

# 头颈部恶性肿瘤患者肿瘤药物敏感性检测的临床意义\*

刘坤<sup>1</sup> 顾湘<sup>1</sup> 陈南翔<sup>1</sup> 游玮<sup>1</sup> 魏健<sup>1</sup> 马林<sup>2</sup> 张欣欣<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估 OncoDrug-Seq™ 肿瘤精准治疗基因检测在头颈部恶性肿瘤患者中应用的临床意义。方法:回顾性分析 2011 年 4 月—2021 年 2 月解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科收治的局部中晚期或手术无法切除的头颈部恶性肿瘤患者 338 例,其中病理诊断为鳞状细胞癌 301 例,非鳞状细胞癌 37 例。所有患者均行药敏检测,根据检测结果与诱导化疗后肿瘤治疗反应情况,评估是否更换化疗方案,并计算检测的准确率及患者的生存率。结果:301 例头颈部鳞状细胞癌患者,药敏检测与临床实际反应结合对比后,真阳性率、真阴性率、阳性预测值、阴性预测值、总预测准确率分别为 85.37%、65.45%、91.70%、50.00%、81.73%;更换化疗方案(真阴性+假阳性)与未更换化疗方案(真阳性+假阴性)的患者 5 年无进展生存率(PFS)分别为 63.45%和 80.58%( $P < 0.05$ ),5 年总生存率(OS)分别为 54.18%和 84.74%( $P < 0.05$ )。37 例头颈部非鳞状细胞癌患者的真阳性率、真阴性率、阳性预测值、阴性预测值、总预测准确率分别为 88.46%、72.73%、88.46%、72.73%、83.78%;更换化疗方案与未更换化疗方案的患者 5 年 PFS 分别为 68.57%和 56.00%( $P > 0.05$ ),5 年 OS 分别为 69.26%和 48.72%( $P > 0.05$ )。结论:肿瘤药敏检测在临床医生制定个性化化疗方案中具有一定的指导意义。及时更换化疗方案,可使患者获得更为理想的疗效。相较于鳞状细胞癌,非鳞状细胞癌患者可从药敏检测中得到更大的生存获益。但由于药敏检测结果的准确性较实际情况仍存在一些偏差,因此应根据药敏检测结果结合临床实际进行决策。

**[关键词]** 头颈部肿瘤;癌,鳞状细胞;药物敏感性检测;精准医疗;生存率

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.010

**[中图分类号]** R739.91 **[文献标志码]** A

## Clinical significance of tumor chemosensitivity assay in patients with head and neck cancer

LIU Kun<sup>1</sup> GU Xiang<sup>1</sup> CHEN Nanxiang<sup>1</sup> YOU Wei<sup>1</sup> WEI Jian<sup>1</sup>  
MA Lin<sup>2</sup> ZHANG Xinxin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>College of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical School, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100853, China; <sup>2</sup>Department of Radiotherapy, Chinese PLA General Hospital)

Corresponding author: ZHANG Xinxin, E-mail: xinxinzhang66@hotmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate the clinical significance of OncoDrug-Seq™ tumor gene detection in patients with head and neck malignancies. **Methods:** A retrospective analysis of 338 patients with locally advanced or unresectable head and neck malignancies admitted to the Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital from April 2011 to February 2021. Among them, 301 patients were pathologically diagnosed as squamous cell carcinoma, 37 cases were non-squamous cell carcinoma. All patients underwent OncoDrug-Seq™ gene detection, combined with the test results and the treatment response after induction chemotherapy to evaluate whether to change the chemotherapy regimen, and to calculate the accuracy of the gene detection and the survival rate of the patient. **Results:** Among 301 patients with head and neck squamous cell carcinoma, the results of the drug sensitivity test were compared with the actual clinical response, the true positive rate (TP), true negative rate (TN), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and total predictive accuracy rates were 85.37%, 65.45%, 91.70%, 50.00% and 81.73%, respectively. For patients who changed chemotherapy regimen (TN+FP) and did not change (TP+FN), the 5-year progression-free survival (PFS) was 63.45% and 80.58% ( $P < 0.05$ ), respectively, the 5-year overall survival (OS) was 54.18% and 84.74% ( $P < 0.05$ ). Among 37 patients with non-squamous cell carcinoma, the TP, TN, PPV, NPV and total predictive accuracy rates were 88.46%, 72.73%, 88.46%, 72.73%, and 83.78%, respectively. The 5-year PFS of the patients who changed (TN+FP) and did not change the treatment regimen (TP+FN) were 68.57% and 56.00%, and the 5-year OS was 69.26% and 48.72%, the difference was not statistically significant. **Conclusion:** OncoDrug-Seq™

\*基金项目:国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心横向课题项目(No:202100002)

<sup>1</sup>解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100853)

<sup>2</sup>解放军总医院放射治疗科

通信作者:张欣欣, E-mail: xinxinzhang66@hotmail.com

testing has certain significance in guiding clinicians to formulate personalized chemotherapy regimens. Timely replacement of the treatment plan can enable the patient to obtain a more ideal curative effect. Compared with patients with squamous cell carcinoma, patients with non-squamous cell carcinoma can obtain greater survival benefit from this testing. However, there are still some deviations in the accuracy of the test results compared with the actual clinical situation. Therefore, the decision should be made based on the test results in combination with the clinical reality.

