

原发灶不明的颈部转移癌之诊治思路

张莹¹, 王洪儒²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193)

摘要: 原发灶不明的颈部转移癌(cervical metastatic carcinoma of unknown primary site, CCUP)的检出与否直接影响患者的生存率和生活质量。全文对 CCUP 的产生原因、诊断思路及治疗方案作一综述, 以期对临床工作有所帮助。

关键词: 不明原发灶; 颈部; 转移癌; 诊断; 治疗

中图分类号: R 739.91 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)09-0724-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.09.A011

Diagnosis and Treatment of Cervical Metastatic Carcinoma with Unknown Primary Sites

ZHANG Ying¹, WANG Hong-ru²

(1. The First Hospital Affiliated to Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin University of Chinese Medicine Graduate School, Tianjin 300193, China)

Abstract: The detection of primary lesions is critical for the long-term survival and quality of life in patients with cervical metastatic carcinoma of unknown primary site(CCUP). This review investigated the diagnosis and treatment for the patients with CCUP to improve the clinical outcomes.

Key words: unknown primary site; neck; metastatic carcinoma; diagnosis; treatment

原发灶不明的颈部转移癌(cervical metastatic carcinoma of unknown primary site, CCUP)的定义是: ①病理学证实为淋巴结转移癌 (不包括淋巴瘤); ②无恶性肿瘤病史或不明性质肿物手术史; ③临床及实验室检查无法查明原发灶; ④治疗过程中无颈部以外转移灶。本文就 CCUP 的产生原因、诊断思路及治疗方案作一综述。

1 CCUP 产生原因

原发灶极小, 各种检查皆难以发现; 因环境、血供及受刺激程度不同, 且具有易早期转移的生物学特性, 原发灶生长缓慢, 长期处于静止状态, 而颈部转移灶却生长较快且出现较早; 原发灶因免疫抑制消退, 而转移灶却继续生长; 在转移灶治疗过程中,

对转移灶进行大面积放疗或化疗, 使敏感的原发灶受到抑制或消失, 或原发灶微小且靠近转移灶, 对转移灶进行手术时已一并切除; 原发灶部位隐匿, 癌细胞早期位于黏膜下不易发现, 但已发生颈部淋巴结转移, 如鼻咽部癌^[1,2]。

2 CCUP 诊断思路

2.1 确定颈部肿大淋巴结为转移癌

颈部淋巴结转移癌的触诊有质硬无痛、渐增大、早期活动、晚期固定等特点。超声特点为淋巴结横径增大(纵径:横径<2:1)与淋巴结内回声不均匀。CT 特点为淋巴结边缘强化伴中心低密度或中央坏死。MR 特点为淋巴结最大长径与短径之比<2, 其中扩散加权成像(DWI)较常规 MR 更能敏感地显示淋巴结, 可用于良、恶性淋巴结的鉴别诊断。病理学检查为金标准, 可通过细针穿刺或切取活检获取病理

收稿日期: 2013-01-07; 修回日期: 2013-02-20
E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com

结果以确诊。

2.2 寻找原发灶

首先,可通过询问患者病史来推测原发灶,如有鼻衄、血涕、耳鸣、头痛者首先考虑鼻咽癌,有咽喉不适、声音嘶哑、吞咽困难者首先考虑喉癌等。其次,可由淋巴结转移癌的发生部位推测原发灶位置。美国耳鼻咽喉头颈外科学会(AAO-HNS)将颈部淋巴结分为6区^[3]:Ⅰ区为颈下区及颈下区淋巴结;Ⅱ区为颈内静脉淋巴结上区;Ⅲ区为颈内静脉淋巴结中区;Ⅳ区为颈内静脉淋巴结下区;Ⅴ区为副神经淋巴链及锁骨上淋巴结;Ⅵ区为内脏周围淋巴结。其中Ⅴ区以肩胛舌骨肌下腹为界,上方为Ⅴa区,下方为Ⅴb区。临床上通常将此6区分为3部分:上颈部(Ⅰ~Ⅱ区)、下颈部(Ⅲ~Ⅵ区,Ⅴb区除外)和锁骨上区(Ⅴb区)。淋巴结转移癌若位于上颈部,多数来源于头颈部肿瘤(包括口腔、鼻腔、咽喉、头皮等),偶可见锁骨下器官肿瘤;若位于下颈部,部分来源于头颈部肿瘤(包括口腔、下咽、喉部、甲状腺等)、颈段食管及少数锁骨下器官肿瘤;锁骨上区者,来源于少数头颈部肿瘤(包括甲状腺等)、中上段食管及多数锁骨下器官肿瘤(多数为肺、纵隔、食管和胃肠,少数为前列腺、子宫和卵巢),并可分为左右两区,左锁骨上区多为左半胸腔及腹盆腔肿瘤,右锁骨上区多为右半胸腔肿瘤^[4]。研究发现CCUP原发灶以鼻咽癌、甲状腺癌、食管癌、肺癌多见^[5]。再者,可通过病理学检查来推测原发灶。颈部淋巴结转移癌以鳞癌最多,其次为腺癌、未分化癌和其他类型癌^[6]。鳞癌可分为低、中、高分化鳞癌,腺癌可分为乳头状腺癌和管状腺癌(Table 1、2)。

