

# 口咽癌合并第二原发肿瘤的临床特征及预后分析

何美霖<sup>1</sup> 吴润叶<sup>1</sup> 张烨<sup>1</sup> 黄晓东<sup>1</sup> 王凯<sup>1</sup> 陈雪松<sup>1</sup> 王静波<sup>1</sup> 曲媛<sup>1</sup> 罗京伟<sup>1</sup> 易俊林<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**在真实世界中分析口咽癌合并第二原发肿瘤的临床特征及预后。**方法:**回顾性分析 2010 年 1 月至 2020 年 12 月中国医学科学院肿瘤医院收治的 468 例经病理证实,排除远转移,明确 p16 状态的以口咽为首发肿瘤的患者,分析合并第二原发肿瘤的临床特征及预后。**结果:**468 例初治口咽癌患者,其中 p16 阴性 222 例,中位随访时间 64.3 个月,66 例(29.3%)发生第二原发癌,其中 42 例(63.6%)为同时性,24 例(36.4%)为异时性,食管为最常见累及部位,p16 阴性口咽癌合并同时性第二原发癌、异时性第二原发癌组和无第二原发癌 3 组的 5 年生存率(overall survival OS)分别为 26.3%,57.3%和 73.2%( $P=0.001$ );第二原发癌占全组死因的 11.2%(12/107),其中异时性第二原发占 75.0%(9/12)。p16 阳性 246 例,中位随访时间 52.4 个月,20 例(8.1%)发生了第二原发癌,其中 13 例(65.0%)为同时性,7 例(35.0%)为异时性,食管为最常见累及部位,p16 阳性同时性第二原发癌组和不合并第二原发癌组 4 年 OS 分别为 51.9% vs 80.7%( $P=0.006$ );p16 阳性同时性第二原发癌组和合并异时性第二原发癌组 4 年 OS 分别 51.9% vs 83.3%( $P=0.068$ )。第二原发癌占全组死因的 3.8%(2/52)。**结论:**p16 阴性口咽癌发生第二原发癌概率高于 p16 阳性患者。无论 p16 状态,合并同时性第二原发癌的生存差于不合并第二原发癌组;食管均为最常见累及部位;p16 阴性口咽癌,合并异时性第二原发癌预后较好,第二原发癌是其主要死因之一。

**[关键词]** 口咽肿瘤;同时性第二原发癌;异时性第二原发癌;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.007

**[中图分类号]** R739.8 **[文献标志码]** A

## Clinical characteristics and efficacy of oropharyngeal carcinoma with secondary primary tumor

HE Meilin WU Runye ZHANG Ye HUANG Xiaodong WANG Kai CHEN Xuesong  
WANG Jingbo QU Yuan LUO Jingwei YI Junlin

(Department of Radiation Oncology National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

Corresponding author: YI Junlin, E-mail: yijunlin1969@cicams.ac.cn

**Abstract Objective:**To analysis the clinical features and prognosis in oropharyngeal carcinoma with secondary primary tumor. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 468 pathologically confirmed oropharyngeal cancer as the primary tumor patients with p16 status, excluded distant metastasis, and admitted to the Chinese Academy of Medical Sciences from January 2010 to December 2020. The clinical features and prognosis of the secondary primary tumor were analyzed. **Results:** Among 468 patients with oropharyngeal cancer treated at initial diagnosed, 222 cases were P16-negative. With a median follow-up time of 64.3 months, 66 cases developed second primary cancer, with an incidence of 29.3%, among which 63.6%(42/66) were synchronous and 36.4%(24/66) were heterochronous, esophagus was the most commonly involved site. The 5-year OS of p16-negative oropharyngeal carcinoma with synchronous second primary cancer, without second primary cancer and with heterogeneous second primary cancer were 26.3% and 57.3% and 73.2%( $P=0.001$ ); The second primary cancer accounted for 11.2%(12/107) of the deaths in the whole group, among them, the heterochronous second primary accounted for 75.0%(9/12). There were 246 patients with p16 positive, with a median follow-up time of 52.4 months, 20 patients developed second primary cancer(8.1%). Among them, 65.0%(13/20) were synchronous and 35.0%(7/20) were heterochronous. Esophagus was the most commonly involved site. The 4-year OS of p16-positive with synchronous, heterochronous and non-second primary cancer group were 51.9%, 80.7% and 83.3%. Secondary primary cancer accounted for 3.8%(2/52) of all deaths in p16 positive group. **Conclusion:** The incidence of second primary cancer of p16 positive and negative oropharyngeal carcinoma were different. The esophagus was the most

<sup>1</sup>国家癌症中心 肿瘤临床研究中心 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院放疗科(北京,100021)

通信作者:易俊林,E-mail:yijunlin1969@cicams.ac.cn

commonly involved site regardless of p16 status. Regardless of p16 status, the survival of patients with synchronous second primary cancer was worse than those without second primary cancer. For p16-negative oropharyngeal carcinoma, the prognosis was better in patients with heterogeneous second primary cancer, the second primary cancer is one of the main causes of death.

