

• 临床论著 •

不明原发灶肿瘤 1273 例报告

王成锋 田艳涛 张建伟

(中国医学科学院肿瘤医院 中国协和医科大学肿瘤医院腹部肿瘤外科, 北京 100021)

【摘要】 目的 探讨不明原发灶肿瘤(unknown primary tumor, UPT)的临床特点、诊断标准及治疗。**方法** 回顾性分析我院 1959 年 1 月~2004 年 12 月 45 年 1273 例 UPT 的临床资料,包括好发部位、肿瘤的组织类型、治疗方式等。**结果** UPT 好发部位为淋巴结(67.0%,尤其是颈部淋巴结);病理类型以腺癌为主(71.8%);所有病例均无相关肿瘤病史,组织学检查获得恶性证据,肿瘤标志物无特异性升高,B 超、CT、MRI、PET-CT 等检查后未发现原发肿瘤。477 例(35.7%)行手术治疗,其中完整切除 387 例(81.8%);791 例(62.1%)进行放化疗;4 例进行生物治疗;1 例未治疗。随诊率 26.5%(337/1273),获随访病例诊断后生存时间 1~14.5 月,中位生存时间 4.8 月。**结论** UPT 是恶性肿瘤患者中常见的临床综合征,诊断标准为:组织学证实为恶性肿瘤;首发部位周围未发现原发病灶;经详尽的病史采集、体格检查、肿瘤标志物和多种影像学检查均未发现或提示原发肿瘤者。虽然尚无统一的治疗模式,治疗应是以手术为主的综合治疗,但 UPT 的总体预后差。

【关键词】 不明原发灶肿瘤; 流行病学; 诊断

中图分类号:R730.4

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2007)11-1072-03

Unknown Primary Tumors: Report of 1273 Cases Wang Chengfeng, Tian Yantao, Zhang Jianwei, et al. Department of Abdominal Tumor Surgery, Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, diagnostic criteria, and treatment of unknown primary tumor (UPT). **Methods** The clinical data, including susceptible locations, histological types, and therapies of 1273 patients with UPT, who was admitted to our hospital from January 1959 to December 2004, were analyzed retrospectively. **Results** The susceptible locations of UPT were lymph nodes (67.0%), especially the cervical lymph nodes. Most of the tumors were adenocarcinomas (71.8%). No tumor history, histological evidence, and specifically increased tumor markers were detected in the cases. No primary tumor was found by B-ultrasonography, CT, MRI, and PET-CT. A total of 477 cases (35.7%) underwent operations, 387 of them (81.8%) had a radical resection. 791 cases (62.1%) received comprehensive therapy, 4 underwent biotherapy, and 1 received no treatment. Follow-up ratio was 26.5% (337/1273). The median survival time was 4.8 months (range, 1-14.5). **Conclusions** UPT is a common clinical syndrome in patients with malignant tumor. The diagnostic criteria of the disease are as following: Histologically confirmed malignance; no primary focus around the primary location; primary focus cannot be found by collecting detailed information of past medical history, physical examination, tumor markers test, image examinations, etc. Surgery combined with comprehensive therapy is recommended for the disease. The prognosis of UPT is poor.

【Key Words】 Unknown primary tumor; Epidemiology; Diagnosis

恶性肿瘤总的发病率在逐年升高,不明原发灶肿瘤(unknown primary tumor, UPT)的报道也屡见不鲜。但是迄今为止,尚缺乏 UPT 确切的流行病学、临床诊断和治疗的相关报道,是临床诊断和治疗的难点。现就我院 1959 年 1 月~2004 年 12 月收治的 1273 例 UPT 的临床情况进行总结。

1 临床资料和方法

1.1 一般资料

本组 1273 例,占同期收治恶性肿瘤(淋巴瘤除外)0.91%(1273/139 269)。男 720 例,女 553 例。年龄 8 个月~84 岁,中位年龄 55.4 岁,高发年龄 51~60 岁占 33.1%(421/1273)。从就诊到确诊(或开始治疗)所需的时间:7 d~8 个月,中位数 1 个月 9 d。

1.2 方法

手术治疗 37.5%(477/1273);完整切除肿瘤的

“根治性手术”81.1%(387/477),姑息性手术 15.3%(73/477),探查活检手术 3.6%(17/477);放疗 26.3%(335/1273),化疗 35.8%(456/1273),其中正规全身化疗 35.7%(163/456)、经动脉栓塞化疗 63.2%(288/456)、非正规化疗 1.1%(5/456);生物治疗(自体瘤苗)0.3%(4/1273);未治疗 0.08%(1/1273)。

