

原发灶不明的颈部淋巴结转移癌诊治策略

温树信^{1,2} 张庆丰¹ 王鑫¹

[关键词] 头颈部肿瘤; 肿瘤, 未知原发灶; 淋巴结转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.002

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

The scheme of diagnosis and treatment on metastatic cervical carcinomas from an unknown primary

Summary Metastatic cervical carcinomas from unknown primary(MCCUP) are a group of metastatic carcinomas of cervical lymph nodes which could not be managed to find their origins. The diagnosis of MCCUP includes pathological diagnosis of metastatic cervical carcinomas, search of the primary cancer, the stage of(T₀) NM. For unknown primary, there are some uncertainties of treatment on MCCUP. The methods of diagnosis and treatment on MCCUP should be renewed with the development of clinical medicine.

Key words head and neck neoplasms; neoplasms unknown primary; lymph node metastases

原发灶不明的颈部淋巴结转移癌(metastatic cervical carcinoma from an unknown primary, MCCUP)是原发灶不明癌中一组肿瘤转移到颈部淋巴结的恶性肿瘤,是指临床上经过仔细询问病史、详细查体以及一系列可行的内镜、超声、CT、MRI、PET-CT、可疑组织活检等检查后,依然未找到肿瘤原发部位的颈部淋巴结转移癌。MCCUP 从有文献报告至今已有 100 多年的历史^[1],尽管医学理论及医学技术已有巨大的发展,其发病机制仍不清楚,临床诊治依然有诸多挑战。MCCUP 占头颈恶性肿瘤比率在逐渐下降,目前,文献报告大约为 3%^[2]。病理类型主要是鳞状细胞癌,其次是腺癌,此外还有低分化癌、恶性黑色素瘤、神经源性肿瘤等^[3]。MCCUP 与转移到颅内、骨、肺、肝等脏器的原发灶不明癌相比,其预后相对较好,有文献报道总生存率可以达到 70%左右^[4]。肿瘤原发灶部位的未知,一定程度上导致 MCCUP 治疗范围的盲目性及治疗方法的不确定性。由于对一些头颈肿瘤病因、病理机制认识的提高,以及相应的诊断、治疗技术的进步,近年来对 MCCUP 的诊断与治疗策略也随之发生变化。

1 诊断

MCCUP 诊断的核心原则是确定颈部淋巴结转移癌病理类型后,通过一系列有序可行的诊断方法最大可能地找原发灶,而最后确定无法找到肿瘤原发灶。MCCUP 的诊断包括三方面:确定 MCCUP 病理类型,确定确实找不到肿瘤原发灶,确定 MCCUP 的 N、M 分期,三方面的诊断检查可以同时进行。

1.1 颈部淋巴结转移癌的病理诊断

获得准确的颈部淋巴结转移癌病理结果是诊断 MCCUP 的首要要求。有了颈部异常淋巴结的病理结果,首先可以确定有颈部转移癌的诊断;其次,转移癌的病理类型可以为进一步寻找确定肿瘤原发部位提供线索。病理诊断的方法有细针穿刺细胞学检查(FNAC)、粗针穿刺组织学检查、开放手术组织活检。FNAC 是一种有效的病理诊断方法,创伤小,导致肿瘤种植的概率也很小,通常情况下可以满足临床诊断需要,是 MCCUP 病理诊断的首选^[5]。但由于 FNAC 所获得的组织标本较少,一般为细胞学检查,因此阳性率偏低,必要时应重复进行。尤其是对于有囊性变的肿大淋巴结,应注意避免误诊为鳃裂囊肿,穿刺取材时,建议超声引导穿刺^[6]。粗针穿刺可以获得较多组织,有较高的阳性率。同时粗针穿刺还利于进行肿瘤标志物的分子生物学检测,因此也常用于颈部肿物的病理检查。不过,粗针穿刺导致出血与种植的风险有所增加^[7]。尽管 MCCUP 不首先推荐开放手术活检,但如果穿刺活检不能获得病理诊断,可以考虑开放手术活检。开放手术可以获得足够的标本量,能够满足病理诊断的各种所需。当然,如果有淋巴瘤的可能,手术还能保证获得完整的淋巴结标本,这样有助于淋巴瘤的准确诊断。另外,当患者已具备手术治疗条件时,开放活检快速病理确诊后,可以同时行颈部淋巴结清扫术,即诊断与手术治疗一次完成。

对于尚未发现原发灶的转移性颈部淋巴结鳞状细胞癌,可以行组织的人乳头状瘤病毒(HPV)与 EB 病毒(EBV)检测。如果前者阳性,提示原发灶可能来源于口咽;如果后者是阳性,则提示可能来源于鼻咽。对于尚未发现原发灶的转移性颈部

¹深圳大学总医院耳鼻咽喉头颈外科(广东深圳,518055)

²山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:温树信, E-mail: wensxsx@163.com

