



Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага

Яременко С.А.¹, Ручьева Н.А.^{2,3}, Сеницын В.Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10, Москва, 119192, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, ул. Щукинская, 1, Москва, 123182, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 23 им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, ул. Яузская, 11, стр. 1, Москва, 109028, Российская Федерация

Яременко Степан Андреевич, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; <http://orcid.org/0000-0002-7709-977X>

Ручьева Наталья Александровна, к. м. н., заведующая отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, врач-рентгенолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 23 им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы; <http://orcid.org/0000-0002-8063-4462>

Сеницын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; <http://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Резюме

Цели: оценить возможность применения позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага (НПО); определить эффективность ПЭТ/КТ для обнаружения первичного опухолевого очага у больных с гистологически верифицированным диагнозом НПО и вклад методики ПЭТ/КТ в процесс стадирования заболевания у таких пациентов.

Материал и методы. За период с сентября 2018 г. по март 2019 г. в ретроспективное исследование были включены в общей сложности 187 пациентов с диагнозом метастазов из НПО: 64 женщины (34,2%) и 123 мужчины (65,8%). Средний возраст больных составил $61,9 \pm 7,5$ года. Всем пациентам перед ПЭТ/КТ была проведена пункционная биопсия как минимум одного метастатического очага и гистологически верифицирован злокачественный характер новообразования, а также выполнен ряд стандартных исследований в рамках онкопоиска для выявления природы первичного опухолевого очага.

Результаты. Среди 187 больных, включенных в исследование, наблюдалось следующее распределение гистологических вариантов опухоли (по данным биопсии метастатических лимфатических узлов): 87 (46,5%) пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака, 15 (8%) – с меланомой, 45 (24,1%) – с недифференцированной карциномой, 23 (12,3%) – с аденокарциномой, 17 (9,1%) – с недифференцированным злокачественным новообразованием. В ходе исследования первичную локализацию опухоли удалось установить у 93 (49,7%) больных, у 94 (50,3%) первичный источник не был обнаружен. Возраст пациентов в группах с выявленным и невыявленным первичным очагом после проведения ПЭТ/КТ достоверно не отличался. Новые, не выявленные ранее метастатические очаги были обнаружены при проведении ПЭТ/КТ в 93 случаях, что составило 49,7% от всей выборки. Следует отметить, что изменение стадии опухолевого процесса после проведения ПЭТ/КТ произошло в 131 наблюдении (70,1%), что было связано как с обнаружением первичной опухоли, так и с выявлением новых метастатических очагов. Изменение стадии достоверно чаще отмечалось у пациентов с найденным НПО, чем в группе с найденным НПО (100% против 40,4%, $p < 0,001$).

Заключение. Применение ПЭТ/КТ позволяет точнее определить стадию онкологического процесса у значительной части больных с НПО. Во многих случаях метод позволяет выявить первичную опухоль, что, в свою очередь, оказывает влияние на тактику лечения и прогноз у данных пациентов. Проведение ПЭТ/КТ следует обязательно включать в план обследования больных с НПО.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией; невыявленный первичный очаг; рак; ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яременко С.А., Ручьева Н.А., Синицын В.Е. Оценка возможности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(4): 208–16. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-208-216>

Для корреспонденции: Яременко Степан Андреевич, E-mail: yaremenkosa@yandex.ru

Статья поступила 06.04.2021

После доработки 21.04.2021

Принята к печати 22.04.2021

Assessment of Using ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Carcinoma of Unknown Primary

Stepan A. Yaremenko¹, Natalia A. Ruchyeva^{2, 3}, Valentin E. Sinitsyn¹

¹ Lomonosov Moscow State University,

Lomonosovskiy prospekt, 27, korp. 10, Moscow, 119192, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs,

ul. Shchukinskaya, 1, Moscow, 123182, Russian Federation

³ Davydovskiy City Clinical Hospital No. 23,

ul. Yauzskaya, 11, str. 1, Moscow, 109028, Russian Federation

Stepan A. Yaremenko, Postgraduate, Chair of Radiodiagnostics and Radiotherapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University;

<http://orcid.org/0000-0002-7709-977X>

Natalia A. Ruchyeva, Cand. Med. Sc., Head of Department, Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs; Radiologist, Davydovskiy City Clinical Hospital No. 23;

<http://orcid.org/0000-0002-8063-4462>

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiodiagnostics and Radiotherapy, Faculty of Fundamental Medicine, Head of Department of Radiodiagnostics, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University;

<http://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Abstract

Objectives: to assess the possibility of using ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with carcinoma of unknown primary (CUP); to determine the effectiveness of PET/CT for detecting a primary tumor lesion in patients with a histologically verified diagnosis of CUP and the contribution of PET/CT procedure to the process of disease staging in these patients.