**Key words** oropharyngeal carcinoma; simultaneous second primary carcinoma; heterochronous second primary carcinoma; prognosis

口咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤,病理类型以鳞癌为主,我国口咽癌发病率及死亡率分别为 3.28/10 万和 1.48/10 万<sup>[1]</sup>。大量烟酒消耗被认为是口咽癌的主要危险因素,近年来,随着烟草使用量的减少,与烟酒相关口咽癌的发病率在全球范围内呈下降趋势<sup>[2]</sup>,而 HPV 相关口咽癌发病率却逐年上升,其在北美和北欧等地最为广泛(60%~90%)<sup>[3]</sup>,我国近年的发病率也明显升高(20%~60%)<sup>[4-5]</sup>。烟酒相关口咽癌与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)相关口咽癌发病机制的不同导致两者有不同的临床特点及预后<sup>[6]</sup>。HPV 感染检测的金标准为组织 HPV 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH),受限于标本及检测技术、时间及费用,采用 p16 蛋白检测,敏感性高(96%~100%),因此临床常用 p16 蛋白作为口咽癌中 HPV 感染的可靠替代指标<sup>[7]</sup>。ASCO 推荐,采用 p16 蛋白检测替代 HPV FISH 检测需满足以下要求,染色强度需要达到 2+~3+,70%细胞表达;细胞胞质或核浆同时染色。单有细胞胞质染色不能诊断<sup>[8]</sup>。本研究收集我院收治的 468 例有明确 p16 状态的口咽癌患者的临床资料,分析不同 p16 状态口咽癌患者合并第二原发癌的发生率、临床特征及预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2010 年 1 月至 2020 年 12 月我院收治的 468 例经病理证实有明确 p16 状态的口咽癌首发且排除初诊远转移患者。其中 p16 阴性 222 例,各组间在年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分、BMI、治疗策略、临床分期等方面差异无统计学意义,合并第二原发癌的吸烟及饮酒比率更高,见表 1。p16 阳性 246 例,各组间在年龄、性别、体重指数、治疗策略、临床分期等方面差异无统计学意义,合并同时性第二原发癌的吸烟及饮酒比例更高,ECOG 评分在同时性第二原发癌组差于不合并第二原发癌组,见表 2。

### 1.2 诊断与评估

所有患者在治疗前均行体检、血常规、血生化全项、鼻咽喉镜、食管胃镜、颈胸 CT/MRI、腹部 CT 或超声。口咽癌分期采用第 8 版 AJCC 标准。第二原发癌定义为 Warren 和 Gates 提出的标准:①每个病灶经病理证实为恶性;②病灶为独立病

变,或病灶之间有一定距离的正常组织间隔;③除其他器官的远转病变或复发病变。根据发现第二原发癌的时间分为不合并第二原发癌组、合并同时性第二原发癌组和合并异时性第二原发癌组,其中同时性第二原发癌定义为初次诊断口咽癌 6 个月之内发现的第二原发癌,异时性第二原发癌则为诊断 6 个月之后发现的第二原发癌<sup>[9]</sup>。吸烟指数以包年(pack-year, PY)计算,常规 20 支烟为 1 盒, PY=(每日吸烟支数/20)×吸烟年数。吸烟状态根据全组中位数分为:p16 阴性组(PY≤20 及 >20);p16 阳性组(PY≤15 及 >15)。体重指数为治疗前体重(kg)/身高(m<sup>2</sup>)。

### 1.3 治疗

根据 NCCN 指南, T1-2N0 者可考虑手术或单纯放疗, T1-2N1(淋巴结小于 3 cm)者可考虑手术、放疗或同步放化疗,而局部晚期 T3-4a 或 N2-3 者则可考虑手术、同步放化疗或诱导化疗后序贯放化疗。以手术为主的治疗模式包括单纯手术或手术联合术后辅助放疗,以放疗为主的治疗模式包括根治性放疗/同步放化疗/计划性术前放疗联合手术,其中计划性术前放疗联合手术的治疗方案为:原发肿瘤接受放疗剂量为 50 Gy 时进行疗中评估(体检、鼻咽喉镜、口咽及颈部 CT/MRI 检查),评估肿瘤消退小于 80%时,认定对放疗不敏感,休息 4~6 周至外科行手术治疗。放疗均采用调强技术, HPV+ 和 HPV- 2 组放疗处方剂量无差别。接受术后放疗的患者,瘤床 GTV 剂量为 66 Gy,高危 CTV 剂量为 60 Gy,低危 CTV 剂量为 50 Gy。接受放疗为主的患者,肿瘤 GTV 剂量为 70 Gy,高危 CTV 剂量为 60 Gy,低危 CTV 剂量为 50 Gy。该研究中, p16 阴性与阳性组,以手术为主要治疗模式的分别为 38 例与 21 例,以放疗为主要治疗模式的为 184 例与 214 例。

### 1.4 随访

治疗结束后 1 个月进行首次随访,之后 1 年内每 3 个月随访 1 次, 2~5 年内每 6 个月随访 1 次, 5 年后每年随访 1 次。本研究末次随访时间为 2022 年 5 月 30 日。

