

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*

张永侠¹ 刘明波¹ 黄辉² 陈汶³ 张彬^{2△}

[摘要] 目的:比较第七版与第八版美国癌症联合会(AJCC)TNM分期对口咽癌生存的预测情况。方法:回顾性分析 142 例口咽鳞状细胞癌患者的临床病理资料。p16 蛋白检测采用免疫组织化学染色法。生存率及生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。结果:142 例口咽鳞状细胞癌患者 5 年疾病特异生存率(DSS)为 55.4%,总生存率为 50.4%,中位生存时间 60.3 个月。口咽鳞状细胞癌患者 p16 蛋白阳性表达率为 27.5%(39/142)。依据第七版 AJCC 分期,Ⅰ期患者 4 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 27 例,Ⅳ期 94 例;Ⅰ~Ⅱ期患者 5 年 DSS 为 75.9%,Ⅲ~Ⅳ期患者为 52.2%,但二者差异无统计学意义($P=0.109$)。而在第八版 AJCC 分期中,Ⅰ期患者 22 例,Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 27 例,Ⅳ期 69 例;各临床分期 5 年 DSS 分别为:Ⅰ期 88.4%,Ⅱ期 80.5%,Ⅲ期 73.2%,Ⅳ期 29.1%,总体上比较差异有统计学意义($P=0.000$)。结论:与第七版分期相比,第八版 AJCC 口咽癌分期系统考虑了不同病因口咽癌患者的预后情况,能够更加准确地预测患者的预后。

[关键词] 口咽;癌;鳞状细胞;TNM 肿瘤分期;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.003

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

A comparison of the 7th and 8th edition of the AJCC TNM staging systems for predicting survival in oropharyngeal cancer

ZHANG Yongxia¹ LIU Mingbo¹ HUANG Hui² CHEN Wen³ ZHANG Bin²

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; ²Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College; ³Department of Epidemiology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College)

Corresponding author: ZHANG Bin, E-mail: docbinzhang@hotmail.com

Abstract Objective: The aim of this study is to evaluate the prognostic value of the 8th edition of AJCC TNM classification in comparison with the 7th edition for oropharyngeal cancer. **Method:** The clinical and pathological data of 142 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma were retrospectively analyzed. The p16 protein was detected by immunohistochemical staining. Survival and survival analysis were performed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test. **Result:** The 5-year disease-specific survival(DSS), the 5-year overall survival(OS) and the median survival time for patients with oropharyngeal cancer were 55.4%, 50.4% and 60.3 months, respectively. P16-immunostaining was scored positive in 39 samples (27.5%, 39/142). Based on the seventh edition of AJCC staging, there were 4 patients in stage I, 17 patients in stage II, 27 patients in stage III and 94 patients in stage IV, respectively. However, there was no significant difference in survival between the patients with stage I-II and those with III-IV (5-year DSS: 75.9% of stage I-II patients vs. 52.2% of stage III-IV patients; $P=0.109$). In comparison, 22 patients were diagnosed as stage I, 24 were stage II, 27 were stage III and 69 were stage IV using the eighth edition. The 5-year DSS for patients with stage I, II, III and IV was 88.4%, 80.5%, 73.2% and 29.1%, respectively. The overall difference was statistically significant ($P=0.000$). **Conclusion:** Compared with the seventh edition staging, the eighth edition of the AJCC oropharyngeal cancer staging system considers the prognosis of patients with different causes of oropharyngeal cancer, and can more accurately predict the prognosis of patients.

Key words oropharynx; carcinoma, squamous cell; TNM staging; prognosis

*基金项目:解放军总医院科技创新苗圃基金(No.16KMM23)

¹中国人民解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科(北京,100853)

²北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院头颈外科

³北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院流行病学教研室

△现在北京大学肿瘤医院头颈外科(北京,100142)

