

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-136-142

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

М.И. СОКОЛОВА¹, В.И. ПАВЛОВА²

¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Российская Федерация

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

Наличие широкого спектра современных диагностических методов при поиске первичного очага у пациентов с метастазами неизвестной локализации приводит к сложности в установлении оптимальной последовательности их применения. Это зачастую влечёт за собой задержку начала лечения. В представленной обзорной статье систематизированы современные подходы к идентификации первичного очага опухоли и сформулированы практические рекомендации на основе анализа актуальных научных данных. Поиск проводился в базах данных EMBASE, MEDLINE, PubMed и CINAHL с 2009 по 2023 гг. с использованием ключевых слов: плоскоклеточный рак, первичный очаг, метастазы в лимфоузлы шеи, трансоральная хирургия, экспрессия p16. В ходе предварительного анализа имеющейся литературы были исключены работы, не затрагивающие актуальные аспекты исследования. К участию в исследовании допускались все первичные статьи, посвящённые диагностике и лечению пациентов с метастазами неизвестного происхождения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, первичный очаг, метастазы в лимфоузлы шеи, трансоральная хирургия, экспрессия p16.

Для цитирования: Соколова МИ, Павлова ВИ. Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи без выявленного первичного очага: диагностика и лечение. *Вестник Авиценны*. 2025;27(1):136-42. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-136-142>

METASTATIC HEAD AND NECK CANCER WITH UNKNOWN PRIMARY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

M.I. SOKOLOVA¹, V.I. PAVLOVA²

¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

The availability of a wide range of modern diagnostic methods for identifying primary tumors in patients with metastases of unknown origin creates challenges in determining the optimal sequence for their use. This issue can often result in delays in the initiation of treatment. This review article aims to organize contemporary approaches for identifying the primary tumor and provides practical recommendations based on an analysis of current scientific data. The search was conducted in the EMBASE, MEDLINE, PubMed, and CINAHL databases from 2009 to 2023, using keywords such as squamous cell carcinoma, primary focus, metastases to the neck lymph nodes, transoral surgery, and p16 expression. During the preliminary analysis of the available literature, studies that did not address the relevant aspects of this research were excluded. All primary research articles focused on diagnosing and treating patients with metastases of unknown origin were included in the study.

Keywords: Squamous cell carcinoma, primary lesion, metastases to the lymph nodes of the neck, transoral surgery, p16 expression.

For citation: Sokolova MI, Pavlova VI. Metastaticheskii ploskokletochnyy rak golovy i shei bez vyavlennoogo pervichnogo ochaga: diagnostika i lechenie [Metastatic head and neck cancer with unknown primary: Diagnosis and treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(1):136-42. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-136-142>

Несмотря на развитие современных методов диагностики, метастатический рак в лимфатические узлы без выявленного очага продолжает занимать 8 место в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями. Согласно статистическим данным, в мире стандартизированная заболеваемость этой патологией составляет от 4 до 19 случаев на 100000 человек в год [1]. На долю больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (ВПО), по данным различных авторов, приходится от 0,5 до 15 % больных (8-е место в структуре онкологической заболеваемости) [2-5].

Despite the advancement of modern diagnostic methods, metastatic cancer in the lymph nodes without an identified primary site continues to rank eighth for cancer incidence. Statistics show that the standardized incidence of this pathology worldwide ranges from 4 to 19 cases per 100,000 people annually [1]. According to various studies, patients with metastases without a KPO account for 0.5% to 15% of cases and also ranked eighth for cancer incidence [2-5].

There is no consensus on the optimal sequence for conducting diagnostic tests. Screening for patients with metastatic

На сегодняшний день отсутствует консенсус относительно наилучшей последовательности проведения диагностических исследований. Диагностический скрининг пациентов с метастатическим поражением, не имеющих предварительного онкологического диагноза, как правило, начинается с детального сбора анамнеза и проведения комплексного клинического обследования с использованием назофаринголарингоскопии. Для подтверждения диагноза применяются различные современные методы визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) и позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой/компьютерной томографией (ФДГ-ПЭТ/КТ).

