

• 头颈肿瘤综合治疗 •

口咽癌诊断治疗进展

刘良发¹ 袁硕卿¹

[关键词] 口咽肿瘤;人乳头状瘤病毒;修复重建

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.001

[中图分类号] R766.4 [文献标志码] A

Progress in the diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer

Summary In recent years, human papillomavirus has been proved to be closely related to the occurrence and prognosis of oropharyngeal cancer. The treatment of oropharyngeal cancer has evolved from the primary radiotherapy to the corresponding treatment according to different tumor stages. For patients with advanced oropharyngeal cancer, the treatment strategy is mostly surgery + postoperative concurrent chemoradiotherapy. Patients are often accompanied by large defects in the surgical area after surgery. With the improvement of head and neck surgical repair technology and the progress of free flap technology, various repair methods can be adopted to repair and reconstruct.

Key words oropharyngeal carcinoma; human papillomavirus; reconstruction

1 前言

口咽的上界为软腭口腔侧,下界至会厌谷,前界是舌根,外侧为扁桃窝和咽侧壁,后界为咽后壁。可分为舌根、腭扁桃体、软腭口腔侧、咽后壁和咽侧壁五部分。口咽癌是指发生于软腭悬雍垂、腭扁桃体、舌根及口咽侧壁和后壁等部位的恶性肿瘤。口咽癌位于常见癌症的第10位,患者约占恶性肿瘤患者的5%^[1]。口咽癌好发于中老年男性,病变位置75%以上发生于扁桃体,多为单侧发病,病理类型90%以上为鳞状细胞癌。口咽癌是一个全球性的公共卫生问题,具有重要的社会经济影响,但在公共卫生政策中经常被忽视。烟草(包括吸烟和被吸烟者)、槟榔果、乙醇和人乳头瘤病毒(HPV)感染是口咽癌的主要危险因素^[2-4]。据统计,2012年全球口腔癌和口咽癌新增病例为442 760例,死亡241 458例,分别占有所有新增癌症病例和死亡人数的3.1%和3.0%^[5]。GLOBOCAN统计了全球口腔癌和口咽癌的发病率,发现其发病率最高的地区是美拉尼西亚,其次是中南亚和西欧,发病率为每年10/10万。相比之下,东亚和西非的口腔癌和口咽癌发病率最低,每年约为2/10万^[6]。据统计,2005—2013年我国口腔癌和口咽癌新发病例285 857例,死亡132 698例,口腔癌和口咽癌的发病率每年在1.69/10万~1.89/10万,死亡率呈上升趋势0.77/10万~0.84/10万^[5]。男性比女性更易患口腔和口咽癌。城市地区的发病

率和死亡率明显高于农村地区。

2 口咽癌的流行病学特征

吸烟饮酒一直是口咽癌的独立危险因素,有文献表明^[7]严重吸烟者相比于不吸烟者的患病风险要增加5~25倍;对于每天吸烟2包以上及每日饮酒4杯以上的人群相比于不抽烟不喝酒人群发病率要增加35倍左右。最近的研究表明^[8],吸烟对HPV阳性口咽癌的放化疗效果有负面影响,就诊时1年内仍在吸烟和吸烟超过30包/年的重度吸烟者的治疗效果明显差于不吸烟或已戒烟1年以上者。除此之外在一些发展中国家,咀嚼烟草制品是口咽癌的主要危险因素。在印度,大约50%的男性口咽癌和90%的女性口咽癌是由咀嚼烟草制品引起的。近些年来随着青年男性口咽癌患者发病率的增加,HPV感染也逐渐被确认是口咽癌的重要危险因素之一^[9]。1983年Syrjanen等^[10]首次在口腔鳞状细胞癌中检测到HPV感染,之后许多学者发现口咽、下咽和喉部等多种头颈恶性肿瘤中均存在HPV感染,但口咽癌的阳性率明显高于头颈其他部位肿瘤^[11]。HPV-口咽癌致癌基因型HPV16最为常见,约占83%。其余常见有HPV18、33和35亚型等^[12]。随着HPV检测手段的进步,HPV阳性口咽癌在总体口咽癌中的发病率随着时间的推移而增加^[13]。目前临床上常用的检测手段包括p16免疫组织化学、HPV-PCR及HPV DNA原位杂交;HPV DNA原位杂交和HPV-PCR是最常用的检测HPV感染的方法。p16免疫组织化学和HPV DNA PCR的敏感性极高,而HPV DNA原位杂交特异性更高,它们都是