免疫组化检查有助于进一步判断原发灶。鼻咽癌CK、EMA、CK-L皆为(+);EBV大部分(+),CEA(±);

唾液腺癌CK-L、S-100GFAP皆为(+);胃肠道癌CEA、CDX-2皆为(+);乳腺癌CK-L、CEA、ER皆为(+);甲状腺乳头状腺癌Tg、ER、S-100皆为(+);甲状腺髓样癌NES(+);前列腺癌PSA(+);肝癌AFP(+)。被广泛采用的抗体鸡尾酒标记法已被收录于2012版相关NCCN指南,但是只有约30%的患者可通过该方法找到原发灶。

经过前面的推测之后,需要进行相关检查以证实其存在。常用检查包括PET-CT、随机活检、扁桃体切除、肿瘤分子检测、肿瘤标志物及病毒检测和激光介导式荧光内镜。其中,PET-CT为目前最先进的影像检查方法,但由于存在假阳性和假阴性,其诊断准确率仅为69%。随机活检是指检查过程中对鼻咽、舌根、扁桃体、梨状窝等可疑部位进行多点检查。扁桃体切除多在随机活检仍为阴性的情况下采用,且双侧切除的原发灶检出率高于单侧切除。肿瘤分子检测于取得病理结果后采用,如与转移灶有相同或相似基因改变则提示该部位高度可疑为原发灶。肿瘤标志物及病毒检测包含内容较多,如CEA、CA50、CA19-9异常提示消化道肿瘤,EBV异常提示鼻咽癌等。激光介导式荧光内镜可检测黏膜的细微变化,甚至可发现癌前病变,而普通内镜则难以做到。

关于CCUP的诊断,需要注意:①CCUP诊断属于排除性诊断,只有当各种检查手段均未找到原发灶时才可考虑此诊断,不可轻率定论;②鉴别诊断方面,应注意与其他淋巴结病变(如慢性炎症、淋巴瘤、淋巴结结核及颈部良性肿瘤等)相鉴别;③应有针对性地选择应用各种检查手段,不可漫天撒网;④寻找原发灶应重点而全面,在常见部位寻找无果时,应注意对隐蔽部位如黏膜下等处进行检查;⑤反复检查仍未发现原发灶时,不应无限期寻找下去,应抓住时机及时治疗,以免贻误病情^[7]。

Table 1 Differentiation and source of primary sites in squamous carcinoma

Differentiation	Source of primary sites
Poor	Nasopharyngeal, lung, root of tongue, piriform fossa
Moderate	Esophageal, lung
High	Esophageal, oral and throat

Table 2 Histological classification and source of primary sites in adenocarcinoma

Histological classification	Source of primary sites
Papillary	Thyroid(majority), lung, breast tissue, gastrointestinal, uterus
Tubular	Gastrointestinal, liver and gallbladder, pancreas, kidney, prostate gland

3 CCUP 治疗策略

CCUP通常有4种治疗方法:①颈清扫术为主要治疗手段;②放疗可控制局部情况;③化疗为辅助治疗;④其他治疗,如靶向药物等。

NCCN指南叙述了鳞癌及

未分化癌和腺癌的治疗:①提倡综合治疗,将4种治疗方法有机结合;②无论何型皆首选颈清扫术,其证据级别为2A类;③提倡扩大放疗,其证据级别(2A类)高于仅颈放疗(3类);④化疗药物提倡应用顺铂,其证据级别为1类;⑤提倡根据分区与N分期(UICC-AJCC 2002版)分别治疗。

