

原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌的临床分析

李诗洲, 何晓光, 林雁, 李玉晓, 杨曦, 王晓雨, 杨声豪
(昆明医科大学第一附属医院耳鼻喉二科头颈外科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌的临床特征, 探讨影响预后相关因素, 为临床诊治提供依据。**方法** 回顾性分析昆明医科大学第一附属医院 2018 年 9 月至 2020 年 12 月收治的 23 例原发灶不明的颈部淋巴结转移鳞状细胞癌患者的临床资料, 以患者年龄、性别、是否明确原发灶、颈部淋巴结转移区域、肿瘤分期、P16+ 等作为指标, 采用单因素和多因素 Cox 回归分析方法, 分析影响预后因素。**结果** 截至随访时间结束, 19 例生存, 4 例死亡。患者的生存预后与性别、病程、烟酒史、EBV+、淋巴结转移区域、P16+、是否明确原发灶均无相关性, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与患者的年龄相关 ($P = 0.024 < 0.05$)。在 N 分期中, N 分期越后, 生存率越低。原发灶不明的生存率较低, 有临床意义, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 原发灶不明的颈部淋巴结转移鳞状细胞癌患者病程较短, 以 II、III 区淋巴结受累多见, EBV 检测、P16 等免疫组织化学染色对寻找原发部位有帮助。针对该类患者, 应该根据患者病情选择最佳的诊治方案, 从而减少肿瘤复发, 提高生存质量。

[关键词] 原发灶不明; 颈部转移癌; 鳞状细胞癌; 预后

[中图分类号] R739.92 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2022)07 - 0080 - 06

Clinical Analysis of Cervical Lymph Node Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Site

LI Shizhou, HE Xiaoguang, LIN Yan, LI Yuxiao, YANG Xi, WANG Xiaoyu, YANG Shenghao
(Head and Neck Surgery, Second Department of Otolaryngology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of squamous cell carcinoma with cervical lymph node metastasis of unknown primary (CCUP) focus, explore the prognostic factors, and provide the basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of 23 patients with CCUP who were admitted to our hospital from September 2018 to December 2020 were reviewed. Lymph node metastasis area, tumor stage, P16+, etc. were used as analysis indicators. Univariate analysis was used to establish Cox risk model to analyze prognostic factors. **Results** As of the end of follow-up, 19 patients survived and 4 died. There was no correlation between the survival prognosis of patients and the gender, course of disease, history of smoking and alcohol, EBV+, lymph node metastasis area, P16+, and whether the primary tumor was clear, and the difference was not statistically significant (all $P > 0.05$), but it was related to the age of the patient. Correlation ($P = 0.024 < 0.05$). In the N stage, the later the N stage, the lower the survival rate. The survival rate of patients with unknown primary tumor was lower and clinically significant, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** The patients with CCUP have a short course of disease, and the level II, III neck lymph nodes are the most involved. EBV detection, P16 and other immunohistochemical staining are helpful for finding the primary site. The best diagnosis and treatment plan should be selected according to the patient's condition to reduce tumor recurrence and improve the quality of life.

[收稿日期] 2022 - 04 - 15

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(2019FE001-007)

[作者简介] 李诗洲(1993~), 男, 广东湛江人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事头颈部肿瘤临床工作。

[通信作者] 何晓光, E-mail: hexg1018@163.com

[Key words] Unknown primary tumor; Neck metastases; Squamous cell carcinoma; Prognosis

原发灶不明颈部淋巴结转移癌 (cervical metastatic carcinoma of unknow primary Site, CCUP), 指经病史、体格检查、内窥镜检查、超声、CT 和/或 MRI 影像学检查后, 无任何原发癌灶, 其诊断标准包括病史、体格检查、内窥镜检查、超声、CT 和/或 MRI 检查等^[1-2]。许多患者一开始都是“未知的原发肿瘤”, 但大多数都是通过仔细的体检、内窥镜检查 and 影像学检查确定的原发肿瘤^[3]。只有这样的评估之后, 患者才能被归类为原发不明的颈部转移癌 (neck cancer with an unknown primary, NCUP), NCUP 是更具体、合适的缩写, 而不是 CCUP^[1], 因为后者也通常用于原发灶不明的锁骨以下广泛的系统性癌症转移。全世界每年有超过 80 万名患者被诊断为头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC), 其死亡率接近 50%。NCUP 占发头颈部癌约 1%~7%^[4], 随着寻找原发肿瘤的范围的扩大, 这一比例下降^[5]。在现代影像技术及进行广泛的内镜检查后, 不明原发肿瘤的百分比降至 3% 以下^[6]。无法发现原发部位的原因可能包括肿瘤体积小、位置隐蔽 (例如扁桃体隐窝)、增长速度缓慢和原发肿瘤可能消退等^[7]。除 T1 声门癌外, 头颈部鳞状细胞癌易于发生淋巴结转移, 高达 75% 的下咽癌和 90% 的鼻咽癌在诊断时出现淋巴结转移, 与同等的 T 期淋巴结阴性原发灶相比, 颈部转移淋巴结与预后更差^[8]。从回顾性研究中获得的知识 and 治疗患者的经验, 构成了原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌患者治疗策略的基础。