¹首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100050)

通信作者:刘良发, E-mail: liuliangfa301@163.com

目前利用活检组织标本检测 HPV 的常用方法。目前还有可以采用 PCR 检测细针穿刺标本、唾液、刷取细胞学标本及血清标本检测 HPV 也是具有很好应用前景的方法,但它们的敏感性和特异性差别较大^[14]。最近 Qureishi 等^[15]报道采用 PCR 技术检测唾液中的 HPV,与 p16 免疫组织化学和 HPV DNA 原位杂交比较,其敏感性和特异性分别是 72.2% 和 90%,其阳性和阴性预测值分别为 96.3% 和 47.4%,无不良反应,不受进食、吸烟、饮酒及体育锻炼的影响,不失为一种有应用和推广前景的检测方法。

3 HPV+口咽癌发生的分子生物学机制

p16INK4(也称为 CDKN2A)抑癌基因的失活为头颈部癌变分子进展模型中最早的变化。头颈部鳞状细胞癌与无数的分子变化有关,特别是野生型 TP53 的丢失和染色体 3p、9p、11p 的丢失。相比之下,HPV 相关的鳞状细胞癌具有较低的分子复杂性。HPV 癌蛋白 E6 和 E7 在肿瘤发生中起着重要作用。E6 结合并降解肿瘤抑制基因 TP53,它还激活端粒酶,延长受感染上皮细胞的寿命,从而促进病毒后代的繁殖。HPV 癌蛋白 E7 结合并降解 Rb,Rb 是肿瘤抑制基因视网膜母细胞瘤的产物。它还导致染色体分裂,导致基因组不稳定和非整倍体。Rb 负性调控 p16 蛋白的表达。在此之前,E7 癌蛋白对 Rb 的失活导致了 p16 的过表达。这一途径被认为是 HPV 相关口咽癌的治疗效果较好的分子基础。最近基因组测序的研究发现,HPV 相关的头颈部鳞状细胞癌的突变率为非 HPV 相关头颈部鳞状细胞癌的一半,从而为这些肿瘤之间的病理生物学差异提供了进一步的分子证据。Weaver 等^[16]发现 DNA-PkCS 在 HPV+口咽癌的表达显著高于 HPV-口咽癌。在 HPV+口咽癌 DNA-PkCS 的表达与 HPV E6 和 E7 的表达呈负相关,DNA-PkCS 敲减细胞系对顺铂和放疗的敏感性增加,肿瘤细胞的迁移和侵袭能力下降。

4 口咽癌的临床诊断及分期

早期口咽癌患者可无任何症状,或仅有咽部异物感,咽部疼痛等。临床症状不典型,不易被早期发现。随着病情进展,同侧颈部可出现转移的肿大淋巴结。部分患者可以颈部包块作为首发症状而就诊。口咽癌颈部淋巴结常见转移位置为同侧 II 区淋巴结,其次为 III 区和 V 区;晚期可发生对侧颈部淋巴结转移。

影像学检查主要用以确定肿瘤的病变范围及对颈部转移淋巴结的评估,增强 CT 及 MR 作为常规检查手段。口咽癌常发生于黏膜上皮,呈浸润生长,多呈不规则肿块突向口咽腔。MRI 及 CT 表现主要为口咽周围间隙内的脂肪界面消失,正常结构被异常密度的肿瘤所取代。对于家庭经济条件尚

可的患者可选用 PET-CT 检查。PET-CT 对患者的 TNM 分期有明确的指导作用。最终确诊需行活检和病理学检查。

HPV 阳性与否对患者的诊疗及预后有着很大影响。确诊口咽恶性肿瘤后,常规需行 HPV 病毒相关检测。目前在临床上对 HPV 的检测方法有 p16 免疫组织化学染色(IHC)、HPV16 DNA 原位杂交(ISH)、PCR 等检测方法^[13]。由于 p16 IHC 检测的价格便宜及灵敏度和特异度较高,2018 年版 NCCN 口咽癌治疗指南^[17]首次将 p16 列为口咽癌患者必查项目。现已在临床上得到广泛应用。