Material and methods. From September 2018 to March 2019, the retrospective study included a total of 187 patients (64 (34.2%) females and 123 (65.8%) males) diagnosed with CUP. The patients' mean age was 61.9 ± 7.5 years. Before PET/CT, all the patients underwent puncture biopsy of at least one metastatic lesion, which histologically verified the malignant nature of the neoplasm. A number of conventional studies were also performed as part of an oncoscopic search to identify the nature of a primary cancer lesion.

Results. Biopsy of lymph node metastases in 187 patients included in the study showed the following distribution according to the histological types of the tumor: 87 (46.5%) patients were diagnosed with squamous cell carcinoma, 15 (8%) with melanoma, 45 (24.1%) with undifferentiated carcinoma, 23 (12.3%) with adenocarcinoma, 17 (9.1%) with undifferentiated malignant neoplasm. The examination could identify a primary tumor site in 93 (49.7%) patients; no primary source was found in 94 (50.3%) patients. After PET/CT, there were no significant differences in the age of patients with and without CUP. PET/CT revealed new, previously undetected metastatic lesions in 93 cases, accounting for 49.7% of the entire sample. It is worth noting that after PET/CT, a change in the stage of tumor development took place in 131 (70.1%) cases, which was associated with both the detection of the primary tumor and the identification of new metastatic lesions. The stage change was significantly more frequently observed in patients with detected CUP than in those with undetected CUP (100% vs. 40.4%; $p < 0.001$).

Conclusion. PET/CT can more accurately determine the stage of cancer in a large proportion of patients with CUP. The technique is able to identify the primary tumor in a significant number of cases, which in turn affects treatment policy and prognosis in these patients. The use of PET/CT should be obligatorily included in the examination protocol for patients with CUP.

Keywords: positron emission tomography/computed tomography; carcinoma of unknown primary; cancer; ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

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

For citation: Yaremenko SA, Ruchyeva NA, Sinitsyn VE. Assessment of using ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with carcinoma of unknown primary. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(4): 208–16 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-208-216>

For corresponding: Stepan A. Yaremenko, E-mail: yaremenkosa@yandex.ru

Received April 6, 2021

Revised April 21, 2021

Accepted April 22, 2021

Введение

Рак из невыявленного первичного очага (НПО) включает большую гетерогенную группу опухолевых образований. Раком неизвестного первичного очага считается гистологически верифицированное метастатическое проявление первичного злокачественного опухолевого очага, который не удалось идентифицировать даже после тщательного диагностического поиска [1–10]. Частота НПО составляет от 5,3 до 19 случаев на 100 тыс. человек в год. Как следствие, НПО является седьмой-восьмой наиболее частой формой рака, которая в сочетании с низкой средней выживаемостью (приблизительно от 6 до 12 мес) делает ее четвертой по частоте причиной смерти от рака [11–19].

Наиболее часто применяемые рентгенологические методы визуализации могут выявить первичную локализацию опухоли лишь в 10–35% случаев. Низкая частота выявленной первичной опухоли может объясняться размером поражения, когда оно меньше, чем пространственное и контрастное разрешение применяемых методов рентгенологической диагностики [20]. Последовательное использование различных методов визуализации увеличивает время постановки правильного диагноза и своевременного начала лечения, а также может оказаться экономически затратным. К моменту постановки диагноза часть пациентов уже имеют запущенную стадию заболевания [20].

Для оптимального лечения, которое, в свою очередь, может улучшить выживаемость, важным считается выявление первичной опухоли. Было показано, что позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) помогает идентифицировать первичную опухоль: средняя частота обнаружения 37%, чувствительность и специфичность 84% [21].

