

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424233

· 论著 ·

# 规范化诊疗模式下原发灶不明颈部淋巴结转移性鳞状细胞癌的临床特征及预后分析

金秋琰, 江一凡, 龚洪立, 吴春萍, 曹鹏宇, 施勇, 徐成志, 高春丽, 李采, 张明, 周梁, 陶磊

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031)

**摘要:** **目的** 通过探讨原发灶不明颈部淋巴结转移性鳞状细胞癌(SCCUP)的临床特征, 评估规范化的诊疗模式对SCCUP诊治的影响, 分析影响患者预后的因素。**方法** 总结2003年9月—2023年9月诊治的51例SCCUP患者, 综合分析患者临床病理资料、术前检查、治疗方案、原发灶随访情况、5年总生存率(OS)和区域控制率(RC)。**结果** 51例患者中男47例, 女4例; 平均年龄( $59.96 \pm 10.29$ )岁。截止随访结束共22例死亡, 复发17例, 27例在后续诊治过程中出现原发灶。对于EBER(-)p16(-)SCCUP, 随访过程中原发灶检出、包膜外侵犯是影响其OS的独立危险因素。**结论** 引入EBER、p16对于规范化SCCUP的诊治有积极意义, 有利于对患者采取更适宜的诊治方式, 积极排查原发灶对患者预后积极作用。

**关键词:** 头颈肿瘤; 鳞状细胞癌; 原发灶不明肿瘤; 诊疗模式; 预后  
中图分类号: R739.91

## Clinical characteristics and prognostic analysis of metastatic squamous cell carcinoma of cervical lymph node with unknown primary site under standardized diagnosis and treatment mode

JIN Qiuyan, JIANG Yifan, GONG Hongli, WU Chunping, CAO Pengyu, SHI Yong,

XU Chengzhi, GAO Chunli, LI Cai, ZHANG Ming, ZHOU Liang, TAO Lei

(Department of Otorhinolaryngology, the Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical characteristics of metastatic squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes with unknown primary site (SCCUP), evaluate the effect of standardized diagnosis and treatment mode on the diagnosis and treatment of SCCUP, and analyze factors affecting the prognosis of patients. **Methods** A total of 51 SCUP patients admitted in our hospital from September 2003 to September 2023 were included. Their clinicopathologic data, preoperative examination, treatment plan, follow-up of primary site, 5 years overall survival rate (OS) and regional control rate (RC) were analyzed comprehensively. **Results** Of the 51 patients, 47 were males and 4 were females, with an average age of ( $59.96 \pm 10.29$ ) years. By the end of follow-up, there were 22 cases of death, 17 of relapse, and 27 of primary lesions during follow-up treatment. For EBER(-)p16(-)SCCUP, primary lesions detected afterwards and extracapsular invasion were independent risk factors affecting OS. **Conclusion** The introduction of EBER and p16 for SCCUP allows for a more rational classification and more appropriate diagnostic and treatment approaches for patients, and the active investigation of primary lesions has a positive effect on the prognosis of patients.

**Keywords:** Head and neck tumor; Squamous cell carcinoma; Tumor with unknown primary site; Diagnosis and treatment mode; Prognosis

原发灶不明颈部转移性鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of unknown primary site, SCCUP)是指经过详尽的体格检查、内镜、影像学等常规检查手段

无法发现原发病灶的颈部转移性鳞状细胞癌, 占头颈肿瘤的2%~5%<sup>[1]</sup>。随着内镜技术的普及、影像学技术的提升, SCCUP的原发灶检出率已有显著提

升<sup>[2]</sup>,然而 SCCUP 作为头颈部肿瘤中的难治性疾病,目前其诊治策略仍未形成统一共识。p16 与 EBER 是头颈肿瘤中常见的标志物,p16 阳性表达与人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染密切相关,而 EBER 阳性与 EB 病毒感染往往有着密切的联系。自 2018 年起美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer,AJCC)和国际抗癌联盟(union for international cancer control,UICC)共同更新了第 8 版肿瘤 TNM 分期得到广泛实施,将 p16、EBER 纳入 SCCUP 的分期标准<sup>[3]</sup>。以该标准为依据建立一套规范化的诊疗模式,是目前 SCCUP 诊治的发展趋势。本研究旨在通过回顾性分析探讨 SCCUP 的临床特征,分析规范化诊治模式后影响患者预后的因素,以期为临床提供更有效的诊疗方案。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例资料