**Key words** head and neck neoplasms; carcinoma, squamous cell; chemosensitivity assay; precision medicine; survival

局部中晚期或手术无法切除的头颈部恶性肿瘤,诱导化疗+同步放化疗+/-分子靶向的综合治疗方法已成为临床医师的共识。但由于肿瘤的异质性,即使是同一种类型的肿瘤,同一临床分期及病理类型的患者对化疗药物的敏感性也不同。另外,临床上仅凭经验用药容易产生不同程度的毒副作用,增加耐药性,从而贻误治疗时机,降低生存率<sup>[1]</sup>。因此,极有必要对抗肿瘤药物的敏感性进行准确预测,以提高抗肿瘤药物的响应率和治愈率。

传统的体内及体外肿瘤药敏试验,如单细胞体外培养法(MTT、MTS、ATP等)、胶原凝胶包埋培养法、微组织块培养法、人肿瘤细胞原代裸鼠移植瘤模型法等,不能模拟体内微环境,成功率和可靠性低;操作复杂、实验耗时长、费用昂贵,不适合常规用于临床药敏试验<sup>[2]</sup>。相关研究表明药物基因组学与药敏试验相结合在指导肿瘤化疗方面取得了明显的效果,肿瘤药敏试验与患者的遗传背景相结合应用于临床肿瘤治疗,对提高个体化治疗效果和降低毒副反应的发生具有重要意义<sup>[3]</sup>。

本课题采用 OncoDrug-Seq<sup>TM</sup> 肿瘤精准治疗基因检测,即通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术,对人群进行生物标记物的分析与鉴定,精确找到疾病治疗的靶点,科学地预测药物的疗效和副作用,为其制定最佳的治疗方案。

**1 资料与方法**

**1.1 临床资料**

回顾性分析 2011 年 4 月—2021 年 2 月解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 345 例局部中晚期或手术无法切除的头颈部恶性肿瘤患者的病历资料,其中 1 例患者同步放化疗期间未能按期完成放疗计划,6 例失访,可评估的患者为 338 例,病理诊断为鳞状细胞癌(鳞癌)301 例,非鳞癌 37 例。338 例患者的临床特征见表 1。治疗前行 PET-CT(或骨扫描、胸部 CT、肝胆胰脾+腹膜后超声、颈部淋巴结+锁骨上窝淋巴结超声、双肾超声),原发部位 MRI 平扫+增强检查,排除远处转移及第二原发癌。患者入院后行肝、肾、心、肺功能检查及血常规化验,卡氏评分≥70 分,适合接受化疗。

**表 1 338 例患者的临床特征**

| 临床特征             | 例数(%)      | $\chi^2$ 值 | P 值   | 临床特征       | 例数(%)      | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|------------------|------------|------------|-------|------------|------------|------------|-------|
| 年龄/岁             |            | 0.993      | 0.803 | 病理类型       |            | 6.426      | 0.377 |
| ≤60              | 250(73.96) |            |       | 低分化鳞癌      | 256(75.74) |            |       |
| >60              | 88(26.04)  |            |       | 中分化鳞癌      | 27(7.99)   |            |       |
| 性别               |            | 3.144      | 0.370 | 高分化鳞癌      | 18(5.33)   |            |       |
| 男                | 260(76.92) |            |       | 胚胎型横纹肌肉瘤   | 17(5.03)   |            |       |
| 女                | 78(23.08)  |            |       | 腺泡状横纹肌肉瘤   | 3(0.89)    |            |       |
| 癌种               |            | 1.633      | 0.652 | 嗅神经母细胞瘤    | 4(1.18)    |            |       |
| 鳞癌               | 301(89.05) |            |       | 神经内分泌癌     | 3(0.89)    |            |       |
| 鼻咽鳞癌             | 181(53.55) |            |       | 小细胞癌       | 2(0.59)    |            |       |
| 下咽鳞癌             | 54(15.98)  |            |       | 炎性肌纤维母细胞肉瘤 | 2(0.59)    |            |       |
| 口咽鳞癌             | 25(7.40)   |            |       | 恶性黑色素瘤     | 2(0.59)    |            |       |
| 鼻腔鼻窦鳞癌           | 17(5.03)   |            |       | 耵聍腺癌       | 1(0.30)    |            |       |
| 喉鳞癌              | 17(5.03)   |            |       | 多形性未分化肉瘤   | 1(0.30)    |            |       |
| 颈部淋巴结转移鳞癌        | 7(2.07)    |            |       | 血管肉瘤       | 1(0.30)    |            |       |
| 非鳞癌              | 37(10.95)  |            |       | 原始神经外胚层肿瘤  | 1(0.30)    |            |       |
| AJCC 临床分期(第 8 版) |            | 3.704      | 0.717 | 靶向治疗       |            | 0.495      | 0.998 |
| II               | 23(6.80)   |            |       | 是          | 254(84.39) |            |       |
| III              | 144(42.60) |            |       | 否          | 47(15.61)  |            |       |
| IV               | 171(50.59) |            |       |            |            |            |       |

