

А.Е. Михнин, О.С. Фролова

ОПУХОЛИ СКРЫТОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ: ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Благодаря развитию молекулярной биологии, в последние десятилетия накоплены новые сведения о механизмах вирусного патогенеза карцином головы и шеи. Полученные данные позволили под иным углом взглянуть на проблему опухолей скрытой первичной локализации (ОСПЛ), проявляющихся только метастазами в лимфатических узлах шеи. Тем не менее, до сих пор не существует единого мнения относительно рациональных алгоритмов обследования больных, оптимальных методов хирургического и комбинированного лечения, включая воздействие на предполагаемый источник метастазирования [23].

В литературе можно встретить целый ряд терминов, обозначающих ОСПЛ: «tumor of unknown primary site», «unknown primary origin», «occult primary», которые в разных публикациях нередко имеют различный смысл в зависимости от использованных методов обследования больных. В большинстве работ клинического характера авторы относят к ОСПЛ первичные опухоли, не выявленные к началу лечения.

Все пациенты с изолированными метастазами в лимфатических узлах шеи при неустановленном первичном очаге могут быть условно разделены на три группы. Первая группа представлена больными с истинными микрокарциномами, которые по своим размерам и метаболической активности находятся за пределами диагностических возможностей современной аппаратуры и не могут быть обнаружены в принципе. Во второй группе существует возможность визуализировать небольшую скрыто расположенную опухоль при специальном целенаправленном обследовании. Наконец, существует третья, относительно малочисленная группа больных со спонтанно регрессировавшим и к моменту наблюдения полностью отсутствующим первичным очагом, что чаще всего наблюдается при меланоме кожи [9], но встречается и при раке [38].

Таким образом, решение проблемы поиска и устранения первичного опухолевого очага, с одной стороны, находится в плоскости совершенствования алгоритмов и методов выявления небольших опухолей, принципиально доступ-

ных для диагностики, а с другой — в усовершенствовании технологий абляции истинных микрокарцином. Для обоснования оптимальной стратегии лечения ОСПЛ необходимы рандомизированные исследования, которые в силу специфики этой патологии до сих пор не проводились и вряд ли будут проведены, однако к определенным выводам все же можно прийти на основании анализа публикаций, в своем большинстве имеющих когортный дизайн.

Частота метастатического поражения периферических лимфатических узлов при неустановленной первичной локализации опухоли составляет от 0,5% до 34,4% [1, 2, 7]. Такая значительная разница объясняется отсутствием единой терминологии, особенностями отбора больных, различиями в профиле и технической оснащенности клиник. Наиболее типичной локализацией метастазов скрытых опухолей являются лимфатические узлы шеи, частота вовлечения которых составляет от 0,25% до 8% [1, 4-7]. У 40-60% больных этой группы первичная, первоначально бессимптомная опухоль локализуется в области головы и шеи [1, 2]. Среди самих же пациентов с опухолями головы и шеи частота ОСПЛ составляет около 3% [47].

Преобладающим среди ОСПЛ является плоскоклеточный рак, доля которого составляет 45-60%. На втором месте находится недифференцированный рак (12-14%), третье место занимает аденокарцинома (8-9%), меланома составляет 5-6% и опухоли другого строения — около 18% [6].

При ОСПЛ метастазы могут наблюдаться в любых лимфатических коллекторах шеи, однако, чаще всего имеет место поражение лимфоузлов I, II, III уровней [6].

Особенности этиопатогенеза ОСПЛ

Установлено, что вирус папилломы человека (HPV) является одним из важнейших этиологических факторов в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи [30, 32, 36, 48, 49]. Частота HPV-положительных опухолей значительно варьирует в зависимости от анатомической локализации первичного очага. Так, D.Weiss и

др., исследуя метастазы плоскоклеточного рака головы и шеи, выявили гиперэкспрессию ДНК HPV 16 и вирусного протеина p16 в 27% наблюдений [51]. Оказалось, что все позитивные метастазы были строго ассоциированы с опухолями ротоглотки. В США HPV является причиной 80% раков этой локализации, в Швеции — 90% [32]. С.Fakhry и др. при исследовании 96 больных плоскоклеточным раком ротоглотки и гортани III-IV стадии у 40% обнаружили наличие вирусной ДНК HPV 16, 33 или 35 типов, причем, HPV-положительные пациенты имели значительно лучшую выживаемость [20].