通信作者:张彬,E-mail:docbinzhang@hotmail.com

众所周知,HPV 感染与宫颈癌发病密切相关。近些年一些基础和临床研究发现 HPV 感染也与口咽癌发病相关^[1]。与非 HPV 相关口咽癌相比,HPV 相关口咽鳞状细胞癌具有特殊的临床病理特征,如:肿瘤多见于年轻(≤ 55 岁)、女性、非吸烟非饮酒者,易发生颈部淋巴结转移,肿瘤组织 p16 蛋白多为高表达,预后较好等^[2-3]。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版口咽鳞状细胞癌 TNM 分期系统只考虑了烟草、酒精相关的口咽癌生物学行为,并不能准确判断 HPV 相关口咽癌患者的预后^[1]。准确的肿瘤分期系统是临床医生制定治疗计划和估计预后的重要依据。鉴于此,第八版 AJCC 口咽鳞状细胞癌分期将咽部肿瘤分为鼻咽、HPV 相关口咽癌(p16 蛋白阳性)和下咽与非 HPV 相关口咽癌(p16 蛋白阴性)3 个独立章节进行阐述,以期更好反映不同肿瘤在病因和生物学行为上的差别。本研究通过分析中国医学科学院肿瘤医院 1999-01—2013-01 期间收治的 142 例口咽鳞状细胞癌患者的资料,以疾病特异生存率(disease-specific survival, DSS)为主要观察指标,探讨两版分期对口咽癌预后评估的价值。

1 资料与方法

1.1 口咽癌患者纳入标准

142 例患者均经组织病理学确诊为口咽癌。纳入标准为:①初治、未经放化疗;②组织病理学类型为鳞状细胞癌;③除外同期其他原发癌及远处转移;④有供免疫组织化学检测的石蜡组织标本。

1.2 治疗方案

本研究治疗方案包括:根治性放疗(Ra)45 例,同步放化疗(R+CHEM,包括放疗同步靶向药物)27 例,手术联合术后辅助放疗(S+R)37 例,术前放疗联合手术(R+S)17 例,单纯手术(Sa)16 例。放疗照射源:采用直线加速器。放疗照射剂量:①根治性放疗:原发灶及阳性淋巴结剂量 68~72 Gy,高危区剂量 60 Gy,低危区(预防区)剂量 50 Gy;②术前放疗原发灶及阳性淋巴结剂量 50~60 Gy,低危区剂量 50 Gy;③术后放疗:手术原发灶及手术区剂量 60 Gy,高危区剂量 66 Gy,切缘不

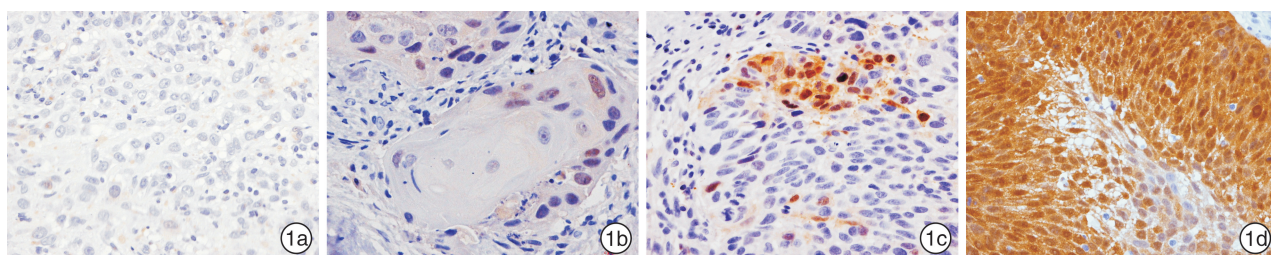
净剂量 70 Gy。手术治疗主要采用原发灶切除和(或)颈淋巴清扫术。术后缺损修复采用带血管蒂或游离组织瓣修复。全组共实施手术治疗 101 例,计划性手术 70 例次(包括 S+R、R+S 及 Sa),挽救性手术 27 例次;实施 I 期缺失修复手术共计 66 例,计划性手术缺损修复 48 例,使用带血管蒂修复 27 例(胸大肌皮瓣 24 例、颌下皮瓣 3 例),游离皮瓣修复 21 例(前臂皮瓣 9 例、游离股外侧皮瓣 8 例、游离腓骨 2 例、游离腹直肌皮瓣 2 例),修复成功率为 97.9%(47/48,修复失败 1 例为游离股外侧皮瓣);挽救性手术缺损修复 7 例,包括胸大肌修复 4 例,游离腓骨、游离前臂皮瓣及游离股外侧皮瓣各 1 例,修复成功率为 100%(7/7)。