1 资料与方法

1.1 病例资料

分析昆明医科大学第一附属医院 2018 年 9 月至 2020 年 12 月首诊首治 23 例原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌患者的临床资料, 随访至 2020 年 12 月, 随访时间为 (20.04 ± 7.38) 月, 后续诊治过程中予以定期随访、复查。本研究经昆明医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (伦理批件号: 2021 伦理 L 第 55 号)。所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准^[9]: (1) 年龄 ≥ 18 岁; 既往无恶性

肿瘤病史; (2) 以颈部淋巴结肿大为首诊主诉; (3) 经颈部淋巴结活检证实淋巴结转移鳞状细胞癌; (4) 入院后经体格检查, 血常规及生化检查、鼻咽喉腔内镜检查、颈部及胸部增强 CT/MRI, 腹部超声等常规检查未能明确原发灶; (5) 配合定期随访复查 (每隔 3 个月)。

排除标准: (1) 病理类型不明确, 或者诊断为其他类型转移癌, 非鳞癌患者; (2) 最终病检诊断为淋巴瘤; (3) 原因不明或意外死亡者; (4) 病例资料不完整欠缺者或者失访者; (5) 拒绝接受规范化的治疗。

1.3 观察指标

选择患者的年龄、性别、原发部位是否明确、颈部淋巴结转移区域、肿瘤分期、P16+ 等作为分析指标, 分析影响预后因素, 结合相关文献资料探讨各因素对该类患者预后的影响。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件包进行数据分析, 采用单因素分析及 Cox 回归分析, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验进行统计学显著性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料分析

男性患者 18 例, 女性患者 5 例, 各占 78.26%、21.74%, 年龄 (52.74 ± 13.73) 岁, 病程 (3.69 ± 3.66) 月, 有烟酒史患者数为 15 例, 占 65.22%, 无烟酒史 8 例, 占 34.78%, EBV 阳性 9 例, 占 39.13%, 阴性 14 例。随访时间为 (20.04 ± 7.38) 月。截至随访时间结束存活的例数为 19 例, 占 82.60%, 死亡 4 例, 占 17.40%。在后续诊治、随访过程中有部分患者最终明确原发灶, 其中鼻咽癌 5 例, 占 21.74%, 扁桃体癌 3 例, 占 13.05%, 喉癌 1 例, 占 4.35%, 膀胱癌 1 例, 占 4.35%, 鳃裂囊肿癌 1 例, 占 4.35%, 舌癌 2 例, 占 8.70%, 食管癌 2 例, 占 8.70%, 原发灶不明 8 例, 见表 1。

2.2 单因素分析及多因素分析

通过单因素分析, 患者的生存预后与性别 ($P = 0.194 > 0.05$)、病程 ($P = 0.895 > 0.05$)、烟酒史 ($P = 0.589 > 0.05$)、EBV+ ($P = 1.000 > 0.05$)、淋巴结转移区域 ($P = 0.660 > 0.05$)、P16+ ($P = 0.194 >$

表 1 患者基本临床资料 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]Tab. 1 Basic clinical data of patients [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