淋巴结腺癌,可以根据标本的甲状腺球蛋白等生化指标鉴别与检查是否为甲状腺来源。

1.2 MCCUP 的原发灶不明的诊断

临床上 MCCUP 的诊断的另一重要内容就是确定;通过患者提供的病史、查体的结果、一系列可行的辅助检查依然不能发现肿瘤的原发灶。MCCUP 的病理结果主要是鳞状细胞癌与腺癌,因此,临床上的诊断检查也主要是针对呼吸道与消化道。目前认为,不能发现 MCCUP 原发灶可能的原因如下:首先,肿瘤的原发灶小且部位隐匿,现有的检查技术还不能敏感地发现肿瘤;其次,由于不明的机制,肿瘤的原发灶已经消失;此外,还有一种假说是原发灶不明癌是一种特殊的有转移癌表型的独立癌肿^[8]。

MCCUP 患者的病史,注意询问患者抽烟饮酒情况,鼻腔、口腔分泌物及痰中有无血迹,咀嚼及吞咽时的疼痛等不适症状,是否有耳闷及听力减退等症,同时还应注意追问更早一段时间有无这些症状。查体时,应该触诊口咽部及口腔内不易看到的黏膜部位有无包块、疼痛与出血。

纤维内镜是 MCCUP 必不可少的检查,内镜下应该仔细检查鼻咽、口咽、下咽及喉部黏膜,NBI 可以提高内镜检查的敏感性。超声、增强 CT 及 MRI 是 MCCUP 最主要的影像诊断检查方法。超声检查可以初步了解颈部转移病灶的大体特征:大小、数目、部位、血供、边界及有无囊变等特征,同时也为穿刺活检提供线索。增强 CT 和(或)MRI 不仅可以进一步了解颈部转移淋巴结病变的影像特征,同时还可以对肿瘤原发灶进行诊断查寻,因此建议检查的范围可以设定在从颅底到上纵隔的区域。

随着诊断技术的进步,越来越多被以往诊断的 MCCUP 能够发现其原发灶部位。MCCUP 的原发灶部位主要考虑源于头颈部,也有少数的 MCCUP,尤其是位于下颈部的转移癌,原发灶来源于颈部以下的脏器:肺、食管、胃、胰腺及前列腺等脏器^[9]。因此,如果 MCCUP 未能在头颈部发现原发灶,建议患者行全消化道内镜检查、胸腹部增强 CT 等检查。

PET-CT 的临床应用提高了 MCCUP 原发灶诊断的敏感性^[10],成为当前 MCCUP 诊断最后可用的影像检查方法。如果转移癌为鳞状细胞癌,尤其是组织标本有 HPV 感染时,腭扁桃腺及舌根部扁桃体的切除活检,是 MCCUP 原发灶诊断可以采用的一种有创检查方法^[11]。

1.3 MCCUP 的 N、M 分期

MCCUP 的分期是对颈部转移淋巴结的大小、数目及包膜外侵,以及是否有远处转移等病变程度的诊断评估,是 MCCUP 选择何种治疗模式的重要依据。MCCUP 的 N、M 分期一般可以根据已行的检查结果做出诊断。

2 治疗

初步诊断为 MCCUP 的患者,一经发现原发灶,其诊断随之而修正,应按照相应的治疗指南予以治疗。MCCUP 的患者,同时发现还有远处转移,该患者也不再是手术根治的适应证,一般可以对症支持治疗、化疗、靶向或免疫治疗。而对于还局限于颈部的淋巴结转移灶,应该根据不同的 N 分期及不同的病理类型予以个体化的治疗^[12],治疗时还应该兼顾到其潜在的原发灶(见表 1)。

表 1 不同 N 分期 MCCUP 治疗模式的选择

N 分期 ^{a)}	鳞状细胞癌 ^{b)}	分化差的癌 ^{b) c)}	腺癌 ^{d)}
N1	颈清扫+术后放疗/观察(推荐 首选) 放疗	颈清扫+术后放(化)疗 放疗 同步放化疗	颈清扫+术后放疗/观察 放疗
N2-3b ^{e)} (手术 可切除)	颈清扫+术后放疗 同步放化疗 诱导化疗+放(化)疗或手术	诱导化疗+放(化)疗或手术 同步放化疗	颈清扫+术后放疗 同步放化疗 诱导化疗+放(化)疗或手术
N3b ^{e)} (手术 不可切除)	诱导化疗+放(化)疗或手术 同步放化疗	诱导化疗+放(化)疗或手术 同步放化疗	诱导化疗+放(化)疗或手术 同步放化疗

注:a):对于 N1 期患者颈清扫术推荐择区性颈清扫术,N2-3b 期患者一般采用全颈淋巴结清扫术,部分也可以采用择区性颈清扫术;b):如果标本提示 EBV 阳性,可以首选放疗,原发灶放疗应包括鼻咽颅底;如果显示高危 HPV 阳性,可以首选放疗,原发灶放疗应包括口咽部;c):如果考虑甲状腺来源可能,手术同时行甲状腺全切除;d):如果淋巴结转移癌在上颈部,可以同时行同侧腮腺切除;e):全身用药的方案包括有化疗、靶向治疗、免疫治疗药物。

3 小结

MCCUP 是一类特殊的头颈部恶性肿瘤,病理类型主要是鳞状细胞癌,与其他头颈鳞状细胞癌的

淋巴结转移癌有相似的治疗方案,但其不明的原发灶处理并无一致的治疗方案。随着内镜技术、CT、MRI、PET-CT 技术的应用与更新,发现 MCCUP

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)