

Частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи без выявленного первичного очага (ВПО) составляет от 2 до 5 % всех злокачественных опухолей области головы и шеи [1–3]. Единого определения понятия «метастаз без ВПО» по-прежнему нет. Данную нозологию характеризуют как метастатический рак без ВПО, несмотря на проведение всех диагностических исследований: физикальных, инструментальных, гистопатологических и лабораторных [1, 4–6].

Наличие нерешенных вопросов в последовательности диагностики патологии подчеркивает актуальность проблемы и важность ее дальнейшего изучения, поскольку верификация первичного очага позволяет не только верно установить диагноз и стадию заболевания, но и выбрать оптимальную стратегию лечения [4, 7].

При метастазах в ЛУ шеи без ВПО существуют различные точки зрения на объем и алгоритм обследования.

Одни авторы считают необходимым проведение полного обследования только тем пациентам, которым впоследствии можно провести специальное лечение, другие являются сторонниками комплексного обследования с целью поиска первичного очага [4, 5].

Развитие и все более широкое применение роботизированных, лазерных, микрохирургических трансоральных технологий, в частности небной и лингвальной тонзиллэктомии, является ценной диагностической опцией в верификации рака ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные ЛУ без ВПО [8, 9]. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) 2020 г. больным с односторонней лимфаденопатией без ВПО после комплекса обследований рекомендуется выполнять ипсилатеральную небную тонзиллэктомию, а при отрицательном результате — ипсилатеральную лингвальную тонзиллэктомию.

На сегодняшний день существует ряд исследований, подтверждающих роль данных методов в идентификации первичного очага в ротоглотке у пациентов с метастазами в ЛУ без ВПО. В 2022 г. А. Al-Lami и соавт. [3] провели систематический обзор, направленный на оценку эффективности трансоральной роботизированной хирургии (trans oral robotic surgery, TORS), трансоральной лазерной хирургии (transoral laser microsurgery, TLM) и эндоскопической электрокоагуляции в диагностике первичного очага области головы и шеи у больных с метастазами без ВПО. Первичный очаг 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 составили: TORS – 60 % (95 % ДИ 49–70), TLM – 80 % (95 % ДИ 0,58–1,01), эндоскопическая электрокоагуляция – 41 % (95 % ДИ 0,05–0,76). Ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) оказались 529 (68 %) опухолей.

S. Farooq и соавт. [10] провели метаанализ эффективности трансоральной роботизированной хирургии и трансоральной лазерной хирургии в диагностике рака корня языка у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без ВПО. Первичная опухоль с помощью данных методов выявлена у 78 % (433 из 556) пациентов. Частота верификации опухоли корня языка с использованием роботизированной хирургии (небной или лингвальной тонзиллэктомии) в случае отсутствия опухоли при первичном физикальном осмотре составила 79 % (95 % ДИ 73–85 %). У пациентов с отрицательным результатом при применении традиционных методов визуализации первичный очаг был выявлен с помощью трансоральной лазерной хирургии в 82 % случаев (95 % ДИ 76–89 %), а у пациентов с отрицательным результатом по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), – в 75 % (95 % ДИ 66–84 %).

Таким образом, трансоральная роботизированная и лазерная хирургия области головы и шеи – это новые подходы к диагностике и лечению скрытых опухолей ротоглотки. Преимущества TORS, микрохирургических небных и лингвальных тонзиллэктомий, мукозэктомий и TLM по сравнению с традиционными хирургическими методами заключаются в превосходной визуализации, многократном увеличении операционного поля и доступе ко всей слизистой оболочке основания языка, небных и язычных миндалин [10]. Данные методы позволяют выполнить более точную резекцию тканей, чем при использовании традиционных хирургических методов, с минимальным повреждением окружающих тканей, а также свести к минимуму долгосрочную речевую дисфункцию и дисфагию.

