

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524347

· 综述 ·

肿瘤异质性对头颈部鳞状细胞癌进化模式的影响

莎菲亚, 姜杰, 吴平, 唐瑶云

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉重大疾病湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410008)

摘要:头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)因其高度的异质性和复杂的进化动力学,一直是肿瘤学领域的一项重大挑战。本文通过现有文献深入探讨了HNSCC的进化模式和肿瘤异质性,揭示其错综复杂的病理格局、影响HNSCC肿瘤内异质性和克隆进化的遗传与表观遗传以及微环境因素的相互作用。此外,本文还深入探讨了肿瘤异质性的临床意义,包括其对个性化治疗策略、生物标志物的发现以及利用液体活检技术进行疾病进展的非侵入性监测的影响。本综述通过揭示HNSCC背后的分子和细胞层面的复杂性,为临床实践提供宝贵信息,以期改善患者的预后,并加深我们对HNSCC生物学的理解。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;肿瘤异质性;克隆进化;微环境因素

中图分类号:R739.91

Influence of tumor heterogeneity on the evolutionary pattern of head and neck squamous cell carcinomas

IMADOUDINI HASSIMI Safia, JIANG Jie, WU Ping, TANG Yaoyun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Key Laboratory of Otolaryngology Major Disease Research of Hunan Province, Changsha 410008, China)

Abstract:Head and neck squamous cell carcinoma(HNSCC) represents a major challenge in the field of oncology due to its high heterogeneity and complex developmental dynamics. This paper conducts an in-depth analysis of the evolutionary pattern and tumor heterogeneity of HNSCC through current literature. A comprehensive review of the current literature highlights its intricate pathological pattern and the multifaceted interplay of genetic, epigenetic and microenvironmental factors that drive tumor heterogeneity and clonal evolution in HNSCC. In addition, the paper also delves deeply into the clinical implications of tumor heterogeneity, including its impact on personalized treatment strategies, biomarker discovery and non-invasive monitoring of disease progression using liquid biopsy techniques. This review aims to provide valuable insights for clinical practice by revealing the complexity at the molecular and cellular levels behind HNSCC. It is helpful for improving the prognosis of patients and deepen our understanding of HNSCC biology.

Keywords:Head and neck squamous cell carcinoma; Tumor heterogeneity; Clonal evolution; Microenvironmental factors

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)具有固有的异质性和复杂的进化动力学^[1-3]。尽管诊断技术和治疗干预手段已经取得了显著进步, HNSCC患者的预后依旧十分严峻^[4]。因此,迫切需要深入探究控制疾病进展和治疗反应的潜在生物学机制。肿瘤异质性以肿瘤微环境中的多种亚克隆为特征,已成为影响HNSCC轨迹的关键因素,对疾病异质性和治疗结果产生了深

远的影响^[5]。此外,由遗传、表观遗传以及微环境变化所驱动的HNSCC动态演变,增加了肿瘤生物学的复杂性,这使得治疗策略变得更加复杂。深入理解肿瘤异质性与进化模式之间的复杂相互作用,对于深化我们对HNSCC发病机制的认识以及识别新的治疗靶点至关重要^[6]。通过揭示肿瘤异质性的分子和细胞机制,可以发掘疾病进展和治疗耐药性的关键决定因素,从而促进开发个性化和有效的

基金项目:湖南省自然科学基金(2021JJ80086)。

第一作者简介:莎菲亚,女,在读硕士研究生;姜杰,男,在读硕士研究生。莎菲亚与姜杰对本文有同等贡献,为共同第一作者。

通信作者简介:唐瑶云,男,博士,主任医师。

治疗方法。

1 HNSCC 的肿瘤异质性机制

肿瘤内存在不同的细胞群,这些细胞群在基因突变、基因表达模式、表观遗传修饰和微环境因素方面可能存在差异^[7]。这种异质性在癌症生物学中起着至关重要的作用,因为它影响了肿瘤进展、转移、治疗反应和耐药性,HNSCC 展现出多种异质性特征,涵盖了遗传、表观遗传以及微环境方面。遗传异质性是指肿瘤细胞之间的 DNA 序列差异。HNSCC 通常表现出遗传异质性,这是由于 *TP53*、*EGFR* 和 *CDKN2A* 等关键基因的突变所导致。这些突变可促进肿瘤生长,并对治疗产生耐药性。表观遗传异质性,又称表观遗传改变,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 表达,在 HNSCC 肿瘤内的不同细胞之间可能存在显著差异。表观遗传变化会影响基因表达模式,并通过影响细胞行为和对治疗的反应来促进肿瘤异质性^[8]。关于微环境的异质性,肿瘤微环境由多种非癌细胞构成,包括免疫细胞、成纤维细胞、血管以及细胞外基质成分。