Биопсия остаётся «золотым» стандартом в диагностике и постановке окончательного диагноза у пациентов с метастазами без ВПО. Сообщается, что точность гистологически верифицированных метастазов достигает 96% против 93% при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), специфичность – 99% против 96% и отрицательная прогностическая ценность – 95% против 90% [2]. В другой работе также подтверждена точность, чувствительность и специфичность трепан-биопсии под контролем УЗИ до 94%, 92% и 100% соответственно [3].

По данным современных исследований отмечается рост рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), а, следовательно, и ВПЧ-позитивных метастазов неизвестной первичной локализации, поэтому обнаружение гиперэкспрессии белка p16 всё чаще способствует идентификации скрыто протекающей карциномы ротоглотки (корня языка, нёбной миндалины) [4]. Белок-супрессор p16 часто сверхэкспрессируется при ВПЧ-позитивных опухолях, а «...оценка p16 с помощью иммуногистохимии (ИГХ) может использоваться как в качестве суррогатного маркера ВПЧ-положительной первичной опухоли ротоглотки, так и при метастазировании лимфатических узлов» [5].

У пациентов с метастазами без ВПО сверхэкспрессия p16 выявлялась более чем в 30%, но канцерогенез, ассоциированный с ВПЧ, был подтверждён обнаружением ДНК только в 17,5% всех случаев. В систематических обзорах частота ассоциации метастазов без ВПО с ВПЧ оценивается в 40-60%. Не менее важным прогностическим маркером при метастазировании в лимфоузлы шеи без ВПО является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [5].

В 2017 году учёными проведено исследование по выявлению ВЭБ, ВПЧ и белка p16 в образцах, полученных при пункционной биопсии метастатически поражённых лимфоузлов шеи у пациентов без первичной опухоли. Для анализа использовались методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) для ВПЧ, ИГХ – для p16 и гибридизации *in situ* – для ВЭБ. Чувствительность, специфичность и точность диагностики ВПЧ составили 71,4%, 100% и 85,2% соответственно. Для p16 эти показатели равнялись 85,7%, 80,8% и 83,3% соответственно. Совместное применение различных диагностических тестов позволило повысить точность определения локализации первичного очага заболевания. Чувствительность обнаружения ВПЧ и белка p16 увеличилась с 71,4% и 85,7% до 75,0% и 89,3% соответственно при использовании виртуальной эндоскопии и до 78,6% и 92,9% при применении позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Чувствительность обнаружения белка p16 также возросла до 96,4% при комбинации виртуальной эндоскопии и ПЭТ-КТ. Следовательно, предложенные комбинированные методы диагностики являются более эффективными для локализации первичных опухолей [6].

Несомненно, ПЭТ-КТ является высокоинформативным современным методом диагностики и определения распростра-

дisease who lack a prior cancer diagnosis typically begins with a thorough medical history and a comprehensive clinical examination, including nasopharyngolaryngoscopy. Several modern imaging techniques are employed to confirm the diagnosis, such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (18F-FDG PET-CT).

Biopsy remains the gold standard for diagnostics and establishing a definitive diagnosis in patients with metastases without a KPO. Reports indicate that the accuracy of histologically verified metastases reaches 96%, compared to 93% for fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Specificity is 99% versus 96%, and the negative predictive value is 95% compared to 90% [2]. Another study confirmed the accuracy, sensitivity, and specificity of ultrasound-guided core biopsy to be up to 94%, 92%, and 100%, respectively [3].

Recent research indicates a rise in oropharyngeal cancer associated with the human papillomavirus (HPV) and, consequently, HPV-positive metastases without a KPO. Therefore, detecting p16 overexpression increasingly aids in identifying latent carcinoma of the oropharynx (root of the tongue, palatine tonsil) [4]. The p16 tumor suppressor protein is frequently overexpressed in tumors associated with HPV. According to a study by Maghami et al (2020), assessing p16 through immunohistochemistry (IHC) can serve as a reliable surrogate marker for identifying HPV-positive primary oropharyngeal tumors, as well as lymph node metastases [5].