Помимо идентификации первичной опухоли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также полезна для более точной оценки стадии опухолевого процесса. Степень распространенности заболевания коррелирует с прогнозом. Однако традиционные системы стадирования, такие как система TNM (Tumor, Lymph node, Metastasis), представленная Американским объединенным комитетом по раку (American Joint

Committee of Cancer, AJCC) [22], не распространяется на синдром НПО. Оценка с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ способна изменить стадию заболевания и, как следствие, подходы к лечению и дальнейший прогноз у таких пациентов.

Основной целью настоящего исследования было определить, имеют ли результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ прогностическую ценность у больных с НПО.

Материал и методы

За период с сентября 2018 г. по март 2019 г. в ретроспективное исследование были включены в общей сложности 187 пациентов с диагнозом метастазов из НПО: 64 женщины (34,2%) и 123 мужчины (65,8%). Считалось, что у больного диагноз НПО, если диагностическое обследование, рекомендованное Европейским обществом медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), не позволило идентифицировать первичное место опухоли [12]. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 7,5$ года.

Всем больным перед ПЭТ-КТ была проведена пункционная биопсия как минимум одного метастатического очага и гистологически верифицирован злокачественный характер новообразования, а также выполнен ряд стандартных исследований в рамках онкопоиска для выявления природы первичного опухолевого очага: 175 пациентов прошли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 10 – рентгенографию органов грудной клетки, 21 – компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, 1 – магнитно-резонансную томографию. Трех пациенткам была проведена маммография.

Критерии исключения: наличие в анамнезе предшествующего злокачественного новообразования в течение 5 лет, сахарный диабет, клаустрофобия, тяжелое ожирение (масса тела более 150 г) и аллергия на контрастные вещества.

Протокол ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ

Всем больным была проведена ПЭТ-КТ на 16-срезовом аппарате Discovery PET/CT 610 (General Electric Company, Бостон, Массачусетс, США). Данные КТ-исследований были получены со

следующими параметрами: коллимация детектора 20 мм, питч 18,75 мм/об, время вращения гентри 0,8 с, напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 120 мА. Аксиальные снимки были реконструированы с толщиной среза 1,25 мм и шагом 0,938 мм. Пациентам вводили в вены запястья йодсодержащий контрастный препарат Омнипак 300 в объеме 80 мл со скоростью введения 2,5 мл/с. Сканирование выполняли на поздней артериальной и ранней венозной фазах через 40 с после введения контрастного препарата.

Параметры получения данных при ПЭТ были следующие: пространственный шаг 5 мм, поле зрения 40 мм. Результаты ПЭТ-исследований были отредактированы на основе данных КТ и с помощью итеративных алгоритмов. ПЭТ выполняли через 60 мин после введения 5 МБК/кг ^{18}F -ФДГ. Перед исследованием пациенты не принимали пищу в течение 6 ч. Также перед сканированием у больных забирали кровь на анализ, чтобы обеспечить нормальную концентрацию глюкозы в крови (60–100 мг/дл).

Анализ ПЭТ-КТ-изображений

Анализ изображений проводил врач-рентгенолог, сертифицированный в радиологии и ядерной медицине, с более чем 2-летним опытом работы в онкологической визуализации. Первичную опухоль, а также метастазы и лимфатические узлы оценивали путем измерения $\text{SUV}_{\max}$ (standardized uptake value – стандартизированный уровень захвата радиофармпрепарата). Стандартно $\text{SUV}_{\max}$ рассчитывается как отношение накопления радиофармпрепарата в очаге к общему количеству радиофармпрепарата, введенного пациенту, нормализованного по массе тела. Опухоли, метастазы и лимфатические узлы измеряли с помощью эллипсовидной области интереса (region of interest, ROI). $\text{SUV}_{\max}$ ^{18}F -ФДГ злокачественных поражений определяли путем вычерчивания ROI.

Для прогностического анализа рассматривали поражение с самым высоким $\text{SUV}_{\max}$ у пациента, поскольку его считали наиболее агрессивным и, следовательно, прогностически детерминантным. Лимфатические узлы были охарактеризованы как злокачественные при значениях $\text{SUV}_{\max}$ более 2,5 по методу D. Hellwig et al. [23].

Результаты

В ходе исследования 187 пациентов с диагнозом НПО были разделены на две группы: больные с найденными НПО – 93 человека (49,7%), лица с ненайденным НПО – 94 человека (50,3%) (рис. 1).