### 1.5 统计学处理

从治疗开始计算生存时间, OS 为治疗开始到死亡或末次随访时间, 肿瘤特异性生存(disease-specific survival DSS)为治疗开始到死于口咽或末次随访时间。由于 p16 组中位随访时间为 64.3 个

月,该组主要观察终点为 5 年 OS 和 DSS;p16 组中位随访时间为 52.4 个月,该组主要观察终点为 4 年 OS 和 DSS。采用 SPSS 26.0 软件,组间率的比较用  $\chi^2$  或 Fisher 确切概率法(当超过 20%的单元格数值 $<5$  或至 $\leq 1$  时使用),生存分析采用 KM 法, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生率

2.1.1 p16 阴性组发生率 p16 阴性组共 222 例,中位随访时间为 64.3(3.0~145.0)个月,第二原发癌 66 例,发生率 29.7%(66/222)。合并同时性第二原发癌者 42 例,17 例原位癌,25 例浸润癌。合并异时性第二原发性癌 24 例,7 例原位癌,17 例浸润癌。异时性第二原发癌发现时超过 3 年者占 45.8%(11/24)。

2.1.2 p16 阳性组发生率 p16 阳性组 246 例,中位随访时间为 52.4(2.7~148.0)个月,第二原发癌 20 例,发生率 8.1%(20/246)。合并同时性第二

原发癌 13 例,1 例原位癌,12 例浸润癌。并异时性第二原发性癌 7 例,1 例原位癌,6 例为浸润癌,其发现时超过 3 年者占 57.1%(4/7)。

2.2 第二原发癌的分布

p16 阴性组中,66 例第二原发癌共累及 70 个部位,食管为最常见,其次为头颈部,其中 12 例位于下咽,4 例位于口腔(舌 2 例、牙龈 1 例、口底 1 例),6 例位于喉,2 例位于鼻咽。第二原发为原位癌,食管为最常见累及部位,其次为头颈部。同时性浸润癌,食管为最常见累及部位,异时性浸润癌中,食管和头颈部为最常见的累及部位,见表 3。

p16 阳性组中,20 例合并第二原发癌,共累及 21 个部位,食管为最常见累及部位,其次为头颈部,其中 2 例位于下咽,2 例位于鼻咽。同时性及异时性第二原位癌中,食管和头颈各 1 例;同时性浸润癌,食管为最常见累及部,异时性浸润癌中,肺为最常见的累及部位,见表 4。

表 1 222 例 p16 阴性口咽癌患者一般临床资料

例(%)

项目	全组 (222 例)	不合并第二 原发癌 (156 例)	合并第二原发癌(66 例)				P
			同时性原 位癌(17 例)	同时性浸 润癌(25 例)	异时性原 位癌(7 例)	异时性浸 润癌(17 例)	
年龄/岁	56.1 (24.0~85.0)	58.4 (36.0~84.0)	59.9 (43.0~78.0)	56.6 (45.0~69.0)	51.1 (44.0~62.0)	55.9 (49.0~65.0)	0.118
性别							0.252
男	210(94.6)	144(92.3)	17(100.0)	25(100.0)	7(100.0)	17(100.0)	
女	12(5.4)	12(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
ECOG							0.366
0	71(32.0)	51(32.7)	3(4.2)	7(28.0)	5(71.4)	5(29.4)	
1	127(57.2)	86(55.1)	13(10.2)	16(64.0)	2(28.6)	10(58.8)	
$\geq 2$	24(10.8)	19(12.2)	1(5.9)	2(8.0)	0(0)	2(11.8)	
临床分期							0.462
I~III	38(17.1)	25(16.0)	2(11.8)	4(16.0)	3(42.9)	4(23.5)	
IV A	127(57.2)	88(56.4)	11(64.7)	13(52.0)	4(57.1)	11(64.7)	
IV B	57(25.7)	43(27.6)	4(23.5)	8(32.0)	0(0)	2(11.8)	
治疗策略							0.554
手术为主	38(17.1)	28(17.9)	2(11.8)	2(8.0)	2(28.6)	4(23.5)	
放疗为主	184(82.9)	128(82.1)	15(88.2)	23(92.0)	5(71.4)	13(76.5)	
体重指数							0.361
$<18.5 \text{ kg/m}^2$	13(5.9)	10(6.4)	0(0)	3(12.0)	0(0)	0(0)	
$\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$	209(94.1)	146(93.6)	17(100.0)	22(88.0)	7(100.0)	17(100.0)	
吸烟状态							0.042
PY $\leq 20$	75(33.8)	60(38.5)	4(23.5)	9(36.0)	0(0)	2(11.8)	
PY $> 20$	147(66.2)	96(61.5)	13(76.5)	16(64.0)	7(100.0)	15(88.2)	
饮酒							0.004
否	227(42.0)	210(47.9)	1(5.9)	1(4.0)	0(0)	4(23.5)	
是	314(58.0)	228(52.1)	16(94.1)	24(96.0)	7(100.0)	13(76.5)	