1.3 p16 蛋白免疫组织化学染色

免疫组织化学实验采用即用型快捷免疫组织化学 Maxvision/HRP 染色方法,本研究使用主要试剂为,即用型 p16/MTS1 鼠抗人单克隆抗体、即用型快捷免疫组织化学 Maxvision/HRP 试剂盒,均购自福州迈新生物有限公司。以细胞核出现棕黄色细沙状染色或棕黄色颗粒为阳性。阳性细胞数 $\leq 5\%$ 为阴性(-)(图 1a),阳性细胞数 5%~25%为弱阳性(+)(图 1b),阳性细胞数 26%~50%为中度阳性(++)(图 1c),阳性细胞数 $>50\%$ 为强阳性(+++)(图 1d)。142 例口咽鳞状细胞癌患者 p16 蛋白阳性(++和+++)表达率为 27.5%(39/142)。

1.4 第八版 AJCC HPV 相关口咽癌的分期标准

对于 HPV 相关(p16 蛋白阳性)口咽癌的 T 分期从预后的角度总体观察是同第七版相同的,但仍有差别:①T 分期删除了原位癌(Tis);②T4 期不再分 a 和 b 亚组。HPV 相关口咽癌具有 2 个完全不同的 N 分期标准(cN 分期和 pN 分期)。临床 N 分期同既往一样主要参考淋巴结的大小、1 个或多个及对侧颈部转移情况;而病理 N 分期只考虑淋巴结转移的数目,与大小、包膜外侵及对侧颈部情况均无关(表 1)。M 分期同既往相同,都是表示是否有远处转移,这里不再赘述。结合肿瘤的 T 分期和 N 分期,HPV 相关口咽癌鳞状细胞癌有两套不同 TNM 分期(cTNM 和 pTNM,表 2 和表 3)。



1a:p16 染色(-);1b:p16 染色(+);1c:p16 染色(++);1d:p16 染色(+++)。

图 1 p16 蛋白免疫组织化学染色($\times 400$)

表 1 第八版 AJCC 关于 HPV 相关的口咽癌(p16 阳性)临床及病理 N 分期

N 分期	分期标准
Nx	颈部区域淋巴结无法评价
cN0	无区域淋巴结转移
cN1	1 个或多个同侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm
cN2	对侧或双侧淋巴结转移,最大径 ≤ 6 cm
cN3	淋巴结直径 >6 cm
Nx	颈部区域淋巴结无法评估
pN0	无区域淋巴结转移
pN1	转移淋巴结数目 ≤ 4 个
pN2	转移淋巴结数目 >4 个

表 2 HPV 相关(p16 阳性)口咽癌的临床 TNM 分期^{*}

T 分期	cN 分期			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

注:任何 M1 归为 IV 期。

表 3 HPV 相关(p16 阳性)口咽癌的病理 TNM 分期^{*}

T 分期	pN 分期		
	N0	N1	N2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III

注:任何 M1 归为 IV 期。

1.5 随访及统计学分析

所有病例随访日期自初治之日起至末次随访时间(2018 年 9 月 28 日)或至死亡日期,平均随访 43.6 个月,中位随访时间 37.4 个月。随访方法为患者住院记录、门诊复查记录及电话随访。应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,生存率及生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共计纳入 142 例口咽鳞状细胞癌患者,其中男 133 例,女 9 例;发病年龄 32~92 岁,平均(57.0 $\pm$ 10.3)岁;中位病程 3 个月。有长期吸烟史 95 例(吸烟史 >10 年且平均每日吸卷烟 >20 支),约占 66.9%;有酗酒史 71 例(饮酒史 >10 年且平均每日饮白酒 >250 ml),约占 50.0%。肿瘤呈高分化 54 例、中分化 52 例、低分化 36 例。依据 AJCC 第七版分期标准,Ⅰ期 4 例(2.8%),Ⅱ期 17 例(12.0%),Ⅲ期 27 例(19.0%),Ⅳ期 94 例

(66.2%);依据 AJCC 第八版分期标准,Ⅰ期 22 例(15.5%),Ⅱ期 24 例(16.9%),Ⅲ期 27 例(19.0%),Ⅳ期 69 例(48.6%),二者间经检验差异有统计学意义($P=0.000$),其中 39 例 HPV 相关(p16 蛋白阳性)口咽癌 AJCC 分期从第七版到第八版的分期迁移详见图 2。

