



· 综述 ·

原发不明的颈部转移性癌的诊治进展

陈嘉莹 综述 王卓颖 审阅

复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 原发不明的颈部转移性癌 (metastatic cervical carcinoma with an unknown primary, MCCUP) 是一类异质性的临床综合征。通过分析现有数据资料, 阐述其诊断和治疗进展。PET/CT在探寻原发肿瘤病变方面有较高的诊断价值。内镜和分子生物学技术如miRNA分子表达谱分析、微卫星分析的应用也提高了MCCUP的诊断水平。手术和放射治疗是最主要的治疗方式, 大部分医师赞成对于小于N₂期的患者首选手术治疗。放疗仍占据重要地位, 逆向调强放射治疗技术是治疗MCCUP的主流技术。

[关键词] 原发不明的颈部转移性癌; 诊断; 治疗; 进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.010

中图分类号: R739.91 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0457-06

Diagnosis and treatment progress of metastatic cervical carcinoma with an unknown primary CHEN Jiaying, WANG Zhuoying (Department of Head and Neck, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Jiaying E-mail: chen_lain@hotmail.com

[Abstract] Metastatic cervical carcinoma with an unknown primary (MCCUP) represents a heterogeneous group syndrome of cancers. The current data were analyzed, and the diagnosis and treatment progress of MCCUP were stated. Positron emission tomography computed/tomography(PET/CT) has a high value in the detection of primary tumors in patients with MCCUP. Panendoscopy and molecular testing, such as microRNA signatures and microsatellite analysis, also improve the diagnosis of MCCUP. Surgery and radiation therapy remain the main approaches of MCCUP treatment. Most doctors agree that surgery is the first choice for patients with N_{1,2} disease. However, radiotherapy still plays an important role in the treatment of MCCUP. Today, salivary-preserving intensity-modulated radiation therapy has become the standard radiation technique for MCCUP.

[Key words] Metastatic cervical carcinoma with an unknown primary; Diagnosis; Treatment; Progress

原发不明的转移性癌 (cancer of unknown primary, CUP) 是一类异质性临床综合征, 以转移性癌为首表现或被临床首先发现, 经过一系列检查而原发灶尚不明确的恶性肿瘤。CUP占所有恶性肿瘤的3%~5%^[1], 其中, 原发不明的颈部转移性癌 (metastatic cervical carcinoma with an unknown primary, MCCUP) 占所有头颈部恶性肿瘤的3%~9%^[2-6]。近年来, 随着影像学诊断技术和免疫组织化学等分子生物学技术的进步, 对于此类疾病的诊断水平逐渐提高, 同时也为治疗带来了新的机遇和挑战。本文通过分析现有数据资料, 阐述MCCUP的诊断与治疗进展。

1 流行病学

MCCUP的发病率目前未有明确的数据。根据丹麦一项20年的回顾性数据分析, 其发病率稳定在0.34/10万人。而同一时期, 丹麦的头颈部肿瘤发病率从每年700例增加到每年1 000例。所以MCCUP相对于头颈部肿瘤总数的比例在20年中从2.5%降至1.7%, 这可能与诊断水平的提高相关。其5年生存率为36%^[7-8]。根据病理学类型的不同, MCCUP可分为转移性鳞癌、转移性腺癌、未分化癌和其他病理学类型。其中, 头颈部原发不明的颈部转移性鳞癌 (squamous cell carcinoma of unknown primary, SCCUP) 最为常

见, 占53%~77%, 且预后相对较好。近期的研究发现, SCCUP的增加可能与人类乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染人数增多有关, 其发病率的增长速度与口腔癌类似^[9]。

2 临床表现

患者最常见的主诉为单侧无痛性肿块, 在短时间内(数月)逐渐增大; 抗生素治疗无明显效果, 或者肿块在稍缩小后又再次增大。有研究报道, 近40%的患者就诊时为Ⅱ区淋巴结肿大^[10], 其次为Ⅲ区淋巴结肿大^[11]。单发的锁骨上淋巴结肿大需要排除肺及胃肠道恶性肿瘤。有10%~15%的患者可能会同时出现双侧淋巴结转移^[11-12], 这类患者需要首先怀疑淋巴瘤及鼻咽癌。