收集 2003 年 9 月—2023 年 9 月在我院首诊的 51 例 SCCUP 患者的临床资料,随访至 2023 年 11 月,平均随访时间(41.94 ± 29.82)个月,采用门诊复诊、电话访谈等方式向患者本人或家属随访,记录包括患者生存状态、原发灶情况及颈部淋巴结复发状态。本研究中涉及的患者与家属在接受入院治疗时均签署了知情同意书。

#### 1.2 纳排标准<sup>[4]</sup>

纳入标准: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经病理证实

淋巴结为转移性鳞状细胞癌;④未能在门诊评估中明确原发灶的疑诊 SCCUP 患者;⑤配合定期随访复查。

排除标准:①病理类型为非鳞状细胞癌患者;②不明原因死亡与失访者;③已于外院行根治性治疗而复发的 SCCUP 患者。

#### 1.3 诊治模式

门诊时应完善病史采集并进行仔细的体格检查,同时行超声、CT、MRI 及鼻内镜、喉镜、内镜窄带成像术(narrow band imaging,NBI)等传统无创检查,明确颈部淋巴结转移部位并排查可疑原发灶;未发现明确原发灶者尽快行颈部肿块穿刺活检明确病理诊断;完善 PET-CT 检查后,对可疑高脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)代谢区进行活检,对未发现可疑原发灶者或活检阴性者收治入院行诊断性扁桃体切除术。根据患者颈部肿块 p16、EBER 的表达情况经过多学科联合会诊(multi-disciplinary treatment,MDT)制定后续治疗方案。SCCUP 的诊断流程见图 1。

#### 1.4 观察指标

记录患者的年龄、性别、颈部淋巴结特征、治疗方案、PET-CT 与诊断性扁桃体切除情况、原发灶情况等作为分析指标,其中颈部淋巴结特征包括:侧别、区域、有无包膜外侵犯、分化程度、p16 与 EBER 表达情况;肿瘤分期采用第 7、8 版 AJCC 分期方法分别记录;治疗方案根据患者 p16 与 EBER 表达具体情况制定。

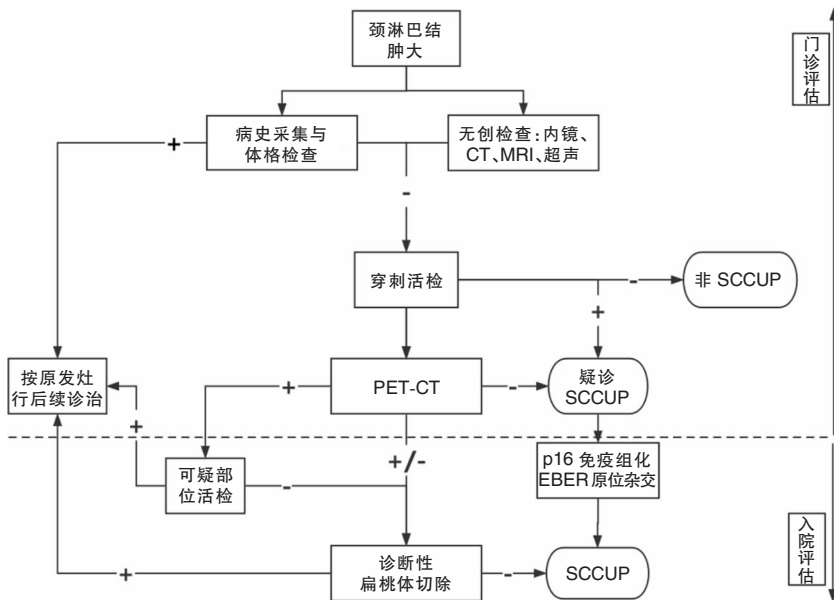


图 1 SCCUP 的诊断流程 注:SCCUP(原发灶不明颈部转移性鳞状细胞癌)。下同。

## 1.5 统计学方法

采用 GraphPad Prism 10.0 软件和 IBM SPSS 25.0 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 检验进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本临床资料

本研究共纳入 51 例患者, 其中男 47 例, 女 4 例, 平均年龄(59.96 ± 10.29)岁。颈部淋巴结分

布以单侧的 II 区和/或 III 区为主; 病理见包膜外侵犯者 27 例(52.94%), 低分化者 20 例(39.22%)。所有患者均接受 MDT 讨论制定治疗方案, 具体诊疗方法见表 1。接受调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)患者 38 例(74.51%), 放疗剂量遵循指南采用累及区域淋巴结 66 ~ 70 Gy、可疑原发灶黏膜 54 ~ 60 Gy、双颈及黏膜腔未受累区域淋巴结 45 ~ 50 Gy。有脉管侵犯、包膜外侵犯等高危因素的患者接受了同期或序贯放/化疗, 8 例(15.69%)患者接受了顺铂, 12 例(23.53%)患者接受了紫杉醇 + 顺铂, 5 例(9.80%)患者接受了顺铂 + 5-氟尿嘧啶治疗。