В настоящее время согласно полученным данным до 90 % случаев первоначально выявленных опухолей являются вирусассоциированными. Следовательно, наличие вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) или ВПЧ в метастатических ЛУ может способствовать идентификации локализации первичной опухоли [6, 11, 12]. По данным систематических обзоров частота ассоциации метастазов без ВПО с ВПЧ составляет 40–60 % [6, 13]. В большинстве случаев в качестве диагностического биомаркера для определения ВПЧ используется экспрессия p16. По мнению S. Wagner и соавт., пациенты с метастазами в ЛУ шеи без ВПО с положительным p16-статусом и выявленной ДНК ВПЧ имели значимо лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с больными, у которых получены отрицательные результаты по этим маркерам ($p = 0,001$ и $p = 0,037$ соответственно) [10].

Цель исследования – изучить роль микрохирургической небной тонзиллэктомии в диагностике и лечении скрытого рака ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без ВПО, а также определить частоту экспрессии суррогатного маркера ВЧП-инфекции – белка p16.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения 82 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ без ВПО (63 % мужчин), получивших лечение в отделении опухолей головы и шеи Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Критерии включения в исследование: наличие морфологически верифицированных метастазов в ЛУ шеи и отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования. Средний возраст пациентов составил 61 год.

Всем пациентам провели комплекс исследований, включающий сбор анамнеза и осмотр, общеклинические лабораторные исследования, фиброларингоскопию (ФЛС), фибробронхоскопию (ФБС), фиброэзофагогастроуденоскопию (ФГДС), фиброколоноскопию (ФКС), рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковые исследования (УЗИ) ЛУ и мягких тканей шеи, органов брюшной полости и малого таза, КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ), ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

В ходе гистологического исследования проводили стандартную микроскопию парафиновых срезов с окраской гематоксилином и эозином. При анализе биоптата определяли гистологический тип метастаза и степень дифференцировки опухоли, при оценке операционного материала выявляли дополнительные факторы риска, глубину инвазии, края резекции. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось с целью выявления тканевой принадлежности метастаза.

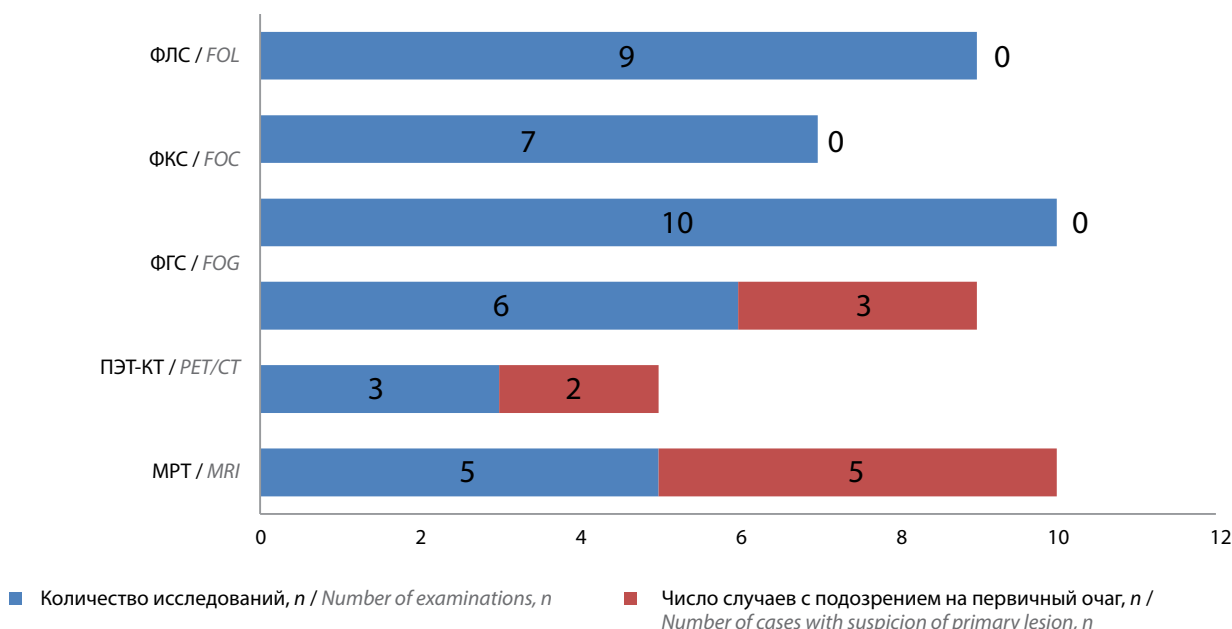


Рис. 1. Структура диагностических исследований пациентов с подозрением на рак небной миндалины. ФЛС — фиброларингоскопия; ФГС — фиброгастроскопия; ФКС — фиброколоноскопия; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ-КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ

Fig. 1. Structure of diagnostic examinations of patients with suspicion of cancer of the palatine tonsil. FOL — fiberoptic laryngoscopy; FOG — fiberoptic gastroscopy; FOC — fiberoptic colonoscopy; CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography

В его ходе определялась экспрессия тиреоидного фактора транскрипции (TTF1), цитокератина СК7, маркера клеток базального слоя эпителия P53 хромогранина А, синаптофизина, ядерного протеина Ki-67, проводилось окрашивание с антителами к p40, CD56, p16, p40, ВЭБ, CD20, CD3, CD15, CD30, CD68, CD21, CD23.

Результаты

После получения результатов цитологического заключения, подтверждающих наличие метастазов плоскоклеточного рака в ЛУ шеи, поиск первичного очага осуществлялся с помощью методов визуализации: КТ, в некоторых случаях — МРТ органов шеи, орофарингеальной области с контрастированием, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Пациентам с подозрением на рак ротоглотки (12 % случаев; 10/89) по данным инструментальной диагностики выполнялась биопсия внешне неизмененной небной миндалины. По результатам морфологического заключения злокачественный процесс не выявлен: тонзиллит ($n = 5$), подозрение на злокачественную опухоль ($n = 5$).

С учетом наличия при плоскоклеточном раке метастатического поражения ЛУ шеи вероятность наличия скрытой опухоли в ротоглотке высока. На основании этого пациентам с данной патологией проводили шейную лимфодиссекцию и диагностическую ипсилатеральную небную тонзиллэктомию с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss (Россия).

По данным гистологического заключения в 100 % случаев верифицирован плоскоклеточный рак. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В большинстве случаев глубина инвазии опухоли не превышала 0,9 см; при этом у 1 пациента выявлен рост опухоли по дну резекции. Близкий отступ от дна (0,2 см) получен в 3 (37,5%) случаях. При проведении микрохирургической тонзиллэктомии не выявлены положительные края резекции, в 50 % случаев края были близкими (от 0,2 до 0,4 см). Из дополнительных факторов риска с примерно одинаковой частотой встречались периневральная (50 % случаев), периваскулярная (60 % случаев) инвазии и опухолевые эмболы (60 % случаев). У 70 % пациентов по данным ИГХ-исследования выявлена ВПЧ-ассоциированная экспрессия p16, у 1 положительный ВПЧ-статус опухоли сопровождался отсутствием экспрессии p16. Послеоперационные осложнения у больных не возникли.

Далее всем пациентам по решению мультидисциплинарной комиссии провели курс химиолучевой терапии на фоне радиомодификации с цисплатином/цетуксимабом до суммарной очаговой дозы 64–66 Гр. Чаще выполнялась селективная шейная лимфодиссекция (в 8 (80 %) случаях), что обусловлено преобладанием категории N1. В 2 случаях при категории N3 проводили модифицированную шейную лимфодиссекцию 1-го и 2-го типов. Большинство пациентов (90 %) после лечения живы, находятся в ремиссии, 1 пациент умер

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristic of the patients included in the study

