



· 指南与共识 ·

中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤诊治指南（2023年版）

中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会

〔摘要〕 原发灶不明肿瘤（cancer of unknown primary, CUP）和多原发肿瘤（cancer of multiple primaries, CMP），因其临床异质性强、发病率低、循证医学证据的相对匮乏及临床疾病认识的相对局限，目前诊疗仍面临巨大挑战。随着对疾病影像学、病理学、基因特点等认识的不断深入，多学科的协作和发展，以及分子靶向治疗和免疫治疗的针对性探索正在不断地更新对这部分患者治疗的理念和手段。本指南的制定旨在为临床工作者提供CUP和CMP患者诊疗的原则和纲要，为患者提供从诊断、治疗到康复的全流程规范化指导。

〔关键词〕 原发灶不明肿瘤；多原发肿瘤；诊断；治疗；指南

中图分类号：R730 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.04.011

China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of cancer of multiple and unknown primaries (2023 edition) Society of Cancer of Multiple and Unknown Primary of China Anti-Cancer Association

Correspondence to: HU Xichun, E-mail: xchu2009@hotmail.com; LU Jianwei, E-mail: lujw@medmail.com.cn.

〔Abstract〕 Cancer of unknown primary (CUP) and cancer of multiple primaries (CMP) are two groups of neoplasm with high heterogeneity, low incidence, limited clinical knowledge and evidence. The diagnosis and treatment of patients with CUP and CMP is challenging. With the progress in the radiology, pathology and genetic features of these diseases, the cooperation and development of multi-disciplinary treatment, along with the investigation of targeted and immunology treatment have updated the treatment of these patients. We intended to guide the diagnosis and treatment of patients with CUP and CMP through this guideline, providing standard guidance for the overall management of patients.

〔Keywords〕 Cancer of unknown primary; Cancer of multiple primaries; Diagnosis; Treatment; Guideline

原发灶不明肿瘤

1 原发灶不明肿瘤的诊疗总则

1.1 概述

原发灶不明肿瘤（cancer of unknown primary, CUP），也称原发不明肿瘤、不明原发肿瘤、隐匿性XX癌，是指转移灶经病理学检查确诊为恶性肿瘤，而治疗前经过详细病史询问、体检和各项检查均未能明确其原发病灶。原发灶不明的原因可能有：检测手段尚不够充分，病理组织采样不足，原发灶已去除，肿瘤

广泛转移致使原发灶难以辨认，肿瘤播散方式特殊，原发灶太小，原发灶自发消退等。即使尸检，仍有20%~50%的受检者找不到原发灶。由于CUP的发病率低、异质性强，循证医学证据的相对匮乏及临床工作者对疾病认识的相对局限，CUP的诊疗存在巨大挑战，本指南的制定和发布旨在为CUP患者诊疗提供整体思路和规范化导向，以期提高CUP患者的诊疗效率和水平。事实上，CUP患者预后较差，文献报道中位生存期仅为2~12个月，因此早期、高效诊断以及针对性的治疗对提高这部分患者的生存率有重要价值。在诊断方面，任何可能提示原发灶的蛛丝马

迹都不能遗漏,因此应详细询问病史、仔细进行体格检查,以尽可能发现诊断线索。影像学检查包括超声、X线、计算机体层成像(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、发射型计算机断层扫描(emission-computed tomography, ECT)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)/CT等,根据疑似原发部位,选择相应的检查手段,或直接行PET/CT检查。CUP诊疗过程中内镜检查的选择强调有临床导向的内镜检查,而不是盲目地全部检查。其他有助于发现原发灶的方法包括:前哨淋巴结活检,是否存在通过椎前静脉丛播散的孤立性或局限性骨转移,¹⁸F-FES PET/CT(雌激素受体靶向分子影像)、神经内分泌显像等肿瘤特异性分子标志PET/CT。肿瘤标志物,特别是肿瘤标志物谱有助于提示原发肿瘤的部位或系统。组织病理学检查是CUP诊断的金标准,若无法取得组织标本,对细胞团块进行免疫组织化学分析可作为诊断依据。CUP临床诊断有两个基本原则:首先考虑中国常见恶性肿瘤是原发癌的可能性;其次不要误诊或漏诊预后好或可治愈的肿瘤。为制订个体化的精准药物治疗方案,建议行二代测序(next-generation sequencing, NGS)、肿瘤组织起源基因检测;推荐参加多学科整合诊治讨论(multiple discipline team to holistic integrative management, MDT to HIM);积极推荐参加临床试验,或参照NGS及肿瘤组织起源检测结果给予特异性治疗,或给予经验性治疗。需要强调的是,寻找原发灶是一个长期过程,有些原发灶可在数月甚至数年后才出现,一旦出现新发病灶疑似为原发病灶时,需再次活检证实。CUP诊疗过程中,应定期随访复诊。

1.2 流行病学

CUP占所有癌症新发病例的2%~10%。目前欧洲的发病率为(5.8~8.0)/10万人,澳大利亚的发病趋势与欧洲国家类似,而美国则为4.1/10万人。中国的数据尚未见报道。CUP的发病率随年龄增长显著增加,40岁以下不常见,80岁左右发病率达最高峰。男性CUP发病率在

一些国家略高于女性。研究报道呼吸和消化器官的CUP占比最高,最常记录的单个转移部位是肝脏,仍有很大一部分病例在癌症登记数据中没有未知原发灶特定部位的记录。CUP最多的组织学亚型是腺癌,占42%~50%,其次是低分化癌和鳞癌。

1.3 原发灶不明肿瘤诊断的书写建议

(1) 规范输入CUP的疾病代码。

(2) CUP诊断书写:原发灶不明肿瘤,肿瘤累及部位,可能的原发部位。例如,原发灶不明腺癌,骨、后腹膜淋巴结转移,卵巢原发?

① 如卵巢有病灶,不明确是否为原发,写卵巢原发可能。

② 如卵巢未看到病灶,临床或病理学检查结果怀疑卵巢来源,写卵巢来源可能。

(3) 转移灶书写顺序:转移灶按严重程度依次书写,依次为脑、肝、肺、骨、淋巴结。例如,原发灶不明鳞(腺、神经内分泌等)癌,脑、肝、肺、骨、淋巴结转移。

(4) 诊断书写的其他内容:

① 伴随疾病且目前正在接受治疗。

② 严重疾病,虽然已经恢复但可能影响药物治疗的选择,如心肌梗死、脑卒中等。

③ 严重症状和实验室检查需要处理的,如心包积液、病理性骨折、IV度血小板减少等。

1.4 原发灶不明肿瘤的MDT to HIM诊疗模式

(1) MDT to HIM学科人员构成:肿瘤内科、外科、放疗科、诊断科室(病理科、影像科、超声科、核医学科等)、介入科、内镜科、护理部人员,以及心理学专家、营养支持及社会工作者等。

(2) MDT to HIM成员要求:至少应包括肿瘤内科、外科、放射诊断科、核医学科、病理科的医师各1名,其他专业医师若干名,所有参与MDT to HIM讨论的医师应具有副高级以上职称,有独立诊断或治疗能力。

(3) MDT to HIM讨论内容:患者可能的原发病灶,需要进一步的检查和处理等。

(4) MDT to HIM日常活动:固定专家,固定时间,固定场所,每周1次,提前把病史及影像

学资料等交由相关专家。

1.5 原发灶不明肿瘤的MDT to HIM讨论结果模版

(1) 多学科专家讨论后认为：根据患者病史、症状、体检、影像学、内镜检查、病理学检查等，诊断为何种肿瘤。若专家讨论结果明确肿瘤来源，参照目前指南推荐治疗方案；若专家讨论结果初步怀疑肿瘤来源，病理科补充相应癌种的免疫组织化学检测结果，并可推荐有助于揭示肿瘤组织起源的基因检测。

(2) 建议循环肿瘤DNA (circulating tumor

DNA, ctDNA) 或组织NGS检测，寻找可能的治疗药物。

(3) 全程和全方位治疗策略：

① 评估近期发生重大不良事件的可能性，如病理性骨折、脊髓压迫和心包填塞等，给予预防和治疗措施。

② 若患者存在其他基础疾病，建议专科就诊（如慢性乙型肝炎、结核、高血压、糖尿病等）。

③ 原发灶不明肿瘤专病门诊或肿瘤科门诊随诊。

表1 疑似原发灶不明肿瘤的诊断

	常规项目	特殊项目
初始评估	① 完整的病史和体检：包括乳腺、泌尿生殖道、盆腔检查及肛检，特别关注：过去活检史或恶性肿瘤史、曾切除的病变（必要时再次行免疫组织化学检测）、自发退缩的病变、已有的影像学检查、肿瘤家族史 ② 血常规、肝肾功能、电解质；尿常规、粪常规+隐血；肿瘤标志物检测 ③ 胸腹盆腔增强CT，颈部增强CT或MRI；或PET/CT	临床导向的内镜检查，乳腺X线/MRI检查
常规和分子病理学检查	活检：粗针活检（首选）或细针穿刺细胞团块或胸腹水细胞团块；与病理科专家沟通标本是否符合要求和用于免疫组织化学的抗体选择等	TMB NTRK MSI/MMR检测 可推荐肿瘤组织起源基因检测
病理学检查结果	① 上皮源性，非特定部位→按CUP处理 ② 非上皮源性，如淋巴瘤、黑色素瘤、肉瘤、生殖细胞肿瘤等→按相应指南处理 ③ 非恶性→进一步评估和合适随访	

TMB: 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden)；NTRK: 神经生长因子受体酪氨酸激酶 (neurotrophin receptor kinase)；MSI: 微卫星不稳定 (microsatellite instability)；MMR: 错配修复 (mismatch repair)。

2 原发灶不明肿瘤的诊断原则

2.1 疑似原发灶不明肿瘤

2.2 上皮源性肿瘤、非特定部位

(1) 若病理学检查诊断为腺癌或非特异性癌，肿瘤部位局限情况下可按部位分为颈部、锁骨上淋巴结、腋下淋巴结、纵隔、胸部、肝脏、腹膜后、腹膜、腹股沟、骨、脑；肿瘤部位广泛的情况下可定义为多发肿瘤，包括皮肤。