表 1 51 例 SCCUP 患者基本临床资料 [例(%)]

观察项目	例数 (n=51)	EBER(+) (n=7)	p16(+) (n=9)	EBER(-) p16(-) (n=35)
性别				
男	47(92.16)	6(12.77)	9(19.15)	32(68.08)
女	4(7.84)	1(25.00)	0(0.00)	3(75.0)
年龄(岁)				
<65	33(64.71)	6(18.18)	6(18.18)	21(63.64)
≥65	18(35.29)	1(5.56)	3(16.67)	14(77.77)
侧别				
单侧	48(94.12)	6(12.50)	9(18.75)	33(68.75)
双侧	3(5.88)	1(33.33)	0(0.00)	2(66.67)
区域				
I	3(5.88)	1(33.33)	0(0.00)	2(66.67)
I ~ III	1(1.96)	1(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
II	11(21.57)	2(18.18)	4(36.36)	5(45.46)
II、III	28(54.90)	2(7.14)	4(14.29)	22(78.57)
II ~ IV	4(7.84)	1(25.00)	1(25.00)	2(50.00)
II ~ V	2(3.92)	0(0.00)	0(0.00)	2(100)
III	2(3.92)	0(0.00)	0(0.00)	2(100)
包膜外侵犯				
有	27(52.94)	6(22.22)	8(29.63)	13(48.15)
无	24(47.06)	1(4.17)	1(4.17)	22(91.67)
病理分级				
低分化	20(39.22)	3(15.00)	5(25.00)	12(60.00)
中/高分化	31(60.78)	4(12.90)	4(12.90)	23(74.20)
治疗模式				
放疗	1(1.96)	1(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
放化疗	3(5.88)	3(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
手术	3(5.88)	0(0.00)	3(100.00)	0(0.00)
手术 + 放疗	14(27.45)	2(14.29)	2(14.29)	10(71.42)
手术 + 放化疗	30(58.82)	1(3.33)	4(13.33)	25(83.34)
治疗性手术				
患侧根治性颈部淋巴结清扫	29(56.86)	1(3.45)	4(13.79)	24(82.76)
患侧功能性颈部淋巴结清扫	14(27.45)	2(14.29)	4(28.57)	8(57.14)
患侧根治性颈部淋巴结清扫 + 对侧功能性颈部淋巴结清扫	2(3.92)	0(0.00)	1(50.00)	1(50.00)
双侧根治性颈部淋巴结清扫	2(3.92)	0(0.00)	0(0.00)	2(100.00)
无手术	4(7.84)	4(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
放疗				
IMRT	38(74.51)	3(7.89)	4(10.53)	31(81.58)
其他	10(19.61)	4(40.00)	2(20.00)	4(40.00)
无	3(5.88)	0(0.00)	3(100.00)	0(0.00)
化疗				
顺铂	8(15.69)	0(0.00)	2(25.00)	6(75.00)
紫杉醇 + 顺铂	12(23.53)	2(16.67)	2(16.67)	8(66.66)
顺铂 + 5-氟尿嘧啶	5(9.80)	0(0.00)	0(0.00)	5(100.00)
其他	8(15.69)	2(25.00)	0(0.00)	6(75.00)
无	18(35.29)	3(16.67)	5(27.78)	10(55.55)

注:IMRT(调强放疗)。

2.2 p16、EBER 标志物的引入

p16 与 EBER 标志物的引入是 AJCC TNM 第 7 版分期与第 8 版分期最大的不同。根据 AJCC TNM 第 7 版的分期方法,51 例患者中 IVA 期患者最多,共 44 例,其 N 分期以 pN2b 为主,共 39 例(76.47%)。而根据 AJCC TNM 第 8 版分期方法,35 例 EBER(-)p16(-)SCCUP 中 IVB 期者最多,共 23 例,其中 pN3b 22 例(43.14%)。在 51 例患者中,有 1 例 EBER(+ ) SCCUP 由 TNM7 IVA 期降为 TNM8 II 期,6 例由 TNM IVA 期降为 TNM8 III 期;1 例 p16(+ ) SCCUP 由 TNM7 III 期降为 TNM8 I 期,2 例由 TNM7 IVA 期降为 TNM8 I 期,6 例由 TNM7 IVA 期降为 TNM8 II 期,19 例 EBER(-)p16(-) SCCUP 则全部由 TNM7 IVA 期升为 TNM8 IVB 期。具体数据见表 2。

