

不明原发性肿瘤的诊治进展

夏禹¹，李克桑²

1. 宁波大学医学院，浙江宁波 315211；2. 宁波市第二医院血液肿瘤科，浙江宁波 315010

分类号：R73

摘要：不明原发性肿瘤（cancer of unknown primary, CUP）是指经组织病理学证实为转移性恶性肿瘤，但通过标准系统检查后仍无法明确原发灶部位的一组异质性疾病，约占所有恶性肿瘤比例的2%~4%。CUP具有侵袭性强、转移早、预后差等临床特征，多数患者中位总生存期仅6~12个月，由于原发灶隐匿，其诊断与治疗策略制定面临较大挑战。在诊断方面，主要依赖病史采集、影像学检查和免疫组织化学，但部分病例仍难以准确推断肿瘤来源。近年来，基因表达谱分析、DNA甲基化检测、下一代测序及其他新兴辅助技术的发展，为原发灶来源预测提供了新手段。在治疗方面，CUP传统上以经验性化疗为主。近年来，基于组织来源推测的部位特异性治疗以及基于分子特征的靶向治疗和免疫治疗在部分研究中显示出潜在应用价值，但总体疗效证据仍有限，尚未在国际范围内达成共识。本文系统综述了CUP诊断与治疗的最新进展，分析当前临床诊治面临的挑战，以期为临床实践和后续研究提供参考。

关键词：不明原发性肿瘤；诊断技术；部位特异性治疗；分子靶向治疗；免疫治疗

1 引言

CUP是指转移性恶性肿瘤已被病理证实，但经标准化诊断流程仍未发现原发灶的一类疾病，约占全部恶性肿瘤的2%~4%^[1]。与原发灶明确的肿瘤相比，CUP具有显著异质性、侵袭性强、早期广泛转移且转移模式不可预测等特点^[2]。由于原发灶不明，患者往往难以直接应用针对特定器官的标准治疗路径，总体预后较差，中位总生存期（overall survival, OS）通常仅为6~12个月^[2-3]。

目前随着影像学、分子病理学及基因检测技术的发展，部分既往归类为CUP的病例可进一步明确原发来源，因此CUP总体发病率呈缓慢下降趋势^[4]。

¹基金项目：浙江省卫生健康行业科技计划项目(2025HY0990)；浙江省中医药科技项目(2026ZL0773)通信作者：李克桑，Email: toney584520@126.com

尽管诊断水平有了一定程度的提高，但其发生机制至今尚未完全阐明。主要存在“原发灶隐匿”假说和“平行进展”假说，前者认为原发灶体积微小、难以检出或已消退，后者认为肿瘤细胞早期播散并于远处器官独立增殖形成转移灶^[4-5]。两种假说从不同角度解释了CUP原发灶难以识别及其特殊生物学行为。

在临床管理方面，CUP的治疗理念正由经验性化疗逐步转向基于组织来源推测和分子特征分层的个体化治疗。传统铂类联合化疗疗效有限且易产生耐药，基因表达谱（gene expression profiling, GEP）、DNA甲基化检测、下一代测序（next-generation sequencing, NGS）及人工智能（artificial intelligence, AI）与液体活检的发展，推动了部位特异性治疗、分子靶向治疗及免疫治疗等策略的探索^[6-7]。本文旨在系统阐述CUP在诊断技术与治疗策略方面的最新进展，以期为临床实践和相关研究提供理论参考。

2 CUP 诊断

2.1 常规检查与评估

规范诊断流程应以病史、体格检查和基础实验室检查为基础。病史应关注个人及家族肿瘤史、职业暴露及生活习惯等因素。研究显示约24.7%的CUP患者有既往恶性肿瘤史，可为原发灶推测提供重要参考^[8]。体格检查需重点评估浅表淋巴结、乳腺、直肠及头颈部等常见转移部位及潜在原发区域^[9]。实验室检查包括血常规、生化指标及肿瘤标志物检测，但肿瘤标志物多数特异性不足，难以单独用于确定原发部位^[1]。