In patients with metastases without a KPO, overexpression of p16 was found in more than 30% of cases. However, HPV-associated carcinogenesis was confirmed by DNA detection in only 17.5% of all instances. Systematic reviews estimate the frequency of association of metastases without HPV with HPV to be between 40% and 60%. An equally significant prognostic marker for metastasis to the neck lymph nodes without HPV is the Epstein-Barr virus (EBV) [5].

In 2017, researchers conducted a study to detect EBV, HPV, and the p16 protein in samples obtained through needle biopsy of metastatic lymph nodes in the neck of patients without a KPO. The analysis used polymerase chain reaction (PCR) for HPV, IHC for p16, and *in situ* hybridization for EBV. The sensitivity, specificity, and accuracy of HPV diagnostics were 71.4%, 100%, and 85.2%, respectively. For p16 protein, these values were 85.7%, 80.8%, and 83.3%, respectively. Combining various diagnostic tests improved the accuracy of determining the location of the primary lesion. The sensitivity of HPV and p16 protein detection increased from 71.4% and 85.7% to 75.0% and 89.3%, respectively, when using virtual endoscopy and 78.6% and 92.9% when employing positron emission tomography with computed tomography (PET-CT). The sensitivity of p16 protein detection also rose to 96.4% when combining virtual endoscopy and PET-CT. Hence, the proposed combined diagnostic methods are more effective for localizing primary tumors [6].

Undoubtedly, PET-CT is a highly informative modern diagnostic method for assessing the prevalence of metastatic lesions. Studies indicate that PET-CT can detect 25% of hidden lesions in the head and neck area [7]. Even though the diagnostic value of PET-CT decreases for tumors smaller than 10 mm and can yield both false-positive and false-negative results, its sensitivity ranges from 27% to 91.5%, and specificity ranges from 70.4% to 87%. The likelihood of detecting the primary tumor using PET-CT varies between 17% and 55.2% [8].

нённости метастатического поражения. Согласно исследованиям, ПЭТ-КТ позволила обнаружить 25% скрытых очагов в области головы и шеи [7]. Несмотря на то, что диагностическая ценность ПЭТ-КТ снижается при размерах опухолевых образований менее 10 мм, и метод может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, его чувствительность варьирует от 27% до 91,5%, а специфичность – от 70,4% до 87%. Частота выявления первичной опухоли при помощи ПЭТ-КТ составляет от 17% до 55,2% [8].

По некоторым данным, на нёбные миндалины приходится высокий уровень ложноположительных результатов (39,3%), в то время как самый высокий уровень ложноотрицательных результатов – в основании языка (чувствительность, 79,3%) [9]. В то же время, отмечен высокий уровень выявления первичной опухоли по данным ПЭТ-КТ (36,8% против 15,4%; $p=0,033$) [10].

Был проведён анализ эффективности различных методов диагностики для выявления первичных опухолей у 183 пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи. Частота успешной идентификации первичной опухоли составила 9,6% (14 из 146 пациентов) при КТ шеи, 0% (0 из 13 пациентов) при МРТ шеи, 14,6% (6 из 41 пациента) при ФДГ-ПЭТ и 44,2% (23 из 52 пациентов) при ПЭТ-КТ ($p=0,01$). Частота ложноотрицательных результатов при КТ составила 34,9% (51 из 146 пациентов), при МРТ – 38,4% (5 из 13 пациентов), при ПЭТ-КТ – 15,3% (8 из 52 пациентов). Авторы пришли к выводу, что наилучший результат в выявлении первичной опухоли был достигнут при ПЭТ-КТ, панэндоскопии с направленной биопсией и с тонзиллэктомией или без неё – 59,6% (31 из 52 пациентов) [11].

По другим данным, сообщалось о чувствительности ПЭТ-КТ в 73,1% и отрицательном прогностическом значении в 68,9% случаев при выявлении скрытых образований области головы и шеи, причём наиболее частыми локализациями первичной опухоли были нёбные миндалины (56%), корень языка (25%), носоглотка (3%), гортань (3%) [12].

Faisal M et al отметили: «Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ПЭТ-КТ смогли выявить первичную опухоль у 10,1%, 4,8% и 6,5% из 124 пациентов соответственно...» [4].