标志物的引入对于 MDT 团队诊治决策的影响包括:①EBER(+ ) SCCUP 初治时依鼻咽癌治疗行放疗为基础的治疗,根据病灶退缩情况决定是否行颈部淋巴结清扫术,并对鼻咽部进行密切随访;②p16(+ ) SCCUP 患者均依据指南行手术 + 放疗/化疗,但推荐患者行常规或经口入路机器人辅助下诊断性扁桃体切除术以尽可能排查原发灶,并密

切随访患者的口咽部;③EBER(-)p16(-)SCCUP 因包膜外侵犯而升期的患者均采用颈部淋巴结清扫术 + 放疗的标准治疗模式,定期随访评估患者鼻咽、口咽及全身情况。

2.3 诊断性扁桃体切除术与原发灶检出情况

由于本研究为回顾性研究,在研究早期部分患者未行诊断性扁桃体切除术而直接开展了颈清扫,包括 1 例 EBER(+ ) SCCUP 与 12 例 EBER(-)p16(-) SCCUP,而在更新分期后纳入研究的 3 例 EBER(+ ) SCCUP 患者则是在经过鼻咽部活检未检出原发灶后直接开展了放疗或化疗。35 例患者接受诊断性扁桃体切除术和/或舌根黏膜切除术,包括 3 例 EBER(+ ) SCCUP、9 例 p16(+ ) SCCUP 与 23 例 EBER(-)p16(-) SCCUP。9 例检出口咽原发灶;6 例患者在后续随访过程中检出扁桃体鳞状细胞癌,其中有 4 例为 PET-CT 有相应部位高摄取灶;余 20 例至随访截止前未发现口咽部原发灶。本中心目前参考 ASCO 指南,主张在完善相关前期检查未发现原发灶的基础上,对于单侧 SCCUP 切除患侧腭扁桃体和/或同侧舌扁桃体组织,对于双侧 SCCUP,可切除双侧扁桃体或淋巴结累及范围较大侧的扁桃体。具体数据见表 3。

表 2 患者 AJCC 第 7 版分期与 AJCC 第 8 版分期的对应关系 (例)

TNM8 (第 8 版)分期	例数	TNM7(第 7 版)分期						合计	目前治疗模式	
		III N1	IVA			IVB N3				
			N2a	N2b	N2c					
EBER(+)	II N1	7	0	1	0	0	0	1	1	放疗
	III N2		0	0	5	1	0	6	6	放化疗
p16(+)	I N1	9	1	1	1	0	0	3	3	手术 + 放疗
	II N2		0	0	6	0	0	6	6	手术 + 放疗/化疗
EBER(-)	III N1	35	2	0	0	0	0	2	2	手术 + 放疗
	p16(-)	IVA N2a		0	1	0	0	0	1	10
N2b			0	0	9	0	0	9		
IVB N3a			0	0	1	0	0	1	23	手术 + 放化疗
N3b			0	0	17	1	4	22		
合计		3	3	39	2	4	51			
既往治疗模式		手术 + 放疗	手术 + 放疗/化疗	手术 + 放化疗						

表 3 原发灶检出例数与诊断性扁桃体切除、舌根黏膜活检例数的比例关系 [检出例数/活检例数(%)]

观察项目	例数(n=35)	EBER(+)(n=3)	p16(+)(n=9)	EBER(-)p16(-)(n=23)
方式				
传统手术	2/28(7.14)	0/3(0.00)	2/6(33.33)	0/19(0.00)
达芬奇机器人手术	7/7(100.00)	0/0(0.00)	3/3(100.00)	4/4(100.00)
范围				
同侧腭扁桃体切除	4/14(28.57)	0/0(0.00)	3/6(50.00)	1/8(12.50)
同侧腭扁桃体切除 + 同侧舌根黏膜活检	5/8(62.50)	0/0(0.00)	2/3(66.67)	3/5(60.00)
双侧腭扁桃体切除	0/7(0.00)	0/1(0.00)	0/0(0.00)	0/6(0.00)
双侧腭扁桃体切除 + 同侧舌根黏膜活检	0/6(0.00)	0/2(0.00)	0/0(0.00)	0/4(0.00)
阳性率	9/35(25.71)	0/3(0.00)	5/9(55.56)	4/23(17.39)

