

原文題目(出處)：	Second primary cancer after index head and neck squamous cell carcinoma in Northern China. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2017;123:95-102
原文作者姓名：	Zhien Feng, Qiao Shi Xu, Li Zheng Qin, Hua Li, Xin Huang, Ming Su, Zhengxue Han
通訊作者學校：	Department of Oral and MaxillofacialeHead and Neck Oncology, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University,P.R. China
報告者姓名(組別)：	蘇孟狄 Intern J 組
報告日期：	2017/05/09

內文：

Introduction

1. 全球每年有 635,000 例頭頸癌被診斷出來，其中有超過 12% 發生在中國
2. 近來 Second primary malignancy (SPM) 是長期擁有 head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) 的患者的主要死因
3. 接下來也會介紹到 Multiple oral dysplastic lesions (MODLs)，在 MODLs 中，proliferative verrucous leukoplakia，更被認為是造成 SPM 的主因之一
4. 這篇研究希望能夠針對中國北方人 SPM 的 clinicopathologic features, prognostic factors, and management 進行更進一步的了解

Methods and Materials

Study population

1. 這篇研究回顧了在 1999 年 6 月到 2011 年 4 月這個期間，到首都醫科大學附屬北京口腔醫院，口腔與顱顏面腫瘤科，接受治療頭頸癌病人的臨床與病理資料
2. 其中符合下列要點的病人會被納入研究之中
 - (1) Affected by a previously untreated HNSCC
 - (2) Undergone curative surgical therapy
 - (3) The site of the primary index HNSCC included the tongue, lower gingiva, buccal mucosa, floor of the mouth, oropharynx, upper gingiva, and hard palate
3. 其中有 1818 名頭頸癌病人符合我們要求，並且具有初診的臨床描述、CT、MRI、胸部 X 光，胃食道鏡以及 PET 的資料

Definition of SPM, MODLs, and diffuse infiltration

1. SPM 的定義：a metachronous, invasive, solid cancer developing 6 months after an index HNSCC
2. 如果有一個次發性的 cancer 是由 非 squamous cell 來的，又或者是發生在跟原來 cancer 不同的地方，就可以被稱為是 SPM
3. MODLs 是發生在口腔黏膜的 multifocal dysplastic lesions，而 MODLs 一般被認為有轉變成惡性的風險。其中，MODLs 包含了 multifocal leukoplakia (e.g., proliferative verrucous leukoplakia)、erythroplakia、erythroleukoplakia 還有 submucous fibrosis of the oral mucosa 等

Treatment and pathologic analysis

1. 所有的病人都有接受手術移除的治療
2. 所有的 primary tumors 還有淋巴結都被放在不同的 group 裡面，並且接受標準的 hematoxylin 和 eosin 染色

Follow-up strategy

1. 這 1818 個病人，每半年會接受胸部 X 光還有其他影像(ultrasonography, CT, MRI, PET, and/or flexible esophagogastroduodenoscopy)檢查=

Statistical analysis

1. 那些在手術後一年內沒有回來追蹤的病人將被排除在我們的數據分析之外
2. 使用卡方檢定來檢測 categorical variables ，使用 T test 來檢驗 continuous variables
3. 用來評估實驗結果的參考數據是 5-year disease-specific survival (DSS).
4. 這項研究在會用採用 forward selection method 的多變量 Cox 回歸分析 來計算各項目的 P 大小為何

Result

Table 1. Baseline data of patients and second primary malignancies (SPMs) in the study