По результатам вычисления t-критерия для независимых выборок возрастной состав пациентов в группах не отличался ($p = 0,278$), в том числе при предположении о равенстве дисперсий Ливиня

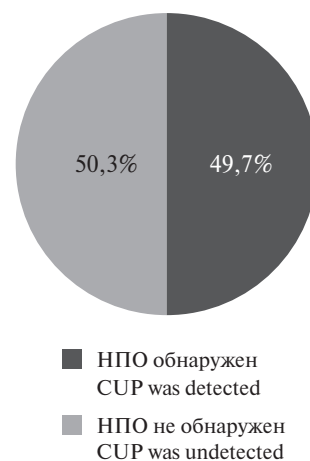


Рис. 1. Распределение пациентов с ненайденными и найденными НПО

Fig. 1. Distribution of patients with undetected and detected CUP

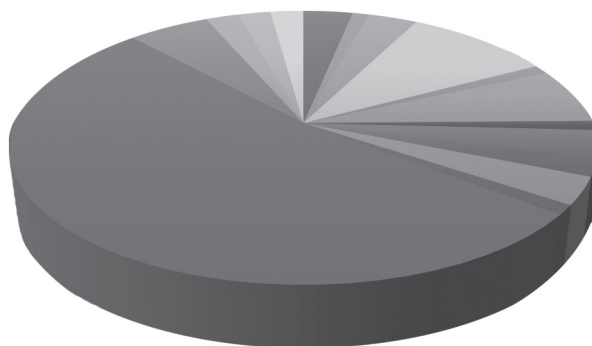
($p = 0,641$). По критерию χ^2 Пирсона ($p = 0,065$) половой состав больных в группах также не различался.

Среди пациентов, у которых был обнаружен первичный опухолевый очаг, распределение опухолей по первичной локализации было следующее: желудок – 3 случая, желчный пузырь – 1, кожа – 3, легкие – 9, матка – 1, молочные железы – 6, перикард – 1, пищевод – 3, поджелудочная железа – 2, почки – 3, предстательная железа – 1, ротоносоглотка – 49, толстый кишечник – 5, тонкий кишечник – 2, щитовидная железа – 2, яичники – 2 (рис. 2).

У 187 пациентов, включенных в исследование, наблюдалось следующее распределение гистологических вариантов опухоли (по данным биопсии метастатических узлов): 87 (46,5%) случаев с диагнозом плоскоклеточного рака, 15 (8%) – с меланомой, 45 (24,1%) – с недифференцированной карциномой, 23 (12,3%) – с аденокарциномой, 17 (9,1%) – с недифференцированным злокачественным новообразованием (рис. 3).

Новые метастатические очаги были обнаружены при ПЭТ-КТ у 89 больных, что составило 47,5% от всей выборки. Шансы выявить новые очаги у пациентов с уже найденными и неидентифицированными НПО статистически значимо не отличаются по критерию χ^2 Пирсона ($p = 0,273$). Количество новых очагов у больных с обнаруженными и необнаруженными НПО достоверно не различается согласно критерию Манна–Уитни ($p = 0,827$). Общее число очагов в этих группах пациентов не отличается по критерию Манна–Уитни ($p = 0,800$).

Следует отметить, что изменение стадии опухолевого процесса после проведения ПЭТ-КТ произошло в 131 случае (70,1%), что было связано как с обнаружением первичной опухоли, так и с выявлением новых метастатических очагов. Согласно



■ Желудок	■ Желчный пузырь	■ Кожа	■ Легкие
■ Матка	■ Молочные железы	■ Перикард	■ Пищевод
■ Поджелудочная железа	■ Почки	■ Предстательная железа	■ Ротоносоглотка
■ Толстый кишечник	■ Тонкий кишечник	■ Щитовидная железа	■ Яичники
■ Stomach	■ Gallbladder	■ Skin	■ Lungs
■ Uterus	■ Breasts	■ Pericardium	■ Esophagus
■ Pancreas	■ Kidneys	■ Prostate	■ Oronasopharynx
■ Large bowel	■ Small bowel	■ Thyroid	■ Ovaries