Подчеркиваются существенные различия орофарингеальных раков в зависимости от HPV статуса опухоли [25]. Для HPV-негативных карцином характерны: более пожилой возраст и более низкий социальный статус больных (как правило, интенсивно курящих и злоупотребляющих алкоголем), плоскоклеточная дифференцировка опухоли, относительно небольшая доля раков, локализованных в корне языка и миндалинах, более крупные размеры первичной опухоли при наличии метастазов на шее, худший ответ на лучевую терапию, низкая выживаемость. Для HPV-ассоциированных раков ротоглотки типичны: относительно молодой возраст больных, более высокий социальный статус, частая смена половых партнеров, меньшая экспозиция к канцерогенам табачного дыма и алкоголю. В HPV-позитивных опухолях часто наблюдается базалоидная или лимфоэпителиальная дифференцировка, для них характерна *необычайная склонность к раннему метастазированию при малых размерах первичного очага, располагающегося почти всегда в корне языка и зевных миндалинах*. Выживаемость этой группы больных и ответ на лечение значительно лучше, чем при отсутствии ассоциации с HPV [10, 11, 25, 41, 33, 56]. Установлено, что одной из причин более благоприятного течения HPV-ассоциированных раков является сниженный уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в этих опухолях [8].

Выявлены различия в молекулярных механизмах патогенеза обоих типов рака. Для HPV-отрицательных карцином характерны мутация гена-супрессора TP53, потеря гетерозиготности (LOH) 17p, метилирование гена p16^{INK4A} и сниженная экспрессия протеина p16. В HPV-положительных раках наблюдаются деградация p53, обусловленная вирусным онкопротеином E6, деградация онкогена eRb, опосредованная вирусным онкопротеином E7 и гиперэкспрессия p16 [25].

Другой распространенный вирус — вирус Эпштейна-Барр (EBV) — тесно ассоциирован с назофарингеальным раком [55]. Действие это-

го вируса реализуется через онкоген LPM-1 (latent membrane protein-1), который активирует каждый шаг метастазирования и ответственен за высокий метастатический потенциал назофарингеального рака. Ген-супрессор p53 почти всегда интактен и гиперэкспрессирован, тогда как экспрессия p16 — протеина, ингибирующего циклинзависимую киназу, снижена у 2/3 больных назофарингеальным раком. Метастатические лимфатические узлы с положительным тестом на LPM-1, как правило, являются метастазами рака носоглотки. Наиболее специфическим маркером рака носоглотки принято считать повышенные титры IgA антител к капсидному антигену EBV [3]. Таким образом, исследование метастатических узлов на наличие HPV и EBV может оказать существенную помощь в поиске первичного очага.

Роль позитронно-эмиссионной томографии в диагностике ОСПЛ

Появление позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предоставило принципиально новые возможности для поиска скрытых опухолей. Показано, что совмещенная ПЭТ-КТ существенно превосходит обычную ПЭТ по чувствительности и топической привязке зон повышенной активности. В частности, при сравнении результатов этих двух методов диагностики оккультных раков головы и шеи показатель выявления (detection rate) для ПЭТ-КТ составлял 55,2% против 30,8% для обычной ПЭТ, а показатель положительного предсказания (positive prediction rate) — 93,3% против 46,1% соответственно [26].

В литературе можно найти самые разные оценки эффективности ПЭТ-КТ с 18F-дезоксиглюкозой (18F-FDG) в диагностике ОСПЛ [39]. Так, в одной из недавних публикаций сообщается о низкой информативности ПЭТ-КТ у пациентов, прошедших обычную панэндоскопию и стандартные КТ- и МРТ-обследование [18]. Из 18 больных с метастазами на шее ни в одном случае первичную опухоль обнаружить не удалось. Низкую эффективность ПЭТ-КТ в диагностике скрытого орофарингеального рака и рака миндалин отмечают M.Cianchetti и др. и V.Nabili V. и др., однако, их выводы также основаны на небольших выборках больных [14, 35]. M.Fülöp и др. отмечают несомненную эффективность ПЭТ-КТ с 18-FDG в диагностике ОСПЛ и предлагают вернуть указанное исследование в Национальные медицинские стандарты (Венгрия), откуда оно было исключено в 2008 году [21]. К такому выводу исследователи пришли в результате изучения группы из 77 больных ОСПЛ с верифицированными метастазами плоскоклеточного рака в лим-