Оптимальное ведение и лечение пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи неизвестной первичной локализации до сих пор остаются спорными. В 2021 году было проведено многоцентровое исследование под руководством Abu-Shama Y, посвящённое изучению взаимосвязи между объёмом шейной лимфодиссекции (селективная, радикальная, модифицированная) и показателями выживаемости у пациентов с метастазами без признаков первичного опухолевого поражения. В данной работе отмечено, что «...по результатам 34-месячного наблюдения, 3-летняя частота рецидивов составила 12,5%, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания – 69,1%. Более благоприятные показатели выживаемости без прогрессирования и меньшая частота рецидивов в шейных лимфоузлах была отмечена у пациентов группы N1/N2a. Наблюдаемые различия в результатах лечения не связаны с объёмом проведённой шейной лимфодиссекции, а скорее обусловлены стадией N...» [13].

Вопрос о том, можно ли вообще отказаться от лучевой терапии после первичной операции, является ещё одним предметом споров. Demiroz C et al отметили, что «...для стадий pN1 или pN2a без признаков экстракапсулярного распространения отказ от проведения адьювантной лучевой терапии может быть оправдан, если гарантировано тщательное динамическое наблюдение на основе использования методов визуализации, так как в случае

According to some reports, the palatine tonsils are the commonest site of false-positive results (39.3%), while the base of the tongue is the commonest site of false-negative results (sensitivity, 79.3%) [9]. Simultaneously, a high primary tumor detection rate was observed based on PET-CT findings (36.8% compared to 15.4%; $p=0.033$) [10].

The effectiveness of various diagnostic methods for identifying primary tumors was evaluated in 183 patients with metastatic lesions of the cervical lymph nodes. The primary tumor identification rates were 9.6% (14 of 146 patients) for neck CT, 0% (0 of 13 patients) for neck MRI, 14.6% (6 of 41 patients) for FDG-PET, and 44.2% (23 of 52 patients) for PET-CT ($p=0.01$). The frequency of false-negative results was 34.9% (51 of 146 patients) with CT, 38.4% (5 of 13 patients) with MRI, and 15.3% (8 of 52 patients) with PET-CT. The authors concluded that the most successful detection of primary tumors was achieved with PET-CT, pan-endoscopy guided biopsy, with or without tonsillectomy – 59.6% (31 of 52 patients) [11].

Other data reported PET-CT sensitivity at 73.1% and a negative predictive value of 68.9% in identifying occult lesions in the head and neck region, with the most common primary tumor sites being the palatine tonsils (56%), base of the tongue (25%), nasopharynx (3%), and larynx (3%) [12].

Faisal M et al (2022) reported that CT, MRI, and PET-CT were able to detect the primary tumor in 10.1%, 4.8%, and 6.5% of 124 patients, respectively [4].

The optimal management and treatment of patients with cervical lymph node metastases of unknown primary origin remain controversial. In 2021, a multicenter study conducted by Abu-Shama Y et al examined the relationship between the volume of cervical lymph node dissection (selective, radical, modified) and survival rates in patients with metastases but without apparent primary tumor lesions. The study found that, according to a 34-month follow-up, the 3-year recurrence rate was 12.5%, while the 3-year progression-free survival rate was 69.1%. Patients in the N1/N2a group exhibited more favorable progression-free survival rates and lower recurrence rates in the cervical lymph nodes. The differences in treatment outcomes were attributed not to the volume of cervical lymph node dissection performed but rather to the N stage of the disease [13].

The question of whether radiation therapy can be avoided entirely following primary surgery is also a matter of debate. Demiroz C et al (2014) noted that for patients with stages pN1 or pN2a who do not show signs of extracapsular spread, it may be reasonable to avoid adjuvant radiotherapy, provided that close imaging-based follow-up is assured. This tactic is adopted because, should the condition progress, salvage radiotherapy will still be available as a treatment option [14].