表 2 246 例 p16 阳性口咽癌患者一般临床资料

项目	全组 (246 例)	不合并第二原发癌 (226 例)	合并第二原发癌(20 例)		P
			同时性第二原发癌 (13 例)	异时性第二原发癌 (7 例)	
			例(%)		
年龄/岁	55.60(24.00~85.00)	56.13(24.00~85.00)	57.10(30.00~78.00)	56.50(44.00~71.00)	0.901
性别					0.194
男	187(76.0)	171(75.7)	12(92.3)	4(57.1)	
女	59(24.0)	55(24.3)	1(7.7)	3(69.5)	
ECOG					0.021
0	101(41.1)	96(42.5)	2(15.4)	3(42.9)	
1	131(53.3)	120(53.1)	8(61.5)	3(42.9)	
≥2	14(5.7)	10(4.4)	3(23.1)	1(14.3)	
临床分期					0.580
I~II	147(59.8)	137(60.6)	6(46.2)	4(57.1)	
III	99(40.2)	89(39.4)	7(53.8)	3(42.9)	
治疗策略					0.960
手术为主	21(13.0)	29(12.8)	2(15.4)	1(14.3)	
放疗为主	214(87.0)	197(87.2)	11(84.6)	6(85.7)	
体重指数					0.512
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	7(2.8)	6(2.7)	1(7.7)	0(0)	
≥18.5 kg/m <sup>2</sup>	239(97.2)	220(97.3)	12(92.3)	7(100.0)	
吸烟状态					0.026
PY≤15	160(65.3)	151(67.1)	4(30.8)	5(71.4)	
PY>15	85(34.7)	74(32.9)	9(69.2)	2(28.6)	
饮酒					0.002
否	144(58.8)	139(61.8)	1(7.7)	4(57.1)	
是	101(41.2)	86(38.2)	12(92.3)	3(42.9)	

表 3 222 例 p16 阴性口咽癌患者第二原发癌累及部位  
个(%)

部位	总体 (66 例)	原位(同时 +异时性) (24 例)	浸润癌(42 例)	
			同时性 (25 例)	异时性 (17 例)
食管	37(52.9)	13(48.2)	18(69.3)	6(35.3)
头颈部	24(34.3)	12(44.4)	6(23.1)	6(35.3)
肺	5(7.1)	0(0)	1(3.8)	4(23.5)
胃	1(1.4)	1(3.7)	0(0)	0(0)
甲状腺	1(1.4)	0(0)	1(3.8)	0(0)
结直肠	1(1.4)	1(3.7)	0(0)	0(0)
脑部	1(1.4)	0(0)	0(0)	1(5.9)

2.3 预后

2.3.1 p16 阴性组 全组患者 5 年 OS 和 DSS 分别为 53.7% 和 65.5%。不合并第二原发癌组、同时性第二原发癌组和异时性第二原发癌组的 5 年 OS 和 DSS 分别为 57.3%、26.3%、73.2% 和 66.9%、36.4%、95.7%。同时性第二原发癌组的 5 年 OS 差于不合并第二原发癌组(P=0.005)及异时性第二原发癌组(P=0.002)。异时性第二原

发癌组 5 年 OS 与不合并第二原发癌组差异无统计学意义(P=0.990)。同时性第二原发癌组 5 年 DSS 差于异时性第二原发癌组(P=0.001)和不合并第二原发癌组(P=0.005);异时性第二原发癌组 5 年 DSS 高于不合并第二原发癌组(P=0.031)。3 组生存曲线见图 1。

表 4 246 例 p16 阳性口咽癌患者第二原发癌累及部位  
个(%)

部位	总体 (20 例)	原位(同时 +异时性) (2 例)	浸润癌(18 例)	
			同时性 (12 例)	异时性 (6 例)
食管	6(28.5)	1(50.0)	5(38.4)	0(0)
头颈部	4(19.0)	1(50.0)	2(15.4)	1(16.7)
肺	4(19.0)	0(0)	1(7.7)	3(49.9)
胃	1(4.8)	0(0)	1(7.7)	0(0)
甲状腺	3(14.3)	0(0)	2(15.4)	1(16.7)
前列腺癌	1(4.8)	0(0)	1(7.7)	0(0)
肝癌	1(4.8)	0(0)	1(7.7)	0(0)
十二指肠	1(4.8)	0(0)	0(0)	1(16.7)