HNSCC 肿瘤微环境的异质性显著,这可能会影响肿瘤的生长、侵袭性以及对治疗的响应。例如,肿瘤微环境中免疫细胞的浸润程度或血管生成的差异,都可能对治疗反应和患者的预后产生影响。深入理解并靶向肿瘤的异质性,对于提升 HNSCC 治疗效果至关重要。采用针对多种途径的联合疗法、基于分子分析的个性化治疗方法,以及旨在调节肿瘤微环境的疗法等策略,有望克服由异质性引起的治疗耐药性,并提高患者的生存率^[9]。

2 HNSCC 的进化模式

HNSCC 具有复杂的进化动力学特征,往往受基因突变、克隆选择和微环境压力的驱动,对于制定有效的治疗策略以及对抗肿瘤进展和耐药性至关重要^[10]。HNSCC 的克隆进化涉及基因突变的连续获得,从而产生具有不同表型和分子特征的亚克隆。高通量测序研究揭示了驱动突变、染色体改变和拷贝数变异的存在,这些因素导致了 HNSCC 肿瘤内的克隆多样性^[11]。HNSCC 通常展现出分支进化轨迹,多个具有不同遗传特征的亚克隆共存于肿瘤微环境中。这些分支轨迹受到肿瘤异质性、基因组不稳定性以及肿瘤微环境施加的选择性压力(包括缺氧、营养缺乏和免疫逃逸)等因素的影响。在 HNSCC 中,分支进化

的空间和时间动态导致了肿瘤内部的异质性,这为靶向治疗和疾病管理带来了挑战^[12]。

3 HNSCC 的肿瘤异质性与治疗

肿瘤异质性使治疗反应复杂化,并可能导致治疗耐药性。肿瘤内的亚克隆群体可能存在不同的基因变异,这使得它们对化疗、放疗和靶向药物产生耐药性^[13]。耐药亚克隆的存在可能导致疾病复发、转移和不良临床结果。HNSCC 的分子分析,包括单细胞测序和空间转录组学,可以深入了解肿瘤内异质性的空间分布并指导个性化治疗方法的制定。在 HNSCC 的精准医疗策略中,通过全面的基因组分析,能够识别出可操作的遗传改变,进而为治疗决策提供重要信息,涵盖靶向治疗和免疫疗法。然而,肿瘤的动态进化和内部异质性对精准医疗策略提出了挑战,突显了自适应治疗方法和实时监测治疗反应的必要性。未来 HNSCC 研究应重点阐明驱动克隆进化和肿瘤异质性的分子机制。多组学分析、功能基因组学和计算建模可帮助深入了解基因突变、肿瘤微环境因素和治疗反应之间的复杂相互作用^[14]。此外,针对 HNSCC 进化的关键节点开发新型治疗策略可能会改善临床结果并克服治疗耐药性。

4 HNSCC 的治疗敏感或抵抗和分子及细胞特征

HNSCC 的治疗反应和耐药性受多种因素的影响,包括遗传、表观遗传和微环境因素。在遗传因素中,HNSCC 中的突变是相当普遍的。这些突变可以通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡或激活促生存信号通路来导致对治疗的耐药性。基因组区域的扩增或缺失,比如 *EGFR* 基因的扩增或 *CDKN2A* 基因的缺失,可以改变与肿瘤生长和生存相关的关键基因的剂量,从而影响治疗反应。HNSCC 通常表现出基因组的不稳定,导致随时间累积的遗传变异。这种异质性可能会导致治疗耐药性,因为它促进了具有不同遗传特征和适应能力的亚克隆的出现^[15]。在表观遗传方面,DNA 甲基化模式(尤其是抑癌基因和 DNA 修复基因启动子区域的甲基化模式)可以抑制基因表达,导致了对化疗和放疗的耐药性。组蛋白的翻译后修饰可以调节染色质结构和基因表达。组蛋白修饰失调可以通过改变 DNA 对转录因子和其他调节蛋白的可及性来影响治疗反应。MicroRNA 和长链非编码 RNA 在调节基因表达和细胞过程