фатических узлах шеи, у которых КТ, МРТ и панэндоскопия не были информативными. У 21 из 77 больных (27%) ПЭТ-КТ выявило первичную опухоль. У 10 больных (13%) предположительный диагноз рака был подтвержден. Ложноположительный результат зафиксирован у 10 (13%) больных, ложноотрицательный—только у 3 (4%). У 33 больных (43%) ПЭТ-КТ не дала какой-либо дополнительной информации [21].

В мета-анализе, охватившем 16 исследований с 302 наблюдениями, при метастазах на шее ОСПЛ чувствительность ПЭТ-КТ с 18FDG определена как 88,3%, специфичность 74,9% и точность 78,8% [43]. Похожие данные получены в более поздних исследованиях [37, 54]. Так, М. Dadenkar и др. сообщают о чувствительности метода, равной 92,8%, и специфичности—71,4% [15]. Y.H.Chen и др., обследуя 27 больных ОСПЛ, оценили чувствительность ПЭТ-КТ как 91,7% специфичность—86,7%, точность—88,9% и позитивное предиктивное значение—84,6% [13].

Различия в дизайне исследований, критериях включения пациентов, вычислении принятых показателей эффективности не позволяют однозначно сопоставить и интерпретировать представленные авторами результаты. Так, в ряде исследований ложноположительным считали позитивный результат ПЭТ-КТ при отсутствии признаков первичной опухоли за время последующего наблюдения, игнорируя возможность её полного излечения лучевой терапией. На наш взгляд, для объективной оценки ПЭТ-КТ необходимо проводить это исследование у пациентов с ОСПЛ, прошедших КТ, МРТ и панэндоскопию с биопсией подозрительных зон. Критерием оценки эффективности ПЭТ-КТ, более информативным, чем чувствительность и специфичность, может являться показатель выявления (detection rate), который составляет для ПЭТ-КТ 24,5-27% [21, 43].

Существует и другая точка зрения, согласно которой ПЭТ-КТ целесообразно выполнять до эндоскопического исследования [42]. Это дает возможность более тщательно осмотреть и выполнить прицельную биопсию зон повышенной метаболической активности.

К числу недостатков ПЭТ-КТ, помимо высокой стоимости, следует отнести большое количество ложноположительных результатов, связанных с физиологической асимметрией распределения трейсера в рото- и носоглотке, а также с повышенным метаболизмом в воспалительных очагах [16, 52].

Резюмируя, следует оценить ПЭТ-КТ как эффективный метод выявления скрытых первичных опухолей, который должен занять одно из ключевых мест в алгоритме диагностики ОСПЛ.

Высокую стоимость исследования необходимо соотносить с несомненной пользой для больного в случае успешного выявления опухоли, поскольку прицельная лучевая терапия обеспечивает значительно лучшие результаты лечения и более высокое качество жизни, чем использование тотального облучения слизистых оболочек шеи.