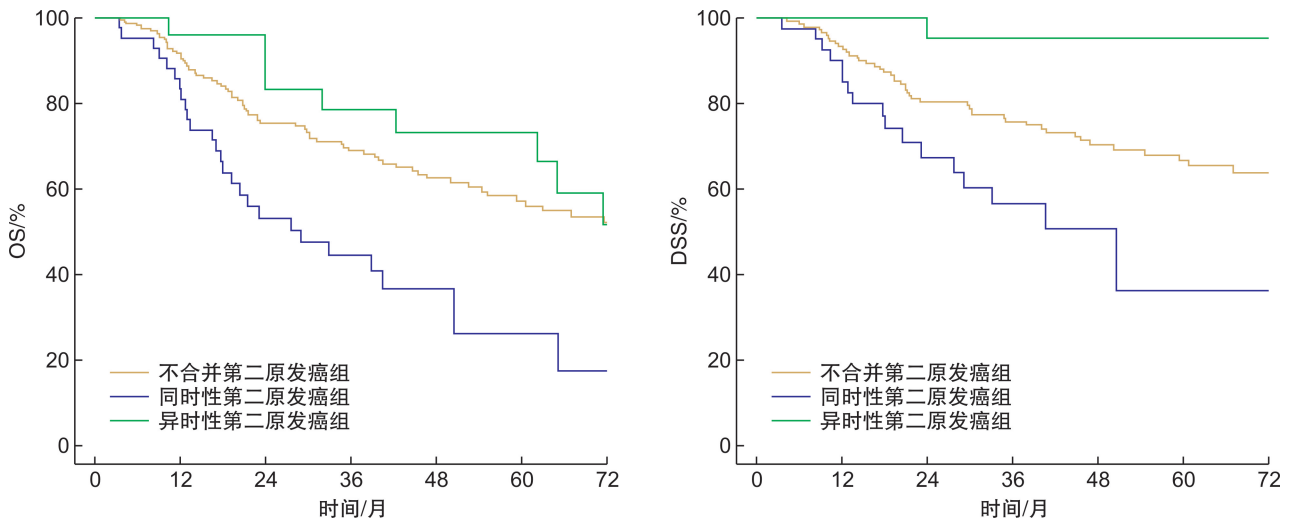


图 1 222 例 p16 阴性口咽癌患者按第二原发性肿瘤情况分组生存曲线

在同时性第二原发癌组中,同时性原位癌组和浸润癌组 5 年 OS 均差于不合并第二原发癌组 (24.1% vs 57.3%,  $P=0.001$ ; 27.4% vs 57.3%,  $P=0.006$ )。同时性原位癌组和浸润癌组 5 年 DSS 均差于不合并第二原发癌组 (30.7% vs 66.9%,  $P=0.002$ ; 39.3% vs 66.9%,  $P=0.006$ )。同时性原位癌组和浸润癌组的 5 年 OS 及 DSS 均差异无统计学意义 ( $P=0.674$ )。2 组生存曲线见图 2a 及 2b。

在异时性第二原发癌组中,异时性原位癌组和浸润癌组 5 年 OS 与不合并第二原发癌组无差异 (71.4% vs 57.3%,  $P=0.583$ ; 74.7% vs 57.3%,  $P=0.779$ )。异时性原位癌组的 5 年 DSS 与不合并第二原发癌组相似 (85.7% vs 66.9%,  $P=0.446$ )。异时性浸润癌组 5 年 DSS 优于不合并第二原发癌组 (100% vs 66.9%,  $P=0.038$ )。2 组生存曲线见图 2c 及 2d。