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6	Пациент 7 Patient 7	Пациент 8 Patient 8	Пациент 9 Patient 9	Пациент 10 Patient 10
T-стадия T stage	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Grade	G2	G2	G1	G2	G2	G3	G2	G3	G2	G1
Размеры опухоли, см Tumor size, cm	1,2 × 1,0	1,3 × 1,2	1,3 × 1,4	0,8 × 0,5	1,5 × 1,1	1,3 × 1,0	1,3 × 0,7	1,0 × 1,2	1,3 × 1,0	1,0 × 1,5
Глубина инвазии, см Invasion depth, cm	0,9	0,8	0,4	0,1	0,6	0,3	0,7	0,5	0,6	0,9
Край резекции, см Resection margin, cm	0,2	0,5	0,5	0,2	0,4	0,5	0,7	0,2	0,2	0,4
Отступ от дна, см Floor margin, cm	0,2	0,2	0,5	Рост	0,2	0,5	0,5	0,6	0,5	1,0
p16-статус p16 status	+	+	–	+	–	–	+	+	+	+
N-стадия N stage	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2
Перинеуральная инвазия Perineural invasion	–	–	+	+	–	–	–	+	+	+
Периваскулярная инвазия Perivascular invasion	–	+	+	–	+	–	–	+	+	+
Опухолевые эмболы Tumor emboli	–	–	+	–	+	–	–	–	+	+
Срок установления диагноза, мес Time of diagnosis, months	7	4	1	1	1	1	1	1	2	1
Лечение Treatment	СШЛ + ХЛТ с цисплати- ном SND + CRT with cisplatin	МШЛ 2-го типа + ХЛТ с цисплати- ном Type 2 MND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цетукси- мабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цисплати- ном SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цетукси- мабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цетукси- мабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цисплати- ном SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цисплати- ном SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цисплати- ном SND + CRT with cisplatin	МШЛ 1-го типа + ХЛТ с цисплати- ном Type 1 MND + CRT with cisplatin
Результат лечения Treatment outcome	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Умер от другого заболева- ния Died because of other disease	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive
Срок наблюдения, мес Follow-up duration, months	12	22	12	9	1	12	48	28	28	29

Примечание. СШЛ – селективная шейная лимфодиссекция; МШЛ – модифицированная шейная лимфодиссекция; ХЛТ – химиолучевая терапия.
Note. SND – selective neck dissection; MND – modified neck dissection; CRT – chemoradiation therapy.

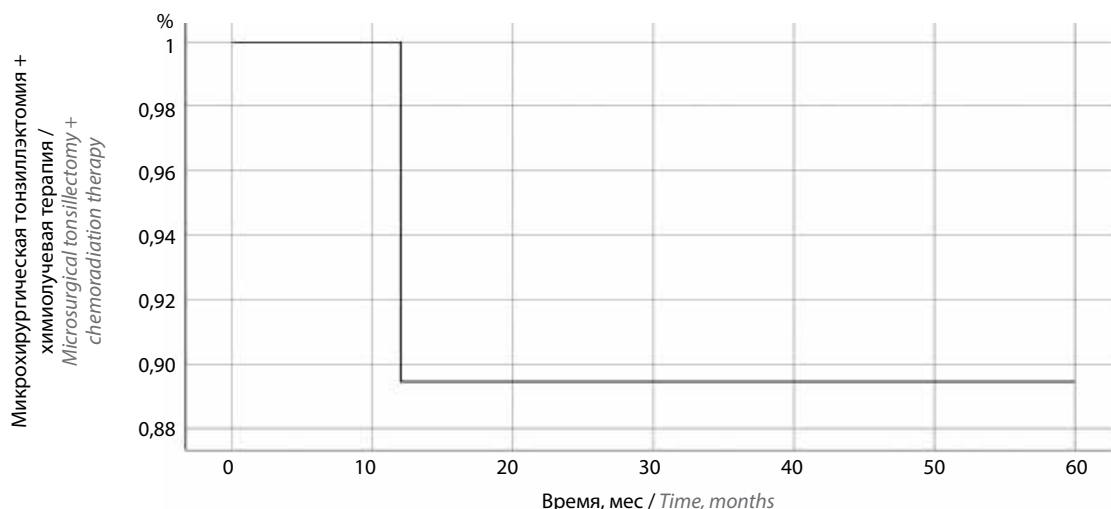


Рис. 2. Динамика выживаемости пациентов после комплексного лечения рака небной миндалины

Fig. 2. Survival dynamics of patients after combination treatment of cancer of the palatine tonsil

от другого заболевания (пневмония, ассоциированная с COVID-инфекцией). Динамика выживаемости больных после комплексного лечения рака небной миндалины (микрохирургической тонзиллэктомии и химиолучевой терапии) представлена на рис. 2.