3 诊断

近年来, MCCUP诊断技术飞速发展。近期的研究表明, 大部分MCCUP最后被证实原发灶位于口咽部, 特别是舌根和扁桃体。赫尔辛基一项研究回顾性分析了1995—2011年的133例MCCUP患者, 发现69%的患者原发灶在口咽部^[13], 这与HPV感染增加有关^[9, 14-16]。因此完善HPV检查可给临床医师重要的参考。而EBV-IgA阳性者需要排除鼻咽癌的可能。

3.1 影像学诊断

PET/CT在探寻原发肿瘤病灶方面具有较高的诊断价值。在PET/CT应用之前, MCCUP占头颈部肿瘤的3%~9%, 但近年来其比例逐渐下降^[17], 而且PET/CT显像能同时发现是否有其他部位转移及范围, 对患者的肿瘤再分期及治疗有重要影响^[18]。Zhu等^[19]在2013发表了关于PET/CT发现MCCUP原发灶效率的Meta分析。研究指出PET/CT的灵敏度与特异度分别为97%和68%(灵敏度为35%~100%, 特异度为0~86%)。PET/CT检查在探寻MCCUP患者远处转移灶方面也具有独特优势。Elboga等^[20]在其研究中指出, PET/CT能在28.5%的患者中发现存在的新发转移灶, 并改变了29.4%的患者的治疗方案。总体而言, PET/CT用于探寻MCCUP原发灶时灵敏度较高, 但特异度一般。既往文献报道PET/CT寻找原发灶的假阳性率为16%~39%^[18], 其中扁桃体和舌根的假阳性率最高。由于PET/CT费用

较高, 并且存在一定的假阳性率, 其在找寻原发灶方面的价值还存在争议。

3.2 内镜诊断

Cerezo等^[21]推荐对于常规及影像学检查未能发现原发灶的患者行内窥镜检查, 在内镜检查中对可疑病灶进行活检, 可发现40%的原发灶。当内镜检查未见可疑病灶时, 有学者建议可行多点随机活检^[22]。随机活检是指在检查过程中对鼻咽、舌根、扁桃体、梨状窝等常见可疑部位进行多点检查。然而对于随机活检, 需要谨慎对待。亚洲部分地区鼻咽癌高发, 鼻咽癌患者容易发生颈部淋巴结转移。中国部分学者推荐, 如果高度怀疑鼻咽癌, 如双颈或咽后淋巴结转移、鼻咽黏膜粗糙、血清IgA/VCA和(或)IgA/EA滴度明显升高时, 应行鼻咽部多点随机活检, 以期得到病理学证实。有的学者主张在随机活检仍为阴性的情况下行同侧扁桃体切除活检。其原因有以下几点: ①扁桃体由丰富的淋巴组织构成, 根据肿瘤转移的机制, 扁桃体如有恶变可最早发生淋巴结转移; ②原发灶可能在多种免疫活性细胞介导的免疫作用下处于相对静止或缓慢生长状态, 而转移灶却在适宜的内环境中克隆而生长迅速; ③扁桃体含有很多的皱褶、隐窝而使病灶不易被发现。2000年一项美国的研究对于829例头颈部癌患者进行研究, 无法鉴定来源的34例中, 6例通过扁桃体切除确诊^[23]。有研究报道, 扁桃体切除术可发现10%的体检和原发灶阴性的患者的原发肿瘤位置^[24]。因此, 排除其余原发灶后, 若考虑扁桃体原发肿瘤的可能性大, 可行单侧或者双侧扁桃体摘除术^[25]。普通内镜检查难以分辨黏膜的细微变化, 激光介导的荧光内镜利用氦-镉谐振激光检测黏膜, 将捕获的信息进行数字化处理, 可提前发现癌前病变。在头颈部, 其灵敏度和特异度分别为92.9%和78.6%, 明显高于一般内镜。Kulapaditharom等^[26]运用该技术对13例MCCUP患者进行分析, 检出5例鳞癌, 4例非典型增生; 而普通内镜仅检出2例鳞癌。但是临床目前对此技术的应用较少。