### 2.4 生存分析

51例SCCUP患者的平均随访时间(41.94 ± 29.82)个月,中位随访时间35个月,截止随访结束29例患者存活,22例患者死亡;复发17例,其中5例同侧淋巴结复发,1例双侧淋巴结复发,10例原发灶出现同时伴同侧淋巴结复发,1例出现远处转移;27例在后续诊治过程中出现原发灶,其中口咽癌15例,鼻咽癌7例,下咽癌3例,喉癌1例,食管癌1例。这51例患者5年总生存率(overall survival rate, OS)与局部控制率(regional control, RC)分别是61.8%、60.3%。更新分期后,分期升期、分期无改变与分期降期的患者间的OS有显著差异( $P < 0.05$ ),RC在分期降低组与分期升高组间差异显著( $P < 0.05$ )(图2)。对51例SCCUP进行单因素预后分析发现原发灶检出、包膜外侵犯、病理分级等临床病理因素均不是影响患者OS、RC的独立危险因素。进一步对EBER(-)p16(-)SCCUP单因素预后分析显示,随访过程中原发灶检出、包膜外侵犯是影响OS的不良因素,低分化鳞状细胞癌是影响RC

的不良因素(表4)。Cox多因素回归分析显示,随访过程中原发灶检出、包膜外侵犯是影响OS的独立危险因素(表5)。

### 3 讨论

SCCUP的诊断往往耗时较长,一般患者以无明显诱因的无痛性颈部肿块来院就诊,此后经历影像学、内镜等多种常规诊疗手段排查原发灶,最后通过颈部穿刺确定颈部肿块的性质。然而尽管穿刺细胞学对于颈部实质性肿块的诊断准确率高达90%,转移性恶性肿瘤诊断敏感性通常仅为73%~83%,颈部囊性转移性鳞状细胞癌的诊断阴性率甚至高达33%~50%<sup>[5]</sup>,因此有部分患者需经历长期随访、多次颈部穿刺等诊疗流程,给患者造成身体心理健康、经济等多方面的压力。目前认为SCCUP原发灶不明可能的原因<sup>[6]</sup>包括:①肿瘤的原发灶较小且位置隐匿,现有技术还不能敏感地检出肿瘤;②肿瘤的原发灶自然退缩或生长较慢,而颈部早期出现转移;

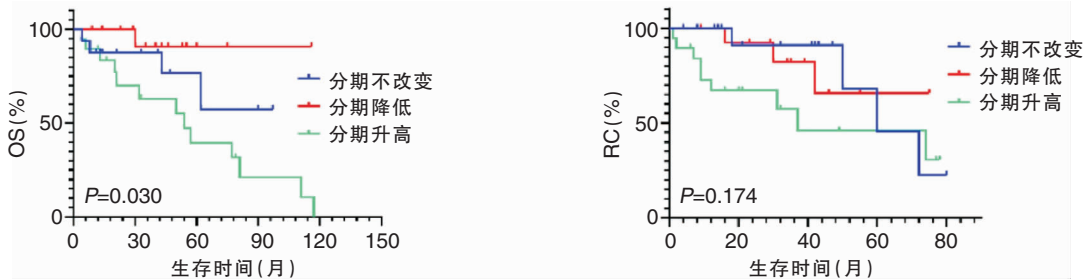


图2 分期改变与SCCUP生存预后的关系 注:OS(总生存率);RC(局部控制率)。下同。

表4 SCCUP预后单因素分析

因素	例数	OS		RC		因素	例数	OS		RC	
		$\chi^2$	P	$\chi^2$	P			$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
性别		0.366	0.545	0.416	0.519	N分期		6.932	0.14	2.467	0.651
男	32					pN1	2				
女	3					pN2a	1				
年龄(岁)		0.573	0.449	0.758	0.384	pN2b	9				
<65	21					pN3a	1				
≥65	14					pN3b	22				
区域		2.036	0.361	0.536	0.765	侧别		0.046	0.831	0.000	0.993
II/III区	29					单侧	33				
涉及I区	2					双侧	2				
涉及IV/V区	4					治疗模式		6.281	0.099	1.378	0.711
包膜外侵犯		4.636	0.031	0.339	0.561	手术+放疗	10				
有	13					手术+放化疗	25				
无	22					原发灶		3.969	0.046	0.287	0.592
病理分级		2.795	0.095	3.068	0.042	发现	13				
低分化	12					未发现	22				
中/高分化	23										