(2) 若病理学检查诊断为鳞癌，肿瘤部位局限情况下可按部位分为头颈部、锁骨上、腋下、腹股沟、骨；肿瘤部位广泛情况下可定义为多发肿瘤。

(3) 若病理学检查诊断为神经内分泌瘤，参阅神经内分泌瘤相应诊疗指南。

2.3 局限性腺癌或非特异性癌

原发灶不明的转移性腺癌，应根据肿瘤出现的部位进行相应检查评估。

(1) 对头颈部，应行颈部CT或MRI检查，胸部行CT检查，条件允许可行PET/CT检查。此外，应取活检行免疫组织化学检测；肿瘤标志物检测；结合临床导向必要时行鼻咽镜、喉镜检查。

(2) 对锁骨上，应行胸部、腹部及盆腔CT检查，条件允许可行PET/CT检查。此外，应取活检行免疫组织化学检测；肿瘤标志物检测应包括糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 12-5等；结合临床指征必要时组织妇科肿瘤专家会诊；结合临床导向必要时行内镜检查。女性应行乳腺超

声,必要时行乳腺X线和乳腺MRI检查;40岁以上男性应行前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检测。

(3)对腋下,应行颈部、胸部及腹部CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应进行活检并进行免疫组织化学检测,另行肿瘤标志物检测。女性应行超声检查,必要时行乳腺X线和乳腺MRI检查;40岁以上男性应行PSA检测。

(4)对于纵隔,应行胸部、腹部及盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应进行活检并进行免疫组织化学检测。女性应行乳腺超声、必要时行乳腺X线和乳腺MRI检查;40岁以上男性应行PSA检测;肿瘤标志物检测如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、人绒毛膜促性腺激素 β (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)等,必要时行睾丸超声检查。结合临床导向,必要时行内镜检查。

(5)对胸部,应行胸部、腹部及盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应行活检免疫组织化学检测。肿瘤标志物检测应包括CA12-5等,结合临床指征必要时组织妇科肿瘤专家会诊。女性应行乳腺超声、必要时行乳腺X线和乳腺MRI检查;40岁以上男性应行PSA检测。

(6)对胸腹水,应行胸部、腹部及盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应行胸腹水肿瘤标志物、脱落细胞、沉渣包埋、免疫组织化学检测。若行尿细胞学检查,结合临床导向必要时行膀胱镜检查;肿瘤标志物检测如CA12-5等,结合临床指征必要时组织妇科肿瘤专家会诊。女性应行乳腺超声、必要时行乳腺X线和乳腺MRI检查;40岁以上男性应行PSA检测。

(7)对腹膜后,应行胸部、腹部及盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。若行免疫组织化学检测,指标包括胃肠道、生殖系统来源或参照临床提示选做;尿细胞学检查如怀疑泌尿肿瘤应考虑膀胱镜检查。女性应行CA12-5检测,必要时妇科专科会诊;女性应行乳腺超声,如有临床征象指向或免疫组织化学证据支持乳腺癌,应行乳腺X线和(或)乳腺MRI检查;大于40岁男性应行PSA检测,小于65岁应行 β -HCG、AFP检测

及睾丸超声检查。

(8)对腹股沟,应行胸部、腹部和盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。如有临床征象提示,应行直肠镜检查。女性应行CA12-5检测、妇瘤专科会诊,必要时行妇科查体及阴道镜检查;大于40岁男性应行PSA检测;此外,对会阴部皮肤检查以确认是否为乳房外Paget's病。

(9)对肝脏,应行胸部、腹部和盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应行内镜检查、肿瘤标志物检测[包括AFP、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA19-9、CA12-5,男性PSA检测等];适当情况下行免疫组织化学检测。女性应行乳腺超声检查;如有临床征象指向或免疫组织化学证据支持的乳腺癌,应进行乳腺X线和(或)乳腺MRI检查。

(10)对骨,应行胸部、腹部和盆腔CT检查,以及骨扫描或PET/CT检查。此外,应取活检并进行免疫组织化学检查。女性应行乳腺超声检查;如果有临床征象指向或免疫组织化学的证据支持乳腺癌,则进行乳腺MRI和(或)乳腺X线检查;男性应行PSA检测;分化差的癌,建议行蛋白电泳,本周氏蛋白检查。

(11)对脑,应行脑增强MRI检查,胸部、腹部和盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应行免疫组织化学检测。女性应行乳腺超声检查;如果有临床征象指向或免疫组织化学检测结果的证据支持乳腺癌,应进行乳腺MRI和(或)乳腺X线检查。

(12)对多部位情况,应行胸部、腹部和盆腔CT检查,条件允许可行PET/CT检查。此外,应行免疫组织化学检查。女性应行乳腺超声检查;如果有临床征象指向或免疫组织化学的证据支持乳腺癌,应进行乳腺MRI和(或)乳腺X线检查;男性应行PSA检测。

2.4 鳞癌

原发灶不明的转移性鳞癌,应根据肿瘤出现的部位进行相应检查评估。

(1)对头颈部,应行头颈部等相应检查,参阅头颈部肿瘤相应指南。

(2)对锁骨上,应行头颈部、胸部、食管等部

位检查，参阅相应部位指南。

(3) 对腋窝，应行胸部、食管或头颈部检查，参阅相应部位指南。

(4) 对腹股沟，应行会阴及下肢区域体检。男性包括阴茎、阴囊等部位体检；女性包括外阴、子宫颈等妇科检查。此外，应行肛指检查，必要时行肛门镜或直肠镜检查；臀部、下肢及足部皮肤检查；如有泌尿系统相关症状应行膀胱镜检查；腹部和盆腔应行CT检查。

(5) 对骨，应行骨扫描（如以前仅做过胸部、腹部或盆腔CT检查）；对骨扫描阳性部位进行影像学诊断、鉴别诊断及风险评估（如骨折、脊髓压迫等）；如无法实施骨扫描，必须对疼痛部位进行影像学检查。

2.5 肿瘤标志物谱

肿瘤标志物自1978年被不断发现。肿瘤标志物指在血液、体液及组织中可检测到的与肿瘤相关的物质，达到一定水平时，可反映某些肿瘤的存在。肿瘤患者经手术，化疗或放疗后，特定的肿瘤标志物含量升降与疗效有良好的相关性，通过这些肿瘤标志物还能分析病情、监测疗效及复发转移、判断预后，以进一步完善临床诊疗。对其分类多从生化性质及组织来源进行，尚没有统一、全面的标准。对原发灶不明肿瘤，为进一步明确肿瘤定性和定位诊断，兹将相关研究进展介绍如下。根据肿瘤标志物的高度特异性，建议常规检查如下肿瘤标志物。

(1) AFP：AFP是目前唯一推荐在临床常规使用，灵敏度和特异度最高的肝细胞癌标志物。AFP是一种糖蛋白，连续多次检测AFP对肝细胞癌的诊断、疗效观察和预后判断都非常重要。有时提倡采用两种不同的显像方式进行检查〔如彩超、CT和（或）MRI〕，结合活检才可确诊。

(2) PSA：前列腺癌是男性最常见的肿瘤。PSA是目前前列腺癌最理想的血清肿瘤标志物，常用于前列腺癌筛查、分期及预后评估、疗效判断、复发监测；尤其老年男性应常规检测PSA。

(3) HCG：HCG是由胎盘合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素，游离的 β -HCG是生殖细胞肿瘤特异性标志物，与肿瘤恶化程度密切相关，

年龄 ≤ 40 岁、怀疑生殖细胞肿瘤时必查。

(4) CA12-5：CA12-5是上皮性卵巢癌和子宫内膜癌的标志物，是目前卵巢癌预测和疗效监测应用最广泛的肿瘤标志物，浓度升高程度与肿瘤负荷及分期相关。浆液性子宫内膜癌、透明细胞癌、输卵管癌及未分化卵巢癌的CA12-5含量可明显升高。对具有卵巢癌家族史的妇女应用CA12-5联合盆腔检查和经阴道超声检查可使这些妇女受益于早期干预。

除以上常用肿瘤标志物外，其他肿瘤标志物的推荐见表2。

表2 常见肿瘤标志物推荐

怀疑肿瘤类型	推荐肿瘤指标
肝细胞肝癌	AFP
前列腺癌	PSA
生殖细胞肿瘤	β -HCG、AFP
卵巢癌	CA12-5
垂体肿瘤	β -HCG、ACTH、催乳素
鼻咽肿瘤	EBV
甲状腺癌	TG、降钙素
肺肿瘤	CYFRA21-1、SCC、CEA、CA15-3、TPA
神经内分泌癌	NSE、ProGRP
乳腺肿瘤	CA15-3、CEA、HER2/neu（血清）、CA12-5
胃肠肿瘤	CEA、CA72-4、CA19-9、CA242、CA50、EGFR
结直肠肿瘤	CEA、Ras（粪）、MSI（粪）
胆胰肿瘤	CA19-9、CEA
肾上腺肿瘤	ACTH、DHEA-S、皮质醇、醛固酮
膀胱肿瘤	CYFRA21-1、TPA、NMP22（尿）
子宫颈癌	HPV、SCC、CEA
卵巢肿瘤	CA12-5、HE4、CEA、HER2/neu（血清）、TPA
睾丸肿瘤	AFP、 β -HCG
类癌	5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸（尿）

SCC：鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen）。HER2：人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2）；HE4：人附睾蛋白4（human epididymis protein 4）；HPV：人乳头状瘤病毒（human papillomavirus）；ACTH：促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone）；EGFR：表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）。

2.6 放射诊断

原发灶不明肿瘤放射诊断以CT为主，建议增强扫描，包括颈、胸、腹、盆部。近年来多参数MRI（multi-parameter MRI, mp-MRI）检查，包括常规平扫图像、弥散加权图像（diffusion-weighted imaging, DWI）和动态增强MRI（dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI）在肿瘤诊断、鉴别和疗效评估中的应用越来越广泛，特别是对一些组织器官肿瘤的检出和鉴别有更大优势：