When comparing two treatment options – adjuvant radiotherapy and chemoradiation – the overall 5-year survival rate for the entire cohort was 67.7% (95% CI: 54.2-81.2%). The 5-year disease-specific survival (DSS) rate was 82.3% (95% CI: 72.1-92.5%), and the 5-year progression-free survival (PFS) rate was 72.8% (95% CI: 61.8-83.8%). Cox regression analysis indicated that patients receiving adjuvant radiotherapy had a four-fold higher risk of death compared to those undergoing chemoradiation ($HR=4.45$ (1.40; 14.17), $p=0.012$) [15].

Some experts consider it acceptable to perform surgical intervention as independent therapy for isolated cervical lymph node lesions (N1) in the absence of extracapsular growth and preliminary biopsy. In cases where extracapsular growth is pres-

прогрессирования – спасительная лучевая терапия будет оставаться дополнительной лечебной опцией...» [14].

При сравнении 2 методов лечения – адъювантной лучевой терапии и химиолучевой терапии – 5-летняя общая выживаемость для всей когорты составила 67,7% (95% ДИ: 54,2-81,2%), 5-летняя DSS составила 82,3% (72,1-92,5%), а 5-летняя PFS – 72,8% (61,8-83,8%). Регрессия Кокса показала, что у пациентов, проходящих адъювантную лучевую терапию, риск смерти был в четыре раза выше, чем у пациентов, проходящих химиолучевую терапию (HR=4,45 (1,40; 14,17), p=0,012) [15].

Некоторые специалисты считают допустимым проведение хирургического вмешательства в качестве самостоятельной терапии при изолированном поражении лимфатического узла шеи (N1) в отсутствие экстракапсулярного роста и предварительной биопсии. В ситуациях, когда наблюдается экстракапсулярный рост, авторы рекомендуют дополнение операции послеоперационной лучевой терапией [13].

Кроме того, исследователями продемонстрированы результаты многоцентрового исследования II фазы. Выявлено, что ниволумаб обладает повышенной клинической эффективностью с высокой экспрессией PD-L1, высокой мутационной нагрузкой опухоли и высокой микросателлитной нестабильностью. Таким образом, метастазы без ВПО являются иммуноактивными, и биомаркеры для прогнозирования иммунной эффективности могут указывать на преимущества иммунотерапии и дальнейшее повышение эффективности лечения [16].

По некоторым данным, первичная опухоль может быть выявлена в контралатеральной миндалине, и поэтому некоторые авторы рекомендуют двустороннюю тонзиллэктомию, а также более агрессивный забор тканей ротоглотки. Однако, результаты данного исследования вызывают споры. Скрытые злокачественные новообразования в язычных миндалинах встречаются с такой же частотой, как и в глоточных, поэтому концепция более агрессивного подхода к биопсии в этой области аналогична тонзиллэктомии [17].

По мнению ряда авторов, выявляя скрытые первичные опухоли, не обнаруженные при традиционном обследовании, можно снизить вероятность использования широкопольной лучевой терапии. Кроме того, если первичная опухоль резецируется с радикальным отступом, адъювантное лечение может быть полностью отменено на фоне проведённой шейной лимфодиссекции при N1, либо оставаться дополнительной опцией при рецидиве [4, 7, 8].

Хирургическая стратегия при применении двух методов – роботизированной техники и CO₂ лазера – не отличается, но затраты на расходный материал и облуживание роботизированной техники существенно разнятся. CO₂ лазер широко доступен и не требует одноразового расходного материала. Поскольку экономическая эффективность становится всё более важной в медицине, роботизированная хирургия имеет явные недостатки в сравнении с лазерной хирургией [18].

В одном из систематических обзоров отмечено, что «...TORS позволил выявить первичную опухоль в 80%, а метод TLM – у 67% пациентов, у которых не было данных о наличии скрытой опухоли после комплексного обследования, включающего физикальный осмотр, лучевую диагностику и панэндоскопию с прицельной биопсией...» [19].

Эффективность лингвальной тонзиллэктомии с использованием эндоскопической электрокоагуляции была описана в статье, где в 44% случаев была выявлена первичная опухоль с локализацией в корне языка. Метод подчеркнул свою безопасность и эффективность. Осложнений в ходе вмешательства не было отмечено [20].

ent, the authors recommend supplementing the surgery with postoperative radiation therapy [13].