2018 年第 8 版 AJCC 手册^[17]将 HPV 相关性口咽癌及非相关性口咽癌进行分别单独分期,见表 1~3。

因 HPV 阳性口咽癌相比而言有较好的预后及治疗效果,因此同等情况下,HPV 相关口咽癌临床 TNM 分期方面有着明显的降级。除此之外,淋巴结包膜外侵犯(extranodal extension,ENE)被纳入 HPV 非相关的口咽癌(p16-)的 N 分期中。ENE 分为临床 ENE 及病理 ENE。临床上当淋巴结内的转移肿瘤侵犯表面皮肤及邻近软组织及影像上表现淋巴结边界不清、相邻的组织受浸润为临床 ENE(+).病理 ENE(+)是指通过直接肉眼观察和显微镜下观察,确定肿瘤穿透淋巴结包膜。

5 口咽癌的治疗进展

对于口咽癌相关治疗方案主要包括:单纯放疗;同步放化疗;单纯手术切除;手术切除+术后放疗;手术切除+术后放化疗;术前诱导放化疗+手术+术后根治性放化疗等治疗方案。对于早期口咽癌可采用放疗或手术治疗的方案。放疗可覆盖原发灶、颈部淋巴结、咽后淋巴结,并可取得较为理想的疗效,因此多选择放疗。但放疗后患者可能存在口干、唾液减少、甚至吞咽困难等不适。目前随着科技的进步,机器人手术应用于临床,有研究表明^[18],经口机器人手术相比于根治性放化疗 3 年总生存率为 83% : 57%,疾病特异性生存率为 97% : 85%。除此之外,经口机器人手术因其创伤小,术后患者生活质量较根治性放疗效果更好^[19],这一治疗方案越来越受到大家的重视。III~IV 晚期口咽癌患者的治疗主要采用根治性放化疗或手术+术后放化疗或术前诱导放化疗+手术+术后根治性放化疗的综合治疗。手术径路主要有经口入路、下颌骨截骨术、部分下颌骨切除术或咽切开术。术后最常见的并发症是伤口感染、部分皮瓣坏死和肺部感染^[20]。对于拒绝较大范围创伤的部分年轻女性或晚期口咽癌患者可采取术前行同步诱导放化疗—中期评估—根治性放化疗/手术+根治性放化疗的治疗方案。相比过去能较大提高患者生活质量减轻患者痛苦,这一治疗方案逐渐被认可。

表 1 P16+与 P16-口咽癌的 TNM 分期比较(第 8 版 AJCC 手册)^[17]

	p16+	P16-
T Tx	原发肿瘤无法评估	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤存在证据	无原发肿瘤存在证据
Tis	原位癌	原位癌
T1	最大径≤2 cm	最大径≤2 cm
T2	2 cm<最大径≤4 cm	2 cm<最大径≤4 cm
T3	最大径>4 cm 或侵犯会厌喉面	最大径>4 cm 或侵犯会厌喉面
T4a	中度进展期侵犯喉、舌肌、翼内肌、硬腭、下颌骨	中度进展期侵犯喉、舌肌、翼内肌、硬腭、下颌骨
T4b	中度进展期侵犯喉、舌肌、翼内肌、硬腭、下颌骨	高度进展期侵犯翼内肌、翼状板、侧鼻咽、颅底或包绕颈动脉
N NX	无法评估是否有区域淋巴结转移	无法评估是否有区域淋巴结转移
N0	无区域淋巴结转移	无区域淋巴结转移
N1	≤4 个淋巴结转移	同侧单个淋巴结转移,最大径≤3 cm,且 ENE(-)
N2a	超过 4 个淋巴结转移	同侧或对侧淋巴结转移单个淋巴结转移,最大径≤3 cm,且 ENE(+) 或同侧单个淋巴结转移 3 cm<最大径≤6 cm 且 ENE(-)
N2b	超过 4 个淋巴结转移	同侧多个淋巴结转移,最大径≤6 cm,且 ENE(-)
N2c	超过 4 个淋巴结转移	双侧或对侧淋巴结转移,最大径≤6 cm,且 ENE(-)
N3a	—	同侧单个淋巴结转移,最大径>3 cm,且 ENE(+)
N3b	—	同侧多个淋巴结或对侧或双侧淋巴结转移且 ENE(+)
M M0	无远处转移	无远处转移
M1	有远处转移	有远处转移