3.3 分子病理学

在头颈部肿瘤中, EB病毒基因组只存在于鼻咽癌中。因此, 若能在转移病灶中测得EB病

毒基因组,则提示鼻咽存在隐匿原发灶的可能。可以将细针穿刺获得的组织用原位杂交技术检测EB病毒编码的RNA或用多聚酶链式反应技术检测EB病毒基因组的DNA^[27]。鼻咽癌患者血浆或者血清EB病毒DNA的检测为诊断提供了另一种新方法。Lin等^[28]通过比较来自血浆和原发灶中的基因组,发现了配对样本在基因型上有一致性,从而表明循环细胞中的EB病毒DNA可能源于鼻咽的原发灶。鉴于中国鼻咽癌高发,以上分子检测技术为我们找到原发为鼻咽的MCCUP提供了更多的方法。高危型HPV和口咽癌的发病密切相关。对转移性颈部淋巴结组织进行HPV的DNA或者RNA检测可能是发现原发灶位于口咽部的一种检查方法^[29]。一项研究通过应用原位杂交技术对77例可疑MCCUP患者的颈部淋巴结穿刺标本进行检测,其中在原发口咽患者的颈部转移灶中,53%检测到HPV16,而非口咽癌患者未检出HPV16^[30]。其他的分子生物学检测技术如miRNA分子表达谱分析、微卫星分析,将在MCCUP的诊断方面有一定的应用前景。2019年,《临床肿瘤学杂志》发表了一项基于芯片结果决定诊疗方案的单中心、前瞻性、II期临床试验结果。研究者将经过基因检测的130例患者随机分为两组:一组是通过基因判断CUP的原发灶位置,并根据可疑原发灶进行个体化治疗;另外一组患者进行经验性化疗。结果发现,接受基因导向个体化治疗和经验性治疗的患者中位生存期分别为16.7和10.6个月,无病生存期为5.5和3.9个月。相比经验性治疗,基因导向的特异性治疗虽然有改善生存的趋势,但两者之间差异无统计学意义^[31]。

4 治疗原则

MCCUP由于其发病率相对较低而缺少前瞻性临床试验数据,因此在治疗方面存在着较大的争议,不同中心治疗方案各不相同。目前的主要治疗手段包括手术、放疗和化疗。

4.1 外科治疗

颈部淋巴结清扫术是外科的首选治疗方法。根据淋巴结的分期、位置、是否外侵等决定颈清扫的范围。2015年的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,

NCCN)指南强调了手术对于MCCUP治疗的重要性,特别是对于小于N₂期的患者^[32]。单纯的手术治疗是否有效,目前没有太多的数据来支持。目前单纯手术最大病例数的报道来自Jesse等^[10]的报道。该研究以104例在1948—1968年单纯进行手术治疗的患者为对象,同时有52例患者首选放疗,而28例患者手术后再行放疗。总体而言,单纯手术治疗的患者,其肿瘤负荷往往较轻。几乎所有的患者都需要全麻行颈部淋巴结清扫术。在单独手术治疗的患者中,黏膜进展率为18%,N₁期患者同侧颈部复发率为13%,N₂₋₃期患者复发率为32%^[10]。来自其他研究的数据证实,即使没有放射治疗,对于选择性的单纯手术治疗组的患者,其黏膜进展和对侧颈部复发也并不常见^[7,33-35]。复旦大学附属肿瘤医院报道的单纯颈淋巴结清扫组,3年颈部控制率为65.8%^[36]。进一步的分析结果表明,对于N₁期无包膜外侵的患者,手术治疗的最终颈部控制率可高于90.0%,因此对于此类患者,单纯手术是首选治疗方法。然而在临床实践中,没有包膜外侵的N₁期MCCUP较少^[37]。鉴于无吸烟史的HPV相关N₂疾病的预后较好^[38],单纯手术也可能适用于选择性的N_{2a}期的MCCUP患者,具有良好预后的肿瘤治疗将成为未来探究的焦点^[39]。

4.2 放疗

传统上,MCCUP的放疗包括全黏膜和双侧颈部引流区。既往采用三野照射技术,其中喉部以挡铅阻挡,这种治疗模式下喉和下咽的复发率并未增高^[40]。目前,保护腮腺的逆向调强放射治疗技术(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)已经成为MCCUP放疗的主流技术,唾液腺的保护更好^[37]。

4.2.1 放疗和手术

大部分MCCUP患者都会接受放射治疗,同时也会接受颈部淋巴结清扫手术。既往的文献很少研究手术和放疗的时序:是先接受放疗后手术,还是先手术后补充放疗。手术的时机是否会影响无病生存率,目前没有确切的数据。