(1) 颈部淋巴结转移性鳞癌，建议行鼻咽、口咽、喉（咽）部和口腔等部分mp-MRI检查。

(2) 腹膜后淋巴结转移癌，CT尿路造影（CT urography, CTU）对泌尿系统微小病灶的检出有重要价值，对肾脏占位性病变的检出和鉴别建议采用mp-MRI检查。

(3) mp-MRI对前列腺病变的鉴别诊断和前列腺临床显著癌的检出有重要价值。

(4) mp-MRI对子宫病变的鉴别和临床分期有重要价值。

(5) mp-MRI对乳腺病变的诊断和鉴别优于乳腺X线摄片和超声检查。

(6) mp-MRI对中枢神经系统和软组织肿瘤的诊断和鉴别优于CT。

(7) mp-MRI对骨转移瘤的诊断总体优于CT，但对肋骨转移仍以薄层CT骨窗为佳。

2.7 PET/CT

¹⁸F-FDG PET/CT全身显像同时获取病变糖代谢信息和解剖学信息，对原发灶不明转移瘤患者原发灶的检出较常规影像学检查具有更高的诊断价值，有条件者推荐尽早进行¹⁸F-FDG PET/CT检查，具体作用体现在以下几方面：

(1) 寻找原发灶：小样本的临床研究显示，PET/CT对原发性肿瘤检出的灵敏度和准确率明显高于CT和MRI，但需大规模随机研究验证PET/CT在CUP常规筛查中的临床应用价值。目前PET/CT在头颈部原发灶不明鳞癌诊断中的作用已得到证实。

(2) 分期：PET/CT可提高CUP分期的准确性，提供治疗方案决策依据。

(3) 治疗决策：在某些情况下，对CUP患者进行PET/CT检查是必需的。如CUP拟行局部根治性治疗时，PET/CT检查也是必要的。

(4) 预后：PET/CT全身检查有助于CUP患者预后评估，局限性或寡转移CUP患者生存预后明显好于多区域或多脏器转移CUP患者。

2.8 病理学检查

(1) 病理学检查是CUP诊断的金标准。

(2) 病理学检查需要足够的肿瘤组织，最佳获取方式为组织切除/切取活检或空芯针活检（core needle biopsy, CNB）。条件受限时，也可选择可制备细胞块的细针抽吸活检（fine needle aspiration, FNA），或进行胸腹水细胞团块病理学检查。

(3) CUP在常规光学显微镜评估后一般可分为5种主要亚型，包括：① 高或中分化腺癌（60%）；② 低分化腺癌（25%）；③ 鳞癌（5%）；④ 未分化癌（5%）；⑤ 神经内分泌瘤（5%）。

(4) 推荐采用免疫组织化学和肿瘤组织起源基因检测对活检组织进行分析，从而确定肿瘤组织的起源。

2.8.1 免疫组织化学检测

(1) 免疫组织化学在CUP诊断中的应用基于原发肿瘤与转移肿瘤间存在免疫组织化学标志物的一致性，可为CUP提供肿瘤谱系、细胞类型和病理学检查等信息。肿瘤特异性标志物及其染色模式见表3。

(2) 多种因素会造成免疫组织化学检测结果的偏倚，包括活检取材不充分、组织异质性、影响组织抗原性的因素及观察者对结果解读差异等因素。

(3) 推荐多轮免疫组织化学检测确定肿瘤组织起源：

① 第一轮用谱系特异性标志物确定肿瘤谱系，如癌、肉瘤、淋巴瘤、黑色素瘤等（表4）。

② 第二轮用器官特异性标志物提示推测的原发部位（表5）。

表3 肿瘤特异性标志物及其染色模式

标志物	肿瘤类型	染色模式
Arginase-1	肝细胞癌	细胞核
Calretinin	间皮瘤、性索间质肿瘤、肾上腺皮质癌	细胞质
CDX2	结直肠癌、胃癌、胰胆管癌	细胞核
D2-40	间皮瘤	细胞膜
EBV	鼻咽癌	细胞核
ER/PR	乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌	细胞核
GATA3	乳腺癌、膀胱癌、唾液腺癌	细胞核
GCDFP-15	乳腺癌、汗腺癌、唾液腺癌	细胞质
Glypican-3	肝细胞癌、生殖细胞肿瘤	细胞质
HepPar-1	肝细胞癌	细胞质
HPV	子宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、肛管癌、口咽癌	细胞核 (DNA ISH) ; 细胞核/细胞质 (RNA ISH)
Inhibin	性索间质肿瘤、肾上腺皮质癌	细胞质
Mammaglobin	乳腺癌、唾液腺癌	细胞质
Melan-A	肾上腺皮质癌、黑色素瘤	细胞核
Napsin A	肺腺癌	细胞质
NKX3.1	前列腺癌	细胞核
P16	子宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、肛管癌、口咽癌	细胞核/细胞质 (如果阳性,行HPV ISH)
PSAP	前列腺癌	细胞膜
PAX8	甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、胸腺癌	细胞核
PSA	前列腺癌	细胞质
SF-1	肾上腺皮质癌、性索间质肿瘤	细胞核
SATB2	结直肠癌	细胞核
Thyroglobulin	甲状腺癌 (乳头/滤泡)	细胞质
TTF1	肺腺癌、甲状腺癌	细胞核
Uroplakin III	尿路上皮癌	细胞膜
Villin	胃癌、结直肠癌	细胞质
WT1	卵巢癌、间皮瘤、Wilms瘤	细胞核
HER2	乳腺癌	细胞膜
MITF	黑色素瘤	细胞核
PNL2	黑色素瘤	细胞质/细胞膜
SOX10	黑色素瘤	细胞核
DOG1	胃肠道间质瘤	细胞质/细胞膜
Syn	神经内分泌肿瘤	细胞质
CgA	神经内分泌肿瘤	细胞质
CD56	神经内分泌肿瘤	细胞膜
INSM1	神经内分泌肿瘤	细胞核
SMAD4 (表达缺失)	胰腺癌、胆管癌	细胞质
ERG	前列腺癌、血管肿瘤	细胞核
Flil	血管肿瘤	细胞核
CD34	血管肿瘤、胃肠道间质瘤	细胞质
PSMA	前列腺癌	细胞质/细胞膜
SALL4	生殖细胞肿瘤	细胞核
HMB45	黑色素瘤	细胞质
OCT3/4	生殖细胞肿瘤	细胞核
CD138	浆细胞瘤	细胞质
Calcitonin	甲状腺髓样癌	细胞质
S100	黑色素瘤、脂肪肿瘤	细胞核
CD117	胃肠道间质瘤	细胞质
CD30	生殖细胞肿瘤	细胞质/细胞膜

表4 未分化肿瘤的标志物组合

标志物	最有可能的细胞谱系
Pan-keratin (AE1/AE3、CAM5.2)	癌
CK7、CK19、CK20	腺癌
CK5/6、p63、p40	鳞状细胞癌
HMB45、SOX10	黑色素瘤
LCA、CD20、CD3	淋巴瘤
SALL4、OCT3/4	生殖细胞肿瘤
Calretinin、WT1、D2-40	间皮瘤
Vimentin	肉瘤

(4) 上皮标志物细胞角蛋白 (cytokeratin) 和间叶标志物波形蛋白 (vimentin) 共表达的肿瘤类型:

① Cytokeratin和vimentin经常共表达的肿瘤: 子宫内膜癌、间皮瘤、肌上皮癌、肾细胞癌、肉瘤样癌和甲状腺癌。

② Cytokeratin和vimentin罕见共表达的癌: 乳腺癌、胃肠道癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌和小细胞癌。

③ Cytokeratin和vimentin经常共表达的间质肿瘤: 脊索瘤、促结缔组织增生性小圆形细胞

表5 肿瘤特异性免疫组织化学标志物组合

CK7和CK20	肿瘤部位或类型	肿瘤特异性指标
CK7 ⁺ /CK20 ⁻	乳腺癌	ER ⁺ /PR ⁺ 、GATA3 ⁺ 、GCDFP15 ⁺ 、mammaglobin ⁺
	卵巢浆液性癌	PAX8 ⁺ 、ER ⁺ 、WT1 ⁺
	卵巢透明细胞癌	PAX8 ⁺ 、HNF-1β ⁺ 、napsin A ⁺
	子宫内膜癌	ER ⁺ 、PAX8 ⁺ 、vimentin ⁺
	子宫颈腺癌	p16 ⁺ 、HPV ⁺ 、CEA ⁺
	肺腺癌	TTF1 ⁺ 、napsin A ⁺
	甲状腺癌 (滤泡性癌或乳头状癌)	TTF1 ⁺ 、thyroglobulin ⁺ 、PAX8 ⁺
	甲状腺癌 (髓样癌)	TTF1 ⁺ 、calcitonin ⁺ 、CEA ⁺ 、Syn ⁺ 、CgA ⁺
	胃癌	CEA ⁺ 、CDX2 ⁺ 、CK19 ⁺
	胰腺癌、胆管癌及胆囊癌	CK19 ⁺ 、SMAD4
	胸腺癌	CD5 ⁺ 、p63 ⁺ 、PAX8 ⁺ 、CD117 ⁺
	唾液腺癌	GATA3 ⁺ 、AR ⁺ 、GCDFP-15 ⁺
	肾癌 (嫌色细胞肾癌或部分乳头状肾癌)	PAX8 ⁺ 、vimentin ⁺ 、CA9 ⁺
	膀胱癌	GATA3 ⁺ 、p63 ⁺ 、CK5/6 ⁺ 、p40 ⁺ 、uroplakin III ⁺
间皮瘤	Calretinin ⁺ 、WT1 ⁺ 、CK5/6 ⁺ 、MOC31 ⁺	
CK7 ⁺ /CK20 ⁺	胰腺癌、胆管癌及胆囊癌	CK19 ⁺ 、SMAD4
	胃癌	CEA ⁺ 、CDX2 ⁺ 、CK19 ⁺
	膀胱癌	GATA3 ⁺ 、p63 ⁺ 、CK5/6 ⁺ 、p40 ⁺ 、uroplakin III ⁺
	结直肠癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺ 、SATB2 ⁺
	小肠癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺
CK7 ⁺ /CK20 ⁻	阑尾腺癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺ 、SATB2 ⁺
	结直肠癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺ 、SATB2 ⁺
	阑尾腺癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺ 、SATB2 ⁺
CK7 ⁺ /CK20 ⁺	小肠癌	CDX2 ⁺ 、villin ⁺
	皮肤Merkel细胞癌	CgA ⁺ 、Syn ⁺ 、CD5/6 ⁺ 、INSM1 ⁺
CK7 ⁺ /CK20 ⁻	鳞状细胞癌	CK5/6 ⁺ 、p63 ⁺ 、p40 ⁺ 、P16 ⁺
	前列腺癌	PSA ⁺ 、NKX3.1 ⁺ 、PSAP ⁺ 、PSMA ⁺ 、P504S ⁺ 、ERG ⁺ 、AR ⁺
	肾癌 (透明细胞肾癌或部分乳头状肾癌)	PAX8 ⁺ 、vimentin ⁺ 、CA9 ⁺
	肝癌	HepPar1 ⁺ 、AFP ⁺ 、glypican-3 ⁺ 、arginase-1 ⁺
	肾上腺皮质癌	Melan A ⁺ 、inhibin ⁺ 、synaptophysin ⁺ 、SF1 ⁺
	生殖细胞肿瘤	SALL4 ⁺ 、OCT3/4 ⁺ 、CD30 ⁺ 、glypican-3 ⁺ 、PLAP ⁺
	黑色素瘤	MITF ⁺ 、PNL2 ⁺ 、SOX10 ⁺ 、HMB45 ⁺ 、S100 ⁺ 、melan A ⁺