观察项目	数值
性别	
男	18 (78.26)
女	5 (21.74)
年龄(岁)	52.74 ± 13.73
病程(月)	3.69 ± 3.66
烟酒史	
有	15 (65.22)
无	8 (34.78)
EBV病毒	
阳性	9 (39.13)
阴性	14 (60.87)
淋巴结分区	
I 区	1 (4.35)
I ~ II 区	4 (17.39)
I ~ III 区	2 (8.70)
II 区	2 (8.70)
II ~ III 区	9 (39.13)
II ~ IV 区	1 (4.35)
II ~ V 区	1 (4.35)
IV 区	3 (13.04)
免疫组化_P16	
阳性	5 (21.74)
阴性	18 (78.26)
死亡	
存活	19 (82.61)
死亡	4 (17.39)
原发灶	
鼻咽癌	5 (21.74)
扁桃体癌	3 (13.05)
喉癌	1 (4.35)
膀胱癌	1 (4.35)
鳃裂囊肿癌	1 (4.35)
舌癌	2 (8.70)
食管癌	2 (8.70)
原发灶不明	8 (34.78)
T	
0	8 (34.78)
1	13 (59.09)
2	2 (9.09)
N	
1	1 (4.35)
2a	2 (8.70)
2b	13 (56.52)
2c	7 (30.43)

0.05)、原发灶是否明确均无相关性($P = 1.000 > 0.05$), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但与患者的年龄相关($P = 0.024 < 0.05$), 见表 2。经过 Cox 回归分析, 性别($P = 0.197 > 0.05$)、年龄($P = 0.062 > 0.05$)、病程($P = 0.655 > 0.05$)、烟酒史($P = 0.519 > 0.05$)、EBV+ ($P = 0.978 > 0.05$)、淋巴结转移区域($P = 1.000 > 0.05$)、P16+ ($P = 0.121 > 0.05$)、原发灶是否明确均无相关性($P = 0.851 > 0.05$), 差异均

无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 患者的生存曲线

运用 Log-rank 检验对患者的性别、年龄、烟酒史、EBV+、P16+、淋巴结转移分区、N 分期、原发灶是否明确进行统计学显著性分析, 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。结果显示女性患者生存率相对于男性患者的低, 但差异无统计学意义($P = 0.167 > 0.05$), 见图 1。EBV+、P16+、烟酒史等差异均无统计学意义。见图 2 ~ 图 4。原发灶明确的患者生存率较高, 原发灶不明的生存率较低, 但差异无统计学意义($P = 0.851 > 0.05$), 见图 5。在 N 分期中, N 分期越后, 生存率越低, 但差异无统计学意义($P = 0.749 > 0.05$), 见图 6。

3 讨论

原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌(NCUP)患者, 最常见的临床表现是颈部无痛性肿块, 可以是单发或多发肿块。最常见的淋巴结转移区域是 II、III 区, 这表明原发部位很大可能来源于口咽、下咽或声门上喉部。

目前认为, 不能发现 NCUP 原发灶可能的原因有: 首先, 肿瘤的原发灶较小且部位隐匿, 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, 检查手段选择不当, 或诊断医师内镜操作或者影像阅片经验不足, 可能造成少数漏诊。诊断的主要目标是确定原发肿瘤的位置, 确定局部病变的程度(包括结外扩散), 并排除远处转移。原发灶的确定有助于指导患者个性化治疗。NCUP 只是一个“一类别癌的统称”, 可能来源于鼻咽癌、扁桃体癌、喉癌等, 所有这些癌症具有不同的生物学行为, 其治疗方法也不一样。

标准化检查包括严谨细致的病史询问、体格检查和影像学检查等。内镜下应该仔细检查鼻咽、口咽、下咽及喉部黏膜, NBI 可帮助高内镜检查的敏感性。超声、增强 CT 及 MRI 或者 PET-CT 等是 NCUP 最主要的影像诊断检查方法^[10]。若发现或可疑是原发部位, 应尽快进行活检, 例如细针穿刺细胞学检查(FNA)或开放性淋巴结活检。超声引导下对受累淋巴结进行穿刺比开放活检的侵入性小得多。FNA 是首选的诊断方法。

口咽癌(oropharyngeal cancer, OPC)与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染有着密切的联系^[11], HPV 相关的 OPC 的发病率相对于

表 2 单因素分析结果 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

Tab. 2 Results of single factor analysis [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