4.2.2 单侧还是双侧颈部放疗

在既往探讨MCCUP放疗的研究中,很少

有患者接受单侧颈部引流区放疗, 主要是由于病变局限在一侧颈部的病例数较少。对于接受双侧颈部引流区照射的患者, 其黏膜复发不足10%, 颈部控制率也比较满意, 但这些患者可发生远处转移。欧洲癌症治疗与研究组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 曾于2002年发起一项Ⅲ期临床试验 (EORTC 22205) 对比单侧颈部淋巴结引流区 (I~V区) 放疗与全黏膜腔 (喉、下咽、口咽、鼻咽) + 双侧颈部淋巴结引流区 (I~V区) 放疗的效果与毒性, 但因入组困难而中止。所以, 现有的治疗方案的证据皆来自单中心、回顾性研究。近期的研究结果显示, 扩大野照射较单侧颈部照射未见明显优势; 接受单侧颈部放疗的患者, 黏膜/对侧颈部复发还是比较少见的^[7, 41-44]。所以越来越多的研究倾向于缩小照射范围, 以降低不必要的毒性反应和远期后遗症^[45]。

4.2.3 黏膜控制和剂量

欧美国家中, 口咽癌占头颈部鳞癌的比率较高, 在MCCUP中, 80%的原发灶在口咽部被检出, 尤其是扁桃体和舌根^[7, 41, 45]。MCCUP治疗后口咽仍为主要的原发部位, 所以针对口咽的预防性照射对此类患者具有一定的价值。近期Mourad等^[45]报道了其诊疗中心针对口咽、咽后淋巴结及双侧颈部照射的结果, 经过中位3.5年的随访, 56例患者中仅1例出现原发灶, 2例出现颈部复发。他们认为在亚洲患者中, 避免鼻咽、喉部和下咽的照射是合理的选择, 靶区的缩小并未增加靶区外的肿瘤复发。然而, 亚洲为鼻咽癌高发区域, 以颈部淋巴结肿大就诊的很大一部分原发灶位于鼻咽。特别是局限性的Ⅱ区淋巴结肿大。如何将可能系鼻咽癌的患者首先从MCCUP中区分出来, 是诊断与治疗的重点, 对于靶区的设计也至关重要。

MCCUP的放射剂量参照已知原发灶的疾病, 对可见病灶剂量为66~70 Gy, 对高危区域的辅助放疗剂量为60~66 Gy, 对低危区域剂量为45~54 Gy。黏膜区的放疗剂量更为个体化。大部分放疗科医师会参照EORTC 22205临床试验设定的剂量, 50 Gy/25次或者54 Gy/30次, 因为这些

区域没有临床可见病灶, 对于亚临床的病灶, 无需太高的剂量^[37]。也有诊疗中心建议同侧口咽部剂量增加至60~64 Gy, 因为同侧口咽部是最常见的原发灶部位^[15]。介于这两者之间的剂量也有报道。

4.3 化疗

大部分N₂期及以上的MCCUP患者会被推荐全身化疗。对于不伴有远处转移的MCCUP患者, 化疗的作用目前并不明确。有研究者认为, 参考其他头颈部鳞癌的患者, 化疗并不减少远处转移, 其主要作用为局部控制^[46]。这类患者选择同步放化疗主要是避免手术造成重要器官的功能损伤, 然后MCCUP的患者手术局限于颈部, 很少造成器官损伤, 因此化疗的作用有限。复旦大学附属肿瘤医院的研究也得到相似的结论^[36]。目前常用药物包括铂类药物和氟尿嘧啶等。

4.4 多学科治疗

MCCUP是一系列复杂的、异质性的疾病。不同地区疾病谱的分布不同, 治疗决策和方案也各不相同^[47]。2018年美国头颈协会基于美国的治疗现状发布过多学科诊疗步骤^[48]。复旦大学附属肿瘤医院基于多学科治疗团队的诊疗模式, 提出了MCCUP两步决策指导下的多学科治疗: 首先, 是否存在鼻咽原发可能, 决定选择是以放疗为主的非手术治疗还是以颈清扫为主的手术治疗; 其次, 术后是否行辅助放/化疗, 放疗范围是否包括可疑的原发灶。根据两步法诊疗模式, 研究者^[36]分析了2007年1月—2013年12月在复旦大学附属肿瘤医院收治的MCCUP患者77例。分别分成4组: A组 (24例) 为按照鼻咽癌放化疗组; B组 (7例) 为颈清扫+术后放化疗组, 放疗包括假定非鼻咽原发灶和颈部引流区; C组 (30例) 为单纯颈清扫组; D组 (161例) 为颈清扫+颈部放 (化) 疗组。放疗技术全部采用IMRT, 颈清扫包括根治性清扫和改良/区域性清扫。化疗方案为基于铂类药物的化疗组合。经过中位34个月的随访, 患者的3年总生存率为84.5%, 黏膜控制率、颈部控制率、无远处转移生存率、无病生存率分别为80.9%、76.2%、92.0%和59.4%。有14例患者发现原发灶, 发现原发灶的患者均未接