方面起着至关重要的作用。非编码 RNA 表达失调可能通过调节与增殖、凋亡和转移有关的关键信号通路来影响治疗反应^[16]。此外,肿瘤微环境涵盖基质细胞、免疫细胞和与癌细胞相互作用的细胞外基质成分。基质细胞可助长肿瘤生长和侵袭,而免疫细胞则可根据其表型和活化状态抑制或促进肿瘤进展。肿瘤微环境内的缺氧和营养缺乏区域会造成选择性压力,助长耐药性肿瘤细胞的存活。缺氧条件还可诱导适应性反应,如血管生成和代谢重编程,从而导致治疗耐药性的产生。HNSCC 采用各种机制来避免免疫监视,包括下调主要组织相容性复合体分子、表达免疫检查点分子和募集免疫抑制细胞。免疫逃逸策略可能会限制免疫疗法和常规治疗的疗效,特定分子变异(包括突变和拷贝数变异)是导致 HNSCC 治疗耐药性的关键因素。这些变异可赋予肿瘤细胞选择性优势,使其逃避治疗并持续增长^[17]。

5 HNSCC 的癌基因和抑癌基因

HNSCC 中常见的 *EGFR* 突变可能导致细胞增殖和存活的下游信号通路组件被激活。有 *EGFR* 突变的肿瘤细胞可能对西妥昔单抗等 *EGFR* 靶向疗法产生耐药性。*TP53* 是 HNSCC 中最常见的突变基因之一。*TP53* 突变与肿瘤侵袭行为以及对化疗和放疗的抵抗有关。*TP53* 突变可破坏细胞周期调控、DNA 修复和细胞凋亡的机制,使肿瘤细胞逃避治疗的细胞毒性作用^[18]。*PIK3CA* 突变可激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进细胞存活、增殖和抗凋亡,具有 *PIK3CA* 突变的 HNSCC 肿瘤细胞可能对 PI3K 抑制剂和其他靶向疗法产生耐药性。*CDKN2A* 基因的缺失或失活可引发细胞周期的紊乱以及对细胞凋亡的抵抗性增强。*CDKN2A* 功能丧失与 HNSCC 对化疗和靶向疗法的抵抗性有关联^[19-20]。

6 HNSCC 肿瘤异质性的临床意义

HNSCC 中的肿瘤异质性指单个肿瘤内或同一患者的不同肿瘤之间存在不同的癌细胞亚群。这种异质性在各个层面都可能表现出来,并且对 HNSCC 患者的临床决策和治疗结果有着重要影响。肿瘤异质性对 HNSCC 的准确诊断和表征带来了挑战。组织病理活检可能无法完全捕捉肿瘤内的分子和表型多样性,由于取样偏差可能错估肿瘤的侵袭性或耐药性。肿瘤异质性可能影响对 HNSCC 的预后评估。具有不同遗传特征或侵袭性表型的亚克隆群体

可能推动疾病进展并影响患者的预后。肿瘤异质性水平的增加与 HNSCC 的复发、转移风险增加以及较差的生存结果相关^[21]。

HNSCC 的肿瘤异质性可能导致治疗反应各异,并产生治疗耐药性。具有特定分子改变的亚克隆群体可能对治疗有不同的反应,导致肿瘤无法完全根除和复发。肿瘤微环境内的适应性反应,如免疫逃逸机制或代谢适应,也可能导致治疗耐药性和肿瘤持续存在。空间异质性,即不同的亚克隆在肿瘤内空间隔离,会使治疗计划和实施变得复杂。耐药克隆区域的治疗可能会出现肿瘤逃避,导致局部复发或远处转移^[22]。肿瘤异质性凸显了 HNSCC 个性化治疗方法的重要性。分子分析技术(如新一代测序)可以识别肿瘤内的特定基因变异和亚克隆群体,从而指导治疗的选择和优化。针对特定分子变异的靶向疗法可能对具有同质性基因谱的肿瘤更有效,而联合疗法或自适应治疗策略可能需要克服异质性驱动的耐药性。单细胞测序和空间转录组学的进步使得更全面地表征 HNSCC 的肿瘤异质性成为可能。通过表征肿瘤内的分子和表型多样性,个性化医疗策略旨在根据每位患者肿瘤的独特特征定制个性化治疗方案^[23]。人们正在不断探索新兴的生物标记物和预测模型,用于改善治疗结果并使 HNSCC 的治疗个性化。肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性被视为免疫治疗反应的潜在生物标记物,而免疫细胞浸润评估和液体活检则提供了非侵入性方法,用于监测治疗反应和实时检测耐药机制。整合多组学数据和预测模型有望改善治疗反应评估,并指导 HNSCC 的个性化治疗^[24]。