表 2 P16+口咽癌临床分期^[17]

分期	T	N	M
I 期	T0~T2	N0,N1	M0
II 期	T0~T2	N2	M0
II 期	T3 或 T4	N0,N1	M0
III 期	T3 或 T4	N2	M0
IV 期	AnyT	AnyN	M1

表 3 P16-口咽癌临床分期^[17]

分期	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
III 期	T1~T3	N1	M0
IV A 期	T4a	N0,N1	M0
IV A 期	T1~T4a	N2	M0
IV B 期	AnyT	N3	M0
IV B 期	T4b	AnyN	M0
IV C 期	AnyT	AnyN	M1

5.1 外科治疗

5.1.1 直接经口切除 不借助于喉镜、显微镜、内窥镜等设备,直接经口径路切除肿瘤仅使用于范围比较小的扁桃体肿瘤、软腭肿瘤或咽后壁的肿瘤。对于一些范围较大的肿瘤,比如侵犯舌根、口腔底、磨牙后三角区的肿瘤,可能需要联合经口激光或经

口机器人才能切除肿瘤。

5.1.2 经口显微激光手术 经口显微激光手术(TLM)是利用激光切除肿瘤来获得安全边界。对于一些较小的肿瘤可以包含周围正常黏膜一起切除。经口显微激光手术需要丰富的解剖学知识、显微激光仪器的熟练使用和掌握相应的手术技术。通过肿瘤的准确定位与术中冷冻确定切缘阴性,从而达到肿瘤完全切除的目的。术前需评估 8 个“T”:牙齿(teeth);张口度(trismus);下颌骨横向尺寸(transverse mandibular dimensions);下颌骨环(tori);舌(tongue);后仰程度(tilt);既往放疗史(treatment);肿瘤(tumor)。如果患者条件不允许经口径路可行咽切开术径路。部分患者可能需要两者联合入路,随着外科解剖技术的进步,大部分患者可以避免劈开下颌骨,从而减少患者创伤。如果影像学提示咽后淋巴结有受累,经口入路在切除扁桃体或咽侧壁的原发肿瘤后也可以切除此淋巴结。在咽缩肌和颊咽筋膜处切开,仔细解剖周围组织和椎前筋膜寻找咽后淋巴结。

5.1.3 经口机器人手术 2005 年经口机器人手术首次应用于头颈部肿瘤,采用镜头和两条机械手臂的组合进行手术操作。其优点包括充分的视野和光照以及机械手臂在三维空间上精细的手术操作。缺点是由于机器手臂的局限性,无法切除远端喉及下咽肿瘤。但大多数口咽和声门上肿瘤可通过机器人手术切除。经口机器人手术主要用于切除 T1、T2 的口腔和口咽恶性肿瘤。经口机器人手

术绝对禁忌证包括:经口入路困难、肿瘤不能完全暴露、舌肌受累、咽缩肌受累、椎前筋膜侵犯、喉部侵犯。与传统激光手术相比,机器人手术花费较高,手术时间相对较长,此外,由于空间的限制,机器人对口咽上部的早期肿瘤(如软腭、扁桃体窝和舌根上部)往往无法顺利切除。目前,在口咽癌手术中,经口机器人手术尚未广泛普及。

5.2 经舌骨或咽侧入路手术

对于一些位置较低的病变或者颈部活动受限经口无法完全暴露肿瘤的患者需行经舌根入路或咽侧入路切除肿瘤。根据肿瘤的位置和大小,两者可以单独或结合一起使用。经舌骨入路将舌骨与周围上下肌群游离后进入舌骨内侧面从而进入咽腔,然后直视下完整切除肿瘤,留出足够的安全边界。术前喉镜检查准确定位肿瘤,可避免进入咽腔的时候切入肿瘤。除此之外,分离茎突舌骨肌或二腹肌等可以在不扩大皮肤切口的前提下扩大术野范围。这种手术入路可以避免裂开下颌骨。但术后仍有咽痿的风险,可以采用可吸收缝线缝合黏膜进行严格的手术缝合避免咽痿的发生。