Рис. 2. Долевое распределение найденных НПО по локализациям

Fig. 2. The sharing of detected CUPs by the sites

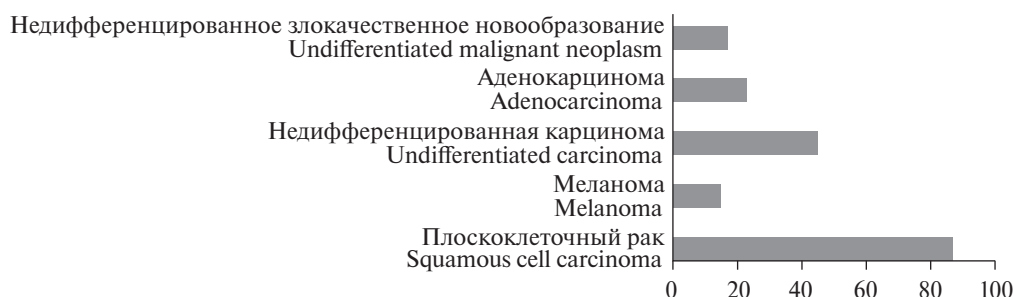


Рис. 3. Количественное распределение гистологических вариантов опухолей у пациентов с НПО

Fig. 3. Quantitative distribution of the histological types of tumors in patients with CUP

критерию χ^2 изменение стадии достоверно чаще отмечалось у пациентов с найденным НПО по сравнению с больными с ненайденным НПО (100% против 40,4%, $p < 0,001$).

Обсуждение

М. Lonneux и А.М. Reffad (2000 г.) проанализировали эффективность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике первичной опухоли у пациентов с метастазами рака из НПО [24]. По результатам исследования, ПЭТ-КТ всего тела оказалась более эффективной, чем обычные методы визуализации, для обнаружения первичной локализации опухоли. Применение данной техники повлияло на изменение тактики ведения пациентов в 42% случаев.

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ следует проводить у таких больных до других исследований, чтобы избежать избыточных диагностических процедур. В нашей работе мы подтверждаем гипотезу о том, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может стать методом выбора у пациентов с метастазами рака из невыявленного первичного очага.

Основные аргументы в пользу использования ПЭТ-КТ у больных с НПО – высокая чувствительность методики к большинству онкологических заболеваний [25], а также возможность неинвазивного обследования всего тела, что избавляет пациента от ненужных диагностических вмешательств и экономит время. J.L. Abbruzzese et al. проводили ПЭТ-КТ у больных с метастазами рака,