In addition, researchers presented the results of a multicenter phase II study, which found that nivolumab exhibits increased clinical efficacy with high PD-L1 expression, a high tumor mutational load, and high microsatellite instability. As such, metastases of CUP are immunoreactive, and biomarkers predicting immune efficacy may indicate the potential benefits of immunotherapy and further enhancement of treatment efficacy [16].

There is evidence suggesting that the primary tumor may reside in the contralateral tonsil, leading some authors to recommend bilateral tonsillectomy as well as more aggressive sampling of oropharyngeal tissue. However, the results of this study are contentious. Occult malignancies in the lingual tonsils occur as frequently as in the pharyngeal tonsils. Therefore, the rationale for a more aggressive biopsy approach in this region parallels tonsillectomy [17].

According to some authors, identifying hidden primary tumors that traditional examinations may miss could decrease the need for wide-field radiotherapy. Additionally, if the primary tumor is resected with a radical margin, adjuvant treatment could be discontinued entirely following cervical lymph node dissection for N1 or remain an additional option in case of relapse [4, 7, 8].

The surgical strategies for the two methods – robotic surgery and CO₂ laser – are identical, but the consumables and maintenance costs for robotic surgery vary significantly. The CO₂ laser is widely accessible and does not require disposable consumables. As cost-effectiveness becomes increasingly pivotal in medicine, robotic surgery has distinct disadvantages compared to laser surgery [18].

In a systematic review, Fu TS et al (2016) reported that transoral robotic surgery (TORS) allowed for the detection of the primary tumor in 80% of cases, while the transoral laser microsurgery (TLM) method detected it in 67% of patients who had no information regarding the presence of an occult tumor following a comprehensive examination, which included physical examination, radiology, and panendoscopy with targeted biopsy [19].

The effectiveness of endoscopy-directed lingual tonsillectomy was demonstrated, with a primary tumor identified in the base of the tongue in 44% of cases. This method showcased its safety and efficacy, with no complications occurring during the intervention [20].

Thus, these methods provide adequate visualization and access in an anatomically complex area, precision, and minimal damage to surrounding tissues, and not only allow for the identification of hidden malignant tumors of the oropharynx but also enable radical intervention that impacts the volume of adjuvant therapy.

Intraoperative fluorescence imaging is an intraoperative optical imaging method that provides surgeons with real-time guidance for the delineation of tumors; in a study involving six patients, this method successfully identified squamous cell p16-positive oropharyngeal cancer in two cases located at the base of the tongue and in one case at the palatine tonsil. This example demonstrates the effectiveness of intraoperative fluorescence imaging in differentiating between malignant and benign neoplasms of the oropharynx. Robot fluorescence imaging during TORS shows promise for the rapid and non-invasive screening of patients for p16-positive cancer in the oral cavity and oropharynx. The results indicate that this method can accurately distinguish between benign oropharyngeal tissues and tumors. These

Таким образом, данные методы обеспечивают адекватную визуализацию и доступ в анатомически сложной зоне, прецизионность, минимальное повреждение окружающих тканей, позволяют не только выявить скрытые злокачественные опухоли ротоглотки, но и достичь радикальности вмешательства, влияющего на объём адьювантной терапии.

Интраоперационная флуоресцентная визуализация является перспективным методом дифференцировки злокачественных и доброкачественных опухолей в режиме реального времени. При этом отмечается, что при интраоперационном использовании флуоресцентной визуализации у 6 пациентов плоскоклеточный p16 позитивный рак ротоглотки был выявлен в 2 случаях с локализацией в корне языка, в 1 случае – в небной миндалине. Была продемонстрирована возможность интраоперационно дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования ротоглотки. Флуоресцентная визуализация, интегрированная с TORS, продемонстрировала возможность быстрого и неинвазивного скрининга пациентов на наличие p16 позитивного рака полости рта и ротоглотки. Результаты показывают, что данный метод может правильно разграничить доброкачественные ткани ротоглотки. В конечном счёте, эти результаты демонстрируют возможность сохранения функционально здоровых тканей [21].