项目	总数 (n = 23)	存活 (n = 19)	死亡 (n = 4)	t/Fisher	P
性别					0.194
男	18 (78.26)	16 (84.21)	2 (50.00)		
女	5 (21.74)	3 (15.79)	2 (50.00)		
年龄(岁)	52.74 ± 13.73	49.84 ± 11.50	66.50 ± 16.78	-2.443	0.024
病程(月)	3.69 ± 3.66	3.64 ± 3.39	3.92 ± 5.42	-0.133	0.895
烟酒史					0.589
有	15 (65.22)	13 (68.42)	2 (50.00)		
无	8 (34.78)	6 (31.58)	2 (50.00)		
EBV					1.000
阳性	9 (39.13)	7 (36.84)	2 (50.00)		
阴性	14 (60.87)	12 (63.16)	2 (50.00)		
淋巴结分区					0.660
I 区	1 (4.35)	1 (5.26)	0 (0.00)		
I ~ II 区	4 (17.39)	2 (10.53)	2 (50.00)		
I ~ III 区	2 (8.70)	2 (10.53)	0 (0.00)		
II 区	2 (8.70)	2 (10.53)	0 (0.00)		
II ~ III 区	9 (39.13)	8 (42.11)	1 (25.00)		
II ~ IV 区	1 (4.35)	1 (5.26)	0 (0.00)		
II ~ V 区	1 (4.35)	1 (5.26)	0 (0.00)		
IV 区	3 (13.04)	2 (10.53)	1 (25.00)		
免疫组化P16					0.194
阳性	5 (21.74)	3 (15.79)	2 (50.00)		
阴性	18 (78.26)	16 (84.21)	2 (50.00)		
原发灶					1.000
不明	8 (34.78)	7 (36.84)	1 (25.00)		
明确	15 (65.22)	12 (63.16)	3 (75.00)		

表 3 Cox 回归分析结果

Tab. 3 Results of Cox regression analysis

项目	Estimate	Se	Z	Wald	P	HR (95%CI)
性别						
男	ref					
女	1.299	1.006	1.291	1.667	0.197	3.666(0.510, 26.351)
年龄	0.099	0.053	1.866	3.482	0.062	1.104(0.995, 1.224)
病程	0.062	0.139	0.447	0.200	0.655	1.064(0.811, 1.396)
烟酒史						
有	ref					
无	0.648	1.006	0.645	0.416	0.519	1.912(0.266, 13.729)
EBV						
阳性	ref					
阴性	-0.029	1.035	-0.028	0.001	0.978	0.972(0.128, 7.386)
淋巴结分区						
I 区	ref					
I ~ II 区	20.902	49432.740	0.000	0.000	1.000	1195881363.001 (0.000, Inf)
I ~ III 区	0.067	57045.931	0.000	0.000	1.000	1.069(0.000, Inf)
II 区	0.013	62995.075	0.000	0.000	1.000	1.013(0.000, Inf)
II ~ III 区	19.301	49432.740	0.000	0.000	1.000	241229183.935 (0.000, Inf)
II ~ IV 区	0.034	80616.865	0.000	0.000	1.000	1.034(0.000, Inf)
II ~ V 区	0.000	69908.442	0.000	0.000	1.000	1.000(0.000, Inf)
IV 区	20.523	49432.740	0.000	0.000	1.000	818550438.604 (0.000, Inf)
免疫组化P16						
阳性	ref					
阴性	-1.904	1.228	-1.551	2.405	0.121	0.149(0.013, 1.653)
原发灶						
不明	ref					
明确	0.216	1.156	0.187	0.035	0.851	1.242(0.129, 11.957)