5.3 经下颌骨裂开入路

经下颌骨裂开入路通常用于病变范围较大的情况,术后往往需要重建修复缺损。手术切口常采取从下唇正中向下至颈继而延伸至颈部的切口。沿标记线切开皮肤,分离皮下软组织、牙龈,裂开下颌骨。裂开下颌骨前需准备钛板,进行下颌骨轮廓化并提前打孔以便于重新固定下颌骨。常用摆锯的进行直线裂开下颌骨,也可以阶梯式裂开下颌骨。进入口腔后先切开口腔软组织,下颌骨内侧面需保留足够的软组织,无论是否进行皮瓣修复都有足够的软组织进行重建。这种手术入路术野较大但是创伤也较大,对于晚期口咽癌患者为保证肿瘤完整切除及修复重建是最佳的治疗方案。随着外科技术的进步,部分患者无需劈开下颌骨,经口入路就可以完全切除肿瘤。

5.4 修复方案

常用的修复方案有局部转移皮瓣(带蒂胸大肌皮瓣及颈下岛状皮瓣)及游离皮瓣(前臂游离皮瓣、股前外侧游离皮瓣)等。颈下岛状皮瓣是在 1993 年由 Martin 等^[21]首先报道,并指出采用颈下动脉岛状瓣(submental artery island flap, SAIF)修复颌面部缺损具有手术方法简单、瘢痕隐蔽等优点。SAIF 修复口咽癌术后缺损具有手术创伤相对较小、制备简单、皮瓣存活率较高等优点,适合于老年口咽癌患者缺损修复。但对于 I 区有颈部淋巴结转移患者,不建议使用该皮瓣。胸大肌皮瓣是在 1979 年由 Ariyan 等首次应用于头颈恶性肿瘤切除后的修复,该皮瓣供瓣具有解剖位置恒定、可以提供丰富的供体组织、成活率较高等特点。但该皮瓣

血管蒂要经过皮下隧道较长距离,存在血管蒂扭转、压迫甚至导致皮瓣坏死等风险;且该皮瓣存在供区创伤较大,影响美观;部分女性患者难以接受等问题。前臂游离皮瓣又称“中国皮瓣”,有研究表明相比于胸大肌皮瓣前臂游离皮瓣具有易于存活、并发症较少、临床效果较好等特点。但前臂游离皮瓣制作之前应行 Allen 实验,如桡动脉为优势动脉则不宜采取该皮瓣,同时术后患者前臂常留有明显瘢痕。股前外侧皮瓣的临床应用最早报道于 1984 年, Koshima 等^[22]在 1993 年首次将其推广应用于头颈部组织缺损的修复。股前外侧皮瓣具有修复成功率高、对供区影响小、供体与受体位置相距较远可同时开台手术等优点。但仍存在制备较复杂、皮瓣较厚,用于口腔小块组织的缺损略显臃肿等缺点。总的来说对于口咽癌术后缺损的修复方式需结合患者缺损范围大小、皮瓣收集可行性、患者一般状态、患者主观诉求、术者临床技巧等多方面综合考虑来制定合适的修复方案。

6 功能和生活质量

除了局部控制率和生存率外,术后功能的恢复和生活质量是治疗成功的关键指标。咽部主要有三大功能,分别为吞咽、言语和气道保护。对口咽癌术后患者进行康复治疗以恢复这些功能也非常关键。中重度舌根缺损吞咽功能丧失的患者,可能需要通过鼻胃管甚至胃造瘘进食。口咽组织的缺如会导致不同程度的构音障碍,专业语言人员的指导联系有助于其功能的恢复。正确的重建技术可以降低腭咽闭合不全(VPI)的发生率,对于腭部切除术后发生 VPI 的患者,可以通过腭部假体的使用而得到改善。经口手术气管切开率较低,绝大多数患者初次手术可能需要气管切开,在完全愈合后大多数患者都会保持稳定的气道结构,可以实现拔管。虽然有多种方法可用于口咽癌患者术后生活质量和功能的评估,但并不具备可比性。治疗方案和强度被认为是影响口咽癌患者术后生活质量和功能的重要因素,尤其是在观察 HPV 相关肿瘤患者的治疗前后 QOL 显著下降,治疗强度可能影响 QOL 这一观点被提出^[23]。2007 年 WHO 支持的国际残疾分类组织(ICF)关于头颈部癌症举行了一次国际共识会议,并为这一患者群体制定了相关的评估方案。