Хотя результаты, полученные в данном исследовании, многообещающие, однако размер выборки пациентов невелик, и это является ключевым ограничением. Данная методика находится на ранней стадии разработки и требует дальнейшего изучения и развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящий момент последовательная диагностика метастатического рака головы и шеи неизвестной локализации остаётся предметом дискуссий, так как большинство имеющихся исследований не рандомизировано и немногочисленно. Проведённый обзор был направлен на систематизацию современных данных о диагностике и лечении пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком неизвестной первичной локализации. Обоснованием для проведения данного исследования является наличие имеющихся доказательств эффективности современных трансоральных лазерных, роботизированных технологий в идентификации скрыто протекающей первичной опухоли ротоглотки, а также ИГХ-маркёров органной принадлежности, в частности белка p16. Анализируя представленные данные, можно отметить, что стратегии лечения и принципы диагностики пациентов с данной патологией эволюционировали с возможностью максимально выявлять опухолевые очаги и проводить «таргетное» лечение.

findings highlight the potential for preserving functionally healthy tissues during treatment [21].

However, a key limitation of this study is its small sample size. Additionally, this technique is still in the early stages of development and requires further research and refinement.

CONCLUSION

Currently, the topic of sequential diagnostics for metastatic head and neck cancer of unknown origin remains under discussion, as most existing studies are not randomized and are limited in number. This review aims to organize contemporary data on diagnosing and treating patients with metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary origin. The rationale for this study is based on evidence regarding the effectiveness of modern transoral laser and robotic technologies in detecting hidden primary tumors in the oropharynx, as well as the role of immunohistochemical markers of organ affiliation, particularly the p16 protein. Analyzing the available data shows that treatment strategies and diagnostic principles for this condition have evolved to improve the identification of tumor foci and facilitate targeted treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meccariello G, Cammaroto G, Ofo E, Calpona S, Parisi E, D'Agostino G, et al. The emerging role of trans-oral robotic surgery for the detection of the primary tumour site in patients with head-neck unknown primary cancers: A meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(5):663-71. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.04.007>
2. Bhide SP, Katre RY, Joshi SR. Cytological evaluation of fine needle aspiration cytology in lymph node lesions. *J Med Sci Clin Res*. 2017;5(8):26869-76. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i8.147>
3. Ferreira VH, Sassi LM, Zaniccotti RS, Ramos GA, Jung JE, Schussel JL, et al. Core needle biopsy in the diagnosis of head and neck lesions: A retrospective study of 3 years. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(12):4469-72. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4139-6>

REFERENCES

4. Faisal M, Le NS, Grasl S, Pammer J, Janik S, Heiduschka G, et al. Survival outcome in true carcinoma of unknown primary (tCUP) with p16+ cervical metastasis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2023;27(4):687-93. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759575>
5. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duwuri U, Geiger J, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38:2570-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00275>
6. Cheol Park G, Roh JL, Cho KJ, Seung Kim J, Hyeon Jin M, Choi SH, et al. F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein-Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Cancer*. 2017;140(6):1405-12. <https://doi.org/10.1002/ijc.30550>