2 结果

2.1 肿瘤的病理类型

腺癌 71.8%(914/1273),鳞癌 10.4%(132/1 273),腺鳞癌 0.3%(4/1273),肉瘤 4.2%(54/1273),肉瘤样癌 0.4%(5/1273),神经内分泌样癌 0.3%(4/1273),黑色素瘤 3.7%(47/1273),假性黏液瘤 4.4%(56/1273),恶性间质瘤 0.5%(7/1273),不能确定病理类型者 3.9%(50/1273)。

2.2 首发肿瘤的部位

淋巴结最多见,占 67.0% (853/1273),其中颈淋巴结占 69.1% (589/853,包括锁骨上淋巴结 149 例)、未注明部位占 17.6% (150/853)、多处淋巴结占 4.0% (34/853)、腹股沟淋巴结占 3.6% (32/853)、腋淋巴结占 3.2% (27/853),其他部位有纵隔(8 例)、颌下(5 例)、肺门(4 例)、耳后淋巴结等(4 例)。其他部位:肝脏 8.6% (109/1273);骨骼 7.6% (97/1273),涉及椎骨、胸骨、颅骨、锁骨、肩胛骨、骨盆、肱骨、肋骨、髌骨、腓骨等);肺 5.1% (65/1273);卵巢 3.6% (46/1273);脑 2.6% (33/1273);腹腔 1.6% (20/1273)。少见的部位还有:腹膜、盆腔、胸壁各 5 例,阴道、多脏器、皮肤各 3 例;更少见的部位有腹壁、大网膜、肾脏、乳腺、甲状腺、胰腺、胸膜、肾上腺、胸腺、腮腺、肠系膜各 2 例,眼眶内、睾丸、精索、外阴各 1 例。

2.3 随访和预后

337 例获得随访,随访率 26.5% (337/1273),获随访病例诊断后生存时间 1~14.5 月,中位生存时间 4.8 月。

3 讨论

3.1 UPT 的定义和临床特点

UPT 是一种异源性发生的,首先表现为转移性病灶,确诊时找不到原发灶的一类恶性肿瘤,既往称之为原发灶不明的转移癌、来源不明的转移癌、隐匿性癌等。文献资料显示 UPT 占恶性肿瘤的 2%~10%^[1],高发年龄 51~66 岁,男性多于女性 (58.5% vs 41.5%)^[2]。本组病例 UPT 占恶性肿瘤的 0.91% (1273/139 269),低于文献报道,可能与国内对 UPT 的认识不足有关;男性多于女性,男女之比为 1.3:1 (720:553)。

有报道认为 UPT 不应包括淋巴瘤、转移性黑色素瘤和转移性肉瘤,但也有学者提出了不同的意见。我们认可大多数学者的意见,既 UPT 是现有的临床诊断技术尚无法发现原发灶(母灶)的“晚期”肿瘤的一种特殊类型,是“晚期”肿瘤的“孤儿”;是一个相对的、初步的诊断,在随后的治疗和随访过程中,有可能发现原发灶使诊断得以修正。

3.2 发病机制

UPT 确切的发病机制并不清楚,一般认为与下列因素有关:宿主发生肿瘤出现转移后、“诱使”宿主的免疫机制抑制了原发灶、并使其消失;目前的诊断技术尚不能发现太小的原发灶。UPT 的原发灶从以开始就赋予“预后不良”的特征,在“早期”就发生转移,转移仅发生在肿瘤晚期的传统观念正在受到挑战^[2]。

3.3 病理学特点

UPT 以腺癌最多见,其次为鳞癌,肉瘤等。转移部位以颈部淋巴结高发,颈部淋巴结转移癌约 70% 来源于头颈部原发肿瘤,锁骨上区 UPT 的原发灶绝大部分出现在锁骨下脏器^[3];肺、结直肠癌是原发灶的多发部位;仔细的大体和组织学检查对明确原发灶是十分重要的^[4]。2%~29% UPT 患者的隐匿原

发灶在治疗和随访过程中被发现^[5]。

3.4 诊断

随着科学技术的进步、诊断技术的日趋完善,恶性肿瘤的诊治有了很大的进步,但在临床实践中对 UPT 的诊断仍是一个巨大的挑战^[4]。目前,公认的标准是:①组织细胞学证实为恶性肿瘤;②首发部位无法查明原发病灶;③经详尽的病史采集、体格检查、实验室(肿瘤标志物等)、影像学、内镜学等检查均未发现原发肿瘤者^[1,6]。结合文献及我们的经验,我们认为明确诊断应做到以下几点。