7 展望

在缺乏 I 类证据的情况下,口咽癌最佳治疗方案的选择仍然存在争议。对于早期和晚期的病变,没有随机对照试验来比较手术与放疗、化疗或不化疗的疗效。对于颈部淋巴结转移癌的治疗也是如此。尽管分析了很多研究, Cochrane 协作网也缺乏有效的证据提出最佳的治疗方案。外科技术、放疗方案、化疗技术与过去相比发生了显著的变化,

同时 HPV 相关口咽癌的发现,关于口咽癌的文献研究必须有明确的时间标注,否则没有参考价值。经口入路在治疗口咽癌方面取得了重大进展,与开放手术和非手术治疗相比,经口入路手术可以在完整切除肿瘤的前提下较大程度上保护口咽的功能。病理切缘阴性,部分患者术后可以不需放化疗,从而避免遭受更多的痛苦。治疗强度也逐渐被大家所重视,比如 HPV 相关口咽癌仅通过放疗就可以取得较好的预后。目前国际上正在研究非手术治疗的降级试验,包括辅助治疗和最终治疗,目的是在不影响生存和疾病控制的前提下降低与治疗相关的不良反应。其中一些试验包括对低风险的患者取消全身化疗,或用西妥昔单抗等靶向药物替代铂类治疗,或减少总辐射剂量等。口咽癌术后生活质量量表仍缺乏规范性,未来的 QOL 应包括治疗相关的不良事件和发生率。考虑到头颈部解剖的复杂性及肿瘤解剖位置的不同,相关研究也应彼此分开。最后,治疗也可能受到社会经济因素的影响。因此,住院时长和费用等因素在今后的研究中也需加以考虑。

总之,口咽恶性肿瘤患者临床诊治多为晚期,口咽癌预后较差,其诊断需有活检病理证实。确诊后需行 HPV 检测,如无法行 HPV 检测则按 HPV 阴性处理。HPV 相关口咽癌的预后较好,可相应降低治疗强度从而改善患者生活质量。晚期口咽癌患者术后缺损修复方案的制定需结合各种组织瓣特点及缺损范围等,从而达到在提高患者生存率的同时,提高患者生存质量这一最终目标。

参考文献

- [1] RIVERA C. Essentials of oral cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8:11884-11894.
- [2] ZHAO D, XU Q G, CHEN X M, et al. Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer[J]. *Int J Oral Sci*, 2009, 1:119-125.
- [3] ASTHANA S, LABANI S, KAILASH U, et al. Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis[J]. *Nicotine Tob Res*, 2019, 21:1162-1171.
- [4] MEHRTASH H, DUNCAN K, PARASCANDOLA M, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:e767-e775.
- [5] ZHANG LW, LI J, CONG X, et al. Incidence and mortality trends in oral and oropharyngeal cancers in China, 2005-2013[J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 57:120-126.
- [6] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136:E359-386.
- [7] DU E, MAZUL A L, FARQUHAR D. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status[J]. *Laryngoscope*, 2019:[Epub ahead of print].
- [8] VAWDA N, BANERJEE R N, DEBENHAM B J. Impact of Smoking on Outcomes of HPV-related Oropharyngeal Cancer Treated with Primary Radiation or Surgery[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103:1125-1131.
- [9] DALIANIS T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy(Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44:1799-1805.
- [10] SYRJÄNEN K, SYRJÄNEN S, LAMBERG M, et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis[J]. *Int J Oral Surg*, 1983, 12:418-424.
- [11] VILLAGÓMEZ-ORTÍZ V J, PAZ-DELGADILLO D E, MARINO-MARTÍNEZ I, et al. [Prevalence of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx][J]. *Cir Cir*, 2016, 84:363-368.
- [12] MARTIN-GOMEZ L, FULP W J, SCHELL M J, et al. Oral gargle-tumor biopsy human papillomavirus (HPV) agreement and associated factors among oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) cases[J]. *Oral Oncol*, 2019, 92:85-91.
- [13] MEHANNA H, BEECH T, NICHOLSON T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region[J]. *Head Neck*, 2013, 35:747-755.
- [14] QUREISHI A, MAWBY T, FRASER L, et al. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274:2675-2683.
- [15] QUREISHI A, ALI M, FRASER L, et al. Saliva testing for human papilloma virus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A diagnostic accuracy study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43:151-157.
- [16] WEAVER A N, COOPER T S, WEI S, et al. DNA-PkCS expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Correlations with human papillomavirus status and recurrence after transoral robotic surgery[J]. *Head Neck*, 2017, 39:206-214.
- [17] AMIN M B, EDGE S, GREENE F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. New York, NY: Springer (2017): 120, 128-130.
- [18] SMITH R V, SCHIFF B A, GARG M, et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125:S1-S15.