Узкодиапазонная эндоскопия в диагностике ОСПЛ

Стандартным методом обследования больных с ОСПЛ с метастазами на шее на сегодняшний день является панэндоскопия, предусматривающая осмотр ротоглотки, носоглотки, гортани, трахеи и пищевода через гибкий эндоскоп с прицельной биопсией подозрительных зон. Возможности этого метода могут быть существенно расширены при использовании специально разработанной эндоскопической аппаратуры, позволяющей проводить исследование в узком спектральном диапазоне с дополнительным увеличением изображения. К числу таких серийно выпускаемых устройств относится видеоэндоскоп Q240Z (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan), оснащенный секвенциальным узкодиапазонным RGB-осветителем CLV-Q260SL. Группа японских исследователей использовала данный эндоскоп у 46 больных ОСПЛ после стандартной панэндоскопии [24]. Изображение получали в двух оптических диапазонах шириной 30 нм с центральными длинами волн 415 нм и 540 нм. Метод позволил выявить небольшие опухоли ротоглотки у 16 (35%) больных. По данным A.Sakai и др., использовавших полипозиционную эндоскопию в узком спектральном диапазоне, detection rate составила 71% (15 из 21) по сравнению с 30% (10 из 30) при обычной панэндоскопии [45]. Все первичные опухоли локализовались в гортаноглотке. Исследователи из Южной Кореи сообщили о 30 пациентах с ОСПЛ, которым после стандартного обследования выполнялась эндоскопия в узком спектре, позволившая дополнительно обнаружить и верифицировать первичную опухоль у 4 больных (13%). Опухоль локализовалась в надгортаннике у 2, гортаноглотке—у 1 и пищеводе—у 1 пациента [44].

Биопсия миндалин в диагностике ОСПЛ

Одной из частых локализаций скрытых опухолей являются небные миндалины, вполне доступные для осмотра и биопсии. Однако частота обнаружения первичной опухоли при глубокой биопсии небных миндалин ничтожно мала по сравнению с тотальной биопсией—тонзилл-

эктомией (3,2% против 29,6%) [50]. Показано, что при билатеральной тонзиллэктомии удается выявить первичный опухолевый очаг в 44% случаев [14]. Столь высокая информативность тонзиллэктомии указывает на целесообразность её включения в алгоритмы диагностики ОСПЛ в качестве стандартной процедуры [27].

Стратегия лечения и выживаемость больных ОСПЛ

Стратегия лечения карцином головы и шеи с изолированными метастазами в регионарных лимфатических узлах предусматривает устранение источника метастазирования и санацию лимфатических коллекторов шеи вне зависимости от статуса первичной опухоли. Выявленный первичный очаг удаляют хирургическим путем или устраняют прицельной лучевой абляцией. Если источник метастазирования не установлен, лучевую терапию проводят на зоны его вероятной локализации, либо выполняют тотальное облучение всех слизистых оболочек шеи. Санация лимфатических коллекторов шеи независимо от статуса первичной опухоли осуществляется хирургическим путем, с помощью лучевой терапии, либо комбинацией этих методов.

Основными факторами, определяющими выбор и последовательность применения тех или иных лечебных технологий, являются: гистогенез и уровень дифференцировки опухоли, степень местного и регионарного распространения процесса, общее состояние больного.

При метастазах низкодифференцированного рака наиболее эффективным методом лечения многие авторы считают лучевую терапию, при метастазах плоскоклеточного рака — лучевую терапию в сочетании с хирургическим лечением [17, 28]. Отмечается, что при плоскоклеточном раке с метастазами в лимфоузлах шеи категории N1 (без экстракапсулярного распространения) селективная шейная лимфодиссекция, либо лучевая терапия обеспечивают хороший регионарный контроль. Для более поздних стадий заболевания при N2-N3 необходимо проводить комбинированное лечение в объеме шейной лимфодиссекции с последующей лучевой терапией (ЛТ), либо индукционную химиотерапию с дальнейшим хирургическим лечением. Оба указанных варианта имеют примерно равную эффективность. Использование экстенсивной билатеральной ЛТ на слизистые шеи должно проводиться с учетом токсичности лечения и возможности дальнейшего регулярного наблюдения за больным. Добавление системной химиотерапии может улучшить отдаленные результаты лечения ОСПЛ, также как и в случаях выявленного первичного очага [47].

Модулированная по интенсивности радиотерапия в СОД 50-56Гр обеспечивает хорошие результаты с приемлемой токсичностью при стадиях T0N1 или T0N2a без экстракапсулярного распространения. При стадии T0N2b или T0N3 необходимо проведение ХТ, использование таргетных препаратов или ускоренных режимов ЛТ в дополнение к хирургическому лечению; при этом сообщается о 27 пролеченных больных с 5-летней выживаемостью 100%, 94,1% и 50% при N1, N2 и N3 соответственно [46].