瘤、上皮样血管肉瘤/内皮瘤、上皮样肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性横纹肌瘤和滑膜肉瘤。

2.8.2 肿瘤组织起源基因检测

2.8.2.1 肿瘤组织起源基因检测的基础

(1) 不同组织起源的肿瘤具有特异性的与起源组织相似的基因表达谱，通过分析肿瘤组织的基因表达谱可以鉴别其肿瘤类型。

(2) 肿瘤组织起源基因检测主要通过实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 或基因微阵列技术，通过分析4%的甲醛溶液固定石蜡包埋组织样本的基因表达谱并与数据库中不同肿瘤类型的基因表达谱进行比较，计算检测样本与不同肿瘤类型的相似性并基于相似性评分鉴别肿瘤组织起源。

(3) 国内开发了基于90基因表达水平的肿瘤组织起源基因检测方法。

① 在609例已知肿瘤类型的样本验证中的总体准确率为90%，并能有效地鉴别低分化/未分化、鳞状细胞癌及罕见肿瘤类型。

② 在多中心CUP的临床验证中，为82%的CUP患者提供了针对性治疗支持。

2.8.2.2 肿瘤组织起源基因检测

(1) 肿瘤组织起源基因检测包括肿瘤组织起源基因检测试剂盒和肿瘤组织起源基因分析软件。

(2) 临床用途：

① 肿瘤组织起源基因检测试剂盒用于分析肿瘤组织样本中90个组织特异基因的表达模式，并与肿瘤组织起源基因分析软件中的参考数据库进行比对，定性判别肿瘤样本的类型和组织起源。

② 肿瘤组织起源基因分析软件数据库涵盖21种肿瘤类型，包括肾上腺肿瘤、脑肿瘤、乳腺癌、子宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃及食管癌、头颈部鳞癌、肾癌、肝胆肿瘤、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌和尿路上皮癌。

3 原发灶不明肿瘤的治疗原则

3.1 局限性腺癌或非特异性癌

原发灶不明的局限性癌或非特异性癌，应根

据是否明确原发灶而行相应治疗。

(1) 若发现了原发灶，参阅特定疾病指南进行治疗。

(2) 若未发现原发灶且肿瘤仅限于局部，如头颈部、锁骨上、腋窝、纵隔、肺、胸腹腔积液、腹部、后腹膜、腹股沟、骨、脑和肝，参阅特定部位肿瘤的治疗策略：

① 对头颈部，可参阅头颈部肿瘤指南治疗。

② 对锁骨上，可参阅头颈部肿瘤、肺癌、腹部肿瘤等指南治疗。

③ 对腋窝，女性可参阅乳腺癌指南治疗；男性可行腋窝淋巴结清扫，如有临床指征，考虑放疗或化疗。

④ 对纵隔，可专门与病理科医师讨论，可帮助下一步治疗；小于40岁：参照预后差的生殖细胞肿瘤指南治疗；40~50岁之间：参照预后差的生殖细胞肿瘤或非小细胞肺癌指南治疗；50岁及以上：参照非小细胞肺癌指南治疗。

⑤ 对肺结节，可手术患者考虑手术切除病灶；不可手术患者考虑化疗、立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT)、症状控制、支持治疗或参加临床试验。

⑥ 对胸腔积液，需参考肿瘤标志物，若乳腺癌标志物阳性参照乳腺癌治疗原则；若乳腺癌标志物阴性，考虑化疗、症状控制、支持治疗或参加临床试验。

⑦ 对腹膜/腹水，需参考病理组织学形态，若组织学形态符合卵巢来源参照卵巢癌治疗原则；若组织学形态不符合卵巢来源，考虑化疗、症状控制、支持治疗或参加临床试验。

⑧ 对腹膜后肿瘤，若组织学形态符合生殖细胞肿瘤参照生殖细胞肿瘤治疗原则；若不符合生殖细胞肿瘤，考虑化疗、手术治疗、放疗、症状控制、支持治疗或参加临床试验。

⑨ 对腹股沟淋巴结，单侧病变建议淋巴结切除，若有临床指征考虑放疗±化疗；双侧病变建议双侧淋巴结切除，若有临床指征考虑放疗±化疗。

⑩ 对肝脏病变，若可切除建议手术切除，术后考虑化疗；若不可切除，可考虑全身治疗方案

及局部介入治疗。

⑪ 对骨病变, 如为孤立病灶、伴疼痛、有骨折风险, 考虑放疗、骨水泥、双磷酸盐或地舒单抗治疗; 对体力状况(performance status, PS) 评分好者, 考虑手术治疗。其他情况的骨病灶, 考虑全身治疗方案。

⑫ 对脑病灶, 按脑转移性肿瘤处理。

(3) 若未发现原发灶且肿瘤多发转移, 则行症状控制, 首选临床试验, 考虑经验性化疗和特异性治疗。

3.2 鳞癌

原发灶不明的鳞癌, 应根据是否明确原发灶而行相应治疗。

(1) 若发现了原发灶, 参阅特定疾病指南进行治疗。

(2) 若未发现原发灶且肿瘤仅限于局部, 如头颈部、锁骨上、腋窝、纵隔、多发肺结节、胸腔积液、腹股沟、骨和脑, 参阅特定部位肿瘤的治疗策略:

① 对头颈部, 可参照头颈部肿瘤指南治疗。

② 对锁骨上, 可参照头颈部肿瘤/非小细胞肺癌鳞癌/食管癌等指南治疗。

③ 对腋窝, 可行腋窝淋巴结切除, 若有临床指征则考虑放疗±化疗。

④ 对纵隔, 可参照非小细胞肺癌鳞癌/食管癌指南治疗。

⑤ 对肺多发结节, 推荐参加临床试验、化疗或对症治疗。

⑥ 对胸水, 推荐参加临床试验、化疗或对症治疗。

⑦ 对腹股沟(单侧), 可行淋巴结切除, 若有临床指征则考虑放疗±化疗。

⑧ 对腹股沟(双侧), 可行双侧淋巴结切除, 若有临床指征则考虑放疗±化疗。

⑨ 对骨(孤立转移灶、疼痛转移灶、骨扫描阳性且为承重部位有骨折风险), 可对可能骨折部位进行手术(一般情况好的患者)和(或)放疗。

⑩ 对骨(多发转移), 可控制症状、推荐参加临床试验或个体化化疗。

⑪ 对脑, 可参照中枢神经系统肿瘤指南治疗。

(3) 若未发现原发灶且肿瘤多发转移, 则行症状控制, 首选临床试验, 考虑经验性化疗。

3.3 CUP的化疗原则

(1) 有侵袭性病灶且有症状者[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) PS 1~2]和无症状者(ECOG PS 0)均可考虑化疗。

(2) 参照不同的组织类型, 选择不同的化疗方案。

(3) 对神经内分泌瘤, 如为低分化(高级别或简变性)或小细胞亚型, 参照小细胞肺癌指南治疗。对高分化的神经内分泌瘤, 参照神经内分泌瘤和肾上腺肿瘤指南治疗。

3.4 原发灶不明腺癌的化疗

常用化疗方案: 紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇和卡铂/顺铂; 吉西他滨和顺铂; 奥沙利铂和卡培他滨; mFOLFOX6, FOLFIRI。

可选用方案: 多西他赛和卡铂; 吉西他滨和多西他赛; 多西他赛和顺铂; 伊立替康和卡铂; 卡培他滨; 5-氟尿嘧啶。

特殊情况下(PS为0或1)选用方案: 紫杉醇、卡铂和依托泊苷; 伊立替康和吉西他滨; FOLFIRINOX。

3.4.1 常用方案

① 紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇、卡铂/顺铂

紫杉醇175~200 mg/m², 静脉滴注, 第1天, 或白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m², 第1、8天

卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天, 或顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天

每3周重复

② 吉西他滨和顺铂

顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天

吉西他滨1 000~1 250 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天

每3周重复

③ 奥沙利铂和卡培他滨

奥沙利铂130 mg/m², 静脉滴注, 第1天

卡培他滨850~1 000 mg/m², 口服, 每日2次, 第1~14天

每3周重复

④ mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注, 第1天
甲酰四氢叶酸400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, 第1天; 然后
5-氟尿嘧啶1 200 mg/(m²·d⁻¹), 静脉持续滴注2 d (总量
2 400 mg/m², 46~48 h维持)

每2周重复1次

⑤ mFOLFOX6加放疗

奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注, 第1天
甲酰四氢叶酸400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, 第1天
5-氟尿嘧啶800 mg/m², 静脉持续滴注24 h, 第1~2天
每2周1次, 3个周期后联合放疗