2.2 影像学检查

影像学检查的目的在于评估转移范围、寻找潜在原发部位并辅助分期，增强CT是CUP初始影像学评估的重要组成部分。近期研究显示^{18F-FDG-PET/CT}能同时提供代谢与解剖信息，在原发灶检出、全身分期及治疗决策中具有较高临床价值^[10-12]。但^{18F-FDG-PET/CT}检出率受肿瘤分化程度、病灶体积、转移部位等多因素影响，临床中需结合不同患者的年龄、转移模式及病理选择性使用^[13]。必要时也可辅以MRI、骨扫描等检查，例如，对于腋窝淋巴结转移且乳腺X线摄影阴性的女性患者，乳腺MRI有助于检出隐匿性乳腺原发灶^[1]。

2.3 免疫组织化学检测（immunohistochemistry, IHC）

IHC通过检测肿瘤细胞表达的特定蛋白抗原以推断其组织来源，是CUP诊断的核心技术。诊断时通常先借助广谱角蛋白、上皮膜抗原、白细胞共同抗原等标志物对肿瘤谱系进行区分，以鉴别癌、淋巴瘤、黑色素瘤及部分肉瘤等，

然后结合形态学特征和临床信息，选择更具组织特异性的抗体组合，以进一步缩小原发灶范围^[1]。

在腺癌或未分化癌的来源推断中，CK7/CK20 表达模式常作为初筛依据：CK7 阳性/CK20 阴性多见于肺腺癌、乳腺癌及妇科来源肿瘤；CK7 阴性/CK20 阳性常提示结直肠来源；而 CK7 与 CK20 双阳性或双阴性需结合其他标志物综合判断。此外，CD45、CD20 等可用于淋巴瘤鉴别，S-100、HMB-45 可用于黑色素瘤鉴别，以及 CD34、Desmin 等可用于肉瘤鉴别^[14-15]。需要强调的是，IHC 结果依赖样本量、肿瘤分化程度、抗体组合等因素，低分化或小样本病例仍可能难以分类^[2,15]。

2.4 分子分析技术

当影像学与 IHC 仍难以明确肿瘤来源时，分子层面的检测技术可从遗传与表观遗传层面弥补传统诊断手段的局限，为 CUP 原发灶来源推断提供新的技术支持^[16]。

2.4.1 GEP

GEP 是一种基于编码 RNA 的分析方法，通过比较肿瘤组织基因表达特征与已知原发肿瘤数据库的相似性推断组织来源。近年来，一项基于 90 基因表达谱的检测在 609 例肿瘤样本中的验证结果显示，其对肿瘤组织来源的总体预测准确率为 89.8%(95% CI: 0.87~0.92)^[17]。随后一项多中心临床验证研究纳入 1417 份肿瘤样本，结果显示 90 基因表达检测的总体组织来源预测准确率为 94.4%，对 21 种肿瘤类型的特异性均超过 99%，提示该方法可为肿瘤分类提供辅助依据^[18]。但 GEP 目前存在检测费用高、周期长、参考数据库覆盖有限等问题，其临床应用仍有一定限制。

2.4.2 NGS

NGS 通过描绘肿瘤突变谱，同时推断原发肿瘤组织来源并识别潜在可干预的基因变异。全基因组测序研究显示，基于测序数据的算法成功为 72 例 CUP 患者中的 49 例（68%）推断出可能的原发灶，并在 47% 的患者中识别出具有临床匹配价值的可操作变异^[19]。在靶向 NGS 数据的应用方面，基于来自三家机构、覆盖 22 种癌种的 36445 例肿瘤样本完成验证，并应用于 971 例 CUP 患者，可为约 40%~50% 的病例提供较高置信度的原发肿瘤来源预测^[20]。在此基础上，近期一项纳入 72 例 CUP 患者的全基因组和全转录组测序（whole genome and transcriptome sequencing, WGTS）研究显示，该技术不仅能检出常规 panel 检测发现的全部可报告基因变异，还可在 76% 的患者中发现额外具有诊断或治疗价值的分子特征，为组织来源推断提供更多依据^[21]。然而，NGS 对样本质量、生物信息学分析能力及结果解释一致性要求较高，临床

应用仍需进一步制定相应规范。

2.4.3 DNA 甲基化分析

DNA 甲基化具有较强的组织特异性，在肿瘤来源分类中具有较高优势。靶向甲基化测序 panel 的检测在 78 份样本中的组织来源推断准确率为 88.5%，提示其具有较好的临床转化潜力^[22]。循环游离 DNA（cell-free DNA, cfDNA）甲基化分类器研究显示，其在 143 份 cfDNA 肿瘤样本和 27 份非肿瘤对照中的总体敏感性为 84.6%，组织来源推断准确率为 96.8%^[23]。因此，DNA 甲基化分析不仅可作为组织样本来源推断的重要补充，也可能为难以重复取材的患者提供诊断思路。