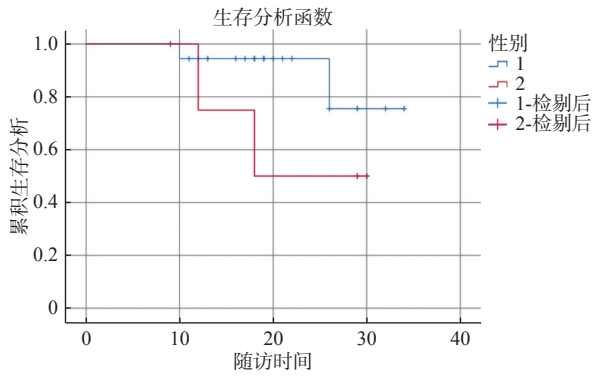


图 1 性别的 K-M 曲线
Fig. 1 The K-M curve of gender

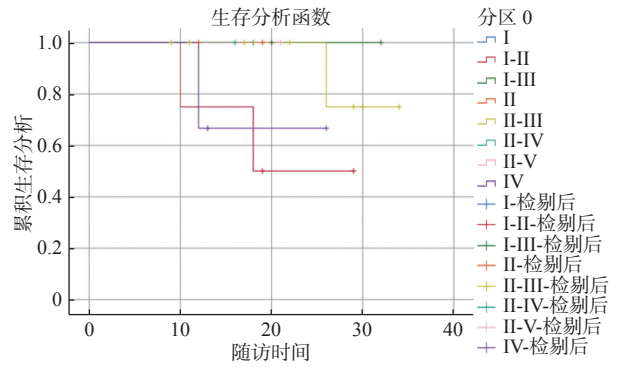


图 4 各淋巴结分区转移的 K-M 曲线
Fig. 4 K-M curve of regional lymph node metastasis

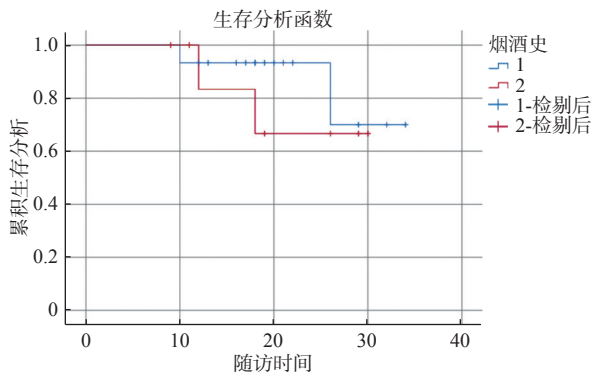


图 2 烟酒史的 K-M 曲线
Fig. 2 K-M Curve of alcohol and tobacco history

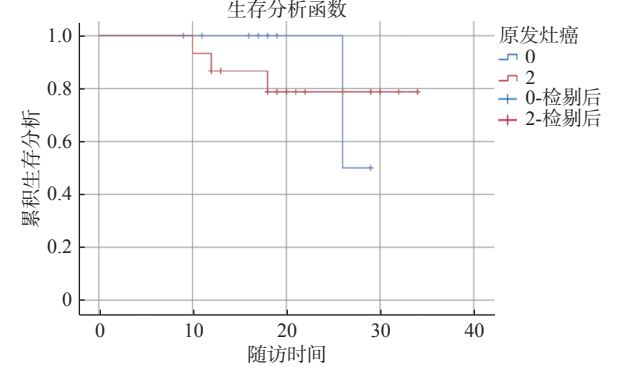


图 5 原发灶是否明确的 K-M 曲线
Fig. 5 Whether the primary focus is clear K-M curve

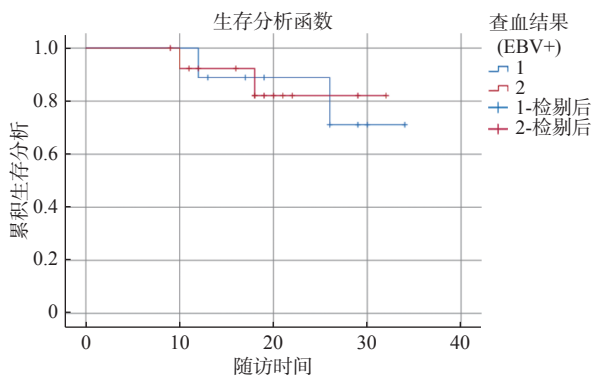


图 3 EBV+ 的 K-M 曲线
Fig. 3 K-M for EBV

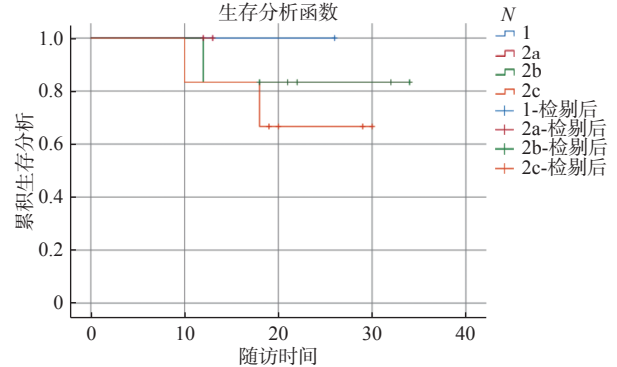


图 6 N 分期的 K-M 曲线
Fig. 6 K-M Curve of N stage

烟草相关的 OPC 增加，后者较少局限于口咽部，现在有证据表明，高达 90% 的病例最初被认为与 HPV 或 EBV 有关，因此，在转移淋巴结中检测到 EBV 或 HPV 可能有助于确定其起源部位^[12]。P16 在淋巴结转移中的表达与肿瘤起源部位高度相关。P16 可以作为 HPV 相关癌症的替代标记物，但可能产生假阳性结果，在组织学上，HPV 相关的癌症往往是外生性，而 p16 阴性的癌症通常是浸润性的，通常与 p53 突变有关，在 p16 阴性组中存在表型的异质性，这可能是未来几年的研究