⑥ FOLFIRI

伊立替康180 mg/m², 静脉滴注, 第1天
甲酰四氢叶酸400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, 第1天, 然后
5-氟尿嘧啶1 200 mg/(m²·d⁻¹), 静脉持续滴注2天 (总量
2 400 mg/m² 46~48 h维持)

每2周重复

3.4.2 可选用方案

① 多西他赛和卡铂

多西他赛65 mg/m², 静脉滴注, 第1天
卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天
每3周重复

② 吉西他滨和多西他赛

吉西他滨1 000~1 250 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天
多西他赛75 mg/m², 静脉滴注, 第8天
每3周重复

③ 多西他赛和顺铂

多西他赛60~75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
每3周重复

④ 伊立替康和卡铂

伊立替康60 mg/m², 静脉滴注, 第1、8、15天
卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天
每4周重复

⑤ 卡培他滨

卡培他滨850~1 250 mg/m², 口服, 每天2次, 第
1~14天
每3周重复

⑥ 卡培他滨加放疗

卡培他滨625~825 mg/m², 口服, 每天2次, 第1~5天
或第1~7天
每周1次, 共5周, 联合放疗

⑦ 5-氟尿嘧啶加放疗

5-氟尿嘧啶200~250 mg/m², 静脉滴注24 h, 持续滴
注, 每天1次, 第1~5天或第1~7天
每周1次, 共5周, 联合放疗

3.4.3 特殊情况下 (PS为0或1) 选用方案

① 紫杉醇、卡铂和依托泊苷

紫杉醇175~200 mg/m², 静脉滴注, 第1天
卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天
依托泊苷50 mg/d口服与100 mg/d口服交替, 第1~

10天

每3周重复

② 伊立替康和吉西他滨

伊立替康100 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天
吉西他滨1 000 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天
每3周重复

③ FOLFIRINOX

奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注, 第1天
伊立替康180 mg/m², 静脉滴注, 第1天
亚叶酸钙400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶1 200 mg/m², 持续静脉输注, 24 h×2 d
(从第1天开始, 总量2 400 mg/m², 静脉输注46~48 h)
每2周重复

3.5 原发灶不明鳞癌的化疗

常用化疗方案: 紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇和卡铂/顺铂; 吉西他滨和顺铂。

可选用方案: mFOLFOX6; 卡培他滨; 5-氟尿嘧啶; 紫杉醇和顺铂; 多西他赛和卡铂; 多西他赛和顺铂; 顺铂和5-氟尿嘧啶。

特殊情况下 (PS为0或1) 选用方案: 多西他赛、顺铂和5-氟尿嘧啶。

3.5.1 常用方案

① 紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇和卡铂/顺铂

紫杉醇175~200 mg/m², 静脉滴注, 第1天, 或白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m², 第1、8天
卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天, 或顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
每3周重复

② 吉西他滨和顺铂

顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
吉西他滨1 000~1 250 mg/m², 静脉滴注, 第1、8天
每3周重复

3.5.2 可选用方案

① mFOLFOX6

奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注, 第1天
甲酰四氢叶酸400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, 第1天, 然后5-氟尿嘧啶1 200 mg/(m²·d⁻¹), 静脉持续滴注, 2 d (总量2 400 mg/m², 46~48 h维持)
每2周重复1次

② mFOLFOX6+放疗

奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 甲酰四氢叶酸400 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 5-氟尿嘧啶400 mg/m², 静脉推注, 第1天
 5-氟尿嘧啶800 mg/m², 静脉持续滴注24 h, 第1~2天
 每2周1次, 3个周期后联合放疗

③ 卡培他滨

卡培他滨850~1 250 mg/m², 口服, 每天2次, 第1~14天
 每3周重复

④ 卡培他滨+放疗

卡培他滨625~825 mg/m², 口服, 每天2次, 第1~5天
 或第1~7天
 每周1次, 共5周

⑤ 5-氟尿嘧啶+放疗

5-氟尿嘧啶200~250 mg/m, 静脉滴注, 24 h持续滴注, 每天1次, 第1~5天或第1~7天
 每周1次, 共5周, 联合同步放疗

⑥ 紫杉醇和顺铂

紫杉醇175 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 顺铂60 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 每3周重复

⑦ 多西他赛和卡铂

多西他赛75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 卡铂AUC 5~6, 静脉滴注, 第1天
 每3周重复

⑧ 多西他赛和顺铂

多西他赛60~75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 每3周重复

⑨ 顺铂和5-氟尿嘧啶

顺铂20 mg/m², 静脉滴注, 第1~5天
 5-氟尿嘧啶700 mg/(m²·d⁻¹), 静脉滴注, 持续注射, 第1~5天
 每4周重复

⑩ 5-氟尿嘧啶和顺铂+放疗

顺铂75~100 mg/m², 静脉滴注, 第1、29天
 5-氟尿嘧啶750~1 000 mg/m², 静脉滴注; 每天持续24 h注射, 第1~4天; 第29~32天
 联合35 d放疗
 顺铂15 mg/m², 静脉滴注, 第1~5天
 5-氟尿嘧啶800 mg/m², 静脉滴注, 每天持续24 h注射, 第1~5天; 每21 d重复
 共2个周期化疗联合放疗

3.5.3 特殊情况下(PS为0或1)选用的方案

① 多西他赛、顺铂和5-氟尿嘧啶

多西他赛75 mg/m², 静脉滴注, 第1天
 顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 第1天

5-氟尿嘧啶750 mg/(m²·d⁻¹), 持续静脉滴注, 第1~5天
 每3周重复

3.6 原发灶不明肿瘤的特异性治疗

相对于传统化疗的非特异性, CUP的特异性治疗可分为器官特异性治疗、靶点特异性治疗和两者结合的特异性治疗。参照肿瘤组织起源基因检测的器官特异性治疗和参照NGS检测结果的特异性治疗目前正在研究中, 尚无前瞻性随机对照临床研究显示其较经验性化疗可以提高疗效, 故不是临床常规推荐。

3.6.1 器官特异性治疗

(1) 检测手段: 肿瘤组织起源基因检测。

(2) 目前证据: ① 前瞻性单臂 II 期临床研究结果显示, 参照肿瘤组织起源基因检测的器官特异性治疗与历史对照相比, 可以延长患者的生存期; ② 前瞻性 II 期随机对照临床研究结果显示, 参照肿瘤组织起源基因检测的器官特异性治疗与经验性化疗相比, 未能延长生存期, 但该研究存在诸多可能导致偏倚的因素。

3.6.2 靶点特异性治疗

(1) 检测手段: NGS检测。

(2) 目前证据: ① 针对PD-1的帕博利珠单抗用于已明确为MSI-H、dMMR的不可切除或转移性实体肿瘤, tTMB-H(组织TMB≥10个突变/Mb)既往治疗后疾病进展且没有令人满意替代治疗方案的不可手术或转移性的成人和儿童实体瘤; ② 拉罗替尼用于治疗携带NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体肿瘤。

3.6.3 两者结合的特异性治疗

(1) 检测手段: 肿瘤组织起源基因检测+NGS检测。

(2) 目前证据: 前瞻性单臂 II 期临床试验结果显示, 参照部位起源和NGS指导下的CUP治疗, 1年生存率达53%, 中位OS为13.7个月, 中位PFS为5.2个月, ORR为39%。联合治疗可以提高OncoKB评分, 7.1%(7/98)达到可推荐靶向药物的一级改变。

3.7 原发灶不明肿瘤的分子靶向和免疫治疗

(1) 帕博利珠单抗 [dMMR/MSI-H的肿瘤或

TMB-H (≥ 10 mut/Mb) 的肿瘤]

200 mg, 静脉滴注, 第1天, 每3周为1个周期; 或 400 mg, 静脉滴注, 第1天, 每6周为1个周期

(2) 拉罗替尼 (*NTRK*基因融合阳性)

100 mg 每天2次, 口服

(3) 恩曲替尼 (*NTRK*基因融合阳性)

600 mg 每天1次, 口服

(4) 克唑替尼 (*ALK*基因融合阳性)

250 mg 每天2次, 口服

3.8 原发灶不明肿瘤的放疗原则

3.8.1 局限性病灶

对局限性病灶或寡转移病灶 (1~3个) 可考虑根治性放疗, 包括立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 或SBRT。

根据寡转移灶部位的不同, 酌情选择不同剂量分割方式, 如肺部寡转移灶可考虑 (48~60) Gy/(4~5) 次, 脑寡转移灶可考虑 (16~24) Gy/1次或 (30~36) Gy/3次, 骨寡转移灶可考虑 (16~18) Gy/1次、30 Gy/3次、(35~40) Gy/5次等。

3.8.2 辅助放疗

局限性病灶伴单个淋巴结包膜外侵犯行淋巴结清扫术后, 或多个淋巴结转移但清扫不充分, 术后可考虑辅助放疗。

对局限性锁骨上、腋窝或腹股沟淋巴结转移, 推荐对淋巴结引流区予 (45.0~50.4) Gy/(1.8~2.0) Gy, 淋巴结转移瘤床可不加量或加量至 (54.0~60.0) Gy, 有证据表明转移淋巴结残留者建议酌情加量。

3.8.3 姑息放疗

对有症状的患者可考虑姑息放疗。

对不可控制的疼痛、即将发生病理性骨折或脊髓压迫者, 可考虑使用大分割放疗。多种大分割放疗方式均可考虑, 最常用的是8 Gy/1次、20 Gy/(4~5) 次或30 Gy/10次。

4 原发灶不明肿瘤的随访原则

4.1 原发灶不明肿瘤患者的预后

80%的患者预后不良, 中位OS为8~12个月, 少数可达12~36个月。

4.1.1 预后不良的影响因素

男性、 ≥ 65 岁、PS评分高、合并症多、多器官转移 (肝、肺、骨)、非乳头状腺癌引起的恶

性腹腔积液、腹膜转移、多发性脑转移、多发性肺/胸膜腺癌、多发性骨转移腺癌。

4.1.2 预后良好的影响因素

单发病灶、小病灶、潜在可切除病灶、中线结节状分布的低分化癌、鳞状细胞癌累及颈部淋巴结、孤立性腹股沟淋巴结肿大、低分化神经内分泌癌、女性腹腔乳头状腺癌、女性单纯腋窝淋巴结转移性腺癌、男性成骨性骨转移伴PSA升高。