Обсуждение

Мы представили собственный опыт диагностики и лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ без ВПО с применением трансоральных микрохирургических технологий (в частности, небной тонзиллэктомии с использованием операционного микроскопа). Полученные данные, основанные на небольшой когорте больных, показали, что данный метод как часть мультидисциплинарного подхода к лечению плоскоклеточного рака ротоглотки безопасен и эффективен и позволяет выполнить радикальное вмешательство большому числу больных (до 50 % случаев), а также установить диагноз в кратчайшие сроки (в среднем в течение 2 мес) и назначить адъювантную терапию.

Пик развития метастазов в ЛУ без ВПО приходится на 61 год. Данная патология чаще встречается у мужчин. Плоскоклеточный рак является наиболее распространенным гистологическим типом. Все выше перечисленное подчеркивает мировые демографические особенности данного заболевания. Высокий уровень гиперэкспрессии белка p16 по данным ИГХ-исследования (70 %) свидетельствует о большой вероятности ассоциации скрытого рака ротоглотки с ВПЧ. Проведенное исследование имеет ряд ограничений в связи с ретроспективным характером и небольшой выборкой.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют соответствие основных эпидемиологических показателей развития метастазов плоскоклеточного рака в ЛУ с мировыми данными, важность и сложность комплексной диагностики пациентов с данной патологией, а также необходимость проведения проспективных многоцентровых исследований, направленных на разработку единого диагностического алгоритма.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. М., 2017. 24 с.
Metastases of malignant tumors without an identified primary focus. Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia. Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
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;126:105748. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105748
4. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш. и др. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал 2010;37(1):64–7.
Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh. et al. The results of diagnosis and treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;37(1):64–7. (In Russ.).
5. Каприна О.А. Диагностика и лечение больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Российский онкологический журнал 2014;3:52–6.
Saprina O.A. Diagnosis and treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2014;3:52–6. (In Russ.).
6. Cheol Park G., Roh J.L., Cho K.J. et al. ¹⁸F-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;140(6):1405–12. DOI: 10.1002/ijc.30550
7. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3):3–11.
Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. Treatment of patients with metastases of malignant tumors without an identified primary focus. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(3):3–11. (In Russ.).
8. Yasui T., Morii E., Yamamoto Y. et al. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One* 2014;9(4):e95364. DOI: 10.1371/journal.pone.0095364
9. Davies-Husband C.R. Tongue base mucosectomy for carcinoma of unknown primary using endoscopic electrocautery: rationale for wider implementation of an institutionally restricted technique. *J Laryngol Otol* 2018;132(12):1138–42. DOI: 10.1017/S0022215118002062
10. Ofo E., Spiers H., Kim D., Duvvuri U. Transoral robotic surgery and the unknown primary. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2018;80(3–4):148–55. DOI: 10.1159/000490596
11. Поляков А.П., Панасейкин Ю.А. Метастазы в лимфоузлы шеи без первично выявленного очага. Голова и шея 2014;4:35–8.
Polyakov A.P., Panaseikin Yu.A. Metastases to the lymph nodes of the neck without a primary lesion. *Golova i sheya = Head and Neck* 2014;4:35–8. (In Russ.).
12. Wagner S., Langer C., Wuerdemann N. et al. Predictors for survival of patients with squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Cancers* 2023;15(7):2167. DOI: 10.3390/cancers15072167
13. Farooq S., Khandavilli S., Dretzke J. et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;91:97–106. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018

Вклад авторов

М.И. Соколова: сбор клинических данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Д.М. Ростовцев: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследованием;
А.О. Гузь: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, проверка подлинности данных.

Authors' contribution

M.I. Sokolova: collection of clinical data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;
D.M. Rostovtsev: development of the concept and design of the study, research management;
A.O. Guz: development of the concept and design of the study, data interpretation, data authentication.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>
Д.М. Ростовцев / D.M. Rostovtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАОУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины».
Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine.

Статья поступила: 25.05.2024. **Принята к публикации:** 27.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 25.05.2024. **Accepted for publication:** 27.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.