表 5 SCCUP 预后多因素分析

因素	OS		RC	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.525 (0.167 ~ 1.653)	0.271	2.759 (0.653 ~ 11.661)	0.168
区域	0.609 (0.116 ~ 3.206)	0.558	0.557 (0.154 ~ 2.017)	0.373
低分化	0.031 (0.000 ~ 15.821)	0.274	0.402 (0.046 ~ 3.537)	0.411
包膜外侵犯	5.746 (1.103 ~ 29.935)	0.038	0.582 (0.019 ~ 18.158)	0.758
分期	6.806 (0.203 ~ 227.94)	0.284	1.54 (0.399 ~ 5.94)	0.530
化疗	0.909 (0.054 ~ 15.44)	0.947	0.522 (0.033 ~ 8.283)	0.645
原发灶检出	4.069 (1.040 ~ 15.928)	0.044	1.89 (0.259 ~ 13.773)	0.530

③原发灶对放/化疗敏感,在后续治疗过程中受治疗影响而消失。

本研究纳入的患者多为男性,中位年龄 60 岁,临床表现以 II/III 区单侧淋巴结受累最为常见,根据颈部淋巴结引流特点,该区最常见的口咽、下咽或声门上喉部,与既往研究报道基本一致<sup>[7]</sup>。多数既往研究表明最常见的 N 分期为 pN2b 分期,这是由于目前多数研究仍沿用第 7 版 TNM 分期(TNM7)方法<sup>[4,6-7]</sup>。本研究采用 AJCC 第 8 版 TNM 分期(TNM8)后发现,排除 EBER(+)、p16(+ ) SCCUP, pN3b 是最常见的 EBER(-) p16(-) SCCUP 的 N 分期,部分原本 pN2b 分期由于包膜外侵犯升至 pN3b。

p16、EBER 标志物的引入对于规范化 SCCUP 的诊治有重要的指导意义。一方面若检出 EBER,高度提示病灶来源于鼻咽部,将无需在初治时行手术治疗,而应依 TON + 鼻咽癌治疗方法行放疗为基础的治疗<sup>[8]</sup>,这也提示了术前活检对于诊疗方向的决定性作用。本中心在早期探索 SCCUP 诊疗方案时并非所有患者都进行了术前颈部活检,部分患者是通过术后病理检测出了 EBER(+ ) 或 p16(+ ),因此有部分 EBER(+ ) SCCUP 患者接受了不必要的颈部淋巴结清扫,如若通过颈部活检检测出 EBER 阳性则可避免不必要的手术治疗。另一方面对于 EBER(+ ) SCCUP,其分期按照侧别、淋巴结大小与位置划分;对于 p16(+ ) SCCUP,其分期按照侧别、淋巴结大小与淋巴结个数划分;对于多数 SCCUP,其淋巴结均伴包膜外侵犯,而以上两种分期方法均未将包膜外侵犯纳入分期,故在不明确 EBER、p16 表达情况时使用 TNM8 分期将可能高估 N 分

期。生存分析发现升高分期的 SCCUP 较未改变分期者具有较差的预后,而降低分期的 SCCUP 预后较好,证实了将 EBER、p16 纳入 TNM8 分期方法的合理性<sup>[9]</sup>。

对于 p16(+ ) SCCUP,一项欧洲临床多中心研究<sup>[10]</sup>表明其总生存、无进展生存都显著优于 p16(-) SCCUP。瑞典的一项队列研究<sup>[11]</sup>发现,p16(+ ) SCCUP 的 2、5、10 年生存率分别为 93%、88%、82%,而 p16(+ ) SCCUP 的 2、5 年和 10 年生存率为 67%、61%、39%。这种生存率的差异与 HPV(+ )/HPV(-) 口咽鳞状细胞癌的生存率差异高度一致。Filippini 等<sup>[12]</sup>荟萃分析结果也显示 p16 表达有高度的组织特异性,与口咽部原发灶高度相关。张水侠等<sup>[13]</sup>研究发现 p16 的引入使得第 8 版 AJCC 口咽鳞状细胞癌分期能够更加准确地预测患者的预后。然而,尽管多数 p16(+ ) SCCUP 在新分期中得到降期,p16(+ ) SCCUP 的降强度治疗与 p16(+ ) 口咽鳞状细胞癌一样面临很大争议<sup>[14]</sup>。有多项针对 HPV(+ ) 口咽鳞状细胞癌的减强度临床研究正在开展,但仍未形成统一的观点<sup>[15]</sup>。而目前尚无针对 p16(+ ) SCCUP 开展的临床研究,缺乏支持降强度治疗的科学证据,未来是否可将 HPV(+ ) 口咽鳞状细胞癌的治疗策略延伸至 p16(+ ) SCCUP 中仍有待进一步研究。