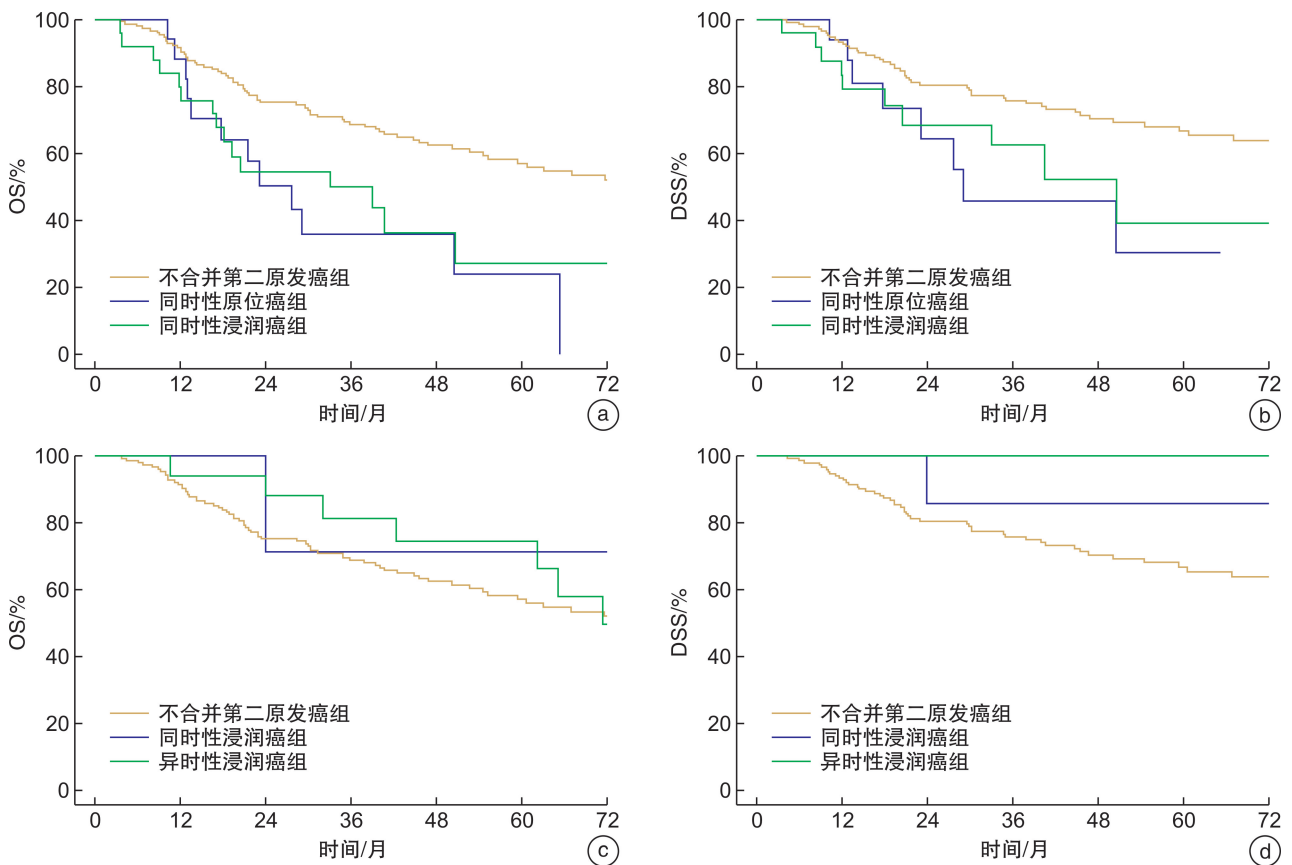


图 2 222 例 p16 阴性口咽癌患者按合并同时性、异时性第二原发癌为原位癌或浸润癌情况分组的生存曲线

**2.3.2 p16 阳性组** 全组 4 年 OS 和 DSS 分别为 83.6% 和 79.4%。不合并第二原发癌组、同时性第二原发癌组和异时性第二原发癌组的 4 年 OS 和 DSS 分别为 80.7%、51.9%、83.3% 和 83.5%、75.0%、100%。同时性第二原发癌组的 4 年 OS 差于不合并第二原发癌组 ( $P=0.006$ )，但与异时性第二原发癌组比较，差异无统计学意义 ( $P=0.068$ )。3 组间 4 年 DSS 差异无统计学意义 ( $P=$

0.265)。3 组生存曲线见图 3。在同时性第二原发癌组，同时性浸润癌组的 4 年 OS 差于不合并第二原发癌 (44.4% vs 80.7%,  $P=0.002$ )。

**2.4 死亡原因**

到末次随访时间，p16 阴性组共有 107 例患者死亡，其中 68 例死于口咽癌，12 例死于第二原发癌，见表 5。p16 阳性组共有 52 例患者死亡，其中 35 例死于口咽癌，2 例死于第二原发癌，见表 6。

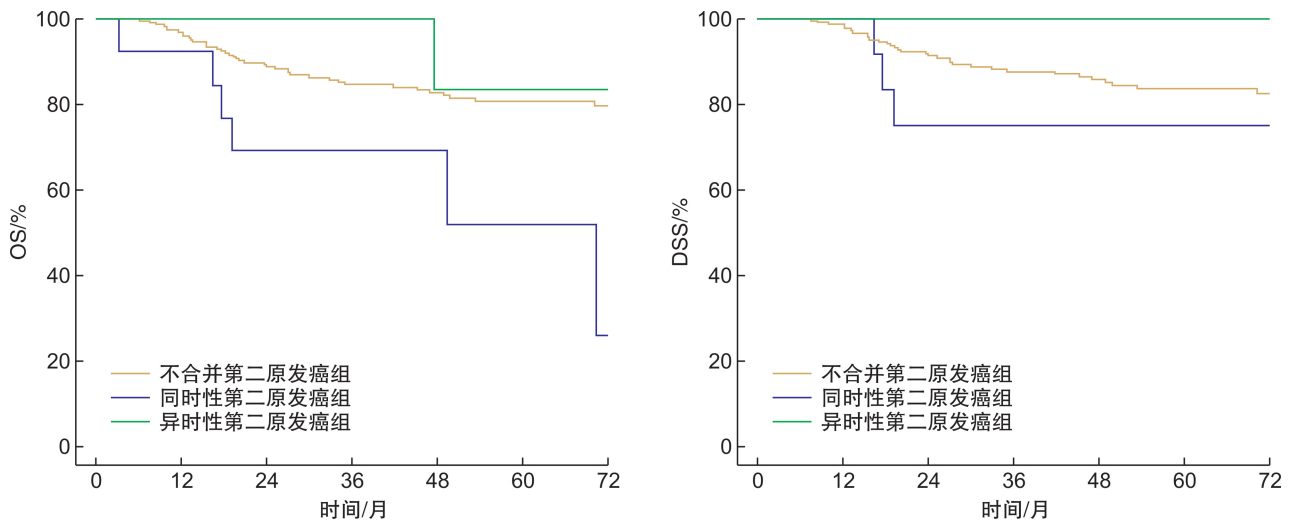


图 3 246 例 p16 阳性口咽癌患者按第二原发性肿瘤情况分组生存曲线

表 5 222 例 p16 阴性口咽癌患者中死亡患者死因分布

例(%)