受假定部位的照射（C组和D组）。接受颈部放疗的患者（A+B+D组），相对于未接受颈部照射的C组患者，具有较高的颈部控制率（87.5% vs 62.2%）。单因素分析显示，N_{2b}及以上淋巴结分期与较差的颈部控制相关，淋巴结包膜外侵和年龄（大于57岁）是影响患者生存的独立预后因素^[36]。

5 总结

MCCUP是一类异质性的临床综合征，目前对于其治疗模式存在争议。然而对于MCCUP首先应明确诊断，因为MCCUP的诊断本身即是排除性诊断。分子生物学技术如miRNA分子表达谱分析、微卫星分析，将在MCCUP的诊断方面有一定的应用前景。头颈部转移癌经过仔细全面的检查未发现原发灶而诊断为MCCUP，可参考复旦大学附属肿瘤医院两步治疗决策指导下的多学科治疗模式对MCCUP进行诊疗。个体化的治疗目的是为了地更好地平衡治疗效果和患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] PAVLIDIS N, PENTHEROUDAKIS G. Cancer of unknown primary site [J]. *Lancet*, 2012, 379(9824): 1428–1435.
- [2] VAN DER PLANCKEN H J, TIWARI R M, KARIM A B. Treatment of cervical lymph node metastasis from an unknown primary tumor, with a review of the literature [J]. *Strahlenther Onkol*, 1997, 173(3): 163–169.
- [3] IKEDA Y, KUBOTA A, FURUKAWA M, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary tumor [J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2000, 103(5): 524–528.
- [4] RUSTHOVEN K E, KOSHY M, PAULINO A C. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor [J]. *Cancer*, 2004, 101(11): 2641–2649.
- [5] HAYASHI T, MUTO M, HAYASHI R, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(6): 537–541.
- [6] CIZMAREVIC B, LANISNIK B, DINEVSKI D. Cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from unknown primary tumor [J]. *Coll Antropol*, 2012, 36(Suppl 2): 27–32.
- [7] GRAU C, JOHANSEN L V, JAKOBSEN J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 55(2):121–129.
- [8] KIM C S, HANNOUF M B, SARMA S, et al. Survival outcome differences based on treatments used and knowledge of the primary tumour site for patients with cancer of unknown and known primary in Ontario [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(5): 307–316.
- [9] KELLER L M, GALLOWAY T J, HOLDBROOK T, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary [J]. *Head Neck*, 2014, 36(12):1677–1684.
- [10] JESSE R H, CA P. Cervical lymph node metastases: unknown primary cancer [J]. *Cancer*, 1973, 4: 854–859.
- [11] ERKAL H S, MENDENHALL W M, AMDUR R J, et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(1): 55–63.
- [12] SINNATHAMBY K, PETERS L J, LAIDLAW C, et al. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997, 9(5): 322–329.
- [13] ARO K, BACK L, MAKITIE A, et al. An evaluation of the diagnostic methods in head and neck cancer of unknown primary site [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(10): 930–936.
- [14] PATEL S A, MAGNUSON J S, HOLSINGER F C, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(11): 1203–1211.
- [15] NAGEL T H, HINNI M L, HAYDEN R E, et al. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy [J]. *Head Neck*, 2014, 36(7): 942–946.
- [16] GRABOYES E M, SINHA P, THORSTAD W L, et al. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach [J]. *Head Neck*, 2015, 37(11):1603–1611.
- [17] CHERNOCK R D, LEWIS J S. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: squamous cell carcinoma and beyond [J]. *Head Neck Pathol*, 2015, 9(1): 6–15.
- [18] JOHANSEN J, PETERSEN H, GODBALLE C, et al. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 55(5): 500–508.
- [19] ZHU L, WANG N. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2013, 22(3): 190–194.
- [20] ELBOGA U, KERVANCIOGLU S, SAHIN E, et al. Utility of ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed in carcinoma of unknown primary [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8941–8946.
- [21] CERESO L, RABOSO E, BALLESTEROS AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(2): 88–97.
- [22] LEE D J, ROSTOCK R A, HARRIS A, et al. Clinical evaluation of patients with metastatic squamous carcinoma of the neck with occult primary tumor [J]. *South Med J*, 1986, 79(8): 979–983.