Variable	Total (n = 1818)	Non-SPM (n = 1354)		SPM (n = 188)*		Lost follow up (n=277) P value
	No. (%)	No.	%	No.	%	
Age, years	59 (15.89)	58.8 ± 12.2		58.7 ± 11.3		.912
Gender						
Male	1077 (59.2)	809	59.7	98	52.1	.047
Female	741 (40.8)	545	40.3	90	47.9	
Site						
Tongue	675 (37.1)	534	39.4	56	29.8	.002
Lower gingiva	294 (16.2)	216	16.0	33	17.6	
Buccal mucosa	284 (15.6)	194	14.3	41	21.8	
Floor of the mouth	191 (10.5)	136	10.0	22	11.7	
Oropharynx	140 (7.7)	101	7.5	14	7.4	
Upper gingiva	174 (9.6)	134	9.9	10	5.3	
Hard palate	60 (3.3)	39	2.9	12	6.4	
T stage						
T1	439 (24.1)	328	24.2	61	32.4	.080
T2	687 (37.8)	512	37.8	72	38.3	
T3	201 (11.1)	144	10.6	18	9.6	
T4a	466 (25.6)	349	25.8	36	19.1	
T4b	25 (1.4)	21	1.6	1	0.6	
Pathologic Nodal status						
N0	839 (46.1)	623	55.2	93	64.1	.004
N1	305 (16.8)	230	20.4	35	24.1	
N2	371 (20.4)	274	24.3	17	11.8	
N3	2 (0.1)	2	0.1	0	0.0	
Nx (No ND)*	301 (6.6)	-	-	-	-	
Pathologic grade						
I	887 (48.8)	674	51.3	101	54.9	.194
II	777 (42.7)	565	43.0	78	42.4	
III	104 (5.7)	76	5.7	5	2.7	
Missing	50 (2.8)	-	-	-	-	
Growth pattern						
Exophytic	583 (32.0)	406	33.9	77	43.8	.033
Ulcerative	560 (30.8)	399	33.3	53	30.1	
Infiltrative	505 (27.8)	392	32.8	46	26.1	
Missing	170 (9.4)	-	-	-	-	
Smoking history						
Smoker	777 (42.7)	588	45.1	70	38.0	.073
Nonsmoker	980 (53.9)	717	54.9	114	62.0	
Missing	61 (3.4)	-	-	-	-	
Alcohol history						
Drinker	578 (31.8)	436	33.4	54	29.3	.272
Nondrinker	1179 (64.9)	869	66.6	130	70.7	
Missing	61 (3.4)	-	-	-	-	
Extracapsular spread						
Absence	301 (73.8)	255	75.0	27	84.4	.236
Presence	107 (26.2)	85	25.0	5	15.6	
Perineural invasion						
Absence	587 (82.3)	458	81.8	71	88.8	.124
Presence	126 (17.7)	102	18.2	9	11.2	
Vascular/lymphatic emboli						
Absence	697 (98.3)	546	98.0	80	100.0	.375
Presence	12 (1.7)	11	2.0	0	0.0	
Diffuse infiltration						
Absence	530 (74.8)	416	74.7	61	76.3	.763
Presence	179 (25.2)	141	25.3	19	23.7	
MODLs						
Absence	1614 (88.8)	1247	92.1	132	70.2	<.001
Presence	182 (10.0)	107	7.9	56	29.8	
Missing	22 (1.2)	-	-	-	-	

SPM, second primary malignancy; SD, standard deviation; MODL, multiple oral dysplastic lesion.

*The number of known SPM patients was 188.

Patient characteristics

- SPM 的累積發病率，在手術後 2 年內是 27.7% ，2 到 5 年是 31.4% ，大於 5 年就有 41.0%
- 下列是這篇研究中身體各部位在頭頸部 SCC 後發生 SPM 的機率：
 - oral cavity (n = 127, 67.6%)
 - esophagus (n = 17, 9.0%)
 - lung (n = 9, 4.8%)
 - head and neck other than oral cavity (n = 7, 3.7%)
 - breast (n = 5, 2.7%) 、liver(n = 5, 2.7%) 、colorectum(n = 5, 2.7%)
 - stomach (n = 4, 2.1%)
 - uterus (n = 3, 1.6%)
- 最後得到 SPM 的 188 個病人，有 124 個單純接受手術治療，27 個病人除了手術外還有 adjuvant radiotherapy，23 個接受 palliative radiotherapy and/or chemotherapy，還有 14 個病人沒有接受任何治療