Yalin等^[8]报道单纯化疗的效果明显低于放疗或放疗加化疗。Randall^[9]认为同步放化疗对N₂或N₃期腺癌患者效果较好。Amichetti等^[10]报道放疗辅以热疗获得了29%的生存率,但例数较少,尚待探讨。彭汉伟等^[11]认为治疗应以放疗为主,且双侧颈部放疗的效果优于单侧,对无明确原发灶证据者不建议行潜在原发灶的放射治疗,以避免过度治疗。王朝晖等^[12]认为锁骨上淋巴结多与锁骨下组织粘连,手术难以切净,术后应辅以放疗及化疗。李宝忠等^[13]认为偏晚期者应先行2~3个疗程化疗再行放疗,化疗药可采用能增加放疗敏感性的DDP、5-Fu及CTX。刘保坚等^[14]认为怀疑为甲状腺癌而难以确诊者,应行颈清扫+同侧甲状腺切除。

关于扩大放疗的实施,仍有较大争议^[15]。支持者认为,扩大放疗可提高局控率,减少局部复发,反对者则认为扩大放疗的毒性作用会加重局部损害,且NCCN指南明确指出,目前没有证据表明扩大放疗能提高生存率。从循证医学角度讲,若医生关注的是患者的生存率和生活质量,则无行扩大放疗的必要。基于此种争议,有学者指出,应在综合运用各种检查手段判断可疑原发灶之后行选择性放疗,可取得较佳治疗效果。

总之,CCUP诊治思路为:首先确定颈部淋巴结肿物为转移癌,然后根据病史、部位、病理及相关检查寻找原发灶,若经反复寻找未见原发灶,则可诊断为CCUP,应根据NCCN指南及最新研究进展进行治疗。

目前,CCUP的5年生存率为20%~50%,中位生存期为6~12个月^[16]。其预后因素包括肿瘤分期、病理、部位、治疗方案和原发灶。近几十年来,CCUP发病率逐渐下降,治疗效果逐渐提高,但总体来说其预后仍较差^[17]。随着临床经验的不断积累,检查手段的不断发展,治疗方案的不断优化,治疗效果将进一步提高,患者的生存率和生活质量也必将随之提高。

参考文献:

- [1] Chen XY. Clinical and pathological analysis of neck lymph node metastasis cancer with unknown primary site [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2005, 5(17): 3236-3237. [陈秀云. 原发灶不明的颈部淋巴结转移癌临床病理分析[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(17): 3236-3237.]
- [2] Chen YM, Cheng QF. Clinical analysis of neck lymph node metastasis cancer with unknown primary site [J]. International Medicine & Health Guidance, 2004, 10(12): 42-43. [陈昱明, 成奇峰. 原发灶不明的颈部淋巴结转移癌的临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(12): 42-43.]
- [3] Robbins KT. Pocket guide to neck dissection classification and TNM staging of head and neck cancer [M]. Washington DC: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc, American Society for Head and Neck Surgery, 1991.
- [4] Liu ST, Jin GP, Zhao M, et al. Study of cervical lymph nodal metastasis of unknown origin [J]. Henan Journal of Oncology, 2001, 14(3): 165-166. [刘善廷, 金国萍, 赵铭, 等. 147例原发灶不明颈部转移癌的随访结果[J]. 河南肿瘤学杂志, 2001, 14(3): 165-166.]
- [5] Zhou YM, Adili Moming. Study of 86 patients with metastatic cancer of the neck [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2008, 31(3): 305-307. [周艳明, 阿地力·莫明. 颈部转移癌106例回顾分析[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(3): 305-307.]
- [6] Zhu DM, Yang Z, Nie CQ, et al. The Clinicopathologic analysis of 68 cases with cervical metastases carcinoma of unknown primary sites [J]. The Practical Journal of Cancer, 2006, 21(2): 170-172. [朱德茂, 杨志, 聂长庆, 等. 原发灶不明的颈部转移癌68例临床病理分析[J]. 实用癌症杂志, 2006, 21(2): 170-172.]
- [7] Wu Y. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary site in the head and neck [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2006, 13(12): 881-883. [吴毅. 原发灶不明颈部转移性鳞癌的诊治 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(12): 881-883.]
- [8] Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, et al. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2002, 40(6): 484-487.
- [9] Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, et al. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 122(1): 52-55.
- [10] Amichetti M, Romano M, Cristoforetti L, et al. Hyperther-