4.2 原发灶不明肿瘤患者的随访

(1) 对无活动性病变或局部病变缓解者, 应根据临床需要决定随访频率。随访内容包括病史、体检及基于症状进行诊断性检查。

(2) 对有活动性病变且无法治愈者, 应酌情考虑和适当采用社会心理支持、对症处理、临终讨论、姑息护理干预和临终关怀措施。

(3) 少数CUP在随访过程中潜在的原发病灶显现, 需及时检查以发现原发病灶, 并进行针对性治疗。

[参 考 文 献]

- [1] ZHU M Y, LIU X, QU Y, et al. Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis [J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 100219.
- [2] SHAO Y L, LIU X, HU S L, et al. Sentinel node theory helps tracking of primary lesions of cancers of unknown primary [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 639.
- [3] RASSY E, PAVLIDIS N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary [J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 139-141.
- [4] BINDER C, MATTHES K L, KOROL D, et al. Cancer of unknown primary—epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4814-4824.
- [5] DAVID H, BREWSTER, . Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961-2010 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(3): 227-234.
- [6] MNATSAKANYAN E, TUNG W C, CAINE B, et al. Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United States [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(6): 747-757.
- [7] LEVI F, TE V C, ERLER G, et al. Epidemiology of unknown primary tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(13): 1810-1812.
- [8] VAN DE WOUW A J, JANSSEN-HEIJNEN M G, COEBERGH J W, et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1 285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992 [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(3): 409-413.
- [9] FIZAZI K, GRECO F A, PAVLIDIS N, et al. Cancers of

- unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2011, 22(Suppl 6): vi64–vi68.
- [10] LÖFFLER H, NEBEN K, KRÄMER A. Cancer of unknown primary. Epidemiology and pathogenesis [J] . *Radiologe*, 2014, 54(2): 107–111.
- [11] KWEE T C, KWEE R M. Combined FDG–PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis [J] . *Eur Radiol*, 2009, 19(3): 731–744.
- [12] LEE J R, KIM J S, ROH J L, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of ¹⁸F–FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging–prospective study [J] . *Radiology*, 2015, 274(3): 764–771.
- [13] SELVES J, LONG–MIRA E, MATHIEU M C, et al. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site [J] . *Cancers*, 2018, 10(4): 108.
- [14] YE Q, WANG Q F, QI P, et al. Development and clinical validation of a 90–gene expression assay for identifying tumor tissue origin [J] . *J Mol Diagn*, 2020, 22(9): 1139–1150.
- [15] ZHENG Y L, DING Y F, WANG Q F, et al. 90–gene signature assay for tissue origin diagnosis of brain metastases [J] . *J Transl Med*, 2019, 17(1): 331.
- [16] WANG Q F, XU M D, SUN Y F, et al. Gene expression profiling for diagnosis of triple–negative breast cancer: a multicenter, retrospective cohort study [J] . *Front Oncol*, 2019, 9: 354.
- [17] ZHENG Y, SUN Y F, KUAI Y, et al. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors [J] . *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 47.
- [18] WANG Q F, LI F, JIANG Q M, et al. Gene expression profiling for differential diagnosis of liver metastases: a multicenter, retrospective cohort study [J] . *Front Oncol*, 2021, 11: 725988.
- [19] ZHANG Y, XIA L, MA D W, et al. 90–gene expression profiling for tissue origin diagnosis of cancer of unknown primary [J] . *Front Oncol*, 2021, 11: 722808.
- [20] LEE M S, SANOFF H K. Cancer of unknown primary [J] . *BMJ*, 2020, 371: m4050.
- [21] LAPROVITERA N, RIEFOLO M, AMBROSINI E, et al. Cancer of unknown primary: challenges and progress in clinical management [J] . *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 451.
- [22] PINKIEWICZ M, DOROBISZ K, ZATOŃSKI T. A systematic review of cancer of unknown primary in the head and neck region [J] . *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7235–7241.
- [23] 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.
- [24] HUEY R W, SMAGLO B G, ESTRELLA J S, et al. Cancer of unknown primary presenting as bone–predominant or lymph node–only disease: a clinicopathologic portrait [J] . *Oncologist*, 2021, 26(4): e650–e657.
- [25] RASSY E, ZANATY M, AZOURY F, et al. Advances in the management of brain metastases from cancer of unknown primary [J] . *Future Oncol*, 2019, 15(23): 2759–2768.
- [26] RASSY E, PAVLIDIS N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(9): 541–554.
- [27] OLIVIER T, FERNANDEZ E, LABIDI–GALY I, et al. Redefining cancer of unknown primary: is precision medicine really shifting the paradigm? [J] . *Cancer Treat Rev*, 2021, 97: 102204.
- [28] BAKOW B R, ELCO C P, LEGOLVAN M, et al. Molecular profiles of brain and pulmonary metastatic disease in cancer of unknown primary [J] . *Oncologist*, 2020, 25(7): 555–559.
- [29] BRIASOULIS E, KALOFONOS H, BAFALOUKOS D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study [J] . *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3101–3107.
- [30] GROSS–GOUPIL M. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial [J] . *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 721–727.
- [31] GRÖSCHEL S, BOMMER M, HUTTER B, et al. Integration of genomics and histology revises diagnosis and enables effective therapy of refractory cancer of unknown primary with PDL1 amplification [J] . *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2016, 2(6): a001180.
- [32] VARGHESE A M, ARORA A, CAPANU M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3015–3021.
- [33] HAINSWORTH J D, RUBIN M S, SPIGEL D R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site–specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute [J] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 217–223.
- [34] HAYASHI H, KURATA T, TAKIGUCHI Y, et al. Randomized phase II trial comparing site–specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 570–579.
- [35] ROSS J S, SOKOL E S, MOCH H, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary origin: retrospective molecular classification considering the CUPISCO study design [J] . *Oncologist*, 2021, 26(3): e394–e402.
- [36] PAULI C, BOCHTLER T, MILESHKIN L, et al. A challenging task: identifying patients with cancer of unknown primary (CUP) according to ESMO guidelines: the CUPISCO trial experience [J] . *Oncologist*, 2021, 26(5): e769–e779.
- [37] HAYASHI H, TAKIGUCHI Y, MINAMI H, et al. Site–specific and targeted therapy based on molecular profiling by next–generation sequencing for cancer of unknown primary site: a nonrandomized phase 2 clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1931–1938.
- [38] OLIVIER T, FERNANDEZ E, LABIDI–GALY I, et al. Redefining cancer of unknown primary: is precision medicine really shifting the paradigm? [J] . *Cancer Treat Rev*, 2021, 97: 102204.

- [39] KRÄMER A, BOCHTLER T, PAULI C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2023, 34(3): 228-246.

多原发肿瘤

1 多原发肿瘤的诊疗总则

1.1 概述

本指南定义的多原发肿瘤 (cancer of multiple primaries, CMP) 仅包含恶性浸润性肿瘤, 分为同时性和异时性。病理学检查是确诊CMP的唯一金标准, 但是临床资料, 如症状、体征、实验室检查和辅助检查等的异常, 可能有助于针对性取材从而作出正确的病理学诊断。CMP的诊断书写按发病时间顺序, 最近诊断的写在前面。CMP的分期, 应尽量按照每一原发肿瘤进行TNM分期。同时性或异时性CMP的治疗要首先考虑危及生命程度高的原发肿瘤来制订治疗方案, 但也要兼顾多个原发肿瘤的治疗。CMP患者的预后, 一般比疾病复发转移的患者预后好, 但也与肿瘤本身的生物学行为有关。

1.2 流行病学

随总体癌症发病率的逐渐上升, 以及因早筛和治疗进步带来癌症幸存者数量增加, CMP的发生已愈发普遍。

1.2.1 发生率

目前文献报道CMP的发生率差异较大, 国外在1%~17%之间, 主要原因是CMP的定义、随访时间长短和数据获取方法不同导致统计方法不统一。目前所用两个最常见的定义是由美国监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) 数据库以及国际癌症登记协会 (International Association of Cancer Registries, IACR) 和国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 提供的。两者在部位分类和异时性多原发时间间隔的定义上存在差异。一项基于SEER的癌症队列报道约8.1%的患者发生了第二CMP。基于尸检的回顾性研究结果显示CMP占所有尸检的0.8%~1.1%, 占有癌症患者尸检的3.6%~5.0%。根据IACR标准, 一项包括了欧洲

22个国家约300万癌症患者的调查表明, 约6.3%的患者发生CMP。意大利癌症登记处对160余万癌症患者中位随访14年, 观察到5.2%的患者发生CMP。中国目前仅有多项以医院为基础的单中心数据, 总体发生率在0.4%~2.0%, 低于国外报道。CMP病例以双原发为主 (约占90%), 三原发、四原发、五原发及以上各占5%、3%和1%左右。随时间推移, CMP发生有逐渐增多趋势。

1.2.2 发病年龄与间隔时间

CMP的发病年龄报道不一, 初始癌症发病平均年龄一般为50~60岁。不同报道的第一原发与第二原发癌症之间的平均间隔时间1~7年。间隔时间越短、预后越差。第一原发肿瘤诊断时年龄越小者患CMP相对风险越大。0~17岁首次诊断出癌症者相对风险是70岁以上首次诊断出癌症者的6倍。

1.2.3 性别比

CMP发生总体上男女差异不大, 在2.34:1.0~1.0:1.3之间。性别比在不同年龄段、癌种或人种中有差异。

1.2.4 好发部位

CMP的好发部位为同一器官、成对器官和同一系统的器官。发生CMP的风险在不同癌症部位有所不同, 不同国家和地区的肿瘤谱也有很大差异。头颈部、乳腺、泌尿系统和消化系统是文献报道中国CMP的好发部位。美国发生第二CMP风险最高的第一原发肿瘤是原发性膀胱恶性肿瘤, 最低的是原发性肝恶性肿瘤。乳腺、结直肠和前列腺不仅是第一原发恶性肿瘤数量较多的部位, 也是CMP数量较多的部位之一。