Table II. Associations between multiple oral dysplastic lesions (MODLs) and clinicopathologic factors in the study (MODLs known [n = 1796]^{*})

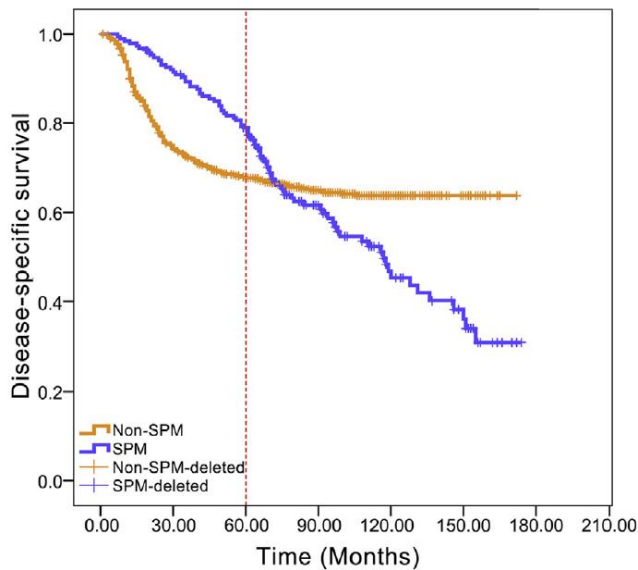
Variable	Patients without MODLs (n = 1614)		Patients with MODLs (n = 182)		P value
	No.	%	No.	%	
Sex					
Male	986	61.1	75	41.2	<.001
Female	628	38.9	107	58.8	
Site					
Tongue	592	36.7	75	41.2	.012
Lower gingiva	268	16.6	23	12.6	
Buccal mucosa	138	14.7	41	22.5	
Floor of the mouth	177	10.0	11	6.0	
Oropharynx	130	8.1	8	4.4	
Upper gingiva	157	9.7	16	8.8	
Hard palate	52	3.2	8	4.4	
T stage					
T1	353	21.9	83	45.6	<.001
T2	618	38.3	66	36.3	
T3	182	11.3	14	7.7	
T4a	438	27.1	18	9.9	
T4b	23	1.4	1	0.5	
Pathologic Nodal status					
N0	756	54.3	70	68.6	.036
N1	284	20.4	16	15.7	
N2	351	25.2	16	15.7	
N3	2	0.1	0	0.0	
Pathologic grade					
I	741	47.3	137	76.1	<.001
II	730	46.6	40	22.2	
III	97	6.1	3	1.7	
Growth pattern					
Exophytic	484	33.4	93	52.2	<.001
Ulcerative	505	34.9	46	25.8	
Infiltrative	459	31.7	39	21.9	
Smoking history					
Smoker	722	46.4	41	22.9	<.001
Nonsmoker	834	53.6	138	77.1	
Alcohol history					
Drinker	543	34.9	28	15.6	<.001
Nondrinker	1013	65.1	151	84.4	
Diffuse infiltration					
Absence	480	73.6	48	87.3	.025
Presence	172	26.4	7	12.7	

*Of all 1818 patients, the number of cases with multiple oral dysplastic lesions was 1796.