Общая пятилетняя выживаемость больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи при невыявленном первичном очаге, по данным различных авторов, составляет при лучевом лечении 23,9-48%, при хирургическом лечении — 14,9-16% и после комбинированного лечения 28-53% [7, 29, 40, 53]. X. Lu и др. сообщают о результатах лучевого и химиолучевого лечения 60 больных с шейными метастазами плоскоклеточного рака неустановленной первичной локализации [31]. Билатеральная радиотерапия на слизистые оболочки глотки и шеи проведена у 11 больных, шеи — у 24 пациентов, ипсилатеральное облучение шеи — у 25. 14 больных получали синхронную химиотерапию. Общая пятилетняя выживаемость равнялась 68,5%, для категории N1 — 100%, N2 — 68% и N3 — 40,9% соответственно. В дальнейшем первичная опухоль проявилась в 23,3% наблюдений. Авторы также обращают внимание на сходство клинического течения и прогноза ОСПЛ и карцином с выявленным первичным очагом.

C.Grau и др. представили данные Датского общества по опухолям головы и шеи, полученные из 5 онкологических центров [22]. Из 352 пациентов с плоскоклеточным или недифференцированным раком неустановленной первичной локализации 277 (79%) получили радикальное лечение, преимущественно ЛТ. Большинство пациентов (81%) получали билатеральную ЛТ, а также прицельное облучение подозрительных зон слизистой носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Ипсилатеральная лучевая терапия на область шеи была проведена у 26 пациентов (10%). Радикальная операция была единственным лечебным методом у 23 (9%) пациентов категории N1-N2. Пятилетняя безрецидивная, болезнь-специфическая и общая выживаемость радикально пролеченных больных составили соответственно 51%, 48% и 36%. Первичная опухоль в дальнейшем была выявлена у 66 больных (19%), в половине случаев она локализовалась в области ротоглотки, гортаноглотки и полости рта. У 24 больных был выявлен первичный очаг вне области головы и шеи (у 19 в легких, у 5 в пищеводе). Наиболее важным фактором локо-регионарного контроля стала ка-

тегория «N»: 5-летняя безрецидивная выживаемость при N1 составила 69%, при N2—58% и при N3—30%. Риск локо-регионарного рецидива был в 1,9 раз выше у пациентов, получивших ипсилатеральную лучевую терапию по сравнению с теми, кто подвергался двустороннему облучению. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 27% при ипсилатеральной лучевой терапии и 51% при билатеральной ($p = 0,05$). 5-летняя болезнь-специфическая выживаемость составила соответственно 28% и 45% ($p = 0,10$). Авторы подчеркивают, что клиническое течение и прогноз у больных с ОСПЛ не отличаются от таковых при аналогичных метастазах опухолей с выявленным первичным очагом.

R.C.Mistry и др. отмечают лучшую пятилетнюю выживаемость больных ОСПЛ при хирургическом лечении с последующей ЛТ по сравнению с пациентами с выявленной первичной опухолью; в то же время, у 14,6% больных ОСПЛ при дальнейшем наблюдении первичная опухоль была найдена [34].

Не существует однозначного мнения о преимуществах химиолучевого лечения по сравнению с ЛТ. Так, A.Chen и др. на материале 60 больных, 32 из которых получали химиолучевое лечение на основе цисплатина, а остальные—только ЛТ, отмечают, что химиолучевое лечение сопровождается значительной токсичностью без четкого влияния на общую и безрецидивную выживаемость и подчеркивают необходимость дальнейших исследований [12]. Отсутствие влияния на выживаемость проводимой после хирургического лечения химиолучевой терапии по сравнению с ЛТ отмечают также K. Fakhrian и др. [19].