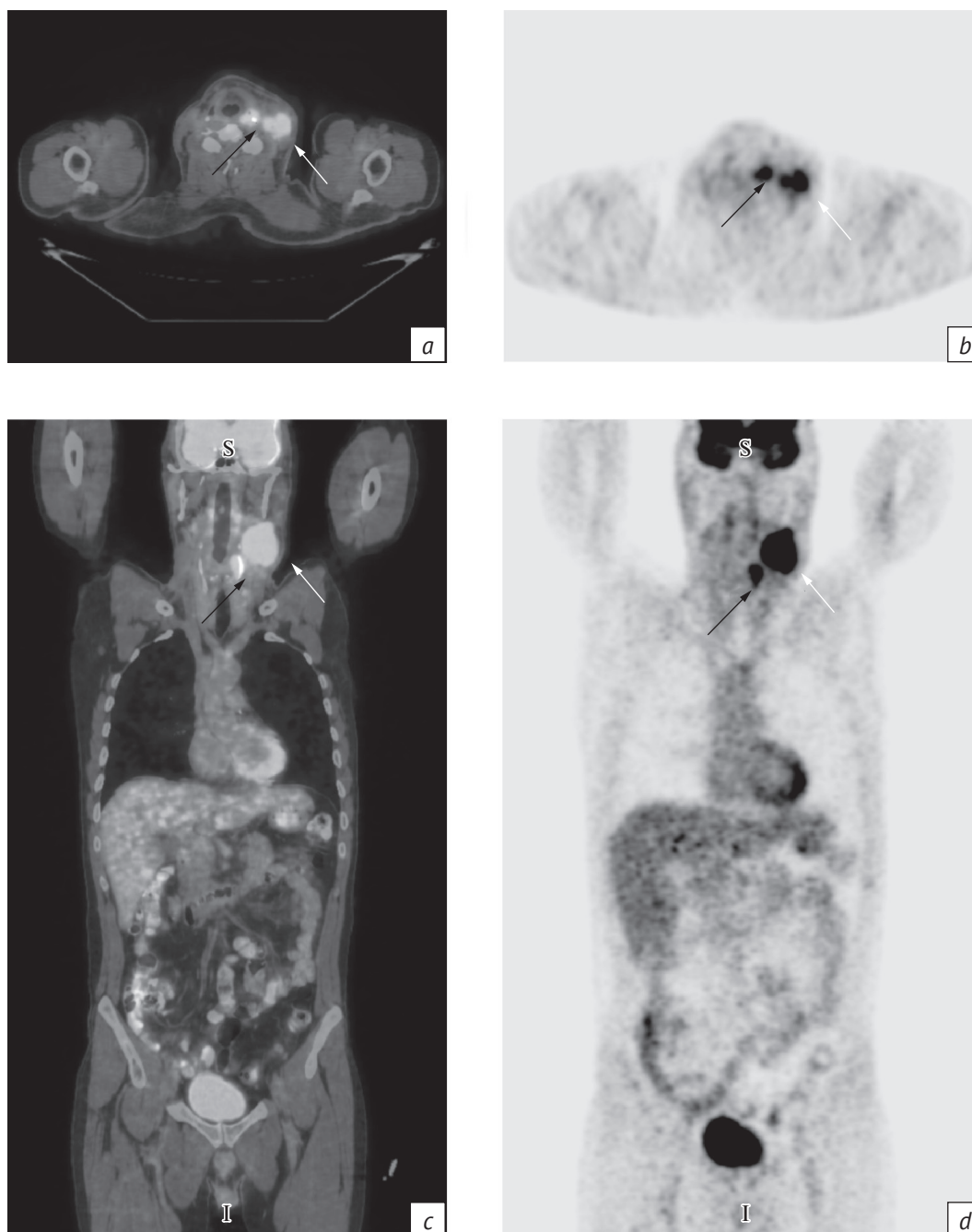


Рис. 4. Результаты обследования пациента 56 лет с поражением шейных лимфатических узлов (белые стрелки) и первичным опухолевым образованием в области грушевидного синуса (черные стрелки) (a–d)

Fig. 4. Results of examination of a 56-year-old patient with a cervical lymph node lesion (white arrows) and a primary tumor lesion in the area of the piriform sinus (black arrows) (a–d)

подтвержденными гистологически, при неопознанной первичной опухолевой локализации после ряда диагностических мероприятий [1]. Наши результаты показывают, что чувствительность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ высока: из 187 пациентов с диагнозом НПО, выставленным по результатам предшествующих диагностических процедур, первичный опухолевый очаг удалось установить в 93 случаях. Методика показала высокую эффективность у больных

с метастазами в области головы и шеи (рис. 4). Так, в 49 наблюдениях первичный очаг был выявлен в области ротоносоглотки, что подтверждает данные зарубежных исследований [26–28].

Кроме обнаружения первичной локализации опухоли ПЭТ-КТ выявляла отдаленные метастазы, ранее не идентифицированные при рутинном диагностическом поиске. Таким образом, изменение стадии заболевания у пациентов с НПО отмечено