①详尽的询问病史:传统观念认为 UPT 的诊断首先要排除有恶性肿瘤的病史,但我们认为有恶性肿瘤病史并不能排除患者再次发生第二或三、四个恶性肿瘤(多原发肿瘤, multiple primary malignant neoplasms, MPMNs)的可能,而最后诊断的肿瘤有可能以 UPT 的形式出现。因此, UPT 的诊断应排除 MPMNs 中既往肿瘤原发部位以外的转移。

②仔细的体格检查:包括体表是否有肿块,如 Virchow's 结节(左锁骨上肿大淋巴结)、Sister Mary Josph's 结节(脐周肿大淋巴结或脐周包块);浅的体腔如口腔和咽部、鼻腔、阴道、肛门等;罕见部位如阴囊、会阴及四肢末端等的检查。遵循肿瘤的转移规律对发现原发灶有事半功倍的作用,包括常见 UPT 的来源、常见肿瘤的转移路径和去处:如发生于颈部淋巴结的 UPT 绝大多数来源于头颈部肿瘤;锁骨上淋巴结者多见于锁骨下脏器;腋淋巴结者多见于乳腺、肺、上肢;腹股沟淋巴结者多见于外生殖器、肛管直肠、下肢、会阴部皮肤等部位的肿瘤。

③实验室检查:细胞角蛋白 20 (cytokeratin, CK20) 阳性、CK7 阴性,强烈支持结肠源性肿瘤;CK20 阴性、CK7 阳性,多见于肺、乳腺、胆管、胰腺、卵巢和子宫内膜癌^[7]。肿瘤标志谱检查、遗传学分析、预警基因的检测和 DNA 微阵列技术在某种或某些肿瘤中特异性的表达可帮助明确诊断;因为在所有肿瘤中均有可供检测的异常表达的基因^[8]。

④影像学检查:X 线、B 超、CT、MRI 等影像学检查对明确 UPT 诊断是不可缺少的。MRI 对仅有腋淋巴结转移的隐匿性乳腺癌原发灶的发现率可高达 70%^[9]。将解剖学和功能学影像检查结合 PET-CT (正电子发射计算机断层显像和 CT) 可明显减少假阳性率^[10]。PET 和 PET-CT 的优势在于可进行全身扫描,对临床分期、方案的制定、疗效的评估等有重要的临床价值。Freudenber 等^[11]报道在颈部 UPT 的诊断中 PET-CT 发现原发灶的几率为 57%、PET 或 PET + CT 为 52%、CT 为 23%,提示 PET-CT、PET + CT 在 UPT 诊断中的重要性。PET 发现腹部原发灶的敏感性优于 CT,可发现其它病灶、监测治疗效果,对 UPT 是一有效的检查手段^[12,13]。陈应瑞等^[14]报道 PET 对原发灶在头颈部的 UPT 诊断价值优于 CT 和 MRI,而在胸部肿瘤两者间无明显差异,可能由于胸部炎症或和结核等炎性病变致 FDG 浓聚出现假阳性所致。但 Mevio 等^[1]认为 PET 较 CT、MRI 无任何优势。PET 对局部组织的分辨能力和解剖的定位较 CT、MRI 有其局限性,而且 PET 的检测

结果取决于病灶对 FDG 的摄取量(肿瘤大小、细胞活性、是否有出血坏死等),出现假阴性^[14]。

⑤内镜检查:有创的内镜检查并不作为常规,但在诊断不明确、检查结果对诊断、治疗、判断预后等有帮助时可考虑应用。

⑥组织细胞学活检和尸检证实是明确原发灶的有效手段,准确率为 51%^[4]。

诊断标准的不同可能导致发病率的差异、治疗的盲目性和不确定性、并最终导致治疗效果和预后的差异。

3.5 治疗

多以经验治疗为主,而且无统一和有效的治疗措施,治疗手段、疗程、剂量等差异较大。手术治疗:作为局部治疗其应用受到限制,可作为减轻瘤负荷、缓解症状(梗阻、疼痛)、进一步获取组织学信息等时应用;手术指征、切除范围和程度尚有争议。化疗:作为全身治疗,是 UPT 的主要治疗手段,但给药的途径(全身化疗、TACE 等)和剂型、药物的剂量和周期长短也有较大的差异。放疗(术前、术中和术后,普通放疗调强适形、X 刀、 γ 刀等)和其他物理治疗(射频、微波、激光、冷冻、热疗等)作为局部治疗手段和手术治疗同样受到限制。基因和生物治疗、中医中药的疗效尚在探索中。因此,对于 UPT 来说,综合治疗应是其主要的治疗手段。