2.4.4 AI

近年来，AI 技术逐步应用于病理图像分析和多组学整合建模。基于细胞病理图像的深度学习模型和基于基因组数据的机器学习模型，均显示出辅助 CUP 原发部位预测的潜在价值，但仍需多中心外部验证和标准化流程支持^[20,24]。

2.4.5 液体活检

液体活检可通过检测循环肿瘤 DNA、cfDNA 甲基化等分子信息，为难以重复取材或组织样本不足的患者提供相对无创的分子检测途径^[5]。已有 CUP 相关研究显示，cfDNA 甲基化分析可辅助肿瘤组织来源推断^[23]。除组织来源推断外，cfDNA-NGS 还可用于评估 CUP 患者的分子变异谱。一项纳 1931 例 CUP 患者的研究显示，90% 的患者至少检出一种 cfDNA 改变，其中部分变异具有潜在治疗可操作性^[25]。上述结果提示，液体活检可作为组织检测的补充手段，但其检测结果解释及应用情况仍需进一步明确。

3 CUP 分类与治疗

3.1 CUP 的临床分类

目前临床上根据患者的临床表现、病理特征及可治疗性，将 CUP 分为预后良好型和预后不良型两大类^[26]。

预后良好型约占 15%-20%^[14]。此类患者通常具有特征性临床表现或病理类型，临床上可参照相应肿瘤的标准治疗方案治疗，部分患者可获得较长期的疾病控制^[1]。典型例证包括女性腋窝淋巴结腺癌、女性腹膜浆液性腺癌及结直肠癌样免疫表型腺癌等。

预后不良型约占 80%~85%，是当前 CUP 治疗研究的主要对象^[14]。此类患者通常缺乏特征性转移模式与明确的组织表型，难以直接套用某一原发肿瘤的标准治疗方案，整体预后较差。

3.2 经验性化疗（Empiric therapy）

对于多数 CUP 患者，由于原发灶不明确且缺乏清晰的治疗靶点，临床上往往采用经验性化疗，常用方案包括铂类联合紫杉醇、吉西他滨等细胞毒药物^[3]。尽管部分患者可获得短期疾病缓解，但整体生存获益有限，研究显示预后不良型 CUP 患者中位 OS 多不足 1 年^[6]。此外，CUPISCO 研究结果提示，对于接受诱导化疗后达到疾病控制的 CUP 患者，后续标准化疗的长期疗效仍不理想^[7]。因此，经验性化疗可作为缺乏明确靶点和特征来源患者的可行方案，但难以精准匹配不同 CUP 患者的肿瘤生物学特征，其疗效仍有优化空间。

3.3 部位特异性治疗

部位特异性治疗主要通过 IHC、GEP、NGS 等技术推测原发部位，并参照相应器官肿瘤的标准方案实施治疗。理论上，组织来源预测准确，参照对应器官的治疗方案可能改善部分患者预后。一项全基因组测序研究显示该技术可为部分患者推断可能的原发来源，并同时识别具有潜在临床意义的可操作分子改变，为部位特异性治疗和个体化治疗提供依据^[19]。Fudan CUP-001 随机对照研究进一步显示，90 基因表达谱指导的部位特异性治疗较经验性化疗可延长中位无进展生存期（9.6 个月 vs 6.6 个月，HR=0.68，95% CI: 0.49~0.93，P=0.017），为表达谱指导下的部位特异性治疗提供了前瞻性证据^[27]。然而，由于不同 CUP 患者组织学类型、分子特征及肿瘤负荷等方面差异较大，目前部位特异性治疗适用人群及长期疗效尚缺乏充分证据支持，其临床价值仍需进一步前瞻性研究验证。

3.4 分子靶向治疗

基于基因组学的研究显示，多数 CUP 患者存在不同类型的基因改变。CUPISCO 研究的基线分子谱分析提示，约 1/3 预后不良型 CUP 患者携带潜在可靶向基因改变，常涉及 RTK/RAS 通路、PI3K 通路及 DNA 损伤修复相关基因等^[28]。这些发现虽为 CUP 的分子分层和潜在靶向治疗提供了理论基础，但“存在基因异常”并不等同于“可从靶向治疗中获益”，多数基因改变可能仅反映肿瘤生物学行为或预后，并非真正的治疗靶点，即使存在可操作变异，其疗效也可能受组织来源、共突变及信号通路依赖性影响。一项 CUPISCO 随机 II 期研究显示，分子指导治疗较标准化疗具有一定临床获益，为 CUP 精准治疗提供了前瞻性证据^[7]。因此，分子检测帮助识别少数具有明确可操作靶点的 CUP 患者，同时为个体化治疗选择和临床试验提供依据。