- mia and radiotherapy for inoperable squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site[J]. *Int J Hyperthermia*, 2000, 16(1): 85-93.
- [11] Peng HW, Zeng ZY, Chen FJ, et al. Patterns of relapse and management options in unknown primary cervical metastases[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2004, 31(14):800-803.[彭汉伟, 曾宗渊, 陈福进, 等. 不明原发灶颈部转移癌治疗失败原因和对策[J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(14):800-803.]
- [12] Wang ZH, Fan JC, Chen JC. Treatment of cervical lymph nodal metastases of unknown primary sites[J]. *Modern Oncology*, 2004, 12(2):113-114.[王朝晖, 樊晋川, 陈建超. 原发灶不明的颈部淋巴结转移癌的治疗[J]. *现代肿瘤医学*, 2004, 12(2):113-114.]
- [13] Li BZ, Li XJ, Wu YH, et al. The clinical analysis of 42 patients with cervical lymph node metastases from an unknown primary sites[J]. *Modern Oncology*, 2004, 12(5): 429-430.[李宝忠, 李晓江, 武要洪, 等. 原发灶不明颈淋巴结转移癌 42 例临床分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2004, 12(5):429-430.]
- [14] Liu BJ, Zhou AJ, Peng BC, et al. Treatment of cervical lymph nodal metastases of unknown primary sites[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2000, 15(6):407-408.[刘保坚, 周爱军, 彭宝存, 等. 颈部原发不明转移癌的治疗[J]. *实用肿瘤杂志*, 2000, 15(6):407-408.]
- [15] Lu XG, Feng Y, Hu CS, et al. Radiation treatment of 60 patients with cervical lymph node metastatic squamous cell carcinoma from an unknown primary site[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2001, 10(4):246-249.[陆雪官, 冯炎, 胡超苏, 等. 60 例原发灶不明的颈转移性鳞癌的放射治疗[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2001, 10(4):246-249.]
- [16] Wang CF, Tian YT, Zhang JW. Unknown primary tumors: report of 1273 cases [J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2007, 7(11):1072-1074.[王成峰, 田艳涛, 张建伟. 不明原发灶肿瘤 1273 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2007, 7(11):1072-1074.]
- [17] Zhang Z, Weng JJ, Tan Y, et al. Delayed diagnosis and diagnostic errors of neck metastatic carcinoma recurrence after treatment of nasopharyngeal carcinoma: 39 cases analysis [J]. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2010, 10(34):8432-8433.[张政, 翁敬锦, 覃颖, 等. 鼻咽癌治疗后颈部转移癌复发漏诊误诊 39 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(34): 8432-8433.]

第三届广州国际肿瘤学术会议通知

为充分把握国际肿瘤学术研究前沿和进展动态,促进我国肿瘤学发展,加强基础与临床的紧密结合,为从事肿瘤研究和防治工作的相关学者提供交流信息的平台,广东省抗癌协会、美中抗癌协会(USCACA)、中山大学肿瘤防治中心、《癌症(*Chinese Journal of Cancer*)》杂志将于 2013 年 11 月 7 日至 9 日在广东广州联合主办“第三届广州国际肿瘤学术会议”。

第三届广州国际肿瘤学术会议将以“关注学科发展前沿,加强国内外学术交流”为宗旨,拟邀请多位来自美国及其他国家的著名肿瘤中心的国际知名肿瘤学家及国内多名医学界两院院士和著名肿瘤学专家、学术精英作专题学术报告。

初冬的羊城依然繁花似锦,气候宜人!我们诚挚地邀请中外专家、学者参加大会,相互交流,共同进步,为我国肿瘤学防治事业的发展不懈努力。

会议地点:广州白云国际会议中心

网上报名截止日期:2013 年 10 月 15 日

联系人:欧老师 联系电话:020-87343138 E-mail:gzco2011@163.com

详情敬请登陆大会网站:<http://gzo.sysucc.org.cn>