对于 EBER(-) p16(-) SCCUP,我们发现包膜外侵犯是影响患者 OS 的独立危险因素,这进一步印证了 TNM8 将包膜外侵犯纳入分期的合理性。我们还发现,在手术与放疗的基础上增加化疗并不能改善患者预后。有学者认为化疗对颈部淋巴结转移的作用较为有限是由于化疗并不减少头颈部鳞状细胞癌远处转移的概率,其主要作用在于局部控制,增加放疗的敏感性<sup>[16]</sup>。此外,对于原发灶的检测与预后的关系也有较多争议。周梦倩等<sup>[7]</sup>单中心回顾性的研究认为原发灶检出与否对患者预后的影响不大。本研究发现在治疗后的随访过程中原发灶检出是 EBER(-) p16(-) SCCUP 患者 OS 的独立危险因素,这与既往多项研究相符<sup>[17]</sup>,可能是由于前期采取的经验性治疗不得当或治疗强度不足,因此如何早期发现或准确推断原发灶给予针对性治疗仍是目前原发不明肿瘤的重要一题。目前已有针对全身原发不明肿瘤的研究证实了推断原发部位并给予部位特异性治疗可改善预后的观点<sup>[18]</sup>。

在排查原发灶方面,由于西方国家口咽鳞状细胞癌 p16 阳性率高,因此 ASCO 指南推荐常规进行

诊断性扁桃体切除术<sup>[19]</sup>。Geltzeiler 等<sup>[20]</sup>提出诊断性扁桃体切除术可提高 63%~90% 原发部位检出率。Winter 等<sup>[21]</sup>研究表明经口手术机器人(TORS)辅助舌根黏膜切除术能识别约 50% 被归为原发不明颈转移瘤的原发病灶。但由于国内隐匿性鼻咽癌的发生比例较高,该诊断性手术在国内的临床价值尚不明确。本研究中共 35 例患者接受诊断性扁桃体切除术和/或舌根黏膜切除术,7 例接受了达芬奇手术,均在术中顺利检出口咽部原发灶,其中 5 例为扁桃体癌,2 例为舌根癌,仅 2 例通过传统器械切取扁桃体后检出病灶,由此也印证了 TORS 在寻找原发灶中的作用。此外,通过回顾既往病例我们发现,由于研究前期并非所有患者都能在活检时通过穿刺明确 EBER 与 p16,本组 3 例在行颈部淋巴结清扫术明确为 EBER(-)SCCUP 患者接受了扁桃体切除术,他们在先前的鼻咽部活检与扁桃体活检中结果均为阴性,这 3 例患者分别在 29、55 个月与 116 个月时出现了鼻咽部的原发灶。通过回顾这些病例,我们认为确定 EBER 的状态可以避免不必要的手术治疗。而对于 EBER(-)SCCUP, p16(+ ) SCCUP 中有 55.56% 口咽部病灶检出,EBER(-) p16(-) SCCUP 中有 17.39% 病灶得以检出。Po-deur 等<sup>[22]</sup>研究发现 p16(+ ) SCCUP 的检出率 59% 而 p16(-) SCCUP 则为 0%,这与我们的研究结果一致,提示了在未发现可疑原发灶的 SCCUP 患者中诊断性扁桃体切除与舌根黏膜切除术的价值,且对 p16(+ ) SCCUP 价值更高。因此,我们认为诊断性手术的临床价值是建立在明确淋巴结 p16、EBER 状态的基础之上的,这也是规范化诊断流程的价值体现。此外,在接受诊断性手术的患者中,有 6 例未检出者在随访过程中发现扁桃体鳞状细胞癌,4 例在既往 PET-CT 检查中发现有高摄取灶,因此配合 PET-CT、NBI 内镜等新的检查手段,完善检查流程可进一步提高原发灶推断的正确概率,为患者制定个体化的治疗方案<sup>[23]</sup>。而对于 EBER(-) p16(-) SCCUP,寻找其原发灶仍是目前的难点,现有多项基于蛋白质组学、甲基化组学、AI 病理识图等新型诊断方法正在原发不明鳞状细胞癌中开展<sup>[24-26]</sup>,未来有望应用于 EBER(-) p16(-) SCCUP,从而及早发现原发病灶,给予针对性治疗,降低颈部淋巴结进展及远处转移概率,以期改善患者生存预后。

综上所述,引入 EBER、p16 对于规范化 SCCUP 的诊治有积极意义。对于 EBER(+ ) SCCUP 初治时应采用以放疗为基础的非手术治疗。对于 p16