3.5 免疫治疗

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）为部分 CUP 患者提供了新的治疗选择。近年研究显示，CUP 中存在一定比例的免疫治

疗相关标志物，如 PD-L1 表达、MSI-H 及较高肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB)等，其中 PD-L1 阳性率为 18.3%，MSI 阳性率为 1.6%^[29]。临床研究方面，一项纳入 29 例晚期 CUP 患者的 II 期篮子试验中首次报道了 PD-1 单克隆抗体帕博利珠单抗的应用结果，显示客观缓解率（objective response rate, ORR）为 20%，疾病控制率为 44%，获得缓解患者的中位缓解持续时间为 14.7 个月（95% CI: 9.8~19.6）^[30]。同年的一项开放标签 II 期研究入 56 例 CUP 患者，结果显示 45 例既往接受过纳武利尤单抗系统治疗后的患者 ORR 为 22.2%，中位无进展生存期和 OS 分别为 4.0 个月和 15.9 个月，且 PD-L1 高表达、TMB 较高及 MSI-H 患者显示出更好的治疗反应^[31]。此外，2025 年一项多中心回顾性研究纳入 190 例 CUP 患者，58 例接受 ICIs 治疗，结果显示接受 ICIs 治疗组的患者中位 OS（29.27 个月）优于未接受 ICIs 组（10.43 个月， $HR=0.435$ ，95% CI: 0.267~0.709; $P=0.0006$)^[32]。总体来看，ICIs 在部分 CUP 患者中具有潜在疗效，但现有研究多为小样本或回顾性研究，证据强度有限，其适用人群仍需结合相关生物标志物进一步筛选验证。

4 未来展望

CUP 的诊疗正处于从经验性策略向精准化管理过渡的阶段。诊断上，IHC、影像学依然是基础手段，而 GEP、DNA 甲基化、NGS 及其他辅助技术的发展正在不断提升原发灶来源推断能力；治疗上，临床策略从单纯的经验化疗，拓展到部位特异性治疗以及基于分子特征的靶向治疗和免疫治疗。

然而，该领域仍存在诸多挑战。首先，现有研究结果通常是在严格控制的环境下得到的，在真实临床实践中，诊断准确性和治疗效果受样本质量、选择偏倚、平台差异等因素影响。其次，无论是何种治疗策略，目前均缺乏足够的大样本随机对照研究证据支持，不足以形成普遍适用的标准治疗路径。此外，如果临床实践中过度追求复杂检测技术而忽视患者总体状况、预后预期以及治疗可负担性，也可能导致诊断流程延长、治疗延误甚至过度医疗。

未来研究应重点关注：1) 进一步优化 CUP 的诊断技术的敏感性、特异性及成本效益；2) 建立整合分子特征、免疫状态、影像学表现及临床参数的综合分层模型，以更精准地筛选可能从靶向治疗或免疫治疗中获益的患者；3) 开展多中心、大样本、前瞻性随机对照研究，以确立部位特异性治疗、靶向治疗及免疫治疗在不同亚群中的价值；4) 推动国际多中心合作，建立共享的生物样本库与临床数据库，以克服 CUP 异质性强、单中心样本量有限的瓶颈。综合以上几点，多学科协作与新技术的整合将推动 CUP 诊疗朝着更精细化和个体