- [23] RANDALL D A, JOHNSTONE P A, FOSS R D, 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.
- [24] MENDENHALL W M, MANCUSO A A, PARSONS J T, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site [J] . *Head Neck*, 1998, 20(8): 739–744.
- [25] 王卓颖, 田敖龙, 吴毅. 原发灶不明的颈部转移性鳞癌的临床特点 [J] . *耳鼻咽喉-头颈外科*, 2002, 9(2): 90–94.
- [26] KULAPADITHAROM B, BOONKITTICHAROEN V. Performance characteristics of fluorescence endoscope in detection of head and neck cancers [J] . *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(1): 45–52.
- [27] LEE W Y, HSIAO J R, JIN Y T, et al. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by *in situ* hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site [J] . *Head Neck*, 2000, 22(4): 336–340.
- [28] LIN J C, WANG W Y, CHEN K Y, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . *N Engl J Med*, 2004, 350(24): 2461–2470.
- [29] EL-MOFTY S K, ZHANG M Q, DAVILA R M. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma [J] . *Head Neck Pathol*, 2008, 2(3): 163–168.
- [30] BEGUM S, GILLISON M L, NICOL T L, et al. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1186–1191.
- [31] 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.
- [32] Head and neck cancers version 1. 2015 [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/head_and_neck.pdf.
- [33] WANG R C, GOEPFERT H, BARBER A E, et al. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck [J] . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990, 116(12): 1388–1393.
- [34] IGANEJ S, KAGAN R, ANDERSON P et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse [J] . *Head Neck*, 2002, 24(3): 236–246.
- [35] COSTER J R, FOOTE R L, OLSEN K D, et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23(4): 743–749.
- [36] DOU S, QIAN W, JI Q, et al. Tailored multimodality therapy guided by a two-step decision making process for head-and-neck cancer of unknown primary [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40095–40105.
- [37] FRANK S J, ROSENTHAL D I, PETSUKSIRI J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 1005–1010.
- [38] O'SULLIVAN B, HUANG S H, SIU L L, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis [J] . *J Clin Oncol*, 2013, 31(5): 543–550.
- [39] EBRAHIMI A, GIL Z, AMIT M et al. Comparison of the American Joint Committee on Cancer N₁ versus N_{2a} nodal categories for predicting survival and recurrence in patients with oral cancer: time to acknowledge an arbitrary distinction and modify the system [J] . *Head Neck*, 2016, 38(1): 135–139.
- [40] BARKER C A, MORRIS C G, MENDENHALL W M. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site [J] . *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(5): 445–448.
- [41] REDDY S P, MARKS J E. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs ipsilateral neck irradiation [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(4): 797–802.
- [42] PERKINS S M, SPENCER C R, CHERNOCK R D, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site [J] . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138(7): 656–661.
- [43] MARCIAL-VEGA V A, CARDENES H, PEREZ C A, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19(4): 919–928.
- [44] WEIR L, KEANE T, CUMMINGS B, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors [J] . *Radiother Oncol*, 1995, 35(3): 206–211.
- [45] MOURAD W F, HU K S, SHASHA D, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck [J] . *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 243–248.
- [46] COOPER J S, PAJAK T F, FORASTIERE A A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck [J] . *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 1937–1944.
- [47] HAINSWORTH J D, GRECO F A. Cancer of unknown primary site: new treatment paradigms in the era of precision medicine [J] . *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38: 20–25.
- [48] ESKANDER A, GHANEM T, AGRAWAL A et al. AHNS series: do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site [J] . *Head Neck*, 2018, 40(3): 614–621.

(收稿日期: 2018-10-04 修回日期: 2019-03-30)