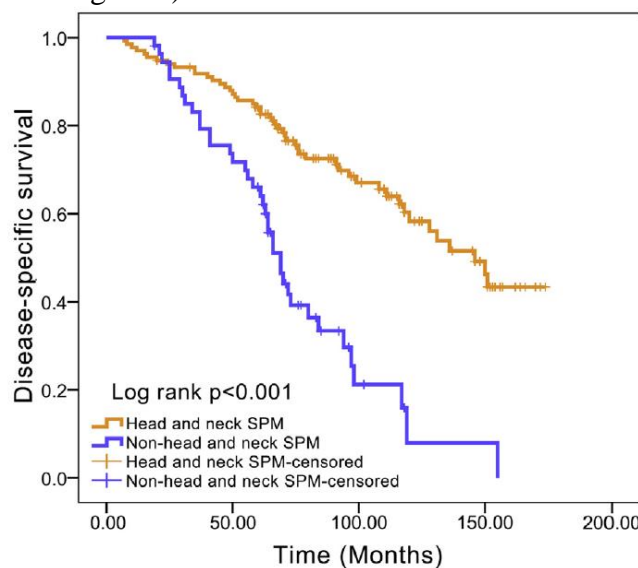
Survival analysis

- 在我們的追中觀察中發現，全部 1818 人中，總共有 953 (52.4%) 個病人存活了下來，589 (32.4%) 個病人死亡，還有 276 (15.2%) 失去追蹤。另外 47 病人因為與癌症無關的原因死亡
- 總體來說 5-year DSS rate 有 58.9%

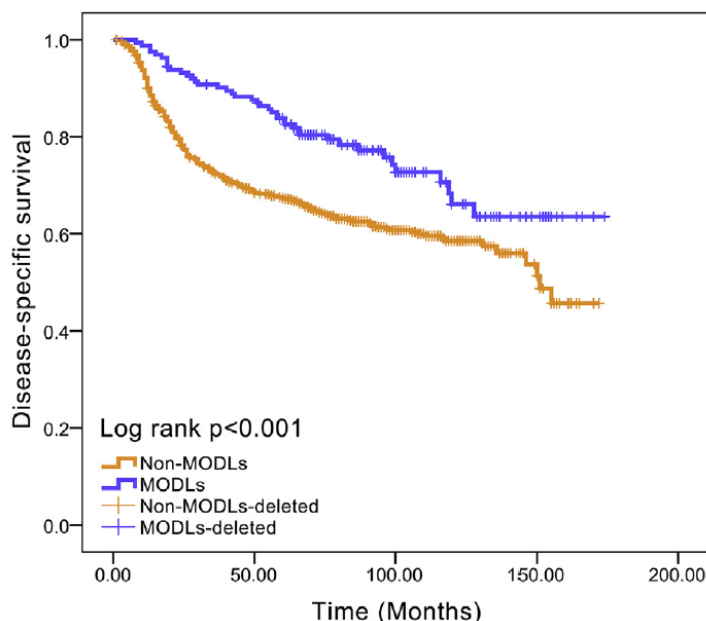
3. 在我們的研究結果中發現，有 SPM 和 non-SPM 的病人，在 DSS rate 方面並沒有明顯的差異(53.7% vs 66.4%, $P = .356$, Figure 1)
4. 不過 Kaplan-Meier analysis 顯示，要是存活時間大於五年，那麼有 SPM 的病人，其 DSS rate 會大幅度的降低 (from 97.0% to 68.8%, $P < .001$, Figure 1)



5. 在頭頸部有 SPM 的病人，會比在其他地方產生 SPM 的病人，有更好的 DSS rate(head and neck SPM vs nonehead and neck SPM: 63.4% vs 29.6%, $P < .001$, Figure 2)



6. 要是頭頸癌的病人，有 MODLs 的病人，其 DSS rate 會比沒有 MODLs 的病人還要好_(74.8% to 63.7%, $P < .001$, Figure 3)



7. 不論是利用單變項分析,或是用多變項分析有 SPM 的 188 個病人,有 MODLs 的病人,其預後後對比沒有 MODLs 的病人還要好 (Table III)

Table III. High-risk factors for disease-specific survival (DSS) among head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients who experienced second primary malignancy (SPM)