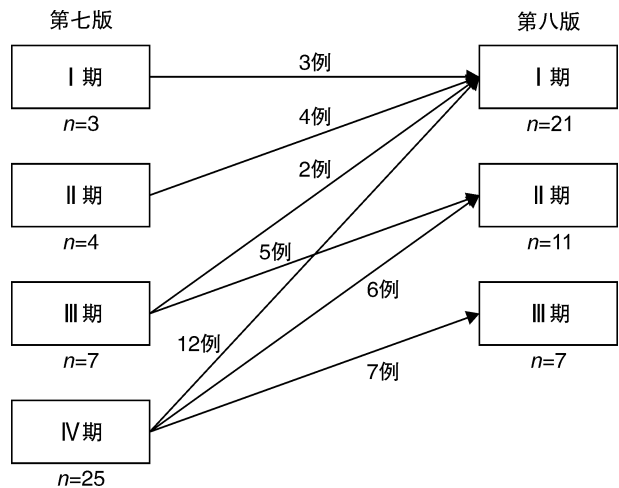


图 2 HPV 相关口咽癌 AJCC 分期从第七版至第八版的分期迁移情况

2.2 患者生存情况及生存率

经随访发现,142 例患者中死亡 71 例,无瘤生存 61 例,带瘤生存 2 例,失访 8 例,失访率为 5.6%。71 例死亡患者中肿瘤原因导致死亡 63 例,非肿瘤原因 8 例。63 例肿瘤原因导致死亡分别为:远处转移 17 例,原发灶复发 17 例,肿瘤未控 15 例,颈部区域复发 10 例,第二原发肿瘤 4 例。142 例患者中共计 20 例出现远处转移(2 例患者死因为肿瘤未控,1 例为第二原发癌),远处转移率为 14.1%。20 例患者远处转移部位分别为肺转移 11 例,骨转移 5 例,肺及骨多发转移 2 例,肝及骨多发转移 1 例,脑转移 1 例。全部患者 5 年疾病特异生存率为 55.4%,总生存率为 50.4%,中位生存时间 60.3 个月。

2.3 第七版与第八版 AJCC 分期口咽癌患者生存的比较

第七版 AJCC 分期中,早期患者(Ⅰ~Ⅱ期)5 年疾病特异生存率为 75.9%,晚期患者(Ⅲ~Ⅳ期)为 52.2%,但二者间差异无统计学意义($P=0.109$, $\chi^2=2.575$,图 3)。而在第八版 AJCC 中,早期患者 5 年疾病特异生存率为 84.2%,晚期患者为 42.4%,二者差异有统计学意义($P=0.000$, $\chi^2=18.216$,图 4);不同临床分期 5 年疾病特异生存率分别为:Ⅰ期 88.4%,Ⅱ期 80.5%,Ⅲ期 73.2%,Ⅳ期 29.1%,各分期总体上比较差异有统计学意义($P=0.000$, $\chi^2=29.808$,图 5)。

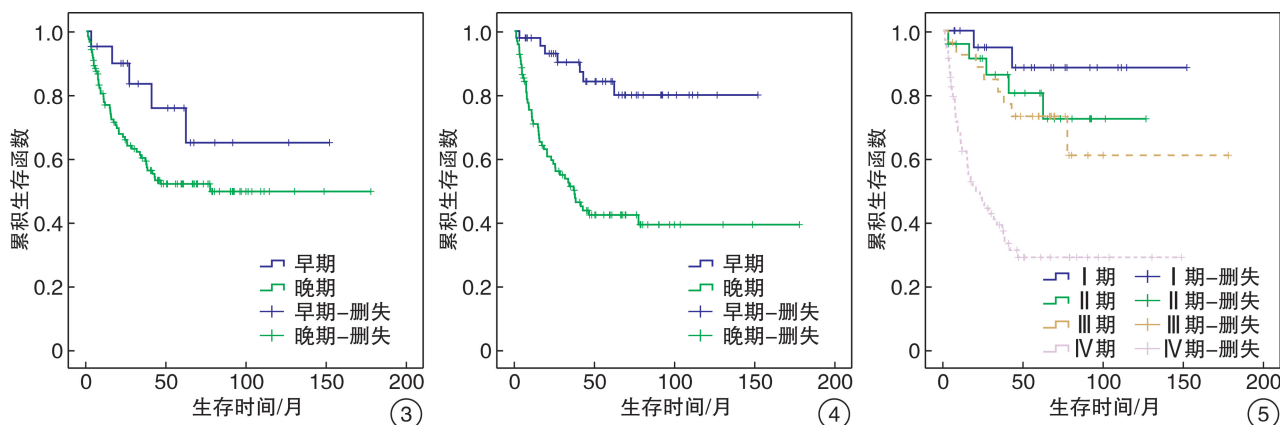


图3 第七版 AJCC 分期口咽癌患者生存曲线;