进展方向，完善对 p16 阴性癌症的不同表现的相关研究^[13]。在我国南方，EBV 检测比 HPV 更重要。在这种情况下，颈后三角或咽后淋巴结肿大可能是一个线索，但也可能出现孤立的 II 区淋巴结，因为 II 级淋巴结是鼻咽癌淋巴结转移中第二常见的部位(70%)，仅次于咽后淋巴结^[14]。因此，所有原发灶不明的颈部淋巴结转移癌，建议至少采用 p16 免疫组织化学和 EBV 原位杂交。

目前，原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞癌患者治疗的方案取决于原发肿瘤部位(如果发

现)、N分期以及HPV/EBV状态。选择包括颈清扫加或不加术后辅助治疗、直接放疗或联合化疗加放疗^[7, 15]。单一模式(手术或放射治疗)更适用于早期NCUP的治疗。有关研究表明^[10, 16], 原发灶对患者的预后和存活率有关。本研究显示女性患者生存率相对于男性患者低, 但差异无统计学意义。在N分期中, N分期越后, 生存率越低, 但差异无统计学意义。原发灶明确的患者生存率较高, 原发灶不明的生存率较低, 但差异无统计学意义。根据NCUP患者病情的差异, 根据各个病人的具体病情和客观条件等选择最佳的治疗方案, 尽可能的减少肿瘤复发, 提高患者生存质量。

[参考文献]

- [1] Civantos F J, Vermorken J B, Shah J P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes from an unknown primary cancer: Management in the HPV era[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 593164.
- [2] Ye W, Arnaud E H, Langerman A, et al. Diagnostic approaches to carcinoma of unknown primary of the head and neck[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2021, 30(6): e13459.
- [3] Ebisumoto K, Sakai A, Maki D, et al. Tumor detection with transoral use of flexible endoscopy for unknown primary head and neck cancer[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6(5): 1037–1043.
- [4] Kennel T, Garrel R, Costes V, et al. Head and neck carcinoma of unknown primary[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019, 136(3): 185–192.
- [5] Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, et al. Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88: 145–152.
- [6] Kawamoto Y, Ikezawa K, Hasegawa S, et al. Ampullary cancer detected upon re-examination in a patient initially diagnosed as cancer of unknown primary[J]. *JGH Open*, 2022, 6(3): 222–224.
- [7] Park K S, Lim H R, Jeong S H, et al. Treatment outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary[J]. *Chonnam Med J*, 2021, 57(1): 58–61.
- [8] Li R, Liao K, Wei Z, et al. The prognostic role of radiotherapy and radiotherapy target in cervical lymph node metastatic squamous cell carcinoma with unknown primary: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(6): 1437–1445.
- [9] Qaseem A, Usman N, Jayaraj J S, et al. Cancer of unknown primary: A review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site[J]. *Cureus*, 2019, 11(9): e5552.
- [10] Barbosa M, Duarte H, Breda E, et al. PET/CT in the management of metastatic cervical lymphadenopathy from unknown primary site: a seven years retrospective study[J]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 2013, 134(2): 89–94.
- [11] Szymonowicz K A, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 864–878.
- [12] Jalaly J B, Hosseini S M, Shafique K, et al. Current status of p16 immunohistochemistry and HPV testing in fine needle aspiration specimens of the head and neck[J]. *Acta Cytol*, 2020, 64(1–2): 30–39.
- [13] Shahoumi L A, Yeudall W A. Targeted therapies for non-HPV-related head and neck cancer: challenges and opportunities in the context of predictive, preventive, and personalized medicine[J]. *EPMA J*, 2019, 10(3): 291–305.
- [14] Tsao S W, Tsang C M, Lo K W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732): 20160270.
- [15] Sprave T, Ruhle A, Hees K, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site – experiences from a large cohort treated with modern radiation techniques[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 80.
- [16] 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(5): 1852–1859.