Хочется надеяться, что представленные материалы не только позволят познакомиться с состоянием проблемы, но и явятся стимулом для дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага—М., 2002.—136 с.
2. Комаров, И.Г. Комов Д.В., Гуртовая И.Б. Диагностическая тактика у больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: метод, указания. М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2005.—18 с.
3. Кондратова В.Н., Пирогова Н.А., Стенина В.Н., и др. Маркеры вируса Эпштейн-Барр при раке носоглотки // Приклад. биохим. и микробиол.—2012.— № 1.—С. 33-39.
4. Матякин Е. Г., Кондратьева Т.Т., Чубарова Н.В.и др. Дифференцированный подход к комплексной диагностике регионарных метастазов на шее // Диагностика злокачественных новообразований. ВОНЦ: итог. науч. конф. М., 1988.—С. 190-192.
5. Романов И.С. Тактика лечения местно-распространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи: автореф. дис. канд. мед. наук. М, 2000.—23 с.
6. Федорова Н.В. Оптимизация тактики, диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа, 2010. 21 с.
7. Яшина Н.И. Роль спиральной компьютерной томографии в дифференциальной и топической диагностике неопластических образований шеи. Дис. канд. мед. наук. М., 2002.—168 с.
8. Agarwal B, Das P, Naresh KN, Borges AM. Angiogenic ability of metastatic squamous carcinoma in the cervical lymph nodes from unknown primary tumours // J Clin Pathol. -2011.—Vol. 64.—P. 765-770.
9. Avril MF, Charpentier P, Margulis A, Guillaume JC. Regression of primary melanoma with metastases // Cancer.—1992.—Vol. 69.—P. 1377-1381.
10. Carvalho A.L, Nishimoto IN, Califano JA et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database // Int J Cancer.—2005.—Vol. 114.—P. 806-816.
11. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States // J Clin Oncol. 2008.—Vol. 26.—P. 612-619.
12. Chen AM, Farwell DG, Lau DH et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? // Int J Radiat Oncol Biol Phys.—2011.—Vol. 81.—P. 346-352.
13. Chen YH, Yang XM, Li SS et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis // J Med Imaging Radiat Oncol.—2012.— Vol. 56. -P. 66-74.
14. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ. et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site // Laryngoscope.—2009.—Vol. 119.—P. 2348-2354.
15. Dandekar MR, Kannan S, Rangarajan V. et al. Utility of PET in unknown primary with cervical metastasis: a retrospective study // Indian J Cancer.—2011.—Vol.48.—P. 181-186.
16. De Bree R. The real additional value of FDG-PET in detecting the occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumour // Eur Arch Otorhinolaryngol.—2010.—Vol. 267.—P. 1653-1655.
17. Dequanter D, Lothaire P, Gastelblum P. et al. Combined ipsilateral treatment of cervical lymph nodes metastases from an unknown primary.// B-ENT.—2008.— Vol. 4.—P. 157-61.
18. Deron PB, Bonte KM, Vermeersch HF, Van de Wiele C. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary in the upper and middle neck: Impact of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography // Cancer Biother Radiopharm.—2011.—Vol. 26.—P. 331-334.
19. Fakhrian K, Thamm R, Knapp S, Molls M. et al. Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis // Strahlenther Onkol.—2012.—Vol. 188.—P. 56-61.