化的方向发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] ZHAO T, ZHANG X, LIU X, et al. Advancements in diagnostics and therapeutics for cancer of unknown primary in the era of precision medicine[J]. *MedComm*, 2025, 6(5): e70161.
- [3] LI Y, BAI Y, JI H, et al. New era: prospects for managing cancer of unknown primary[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(8): 562-567.
- [4] RASSY E, PAVLIDIS N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 139-141.
- [5] CONWAY A M, MITCHELL C, KILGOUR E, et al. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP'[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(2): 141-153.
- [6] DUPAIN C, JACQUIN N, LATOUCHE A, et al. Management and survival of patients with cancer of unknown primary discussed by a French national multidisciplinary tumour board: a retrospective analysis[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2026, 60: 101524.
- [7] KRÄMER A, BOCHTLER T, PAULI C, et al. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 527-539.
- [8] BOCHTLER T, ENDRIS V, LEICHSENRING J, et al. Comparative genetic profiling aids diagnosis and clinical decision making in challenging cases of CUP syndrome[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(11): 2963-2973.
- [9] LOSA F, ETXANIZ O, GIMÉNEZ A, et al. SEOM-GECOD clinical guideline for cancer of unknown primary (update 2025)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2026, 28(5): 1610-1623.
- [10] SCHWENCK J, SONANINI D, COTTON J M, et al. Advances in PET imaging of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(7): 474-490.
- [11] RIMER H, JENSEN M S, DAHLSGAARD-WALLENIS S E, et al. 2-[18F]FDG-PET/CT in cancer of unknown primary tumor: a retrospective register-based cohort study[J]. *J Imaging*, 2023, 9(9): 178.
- [12] SONI N, ORA M, AHER P Y, et al. Role of FDG PET/CT for detection of primary tumor in patients with extracervical metastases from carcinoma of unknown primary[J]. *Clin Imaging*, 2021, 78: 262-270.
- [13] WILLEMSE J R J, LAMBREGTS D M J, BALDUZZI S, et al. Identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary (CUP) using [18F]FDG PET/CT: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 52(1): 225-236.
- [14] MASSARD C, LORIOT Y, FIZAZI K. Carcinomas of an unknown primary origin: diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(12): 701-710.
- [15] 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.
- [16] QIAO Y, WANG M, HUI K, et al. Diagnosis progress of carcinoma of unknown primary[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1510443.
- [17] YE Q, WANG Q, 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.
- [18] SUN W, WU W, WANG Q, et al. Clinical validation of a 90-gene expression test for tumor tissue of origin diagnosis: a large-scale multicenter study of 1417 patients[J]. *J Transl Med*, 2022, 20: 114.
- [19] SCHIPPER L J, SAMSOM K G, SNAEBJORNSSON P, et al. Complete genomic characterization in patients with cancer of unknown primary origin in routine diagnostics[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(6): 100611.
- [20] MOON I, LOPICCOLO J, BACA S C, et al. Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2057-2067.
- [21] REBELLO R J, POSNER A, DONG R, et al. Whole genome sequencing improves

- tissue-of-origin diagnosis and treatment options for cancer of unknown primary[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4422.
- [22] SUN M, XU B, CHEN C, et al. Tissue of origin prediction for cancer of unknown primary using a targeted methylation sequencing panel[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 25.
- [23] CONWAY A M, PEARCE S P, CLIPSON A, et al. A cfDNA methylation-based tissue-of-origin classifier for cancers of unknown primary[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3292.
- [24] TIAN F, LIU D, WEI N, et al. Prediction of tumor origin in cancers of unknown primary origin with cytology-based deep learning[J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1309-1319.
- [25] KATO S, WEIPERT C, GUMAS S, et al. Therapeutic actionability of circulating cell-free DNA alterations in carcinoma of unknown primary[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: 1687-1698.
- [26] RASSY E, PARENT P, LEFORT F, et al. New rising entities in cancer of unknown primary: is there a real therapeutic benefit?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 147: 102882.
- [27] LIU X, ZHANG X, JIANG S, et al. Site-specific therapy guided by a 90-gene expression assay versus empirical chemotherapy in patients with cancer of unknown primary (Fudan CUP-001): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(8): 1092-1102.
- [28] WESTPHALEN C B, FEDERER-GSPONER J, PAULI C, et al. Baseline mutational profiles of patients with carcinoma of unknown primary origin enrolled in the CUPISCO study[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(6): 102035.
- [29] JÚNIOR J N A, PRETO D D A, LAZARINI M E Z N, et al. PD-L1 expression and microsatellite instability (MSI) in cancer of unknown primary site[J]. *Int J Clin Oncol*, 2024, 29(6): 726-734.
- [30] RAGHAV K P, STEPHEN B, KARP D D, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced cancer of unknown primary (CUP): a phase 2 non-randomized clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004822.
- [31] TANIZAKI J, YONEMORI K, AKIYOSHI K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(2): 216-226.
- [32] WANG H, SONG S, NIE Y, et al. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors for cancer of unknown primary: a multi-center retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1323.