Variable	Hazard ratio	95% Confidence interval		P value
Univariate analysis				
Sex (male vs female)	0.471	0.303-0.732		.001
T stage (T1, T2, T3, T4a, T4b)	1.453	1.196-1.765		<.001
pN (N0, N1, N2, N3)	1.373	1.131-1.667		.001
Pathologic grade (I, II, III)	1.680	1.218-2.318		.002
Tobacco habit (absence vs presence)	2.296	1.487-3.546		<.001
Alcohol habit (absence vs presence)	2.774	1.789-4.302		<.001
Multiple oral dysplastic lesions (MODLs) (absence vs presence)	0.578	0.350-0.954		.032
Multivariate survival analysis				
Alcohol habit (absence vs presence)	2.874	1.743-4.737		<.001
Pathologic grade (I, II, III)	1.755	1.270-2.426		.001
MODLs (absence vs presence)	0.430	0.211-0.876		.020

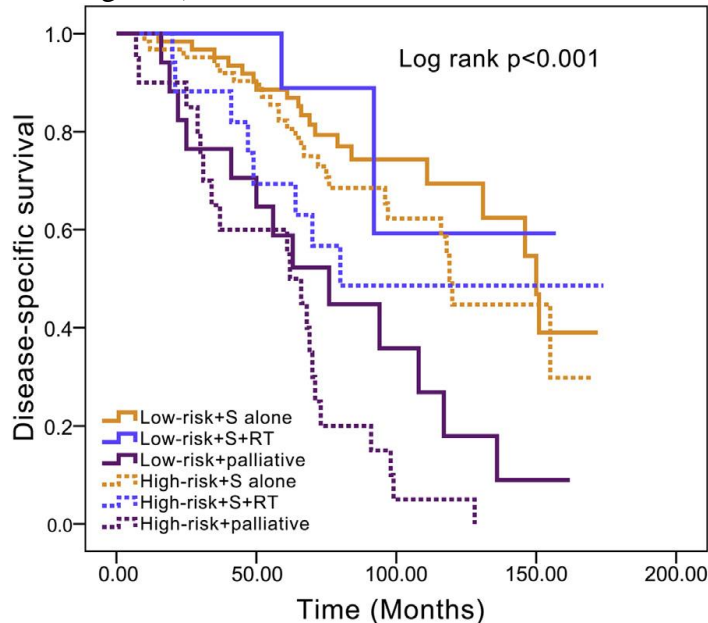
Prognostic scoring of risk factors and screening of high-risk populations

1. alcohol use, high pathologic grade, and no history of MODLs 會被拿來作為 DSS rate 的 prognostic scoring of risk factors
2. 每個 risk factor 會給予 1 分(alcohol use, high pathologic grade, and no history of MODLs) 來評估 SPM 的發生可能性
3. 分數 0(61.4%)和分數 1(47.7%),分數大於 2(42.9%)的病人在 DSS rate 上有顯

著的差異

Surgery-based salvage treatment for resectable SPM patients could result in good outcomes

1. 在低 SPM 風險(score of 0)的患者中，我們發現他們單純接受手術治療，和手術後加上 RT 的患者群相比，DSS rate 沒有顯著的差異(69.4% vs 77.8%, $P = .678$, Figure 4)
2. 在高 SPM 風險(score of 1, 2 or >2)的患者中，單純接受手術治療和手術治療加上 RT，在 DSS rate 上也是沒有顯著差異的 (59.7% vs 55.6%, $P = .647$, Figure 4)



3. 然而不論是低 SPM 風險還是高 SPM 風險的患者，如果只有接受 palliative radiotherapy/chemotherapy 或是停止治療，其 DSS rate 都會比較低，如果是高 SPM 風險的患者，其 DSS rate 又會更明顯降低 (low-risk vs high-risk: 23.5% vs 0.0%, marginal difference found, $P = .087$)(紫)