项目	全组	不合并第二原发组	合并第二原发组			
			同时性原位癌	同时性浸润癌	异时性原位癌	异时性浸润癌
口咽癌	68(66.7)	47(69.1)	8(66.7)	11(73.3)	1(50.0)	1(10.0)
第二原发癌	12(11.2)	0(0)	0(0)	3(20.0)	1(50.0)	8(80.0)
其他	27(25.2)	21(30.9)	4(33.3)	1(6.7)	0(0)	1(10.0)

表 6 246 例 p16 阳性口咽癌患者中死亡患者死因分布

例(%)

项目	全组	不合并第二原发组	合并第二原发组	
			同时性第二原发	异时性第二原发
口咽癌	35(67.3)	32(71.1)	3(50.0)	0(0)
第二原发癌	2(3.8)	1(2.2)	0(0)	1(100.0)
其他	15(28.9)	12(26.7)	3(50.0)	0(0)

**3 讨论**

口咽癌是常见的头颈部鳞癌之一。基于发病机制，口咽癌分为 HPV 相关与非相关。大量烟酒消耗被认为是 HPV 非相关口咽癌的主要危险因素，近年来，与烟酒相关的发病率在全球范围内呈下降趋势<sup>[2]</sup>，而 HPV 相关口咽癌发病率逐年上升，以欧美国家为主<sup>[3]</sup>，我国近年的发病率也明显升高<sup>[4-5]</sup>。非 HPV 相关口咽癌的发病机制被认为与其余头颈部鳞癌的致病因素基本相似，其中烟酒消耗量是两个显著危险因素，这两个因素也同样是

我国食管癌发病的重要危险因素，由于上消化道-呼吸道黏膜经常暴露于共同的致病因素中，不同部位的黏膜可能处于癌变的不同阶段，因此可能在不同时间被检测出。近几十年来，HPV 已成为头颈部鳞癌的一个独特危险因素，HPV 相关口咽癌的致癌机制仍未完全阐明，目前认为，HPV 通过损伤的黏膜侵入基底细胞后不断分裂合成子代病毒，导致上皮细胞持续感染，最终导致上皮细胞恶性转化<sup>[6]</sup>。

头颈部鳞癌合并第二原发癌的概率较高，约

12%~36%<sup>[10-11]</sup>,既往文献示口咽合并第二原发的概率约为5.8%~34.7%<sup>[12-13]</sup>。HPV相关与非相关口咽癌的致病因素不同,非HPV相关患者发病年龄较大,且合并大量烟酒史人群较多,HPV相关患者则趋向年轻化、非吸烟人群。两者发生第二原发癌的概率不同,既往国内鲜有两者在第二原发癌的发生率及预后方面的报道。

本研究中口咽癌合并第二原发癌的总体概率为18.4%,其中p16阴性组为29.3%,p16阳性组为8.1%。既往有研究纳入1291例口咽癌患者,p16阴性738例,p16阳性553例,总体有5.8%(75/1291)的患者发生同时性第二原发癌,其中p16阳性占比为17.0%(13/75),p16阴性占比为83.0%(62/75),多因素分析提示p16阳性状态与较低的第二原发癌发生风险显著相关( $P=0.02$ )<sup>[12]</sup>。

p16阴性组,食管为最常见的第二原发部位,占52.9%,在位癌组中占48.2%,在同时性浸润癌中占69.3%,异时性浸润癌中,食管和头颈部为最常见的累及部位各占35.3%;头颈部是第二常见的第二原发部位占34.3%,在位癌组中占44.4%,在同时性浸润癌中占23.1%,异时性浸润癌中,食管和头颈部各占35.3%;其余最常见的是肺部占7.1%。法国学者Milliet等<sup>[12]</sup>分析了75例合并第二原发癌的口咽癌患者,最常见的累及部位依次为头颈部(67%)、肺(17%)、食管(9%);美国学者Jain等<sup>[14]</sup>研究也有类似结果,而日本学者Saito等<sup>[13]</sup>研究则相反,食管为最常见累及部位(38.5%),我们的结果和日本的数据类似,提示口咽第二原发癌在不同地区的风险和分布差异,可能取决于遗传因素和致癌物暴露。对于p16阳性组,食管为最常见累及部位28.5%,其次为头颈部19.0%,在同时性浸润癌中食管为最常见累及部位38.4%,异时性浸润癌中,肺为最常见的累及部位50.0%。综上,口咽第二原发癌常见累及部位为食管、头颈部、肺等,均为上呼吸-消化道黏膜,容易暴露于相同的致病环境下。对于初治患者,建议在初诊及随访过程中重点检查上述部位。