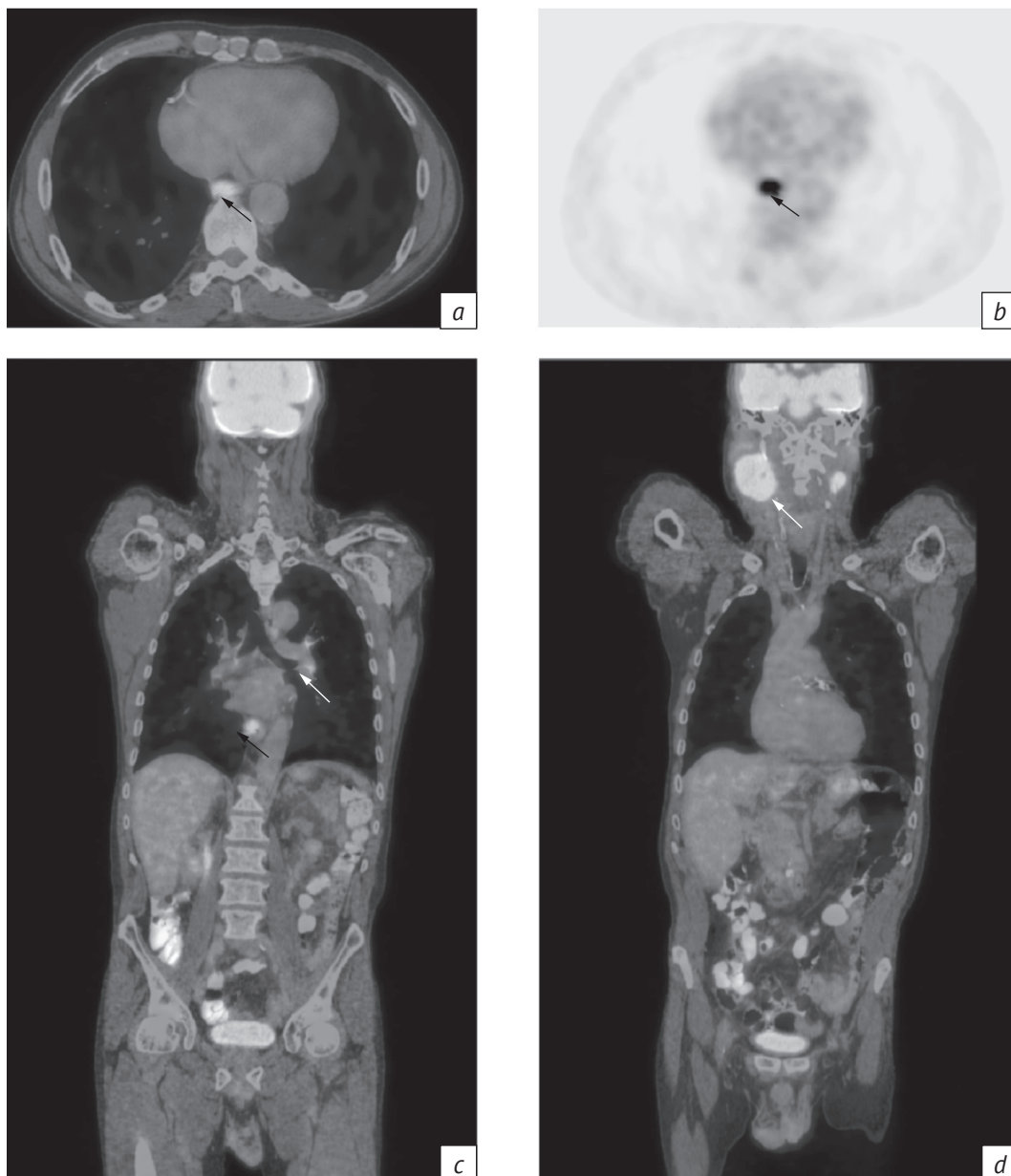


Рис. 5. У пациента 54 лет с первичной опухолью пищевода, указанной черными стрелками (а, б), отмечается поражение лимфатических узлов шеи и средостения, показанное белыми стрелками (с, д)

Fig. 5. A 54-year-old patient with a primary esophageal tumor marked with black arrows (a, b) has cervical and mediastinal lymph node lesions shown with white arrows (c, d)

как при выявлении первичного источника опухолевого роста, так и за счет идентификации новых очагов метастазирования (рис. 5).

Изменение стадии заболевания у пациентов с метастазами рака из НПО ведет к смене тактики лечения и, как следствие, более благоприятным прогнозам. Это согласуется с данными работы O.S. Assar et al., которые при обследовании больных с метастазами в лимфатические узлы шеи выявили, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ оказывает влияние на терапевтическое ведение таких больных [29]. Кроме того, вне зависимости от типа первичной опухоли

у всех пациентов с НПО ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может быть использована также в качестве методики, позволяющей дать информацию об эффективности проведенного лечения и оценить возможные рецидивы основного заболевания.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования можно отнести отсутствие контрольной выборки (пациенты с метастазами рака из НПО, которым не проводили исследование ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ), а также его ретроспективный характер.