图4 第八版 AJCC 分期口咽癌患者生存曲线;

图5 第八版口咽癌患者不同期别生存曲线

3 讨论

一个好的分期系统应具备:①风险一致性,即:同一期别患者生存率应当相似;②风险差异性,即:同一期别患者同相邻期别患者生存率应有差别;③组间平衡性,即:每个期别应当具备相当数量的患者;④可预测性,即:患者的分期能够较好地预测单个患者的生存情况^[4]。临床分期系统的修改应遵循上述4个原则。2017年,AJCC在第七版口咽癌分期的基础上更新了第八版分期。与旧版相比,新版本改动较大。第七版口咽癌 AJCC 分期系统只考虑了烟草和酒精导致的口咽鳞状细胞癌,而未考虑 HPV 相关口咽癌^[1]。随着 HPV 相关口咽癌患者数量不断增加,导致第七版口咽癌 AJCC 分期系统风险差异性逐渐降低,大量口咽癌患者被错误分到Ⅲ、Ⅳ期,无法准确预测其预后。第八版 AJCC 分期增加了 HPV 相关口咽癌分期系统,具体分期方法详见上文,此处不再赘述。

2017年,Würdemann等^[5]报道599例口咽癌的分期比较,其结果显示第八版与第七版分期相比各期患者例数差异有统计学意义(第八版分期:Ⅰ期137例,Ⅱ期77例,Ⅲ期93例,Ⅳ期292例;第七版分期:Ⅰ期62例,Ⅱ期52例,Ⅲ期99例,Ⅳ期386例; $P=0.000$)。本研究结果显示,第八版分期系统早期患者比例明显多于第七版分期系统,差异有统计学意义($\chi^2=18.130$, $P=0.000$),与既往研究结果相一致。造成这个差别可能主要是因为:① HPV 相关口咽癌不同于其他头颈部鳞状细胞癌,颈部转移淋巴结包膜外侵犯并不影响患者预后^[6],淋巴结转移数量 ≤ 5 个的患者,其生存率无明显差别^[7]。因此,第八版分期大幅度修改 HPV 相关口咽癌 N 分级(表1),不再强调淋巴结直径3 cm界限和淋巴结包膜侵犯情况。② p16 蛋白阳性口咽癌患者对于放化疗更加敏感,且预后明显好于 p16 蛋白阴性者,p16 阳性被认为是影响预后的独立预后因素^[8-10]。因此,第八版 AJCC 分期将 p16 阳性

患者 TNM 分期大幅降期(表2、3),并取消了除远处转移外的临床Ⅳ期。

O'Sullivan^[7]等报道一项口咽癌分期国际网络合作(International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging,ICON-S)多中心研究,该研究共计纳入1907例研究对象,依第七版 AJCC 分期 HPV 相关口咽癌各期5年生存率分别为Ⅰ期88%,Ⅱ期82%,Ⅲ期84%,ⅣA期81%,且差异无统计学意义($P=0.25$)。同样地,Mizumachi等^[11]的研究也再次证实依据第七版 AJCC 分期标准 HPV 相关口咽癌Ⅰ~Ⅱ期和Ⅲ~Ⅳ期患者生存率差异无统计学意义(86.7%、87.7%)。鉴于此,2016年 O'Sullivan等^[7]依据大样本统计分析,提出了第八版 AJCC 口咽癌分期修改建议:①增加 HPV 相关口咽癌单独分期;②提出 ICON-S N 分级,即 N0:无区域淋巴结转移;N1:单侧淋巴结转移,且 ≤ 6 cm;N2:双侧淋巴结转移,且 ≤ 6 cm;N3:淋巴结 > 6 cm;③提出 ICON-S TNM 分期标准(表3),最终均被 AJCC 分期完全采纳。本研究结果也显示,依据第七版 AJCC 分期,Ⅰ~Ⅱ期患者生存率虽高于Ⅲ~Ⅳ期(75.9%、52.2%),但差异无统计学意义($P=0.109$);依第八版分期标准后,各期患者生存率分别为Ⅰ期88.4%,Ⅱ期80.5%,Ⅲ期73.2%,Ⅳ期29.1%,各分期总体上比较差异有统计学意义,与既往研究相一致^[5,7,11]。