3.6 预后和影响预后的因素

UPT 是一恶性度较高的肿瘤,预后差(中位生存期仅 6 ~ 12 个月),文献报道 2 年生存率为 17.8%,目前缺乏有效的治疗手段^[15]。由于患者和家属就诊时已被告知为晚期,对治疗和随诊已失去信心,仅在确诊时进行象征性治疗,而后多选择了放弃。本组病例随诊率低(26.5%),随诊时间短(1 ~ 14.5 月),无法评定疗效。影响预后的因素:腺癌预后差,颈部淋巴结转移癌位置越高预后越好,锁骨上淋巴结转移预后最差,确实未发现原发灶者预后好,综合治疗较单纯治疗预后好,出现远处多发转移者预后差。

3.7 诊断中应注意的问题

明确诊断是科学、合理治疗,提高疗效的前提。但须考虑到:①是否把现有繁多的辅助检查手段(实验室检查、内窥镜、影像学等),对每一个脏器均进行检查,证实未发现(未发现不等于没有)原发灶后方做出诊断,既检查多少项目才能满足诊断的需要?且检查结果受就诊医院的级别(硬件-设备的配置、软件-医生的经验)的影响。②应该观察多长时间?③患者的情况(全身状况、肿瘤分期的早晚)及其家庭的经济状况和依从性。④对某些患者(临床可疑恶性肿瘤、但反复多次不能成功获取病理结果或需要极大的创伤才能获得病理学结果等)是否需要组织细胞学诊断?⑤在随诊和治疗过程中,是否有可能发现原发灶?发现了原发灶,对原有诊断的及时修正。⑥病理的类型是否应除外淋巴瘤、转移性黑色素瘤、转移性肉瘤,而仅将 UPT 集中在上皮组织肿瘤(腺癌、鳞癌、神经内分泌癌等)。

综上所述,对于 UPT 患者,及时明确诊断,合理治疗对提高疗效是十分重要的;但是患者的病情和经济状况是否能耐受如此繁多和长时间的检查,即在耗费现有的医疗和经济资源及时间的同时,也延误了治疗。因此,在两者(既诊治的正确性和时效性)间如何抉择是十分重要和十分困难的,也是值得每一位肿瘤专科医生去认真思考的。

参考文献

- 1 Mevio E, Gorini E, Sbrocca M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of cervical lymph nodes metastases from an unknown primary tumour. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2004, 24(6): 342 - 347.
- 2 Van't Veer LJ, Weigelt B. Road map to metastasis. *Nat Med*, 2003, 9(8): 999 - 1000.
- 3 肖光莉, 徐国镇, 高黎. 原发灶不明的颈部淋巴结转移癌的治疗. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(2): 84 - 87.
- 4 Al-Brahim N, Ross C, Carter B, et al. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin - 20-year retrospective data from tertiary care center. *Ann Diagn Pathol*. 2005, 9(2): 77 - 80.
- 5 Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol*, 2000, 55(6): 121 - 129.
- 6 Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Summary of the standards, options and recommendations for the patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*, 2003, 89(Suppl 1): S59 - S66.
- 7 Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, et al. Use of cytokeratin 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2001, 10(1): 77 - 82.
- 8 Tothill RW, Kowalczyk A, Rischin D, et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4031 - 4040.
- 9 Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(6): 411 - 415.
- 10 Rodel R, Straehler Pohl HJ, Palmedo H, et al. PET/CT imaging in head and neck tumours. *Radiologe*, 2004, 44(11): 1055 - 1059.
- 11 Freudenberg LS, Fischech M, Antoch G, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract*, 2005, 14(3): 155 - 160.
- 12 Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumors (UPT syndrome). *Nucl Med Commun*, 2003, 24(10): 1081 - 1086.
- 13 Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(3): 294 - 301.
- 14 陈应瑞, 李伟雄, 李梅新, 等. 18F-脱氧葡萄糖显像在原发灶不明转移癌中的应用. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(2): 130 - 132.
- 15 Culine S, Fabbro M, Ychou M, et al. Alternative bimonthly cycles of doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide, cisplatin with hematopoietic growth factor support in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer*, 2002, 94(3): 840 - 846.

(收稿日期: 2007 - 05 - 15)

(修回日期: 2007 - 07 - 17)

(责任编辑: 李贺球)