Закключение

Применение ПЭТ-КТ позволяет точнее определить стадию онкологического процесса у значительной части больных с НПО. Во многих случаях метод позволяет выявить первичную

опухоль, что, в свою очередь, оказывает влияние на тактику лечения и прогноз у данных пациентов. Проведение ПЭТ-КТ следует обязательно включать в план обследования больных с НПО.

Литература [References]

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995; 13(8): 2094–103. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.2094>.
2. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1428–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61178-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1).
3. Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, et al. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e017881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017881>.
4. Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, et al. Cancer of unknown primary: a review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site. *Cureus*. 2019; 11(9): e5552. <https://doi.org/10.7759/cureus.5552>.
5. Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. *Semin Diagn Pathol*. 2018; 35(3): 199–206. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.11.013>.
6. Cetin Avci N, Hatipoglu F, Alacacioglu A, et al. FDG PET/CT and conventional imaging methods in cancer of unknown primary: an approach to overscanning. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 52(6): 438–44. <https://doi.org/10.1007/s13139-018-0544-7>.
7. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2018; 27(3): 126–32. <https://doi.org/10.4274/mirt.64426>.
8. Send T, Kreppel B, Gaertner FC, et al. PET-CT bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*. 2017; 65(6): 504–13 (in German).
9. Burglin SA, Hess S, Høiland-Carlson PF, Gerke O. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(16): e6713. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006713>.
10. Aro K, Bäck L, Mäkitie A, Tapiovaara L. An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site. *Acta Otolaryngol*. 2018; 138(10): 930–6. <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1484567>.
11. Jones W, Allardice G, Scott I, et al. Cancers of unknown primary diagnosed during hospitalization: a population-based study. *BMC Cancer*. 2017; 17: 85. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3083-1>.
12. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69(3): 271–8. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.09.005>.
13. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *New Engl J Med*. 1993; 329(4): 257–63. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307223290407>.
14. Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. *BMJ*. 2020; 371: m4050. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4050>.
15. Fries F. Cervical CUP syndrome. *Radiologe*. 2020; 60(11): 1047–51. <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00752-9>.
16. Fatima N, Zaman MU, Zaman A, et al. Detection efficiency of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for primary tumors in patients with carcinoma of unknown primary. *World J Nucl Med*. 2020; 19(1): 47–51. https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_93_18.
17. Ma Y, Xu W, Bai R, et al. Volume-based predictive biomarkers of sequential FDG-PET/CT for sunitinib in cancer of unknown primary: identification of the best benefited patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(2): 199–205. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3504-4>.
18. Dorobisz K, Włodarska-Polinska I, Pazdro-Zastawny K, et al. The impact of the patient's condition, diagnostic procedures and treatment on the survival of carcinoma of unknown primary site patients. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 6603–14. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S204346>.
19. Комаров И.Г., Слетина С.Ю. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Онкогинекология*. 2015; 2: 50–8. [Komarov IG, Sletina SYu. Metastases of malignant tumor of unknown primary. *Oncogynecology*. 2015; 2: 50–8 (in Russian).]
20. Yaylali O, Kiraç FS, Yüksel D. The role of 18F-FDG PET-CT in the detection of unknown primary malignancy: a retrospective study. *Turkish J Med Sci*. 2016; 46(2): 474–82. <https://doi.org/10.3906/sag-1502-99>.
21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19(3): 731–44. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1194-4>.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds) *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
23. Hellwig D, Baum RP, Kirsch CM. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklear Medizin*. 2009; 48(2): 59–69.
24. Lonnet M, Reffad AM. Metastases from unknown primary tumor: PET-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Positron Imaging*. 2000; 3(4): 137–41. [https://doi.org/10.1016/s1095-0397\(00\)00053-4](https://doi.org/10.1016/s1095-0397(00)00053-4).
25. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*. 1996; 23(12): 1641–74. <https://doi.org/10.1007/BF01249629>.

26. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*. 1998; 82(6): 1160–6. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980315\)82:6<1160::aid-cnrcr22>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980315)82:6<1160::aid-cnrcr22>3.0.co;2-3).
27. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, et al. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer*. 1999; 35(7): 1076–82. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00077-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00077-5).
28. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2000; 41(5): 816–22.
29. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology*. 1999; 210(1). <https://doi.org/10.1148/radiology.210.1.r99ja48177>.