1.3 CMP诊断的书写建议

(1) 规范输入CMP的疾病代码。

(2) CMP诊断书写: 多原发癌, 累及部位, 按时间顺序写原发部位, 最近的写在最前面, 加术后或放疗提示原发灶已经治疗过。

① 如转移不知来源, 可以写: 多原发癌, 腹膜后淋巴结和盆腔转移, 卵巢癌术后, 肺鳞癌术后。

② 如转移来源已明确, 可分别写: 多原发癌, 右肺腺癌肝、骨转移, 左乳腺癌术后。

③ 如其中一种肿瘤明确, 另外的转移病灶

不明确原发灶，可以写：多原发癌，右锁骨上淋巴结转移性鳞癌，左乳腺癌术后。

(3) 转移病灶书写顺序：转移病灶按严重程度依次书写，依次为脑、肝、肺、骨、淋巴结。

(4) 诊断书写的其他内容：

① 伴随疾病且目前正在接受治疗。

② 严重疾病，虽已恢复但可能影响药物治疗选择，如心肌梗死、脑卒中等。

③ 严重症状和实验室检查需要处理的，如心包积液、病理性骨折、Ⅳ度血小板减少等。

2 CMP的诊断原则

2.1 体检、化验、分子检测

2.1.1 初始评价

仔细询问既往肿瘤病史（包括基因检测结果）、相应治疗史、家族史、感染史（HBV、HPV、EBV）、其他个人史（吸烟等）。对有以下特点者，需怀疑为独立CMP：原发肿瘤治疗后≥5年，影像学检查提示新发恶性病变；新发恶性病变非原发肿瘤淋巴或血行转移常见部位；无法用已患肿瘤解释肿瘤标志物异常升高；具有遗传性肿瘤家族史。

2.1.2 体格检查

完整体格检查：重点包括浅表淋巴结、既往肿瘤受累部位、既往放疗野内及新发怀疑第二肿瘤部位的针对性查体。

2.1.3 实验室检查

结合病史完善常规检查：血常规、尿常规、粪常规+隐血、肝肾功能、电解质；若患者既往使用过心脏毒性细胞毒药物（多柔比星、表柔比星、吡柔比星、脂质体多柔比星等），需完善心脏超声、心电图检查。完善肿瘤标志物检测，同时参考既往肿瘤标志物结果。根据临床导向完善其他检查，如内镜检查、超声检查等，对既往曾接受联合化疗者出现新发血常规明显异常，可完善骨髓穿刺排除第二原发血液系统疾患可能。

有条件时行二代测序（next-generation sequencing, NGS）：对有明确家族史者，推荐行临床导向的胚系基因检测，如怀疑Lynch综合征需完善微卫星不稳定（microsatellite instability, MSI）检测，对有乳腺癌/卵巢癌家族史者应完善BRCA1/2基因突变检测，对怀疑家

族性结肠腺瘤样息肉病者应完善APC基因突变检测，对怀疑Li-Fraumeni家族性癌综合征的患者应完善TP53基因突变检测等。此外，若新发部位的活检组织学与既往肿瘤相同，但临床高度怀疑第二原发肿瘤，建议分别进行NGS，以为诊疗提供依据。必要时可在NGS结果基础上行循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）检测，为CMP治疗优先级提供参考。

2.2 病理学检查

2.2.1 细胞病理学检查

2.2.1.1 细针抽吸细胞学检查

(1) 细针抽吸细胞学检查（fine needle aspiration, FNA）用于CMP初始定性诊断或无法行组织病理学检查时。

(2) FNA制备的细胞块标本可试行免疫组织化学检测，但通常无法保证足够标本进行组织病理学检查。

2.2.1.2 脱落细胞检查

脱落细胞检查偶可用于发现第二原发病灶，如：① 怀疑肺部肿瘤，可行痰脱落细胞检查；② 怀疑食管肿瘤，可行食管脱落细胞检查；③ 怀疑泌尿系统来源，可行尿液脱落细胞检查。

2.2.2 组织病理学检查

(1) 对肿瘤活检或手术标本行组织病理学检查是CMP诊断的金标准。

(2) 病理学检查需足够的肿瘤组织，最佳获取方式为组织切除/切取活检或空芯针穿刺活检，条件受限时也可选择可制备细胞块的FNA或进行胸腹水细胞团块病理学检查。

2.2.2.1 光镜下分类

CMP光镜下可表现为同样的或不同的组织学类型：① 看到原位癌成分，支持CMP；② 不同组织学类型，易区分为CMP，如癌和肉瘤、鳞癌和腺癌等；③ 相同组织学类型，难区分为CMP，需进一步行免疫组织化学或分子检测鉴别。

2.2.2.2 免疫组织化学检测

(1) 免疫组织化学检测通常在4%的甲醛溶液固定石蜡包埋组织样本中进行，对光镜下无法明确诊断的肿瘤均需进一步行免疫组织化学检查。

(2) 免疫组织化学检查可确定组织来源（癌、肉瘤、淋巴瘤、黑色素瘤等）；在相同组织学类

型的肿瘤中可能有助于鉴别组织来源。

2.2.2.3 肿瘤特异性免疫组织化学标志物

肿瘤特异性免疫组织化学标志物见表1。

表1 肿瘤特异性免疫组织化学标志物

免疫组织化学标志物	肿瘤类型
GCDFP15、mammaglobin	乳腺癌
TTF1 (CK7 ⁺ 、CK20 ⁻ 情况下)	肺癌
HepPar1	肝癌
RCC	肾癌
TG、TTF1	甲状腺肿瘤
PLAP/OCT4	生殖细胞肿瘤
CDX2 (CK7 ⁺ 、CK20 ⁺ 情况下)	结直肠癌
WT1、PAX8	卵巢癌
CgA、syn	神经内分泌肿瘤
LCA	淋巴瘤或白血病
p53、p16、p27和HER2在肺癌病灶的差异表达	鉴别CMP与肺内转移
EBER	鼻咽癌或EB病毒相关淋巴瘤
P16	口咽部肿瘤或宫颈癌

TG: 甲状腺素 (thyrolobulin); CgA: 嗜铬粒蛋白 (chromogranin A); syn: 突触素 (synaptophysin); LCA: 白细胞共同抗原 (leukocyte common antigen); HER2: 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2)。

2.3 分子检测

2.3.1 分子检测原理

(1) 转移和复发性肿瘤与原发肿瘤的遗传学特征相似。

(2) 第二原发肿瘤与第一原发肿瘤的遗传学特征可能不同。

2.3.2 临床证据

(1) 肿瘤组织起源基因检测基于实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 方法, 通过分析基因的表达水平可用于鉴别CMP的组织起源, 在CMP中与病理学检查结果一致性为93.2%。

(2) 检测EGFR基因突变及ALK基因重排可用于鉴别多原发肺癌和肺内转移癌。

(3) 多态性微卫星标记分析在多原发肺癌中表现不一致趋势, 而在转移性肿瘤和原发肿瘤之间表现出一致的趋势。

(4) 微阵列比较基因组杂交通过分析基因拷贝数变化, 发现转移癌和CMP的一致率具有差

异, 分别为55.5%和19.6%, 且与病理学诊断结果一致, 为83%。

2.4 放射影像学诊断

CMP放射影像学诊断以计算机体层成像 (computed tomography, CT) 检查为主, 建议增强扫描。近年来多参数磁共振成像 (multi-parameter magnetic resonance imaging, mp-MRI) 检查: 包括常规平扫图像、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和动态增强MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 在肿瘤的诊断、鉴别和疗效评估中的应用越来越广泛, 特别对一些组织器官肿瘤的检出和鉴别有更大优势:

(1) mp-MRI对中枢神经系统、头颈部肿瘤和软组织肿瘤的诊断和鉴别优于CT。

(2) mp-MRI对子宫和前列腺病变的检出、鉴别和临床分期优于CT。

(3) mp-MRI对乳腺病变的诊断和鉴别优于乳腺X线摄片和超声检查。

(4) 肺部转移瘤和第二原发肿瘤的检出和鉴别以CT扫描为佳。

(5) mp-MRI对肝脏、肾上腺肿瘤的诊断和鉴别有补充诊断价值。

(6) CT尿路造影 (CT urography, CTU) 对尿路系统微小病灶的检出有重要价值, 对肾脏占位性病变的检出和鉴别建议采用mp-MRI。

(7) mp-MRI对骨转移瘤的诊断总体优于CT, 但对肋骨转移仍以薄层CT骨窗为佳。

2.5 核医学诊断

(1) CMP诊断: 正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) /CT探测全身瘤灶较敏感, 有助CMP诊断或指导活检部位。

(2) 肿瘤负荷和分期: PET/CT检查有助于全身肿瘤负荷评估和各肿瘤分期, 可提供肿瘤治疗决策信息。

(3) 根治性治疗决策: 某些情况下, 对CMP患者进行局部根治性治疗时, 治疗前¹⁸F-FDG PET/CT检查或特异性肿瘤PET/CT检查是必需的。

(4) 特异性肿瘤PET/CT检查: 参照免疫组织化学指标, 有条件的单位可行相关肿瘤特异性

PET/CT分子影像学检查,以帮助鉴别转移瘤来源,例如,合并雌激素受体阳性的乳腺癌,可行 ^{18}F -FES PET/CT(雌激素受体显像)检查;合并神经内分泌肿瘤,可考虑行 ^{68}Ga -TATE PET/CT(生长抑素受体显像)检查;合并前列腺癌,可行 $^{18}\text{F}/^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT(前列腺特异性膜抗原显像)检查;合并HER2阳性乳腺癌或胃癌,可行 ^{68}Ga -HER2 PET/CT(HER2受体显像)检查。

3 CMP的治疗原则

3.1 CMP的治疗原则

CMP患者的疗效常好于复发、转移性癌,关键在于临床医师对CMP的认识和警惕。治疗上按每一种原发肿瘤治疗原则处理:①按每种原发肿瘤的生物学行为和分期,决定治疗的先后顺序;②首先处理恶性程度高和分期较晚的肿瘤;③CMP应尽量明确每一个转移灶的原发病灶。此外,对于CMP的治疗需充分评估年龄及器官功能耐受性后进行。