Discussion

1. SPM 的患者在存活超過 5 年之後，DSS rate 就會大幅度降低，而 SPM 的發生跟 MODLs 有密切的關係
2. 有趣的是，有 MODLs 的 SPM 病人，其預後會比沒有 MODLs 的病人還要好，並且只要接受手術治療就有良好的預後
3. 在北中國，菸草和酒精的使用跟 SPM 的關係並沒有很高，可能是因為有接近一半的 SPM 患者是女性，他們幾乎不會接觸到菸草和酒精
4. 這項研究發現，alcohol habit, pathologic grade, and MODLs 都跟 SPM 的預後有密切的關係，而者三項中，只有 MODLs 對於 SPM 的患者存活有好的影響
5. 對頭頸癌病人來說，MODLs 跟輕微的臨床、病理特徵(early T or N stage, good pathologic differentiation, mild growth pattern, less diffuse infiltration.....) 有相當密切的關係。MODLs 對 SPM 的患者來說，是好的預後的指標
6. 最容易發生 SPM 的地方就是口腔，而且，口腔以外的 SPM 與口腔內的相比，有比較不佳的預後
7. SPM 病人要是存活大於 5 年，其 DSS rate 就會大幅度的降低。這個結果也

顯示出，SPM 是 long-term survival 頭頸部 SCC 患者的主要死因

8. 這篇研究建議頭頸部 SCC 患者，要是發生 SPM，需要接受比較積極性的治療

Conclusions

1. MODLs 雖會提高 SPM 的發生率，不過若是真的發生 SPM，有 MODLs 的患者會有較佳的預後
2. 當頭頸部 SCC 的病人得到了 SPM，在允許切除的情況之下，會建議要接受以手術為基礎的積極性治療

題號	題目
1	<p>請依惡性程度輕微到嚴重排列下述不同程度的 leukoplakia。</p> <p>(A) Thick, fissured leukoplakia</p> <p>(B) Erythroplakia</p> <p>(C) Granular, verruciform leukoplakia</p> <p>(D) Thin, smooth leukoplakia</p> <p>(E) Erythroleukoplakia</p>
答案 DACEB	<p>出處：Oral and Maxillofacial Pathology, Nevielle, Saunders W. B. Co. 3rd edition., Chapter 10 Epithelial pathology ,p393</p> <p>LEGEND</p> <ul style="list-style-type: none"> Normal epithelium Dysplastic epithelial cells Lymphocytes Candida hyphae Keratin layer Hyperkeratosis Acanthosis Lymphocytes (occasional) Dysplasia (mild/moderate) Irregular hyperkeratosis (verruciform hyperkeratosis) Bulbous rete pegs Lymphocytes (moderate numbers) Moderate/severe dysplasia Congested vessels Candida hyphae (maybe) Irregular hyperkeratosis Bulbous and crowded rete pegs (on left) Epithelial atrophy (on right) Lymphocytes (moderate to numerous) Severe dysplasia (on left) Carcinoma in situ (on right) (top-to-bottom dysplasia, keratin?) Congested vessels <p>Fig. 10-69 Leukoplakia. Composite representation of the various phases or clinical appearances of oral leukoplakia, with anticipated underlying histopathologic changes. Lesions have increasing malignant transformation potentials as their appearances approach those toward the right. (From Bosquet JE, Gnepp DR. <i>Laryngeal precancer—a review of the literature, commentary and comparison with oral leukoplakia</i>. Head Neck 13:488-497, 1991.)</p>
題號	題目
2	<p>口腔中，哪個區域發生的癌症，最有可能使病人在之後產生 SPM？</p> <p>(A) Palate</p> <p>(B) Upper gingiva</p> <p>(C) Mouth floor</p> <p>(D) Buccal mucosa</p>
答案(C)	<p>出處：Oral and Maxillofacial Pathology, Nevielle, Saunders W. B. Co. 3rd edition., Chap 11 Salivary Gland Pathology ,p415~p416</p> <p>* ...floor of mouth lesions are the most likely to arise from a preexisting leukoplakia or erythroplakia. It is also the oral cancer site most often associated with the development of a second primary malignancy of another aerodigestive tract location or of a distant organ. The most common site of involvement is the midline near the frenum.</p>