20. Fakhry C, William H. Westra. et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus—Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial // *J Natl Cancer Inst.*—2008.—Vol. 100.—P. 261—269.
21. Fülöp M, Kásler M, Remenár E. et al. [The Role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases]. [Article in Hungarian] // *Magy Onkol.*—2012.—Vol. 56.—P. 84-92.
22. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology // *Radiother Oncol.*—2000.—Vol. 55.- P. 121-129.
23. Greenberg B. Cervical lymph node metastasis from unknown primary sites. An unresolved problem in management // *Cancer.*—1966.—№19.—P. 1091-1095.
24. Hayashi T, Muto M, Hayashi R et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis // *Jpn J Clin Oncol*—2010.—Vol. 40.- P. 537-541.
25. Joseph, AW, Pai SI, 2011 Human Papillomavirus and the Shifting Trends in Head and Neck Cancer. www.asco.org/.../zds00111000212.PDF—2011.—P. 212-216
26. Keller F, Psychogios G, Linke R et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT // *Head Neck.*—2011—Vol. 33.—P. 1569-1575.
27. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck // *Br J Oral Maxillofac Surg.* -2008.—Vol. 46.—P. 283-287.
28. Lango MN. Multimodal treatment for head and neck cancer // *Surg Clin North Am.*—2009.—Vol. 89.—P. 43-52.
29. Lassig AA, Joseph AM, Lindgren BR et al. The effect of treating institution on outcomes in head and neck cancer // *Otolaryngol Head Neck Surg.*—2012.—Vol. 147.—P.1083-1092.
30. Licitra L, Zigon G, Gatta G et al. Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective // *Hematol Oncol Clin North Am.*—2008.—Vol. 22.—P. 1143-1153.
31. Lu X, Hu C, Ji Q, Shen C, Feng Y. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy // *Tumori.*—2009.—Vol. 95.—P. 185-190.
32. Marur S, D'Souza G, Westra WH et al. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic // *Lancet Oncol.* 2010.—Vol. 11.- P. 781-789.
33. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans // *Head Neck.*—2010.—Vol. 32.—P. 562-567.
34. Mistry RC, Qureshi SS, Talole SD, Deshmukh S. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure // *Indian J Cancer* 2008.—Vol. 45.—P. 54-58.
35. Nabili V, Zaia B, Blackwell KE et al. Positron emission tomography: poor sensitivity for occult tonsillar cancer // *Am J Otolaryngol.*—2007.—Vol. 28.—P. 153-157.
36. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? // *Int J Cancer.*—2009.—Vol. 125.—P. 362-366.
37. Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P et al. 18-FDG PET in the diagnosis of laterocervical metastases from occult carcinoma // *Eur Arch Otorhinolaryngol.*—2009.—Vol. 266.—P. 267-271.
38. Papac RJ. Spontaneous regression of Cancer // *Cancer Treatment Reviews.*—1996.—N 22. -P. 395-423.
39. Park JS, Yim JJ, Kang WJ et al. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG-PET/CT // *BMC Res Notes.*—2011.—Vol. 9.—P. 56.
40. Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*—2012.—Vol. 138.—P. 656-661.
41. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and metaanalysis // *Int J Cancer.*-2007.—Vol. 121.—P. 1813-1820.
42. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial // *Head Neck.* —2011.—Vol. 33.—P. 935-940.
43. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph nodes metastases from unknown primary tumor // *Cancer.*- 2004.—Vol. 101.—P. 2642-2649.
44. Ryu IS, Choi SH, Kim DH et al. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: Preliminary report // *Head Neck.*—2012.—№ 8. doi: 10.1002/hed.22901. [Epub ahead of print].
45. Sakai A, Okami K, Ebisumoto K et al. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis // *Laryngoscope.*—2010.—Vol. 120.—P. 1779-1783.
46. Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, Sheng K et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*—2011.—Vol. 81.- P. 83-91.
47. Strojan P, Ferlito A, Medina JE et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck.-P. I. A review of diagnostic approaches // *Head Neck.* 2011 Oct 27. doi: 10.1002/hed.21898. [Epub ahead of print]
48. Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S et al. HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome // *Oral Oncol.*—2012.—Vol. 48.—P. 1178-1184.
49. Ukpo OC, Pritchett CV, Lewis JE et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients // *Ann Otol Rhinol Laryngol.*—2009.—Vol. 118.—P. 368-373.
50. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors.// *Laryngoscope.*—2009.—Vol. 119.—N1.—P. 102-6.
51. Weiss D, Koopmann M, Rudack C. Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma // *Head Neck.*—2011.—Vol. 33.- P. 856-862.
52. Werner MK, Pfannenbergl C, Öksüz MÖ. Nonspecific FDG uptake in the tongue mimicking the primary tumor

- in a patient with cancer of unknown primary // Clin Imaging. — 2011. — Vol. 35. — P. 405-407.
53. Wongsritrang K, Fueangkamloon S. Clinical outcomes of cervical node metastasis from an unknown primary in Songklanagarind Hospital // J Med Assoc Thai. — 2012. — Vol. 95. — P. 1200-1204.
 54. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C et al. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma // Eur Arch Otorhinolaryngol. — 2010 — Vol. 267. — P. 1785-1782.
 55. Yoshizaki T, Ito M, Muro S et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma // Auris Nasus Larynx. — 2012. — Vol. 39. — P. 137-144.
 56. Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity // Virchows Arch. — 2012. — Vol. 461. — P. 283-329

Поступила в редакцию 27.02.2013