(+) SCCUP 主张密切随访口咽部或行诊断性扁桃体切除。对于 EBER(-) p16(-) SCCUP,随访过程中原发灶检出、包膜外侵犯是影响其 OS 的独立危险因素,积极排查原发灶将有利于患者的预后。

本研究为单中心回顾性研究,有一定的局限性。由于诊断技术的提高,原先疑诊 SCCUP 的患者在门诊即被检查出原发灶而未被纳入本次研究。同时 SCCUP 的相对罕见性与较高的失访率使得纳入本研究的病例数量相对较少,尤其对于诊断性扁桃体切除术的价值仍需更大规模的病例数进行研究,在今后的工作中需进一步收集患者全程的临床资料与随访数据,进一步探索并优化 SCCUP 的诊治策略。

#### 参考文献:

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023.
- [2] 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.
- [3] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 122-137.
- [4] 龚洪立,周梁,陶磊. 原发灶不明的颈部转移瘤临床特征和手术疗效分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2020,20(3):225-229.
- [5] 张奥博,郑晓丹,董研博,等. 成人侧颈区孤立囊性肿块的诊断[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(6):106-110.
- [6] 李诗洲,何晓光,林雁. 原发灶不明颈部淋巴结转移鳞状细胞瘤的临床分析[J]. 昆明医科大学学报,2022,43(7):80-85.
- [7] 周梦倩,张露,吴延升,等. 原发病灶不明颈淋巴结转移鳞瘤的诊断和预后[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(7):346-350.
- [8] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 452-465.
- [9] Boeker R, Stromberger C, Heiland M, et al. Carcinoma of unknown primary and the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer[J]. Laryngoscope, 2021, 131(9): E2534-E2542.
- [10] Schroeder L, Boscolo-Rizzo P, Dal Cin E, et al. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multi-centre study[J]. Eur J Cancer, 2017, 74: 73-81.
- [11] Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, et al. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact



- of human papilloma virus infection[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 46(1): 45.
- [12] Filippini DM, Broseghini E, Carosi F, et al. A systematic review of diagnostic and prognostic biomarkers for head and neck cancer of unknown primary: An unmet clinical need[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8): 1492.
- [13] 张永侠, 刘明波, 黄辉, 等. 第七版与第八版美国癌症联合会 TNM 分期对口咽癌预后生存的分析比较[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(7): 586-590.
- [14] Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary[J]. *Head Neck*, 2019, 41(10): 3700-3711.
- [15] Larsen MHH, Channir HI, von Buchwald C. Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck region: A comprehensive review on clinical implications[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1297.
- [16] 黄志刚, 文卫平, 毛薇, 等. 头颈肿瘤的综合治疗策略[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(9): 673-690.
- [17] Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2003, 260(8): 436-443.
- [18] Ren M, Cai X, Jia L, et al. Comprehensive analysis of cancer of unknown primary and recommendation of a histological and immunohistochemical diagnostic strategy from China[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1175.
- [19] Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(22): 2570-2596.
- [20] Geltzeiler M, Doerfler S, Turner M, et al. Transoral robotic surgery for management of cervical unknown primary squamous cell carcinoma: Updates on efficacy, surgical technique and margin status[J]. *Oral Oncol*, 2017, 66: 9-13.
- [21] Winter SC, Ofo E, Meikle D, et al. Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(6): 1247-1251.
- [22] Podeur P, Mancini J, Delgrande J, et al. Role of tonsillectomy in the management of carcinomas of unknown primary of the head and neck: A retrospective study based on p16 analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594168.
- [23] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 原发灶不明的颈部转移性鳞状细胞癌诊治专家共识(2024)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 59(2): 107-113.
- [24] Lu MY, Chen TY, Williamson DF, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary[J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 106-110.
- [25] Leitheiser M, Capper D, Seegerer P, et al. Machine learning models predict the primary sites of head and neck squamous cell carcinoma metastases based on DNA methylation[J]. *J Pathol*, 2022, 256(4): 378-387.
- [26] Song Q, Yang Y, Jiang D, et al. Proteomic analysis reveals key differences between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas across multiple tissues[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4167.

(收稿日期:2024-06-17)

**本文引用格式:**金秋琰,江一凡,龚洪立,等. 规范化诊疗模式下原发灶不明颈部淋巴结转移性鳞状细胞癌的临床特征及预后分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(5):75-82. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424233

**Cite this article as:**JIN Qiuyan, JIANG Yifan, GONG Hongli, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of metastatic squamous cell carcinoma of cervical lymph node with unknown primary site under standardized diagnosis and treatment mode[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(5):75-82. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424233