7. Ruhlmann V, Ruhlmann M. Hybrid imaging for detection of carcinoma of unknown primary: A preliminary comparison trial of whole-body PET/MRI versus PET/CT. *Eur J Radiol.* 2016;85(11):1941-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.08.020>
8. Gelezhe PV. Modern criteria of radiation diagnostics in assessing the effectiveness of special antitumor treatment. *Russian Oncology Journal.* 2014;3:39-46.
9. Meenakshy M, Noah S. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. A diagnostic work-up. *The Oncologist.* 2024;29(3):192-9. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad311>
10. Keller L, Galloway T, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. P16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Head Neck.* 2014;36(12):1677-84. <https://doi.org/10.1002/hed.23514>
11. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: Evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):1024-9. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.145>
12. 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;128(11):2573-5. <https://doi.org/10.1002/lary.2726>
13. Abu-Shama Y, Salleron J, Carsuzaa F, Sun XS, Pflumio C, Troussier I, et al. Impact of neck dissection in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2416. <https://doi.org/10.3390/cancers13102416>
14. Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O, Prince ME, Bradford CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: Neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck.* 2014;36(11):1589-95. <https://doi.org/10.1002/hed.23479>
15. Balk M, Rupp R, Mantsopoulos K, Sievert M, Gostian M, Allner M, et al. Factors influencing the outcome of head and neck cancer of unknown primary (HNCUP). *J Clin Med.* 2022;11(10):2689. <https://doi.org/10.3390/jcm11102689>
16. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022;33(2):216-26. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.009>
17. 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. <https://doi.org/10.1159/000490596>
18. Mistry R, Walke A, Kim D, Ofo E. Transoral robotic surgery for the benefit of patients with head and neck cancer of unknown primary: Our experience at St George's University Hospital, London. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(6):442-450. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0071>
19. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: A systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):28. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0142-6>
20. Davies-Husband CR. 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. <https://doi.org/10.1017/S0022215118002062>
21. Weyers BW, Birkeland AC, Marsden MA, Tam A, Bec J, Frusciante RP, et al. Intraoperative delineation of p16+ oropharyngeal carcinoma of unknown primary origin with fluorescence lifetime imaging: Preliminary report. *Head Neck.* 2022;44(8):1765-6. <https://doi.org/10.3390/cancers15030896>
22. Wong EYT, Lim JFY, Toh HC. A review on paying for advanced cancer therapeutics: Hard truths and realities in Asia. *Chinese Clinical Oncology.* 2023;12(4):40. <https://doi.org/10.21037/cco-23-37>
23. Brandt B, Levin G, Leitao Jr MM. Radical hysterectomy for cervical cancer: The right surgical approach. *Current Treatment Options in Oncology.* 2022;23(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00919-z>
24. Kokka F, Bryant A, Olaitan A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022;8(8):CD010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub3>
25. Pareja R. Surgical staging for locally-advanced cervical cancer: The answer remains 'NO'. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2022;32(7):828-9. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003713>
26. Lluca A, Escrig J, Gil-Moreno A, Benito V, Hernández A, Díaz-Feijoo B, et al. The extent of aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer impacts on survival. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2021;32(1):e4. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e4>
27. Niikura H, Tsuji K, Tokunaga H, Shimada M, Ishikawa M, Yaegashi N. Sentinel node navigation surgery in cervical and endometrial cancer: A review. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2019;49(6):495-500. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz062>
28. Rema P, Mathew AP, Suchetha S, Ahmed I. Salvage surgery for cervical cancer recurrences. *Indian Journal of Surgical Oncology.* 2017;8(2):146-9. <https://doi.org/10.1007/s13193-015-0472-2>

❗ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколова Мария Ивановна, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

ORCID ID: 0000-0002-9026-1153

SPIN-код: 6763-2109

E-mail: mascha23.06@mail.ru

Павлова Валерия Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, Тюменский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-0899-0809

SPIN-код: 8525-7207

Author ID: 1173467

E-mail: pavlova.valeria@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

❗ AUTHORS' INFORMATION

Sokolova Maria Ivanovna, Oncologist of the Department of Head and Neck Tumors, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

ORCID ID: 0000-0002-9026-1153

SPIN: 6763-2109

E-mail: mascha23.06@mail.ru

Pavlova Valeria Igorevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0899-0809

SPIN: 8525-7207

Author ID: 1173467

E-mail: pavlova.valeria@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Соколова Мария Ивановна

врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

625041, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Тел.: +7 (904) 4916622

E-mail: mascha23.06@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Sokolova Maria Ivanovna

Oncologist of the Department of Head and Neck Tumors, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

625041, Russian Federation, Tyumen, Barnaulskaya str., 32

Tel.: +7 (904) 4916622

E-mail: mascha23.06@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПВИ

Сбор материала: СМИ

Анализ полученных данных: СМИ

Подготовка текста: СМИ

Редактирование: ПВИ

Общая ответственность: ПВИ

Поступила

12.09.24

Принята в печать

27.02.25

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Разработка концепции и дизайна исследования: ПВИ

Сбор материала: СМИ

Анализ полученных данных: СМИ

Подготовка текста: СМИ

Редактирование: ПВИ

Общая ответственность: ПВИ

Submitted

12.09.24

Accepted

27.02.25