7 结论

HNSCC 的演化模式显示出肿瘤异质性形成的复杂格局,这对临床结果和治疗策略产生显著影响。了解这种异质性对于根据个体患者量身定制治疗方案并提高整体疗效至关重要。HNSCC 的肿瘤异质性涵盖多种遗传、表观遗传和微环境因素,导致不同的治疗反应和疾病进展。通过阐明肿瘤亚群的进化轨迹,研究人员可以确定肿瘤发生、治疗耐药性和转移的关键驱动因素,肿瘤异质性为临床和个性化医疗提供了有希望的途径^[25]。整合多组学分析技术、预测性生物标志物和动态监测策略可以促进可操作目标的识别和定制治疗方法的开发^[26]。然而,将这些研究转化为临床实践仍然存在挑战,包括标准化评估异质性和解决肿瘤内空间和时间变异性的方法。未来的研

究重点应致力于深化对肿瘤进化的理解,揭示异质性的功能后果,并发现新的治疗靶点。

综上所述,我们对 HNSCC 的进化模式研究揭示了肿瘤异质性在临床实践中的复杂性。通过分析遗传、表观遗传和微环境因素,阐明了这些因素如何推动 HNSCC 的进展、治疗反应和治疗耐药性。认识肿瘤异质性在明确临床结果方面具有重要意义。根据个体分子和表征量身定制治疗策略有望提高治疗效果。展望未来,将这些研究转化为个性化的临床干预至关重要。这涉及到整合多组学分析、预测性生物标志物以及动态监测,旨在优化 HNSCC 的治疗策略。通过持续的跨学科合作和转化研究,利用肿瘤异质性的进化动态,为临床提供参考,并推动精准肿瘤学在管理 HNSCC 方面的发展。

参考文献:

- [1] Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Science*, 2011,333(6046):1157–1160.
- [2] Vendetti FP, Rudin CM. Epigenetic therapy in non-small-cell lung cancer: targeting DNA methyltransferases and histone deacetylases[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013,13(9):1273–1285.
- [3] Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test[J]. *Science*, 2018,359(6378):926–930.
- [4] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024,74(3):229–263.
- [5] Jamal-Hanjani M, Quezada SA, Larkin J, et al. Translational implications of tumor heterogeneity[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(6):1258–1266.
- [6] Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process[J]. *Science*, 2016,352(6282):169–175.
- [7] Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012,12(5):323–334.
- [8] Wu J, Lin Z. Non-Small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(23):15056.
- [9] Song B, Yang P, Zhang S. Cell fate regulation governed by p53: Friends or reversible foes in cancer therapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024. 44(3): 297–360.
- [10] Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020,6(1):92.
- [11] Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: Update on epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016,91(3):386–396.
- [12] Spanos WC, Nowicki P, Lee DW, et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009,135(11):1137–1146.
- [13] Cai SF, Levine RL. Genetic and epigenetic determinants of AML pathogenesis[J]. *Semin Hematol*, 2019,56(2):84–89.
- [14] Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, et al. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees[J]. *Sci Transl Med*, 2012,4(127):127ps10.
- [15] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Nature*, 2015,517(7536):576–582.
- [16] Sacco AG, Cohen EE. Current treatment options for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(29):3305–3313.
- [17] Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, et al. Elucidating the mechanisms of temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021,1876(2):188616.
- [18] Haapaniemi E, Botla S, Persson J, et al. CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response[J]. *Nat Med*, 2018,24(7):927–930.
- [19] Gachabayov M, Lebovics E, Rojas A, et al. Performance evaluation of stool DNA methylation tests in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. [J] *Colorectal Dis*, 2021,23(5):1030–1042.
- [20] Allen MA, Andrysk Z, Dengler VL, et al. Global analysis of p53-regulated transcription identifies its direct targets and unexpected regulatory mechanisms[J]. *Elife*, 2014,3:e02200.
- [21] McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution[J]. *Cancer Cell*, 2015,27(1):15–26.
- [22] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer[J]. *Nature*, 2012,481(7381):306–313.
- [23] Navin NE. The first five years of single-cell cancer genomics and beyond[J]. *Genome Res*, 2015,25(10):1499–1507.
- [24] Chan TA, Wolchok JD, Snyder A. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(20):1984.
- [25] Vitale I, Shema E, Loi S, et al. Intratumoral heterogeneity in cancer progression and response to immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2021,27(2):212–224.
- [26] LeSavage BL, Suhara RA, Broguiere N, et al. Next-generation cancer organoids[J]. *Nat Mater*, 2022,21(2):143–159.

(收稿日期:2024–09–05)

本文引用格式: 莎菲亚,姜杰,吴平,等. 肿瘤异质性对头颈部鳞状细胞癌进化模式的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(3):103–106. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524347

Cite this article as: IMADOUDINI HASSIMI Safia, JIANG Jie, WU Ping, et al. Influence of tumor heterogeneity on the evolutionary pattern of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025,31(3):103–106. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524347