在第八版 AJCC 分期中,采用 p16 蛋白表达情况来区分 HPV 相关和非 HPV 相关口咽癌,而未采用直接检测 HPV-DNA 方法,其主要原因可能包括:① HPV 编码的 E7 致癌蛋白使肿瘤抑制因子 pRb 失活,并上调 CDKN2A 基因表达,导致 p16^{INK4A} 过表达^[10]。多项研究已表明 p16 蛋白过表达与 HPV 感染显著相关^[8],并且可以作为判断口咽癌的预后指标^[12]。② p16 蛋白检测仅需免疫组织化学染色即可完成,而 HPV-DNA 则需要原

为杂交技术。前者操作简便,价格低廉,便于普及^[13]。但有研究表明 10%~20% 非 HPV 相关口咽癌也会出现 p16 蛋白过表达^[14]。对于 p16 阳性/HPV 阴性患者的预后情况仍有争议。Lewis 等^[15]研究表明,p16 阳性/HPV 阴性口咽癌患者与 p16 阳性/HPV 阳性患者生存率差异无统计学意义($P=0.3789$),而且前 2 组患者均显著好于 p16 阴性/HPV 阴性者(均 $P<0.0001$)。但是,Rietbergen 等^[16]研究认为 p16 阳性/HPV 阴性口咽癌患者预后显著差于 p16 阳性/HPV 阳性患者(5 年生存率分别为 46.2%、73.5%, $P<0.001$);同样地,Garnaes 等^[14]报道一组 797 例大样本口咽癌患者,其结果也显示 p16 阳性/HPV 阴性口咽癌患者预后显著差于 p16 阳性/HPV 阳性患者($P<0.05$)。

总之,与第七版分期相比,第八版 AJCC 口咽癌分期系统考虑了不同病因口咽癌患者预后情况,能够更加准确地预测患者的预后。

参考文献

- [1] CHATURVEDI A K, ENGELS E A, PFEIFFER R M, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 4294–301.
- [2] ANDREWS E, SEAMAN W T, WEBSTER-CYRI-AQUE J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV[J]. Oral Oncol, 2009, 45: 486–491.
- [3] GILLISON M L, D'SOUZA G, WESTRA W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 407–420.
- [4] GROOME P A, SCHULZE K, BOYSEN M, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity[J]. Head Neck, 2001, 23: 613–624.
- [5] WÜRDEMAN N, WAGNER S, SHARMA S J, et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma[J]. Front Oncol, 2017, 7: 129–131.
- [6] SINHA P, LEWIS J S, PICCIRILLO J F, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 3519–3530.
- [7] OSULLIVAN B, HUANG S H, SU J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17: 440–451.
- [8] EL-NAGGAR A K, WESTRA W H. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency[J]. Head Neck, 2012, 34: 459–461.
- [9] HAUGHEY B H, SINHA P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer[J]. Laryngoscope, 2012, 122: 13–33.
- [10] RISCHIN D, YOUNG R J, FISHER R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4142–4148.
- [11] MIZUMACHI T, HOMMA A, SAKASHITA T, et al. Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22: 682–689.
- [12] SHI W, KATO H, PEREZ-ORDONEZ B, et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 6213–6221.
- [13] LYDIATT W M, PATEL S G, 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: 122–137.
- [14] GARNAES E, FREDERIKSEN K, KISS K, et al. Double positivity for HPV DNA/p16 in tonsillar and base of tongue cancer improves prognostication: Insights from a large population-based study[J]. Int J Cancer, 2016, 139: 2598–2605.
- [15] LEWIS J S, THORSTAD W L, CHERNOCK R D, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34: 1088–1096.
- [16] RIETBERGEN M M, BRAKENHOFF R H, BLOEMENA E, et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials[J]. Ann Oncol, 2013, 24: 2740–2745.

(收稿日期:2019-03-27)