原发灶的可能性越来越大,使诊断后的 MCCUP 越来越接近真正意义上的 MCCUP。肿瘤学理论不断发展,肿瘤诊治技术的日益进步,将继续改变着 MCCUP 的治疗模式以及人们对它的认识。

参考文献

- [1] ARRANGOIZ R, GALLOWAY T J, PAPAVALI-IU P. Metastatic cervical carcinoma from an unknown primary: literature review [J]. *Ear Nose Throat J*, 2014, 93: E1-10.
- [2] STROJAN P, FERLITO A, MEDINA J E, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches [J]. *Head Neck*, 2013, 35: 123-132.
- [3] WANG Y, HE S S, BAO Y, et al. Cervical lymph node carcinoma metastasis from unknown primary site: a retrospective analysis of 154 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7: 1852-1859.
- [4] LU X, HU C, JI Q, et al. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy [J]. *Tumori*, 2009, 95: 185-190.
- [5] TANDON S, SHAHAB R, BENTON J I, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2008, 30: 1246-1252.
- [6] LAYFIELD L J. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis [J]. *Diagn Cytopathol*, 2007, 35: 798-805.
- [7] PFEIFFER J, KAYSER L, RIDDER G J. Minimal-invasive core needle biopsy of head and neck malignancies: clinical evaluation for radiation oncology [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90: 202-207.
- [8] PENTHEROUDAKIS G, BRIASOULIS E, PAVLIDIS N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology [J]? *Oncologist*, 2007, 12: 418-425.
- [9] 刘红红, 兰晓莉, Anand Gungadin, 等. 18F-FDG PET/CT 对原发灶不明颈部淋巴结转移癌的诊断及预后价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(1): 48-53.
- [10] 宋建华, 赵晋华, 邢岩, 等. 18F-FDG PET/CT 对原发不明颈部淋巴结转移癌患者原发灶检出的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(6): 417-420.
- [11] FU T S, FOREMAN A, GOLDSTEIN D P, et al. 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]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 45: 28-28.
- [12] STROJAN P, FERLITO A, LANGENDIJK J A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options [J]. *Head Neck*, 2013, 35: 286-293.

(收稿日期: 2019-08-27)

(上接第 1013 页)

- [19] YEH D H, TAM S, FUNG K, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma-A systematic review of the literature [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41: 1603-1614.
- [20] MASCHIO F, LEJUSTE P, ILANKOVAN V, et al. Evolution in the management of oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review of outcomes over the last 25 years [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 57: 101-115.
- [21] MARTIN D, PASCAL J F, BAUDET J, et al. The submental island flap: a new dono site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1993, 92: 867-873.
- [22] KOSHIMA I, HOSODA M, MORIGUCHI T, et al. A combined anterolateral thigh flap, anteromedial thigh flap, and vascularized iliac bone graft for a full-thickness defect of the mental region [J]. *Ann Plast Surg*, 1993, 31: 175-180.
- [23] SHARMA A, MENDOZA E, YUEH B, et al. Human papillomavirus-positive oral cavity and oropharyngeal cancer patients do not have better quality-of-life trajectories [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146: 739-745.

(收稿日期: 2019-08-14)