对于p16阴性口咽癌患者,同时性第二原发癌组的5年OS差于不合并第二原发癌组及异时性第二原发癌组,异时性第二原发癌组与不合并第二原发癌组差异无统计学意义。同时性第二原发癌的生存最差,且不论同时性原位癌或浸润癌,均差于不合并第二原发癌组,这可能与治疗初始发现第二原发癌的存在,增加了诊治难度或加大了治疗强度使身体不耐受。而异时性第二原发癌的生存不差于不合并第二原发癌,可能与该部分患者治疗效果较好,规律随访,且45.8%的患者是3年后发现的异时性癌,说明口咽原发癌已基本控制,不会影

响生存。异时性第二原发癌组5年OS与不合并第二原发癌组差异无统计学意义,但其5年DSS高于不合并第二原发癌组。其中,异时性原位癌组的5年DSS与不合并第二原发癌组相似,异时性浸润癌组5年DSS优于不合并第二原发癌组。可能原因:①研究样本量较小;②异时性浸润性第二原发癌组有8例(80%)死于第二原发癌,且异时性第二原发癌中浸润癌比例较高17/24(70.8%)。因此异时性浸润性第二原发癌是影响异时性第二原发癌组生存的主要原因。本研究中异时性第二原发癌发现时超过3年的占45.8%。因此我们在疗后5年内不仅要保证基础随访次数,还需增加随访频率,以便早发现早治疗,延长患者生存。

对于p16阳性口咽癌患者,同时性第二原发癌组的4年OS差于不合并第二原发癌组( $P=0.006$ ),而与异时性第二原发癌组差异无统计学意义( $P=0.068$ )。3组间5年DSS差异无统计学意义( $P=0.265$ )。在同时性第二原发癌组,同时性浸润癌组的4年OS差于不合并第二原发癌。可能原因:①该研究样本量小,数据的选择有倚倚;②同时性第二原发癌对于肿瘤治疗难度大,其中同时性原位癌可能对生存的影响不大,而同时性浸润癌可能是影响预后的因素;③p16阳性的患者预后较好,全组246例患者中仅52例在随访截至时死亡,其中已知死因的仅2例死于第二原发癌。

综上,口咽癌合并第二原发肿瘤发生率较高,无论p16状态,食管、头颈部均为常见累及部位,无论p16状态,合并同时性第二原发癌的生存差于不合并第二原发癌组,对于p16阴性口咽癌,合并异时性第二原发癌预后较好,但第二原发癌是其主死因之一。因此,对于初诊口咽癌患者,建议常规行第二原发肿瘤的筛查,尤其是头颈部(口腔、咽喉部)及消化道黏膜的检查,有条件者建议行全身PETCT检查。疗后5年内仍建议密切随访以便尽早发现第二原发肿瘤,早期积极治疗可提高这部分患者的预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Liu J, Yang XL, Zhang SW, et al. Correction to: Incidence, mortality, and temporal patterns of oropharyngeal cancer in China: a population-based study[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019, 39(1):6.
- [2] Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11):1462-1475.
- [3] Marur S, DSouza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epi-

- demic[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):781-789.
- [4] Liu J, Yang XL, Zhang SW, et al. Correction to: Incidence, mortality, and temporal patterns of oropharyngeal cancer in China: a population-based study[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019, 39(1):6.
- [5] Xu T, Shen C, Wei Y, et al. Human papillomavirus (HPV) in Chinese oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A strong predilection for the tonsil[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(18):6556-6564.
- [6] Wiest T, Schwarz E, Enders C, et al. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control[J]. *Oncogene*, 2002, 21(10):1510-1517.
- [7] 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(36):6213-6221.
- [8] Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31):3152-3161.
- [9] Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives[J]. *Cancer*, 1977, 40(4 Suppl):1786-1792.
- [10] Chen MC, Chen PT, Chan CH, et al. Second primary esophageal or lung cancer in patients with head and neck carcinoma in Taiwan: incidence and risk in relation to primary index tumor site[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(1):115-123.
- [11] Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(4):517-521.
- [12] Milliet F, Bozec A, Schiappa R, et al. Synchronous primary neoplasia in patients with oropharyngeal cancer: Impact of tumor HPV status. A GETTEC multicentric study[J]. *Oral Oncol*, 2021, 112:105041.
- [13] Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, et al. Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(6):564-569.
- [14] Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, et al. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(10):1832-1837.

(收稿日期:2023-07-18)

(上接第 720 页)

- [12] Leduc C, Adam J, Louvet E, et al. TPF induction chemotherapy increases PD-L1 expression in tumour cells and immune cells in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *ESMO Open*, 2018, 3(1):e000257.
- [13] Rosenberg A, Agrawal N, Pearson AT, et al. Nivolumab, nabpaclitaxel, and carboplatin followed by risk/response adaptive de-escalated locoregional therapy for HPV + oropharyngeal cancer: OPTIMA II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):6011.
- [14] 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会. 非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(9):1002-1007.
- [15] 《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)》编写组. 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(4):296-304.
- [16] Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9):485-503.
- [17] 宋攀, 颜晓晴, 姜燕慧, 等. PD-1/L1 抑制剂在头颈部鳞状细胞癌治疗中的应用进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(4):315-320.

(收稿日期:2023-06-12)