3.2 CMP的外科治疗

对同时性CMP,应首先评估两种或两种以上原发肿瘤的分期,若均为早期,且无手术禁忌证,可评估是否可耐受同期或分期手术;如评估两种或两种以上原发肿瘤无法手术切除,应在尽可能兼顾两者的同时以恶性程度较高者为主。同样,若评估有手术禁忌证或不可耐受手术,亦应在制订治疗方案时以恶性程度较高者为主。

对异时性CMP,应首先充分评估原发肿瘤的分期。若第二原发肿瘤为早期,第一原发肿瘤无复发转移,无手术禁忌证,应在可耐受情况下首先行手术治疗。若第二原发肿瘤不可切除,或第一原发肿瘤同时有复发转移,或有手术禁忌证,应兼顾两者并以恶性程度较高者为主。

3.3 CMP的内科治疗

对同时性CMP,若两种或两种以上原发肿瘤均为早期,均可手术切除,推荐按各原发肿瘤的辅助治疗原则行内科治疗;若两种或两种以上原发肿瘤无法切除或有手术禁忌证,推荐兼顾两者并以恶性程度较高者为主,选择内科治疗方案尽量兼顾多种原发肿瘤,且药物之间至少有证据提示无拮抗作用。治疗方案需要考虑既往放疗的不良反应。如鼻咽癌治疗后局部的第二原发肿

瘤,恶性程度高,需要考虑出血、脑脊液外漏等可能性。不同原发肿瘤的疗效评价要分开描述,如肺癌和乳腺癌双原发者,需分别进行肺癌和乳腺癌的疗效评价。如临床上遇到不同部位的肿瘤退缩明显不一致,需要重新进行活检,以明确病变性质和起源。

对异时性CMP,若第二原发肿瘤为早期,可手术切除;第一原发肿瘤无复发转移,推荐按第二原发肿瘤的辅助治疗原则行内科治疗;若第二原发肿瘤不可切除,或第一原发肿瘤同时有复发转移,亦或有手术禁忌证,推荐兼顾两者并以恶性程度较高者为主,选择内科治疗方案。

3.4 CMP的放射治疗

对同时性CMP,若其中存在放疗可治愈的肿瘤,则行放疗,同时对另一原发肿瘤进行评估:若为早期则手术切除;若虽为局限期,但无法切除,或有手术禁忌证,则行内科治疗。若两种或两种以上原发瘤均为早期,均可手术切除,推荐按各原发肿瘤的辅助放疗原则行放疗。若两种或两种以上原发肿瘤虽为局限期但无法切除;或有手术禁忌,则兼顾两者并以恶性程度较高者为主,选择放疗。

对于异时性CMP,若第二原发肿瘤为早期,已手术根治,第一原发肿瘤无复发转移,则按第二原发肿瘤的辅助放疗原则行放疗。若第二原发肿瘤不可手术切除且为局部晚期,或第一原发肿瘤同时有复发转移,或有手术禁忌证,则推荐兼顾两者并以恶性程度较高者为主,可据肿瘤病理学类型考虑选择放疗。

4 CMP的随访原则

CMP患者如能在早期发现且准确诊断,预后明显优于单原发恶性肿瘤的复发或转移,文献报道CMP患者10年生存率为69%。同时性和异时性CMP患者的生存期存在显著差异。有研究报道同时性CMP组10年生存率为40%,异时性CMP组为75%,异时性CMP组中两种肿瘤发生的时间间隔越长,预后越好。CMP的疗效好于复发、转移性肿瘤。但CMP普遍比单发恶性肿瘤预后差,故对CMP推荐行全面、动态、康复随访。

对接受根治性或系统性抗癌治疗者,随访目标为:①已患肿瘤是否进展及复发或新的原发肿

瘤；② 监测远期并发症；③ 健康生活宣教。随访频率推荐参考特定部位肿瘤的管理，可考虑2年内每3个月随访1次。对接受根治性术后患者，治疗结束2年后可半年随访1次。随访内容包括：严格体格检查；肿瘤类型导向的影像学检查（B超、CT及MRI，或PET/CT、PET/MRI）及腔镜检查；血液学肿瘤相关标志物检测；心理状态、社会适应能力、生活方式随访等。对未接受根治性或系统性抗肿瘤治疗者，酌情考虑和适当采用社会心理支持、对症处理、临终讨论、姑息护理干预和临终关怀措施。

本指南是中国首部关于CUP和CMP的处理指南，针对两种疾病的诊断和分期、治疗和随访提出了推荐意见。本指南也存在一些局限性，如受限疾病异质性大、临床证据相对缺乏，部分条目尚缺乏有力证据支撑，尤其是缺少高质量研究结果，但不妨碍本指南对于该类疾病临床诊治的指导意义，期待其在中国今后CUP和CMP的诊疗及临床研究中发挥积极的作用。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] VOGT A, SCHMID S, HEINIMANN K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review [J]. *ESMO Open*, 2017, 2(2): e000172.
- [2] DONIN N, FILSON C, DRAKAKI A, et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008 [J]. *Cancer*, 2016, 122(19): 3075–3086.
- [3] COYTE A, MORRISON D S, MCLOONE P. Second primary cancer risk—the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 272.
- [4] AMER M H. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival [J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 119–134.
- [5] WEIR H K, JOHNSON C J, THOMPSON T D. The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(6): 1231–1242.
- [6] GROUP A W. Italian cancer figures, report 2013: multiple tumours [J]. *Epidemiol Prev*, 2013, 37: 1–152.
- [7] ROSSO S, DE ANGELIS R, CICCOCALLO L, et al. Multiple tumours in survival estimates [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(6): 1080–1094.
- [8] MARIOTTO A B, ROWLAND J H, RIES L A G, et al. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(3): 566–571.
- [9] LEE T K, MYERS R T, SCHARYJ M, et al. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963–1980) [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1982, 30(12): 744–753.
- [10] HAJDU S I, HAJDU E O. Multiple primary malignant tumors [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1968, 16(1): 16–26.
- [11] ZHAI C Y, CAI Y L, LOU F, et al. Multiple primary malignant tumors—a clinical analysis of 15 321 patients with malignancies at a single center in China [J]. *J Cancer*, 2018, 9(16): 2795–2801.
- [12] LIU Z H, LIU C S, GUO W, et al. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15 398 patients with malignant tumors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125754.
- [13] 王成峰, 邵永孚, 张海增, 等. 多原发恶性肿瘤 [J]. *中国肿瘤临床*, 2000, (6): 35–38.
- [14] WANG C F, SHAO Y F, ZHANG H Z, et al. Multiple primary malignant tumors [J]. *Chin Clin Oncol*, 2000, (6): 35–38.
- [15] SOERJOMATARAM I, COEBERGH J W. Epidemiology of multiple primary cancers [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 471: 85–105.
- [16] BABACAN N A, AKSOY S, CETIN B, et al. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey [J]. *J BUON*, 2012, 17(4): 770–775.
- [17] REPORT W G. International rules for multiple primary cancers (ICD–0 third edition) [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2005, 14(4): 307–308.
- [18] WEINBERG B A, GOWEN K, LEE T K, et al. Comprehensive genomic profiling aids in distinguishing metastatic recurrence from second primary cancers [J]. *Oncologist*, 2017, 22(2): 152–157.
- [19] ZHENG Y, SUN Y F, KUAI Y, et al. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 47.
- [20] GOTO T, HIROTSU Y, MOCHIZUKI H, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31133–31143.
- [21] ARAI J, TSUCHIYA T, OIKAWA M, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 281–287.
- [22] YANG Z Y, XIE Y Z, LIU C, et al. The clinical value of ¹⁸F-fluoroestradiol in assisting individualized treatment decision in dual primary malignancies [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(9): 3956–3965.
- [23] 樊代明. 整合肿瘤学（基础卷共3册）（精）[M]. 北京: 世界图书出版公司, 2021.
- [24] FAN D M. Integrated oncology (basic volume of 3 volumes) (essence) [M]. Beijing: World Book Publishing Company, 2021.

(收稿日期: 2023-02-13 修回日期: 2023-04-07)

《中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤诊治指南 (2023年版)》

编撰小组成员

名誉主编

樊代明 空军军医大学西京医院

主 编

胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院

副主编

巴 一 北京协和医院

潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

陆建伟 江苏省肿瘤医院

马 飞 中国医学科学院肿瘤医院

史艳侠 中山大学肿瘤防治中心

张红梅 空军军医大学西京医院

罗志国 复旦大学附属肿瘤医院

编 委 (姓氏笔划为序)

王奇峰 复旦大学附属肿瘤医院

王晓红 内蒙古包头市肿瘤医院

王理伟 上海交通大学医学院附属仁济医院

方美玉 浙江省肿瘤医院

卢彦达 海南医学院第一附属医院

华 东 江南大学附属医院

邬 麟 湖南省肿瘤医院

刘 欣 复旦大学附属肿瘤医院

刘 波 山东省肿瘤医院

刘继彦 四川大学华西医院

刘新兰 宁夏医科大学总医院

祁玉娟 青海省人民医院

孙 哲 南昌大学第一附属医院

孙 涛 辽宁省肿瘤医院

李 晟 江苏省肿瘤医院

邹青峰 广州医科大学附属肿瘤医院

张晓伟 复旦大学附属肿瘤医院

杨润祥 云南省肿瘤医院

陈小兵 河南省肿瘤医院

陈 静 华中科技大学同济医学院附属协和医院

陈 曦 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院

罗治彬 重庆市人民医院

周良平 复旦大学附属肿瘤医院

郑 莹 复旦大学附属肿瘤医院

赵 达 兰州大学第一医院

胡四龙 复旦大学附属肿瘤医院

柳 江 新疆维吾尔自治区人民医院

姜 达 河北省肿瘤医院

姜时雨 复旦大学附属肿瘤医院

姚俊涛 陕西省肿瘤医院

顾康生 安徽医科大学第一附属医院

崔久崑 吉林大学第一附属医院

常红霞 山西省肿瘤医院

曹孟儒 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

谢伟敏 广西医科大学附属肿瘤医院

熊建萍 南昌大学第一附属医院

蔡 莉 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院