## 1.2 实验方法

**1.2.1 实验药物** 多西他赛(T),紫杉醇,顺铂(P),卡铂,奥沙利铂,氟尿嘧啶(F),替吉奥(TS-1),环磷酰胺,异环磷酰胺(IFO),吉西他滨(G),卡培他滨,长春瑞滨,依托泊苷,长春新碱,他莫昔芬,阿霉素(即多柔比星,D),表柔比星,米托蒽醌,来曲唑,培美曲塞,甲氨喋呤,替加氟,达卡巴嗪及联合用药等。常见药物检测基因及检测位点详见文献[4-15]。

**1.2.2 实验原理** OncoDrug-Seq™ 化疗药物用药基因检测是一种基于 MassARRAY, qPCR 和一代测序的检测方法(液相探针杂交法的核酸序列靶向捕获及高通量测序技术—多重 PCR 建库法高通量测序),可鉴定 33 个与化疗/内分泌药物代谢相关基因中的基因多态性。测序平台: Illumina NextSeq500/NovaSeq。部分患者加做 64 基因全癌种无创肿瘤基因检测。

**1.2.3 实验流程** 治疗前,使用 EDTA 真空抗凝管采集外周血 2~5 mL,进行核酸提取、建库、测序及分析。

**1.2.4 药物实验判断标准** 相同证据等级对药物疗效的预测等级一致,不同证据等级对药物疗效的

预测等级梯度递增,如:证据等级 3, 2B/2A, 对药物疗效影响分别为  $\pm 1, \pm 2$  (疗效好为 +1, 疗效差为 -1), 药物毒副影响作用程度最终根据每个药物相关联的基因位点的多态性结果综合判断。最后根据计算所得值  $< 0$ : 疗效较差,  $= 0$ : 疗效中等,  $> 0$ : 疗效较好; 100% 位点毒副低: 毒副较低, 66% 以上毒副低: 毒副中等, 66% 以下毒副低: 毒副较高。

## 1.3 治疗方案

**1.3.1 化疗方案** 所有患者经 2~3 周期诱导化疗(induction chemotherapy)后进行同步放化疗。鳞癌患者给予一线方案: TP 或 TPF 或 TP+TS-1 诱导化疗 1~2 周期后,根据患者临床症状缓解程度及药敏结果调整化疗药物,若症状改善明显,则继续使用该治疗方案;若不明显,则根据临床经验给予二线方案吉西他滨+盐酸多柔比星脂质体/盐酸多柔比星(G+D)。同步放化疗期间,结合化疗药物敏感性毒副作用情况选择化疗药物,剂量同诱导化疗(见表 2)。非鳞癌患者给予传统治疗方案<sup>[16-20]</sup>(见表 3),若诱导化疗后症状改善不明显,则根据药敏结果调整化疗方案;若明显,则继续使用该方案。治疗期间,所有患者根据骨髓抑制及肝肾功能情况调整化疗药物剂量。

表 2 鳞癌治疗方案

| 阶段    | 治疗方案        | 剂量   | 例数    |
|-------|-------------|--|-------|
| 诱导化疗  | TP          | T:70 mg/m <sup>2</sup> , P:40 mg/m <sup>2</sup>  | 202   |
|       | TPF/TP+TS-1 | T:70 mg/m <sup>2</sup> , P:70 mg/m <sup>2</sup> , F:700 mg/m <sup>2</sup> ; TS-1:40~60 mg, 2/d, 服 2 周停 1 周 | 41    |
|       | G+D         | G:0.8~1.0 g/m <sup>2</sup> , D:20 mg/m <sup>2</sup>  | 58    |
| 同步放化疗 | TP          | 同诱导化疗  | 16    |
|       | P/奈达铂       | 同诱导化疗  | 40    |
|       | T           | 同诱导化疗  | 183   |
|       | G/D         | 同诱导化疗  | 58    |
|       | TPF 或 TS-1  | 同诱导化疗  | 4     |
| 分子靶向  | 尼妥珠单抗/西妥昔单抗 | 尼妥珠单抗每周 200 mg/m <sup>2</sup> , 7 周; 或西妥昔单抗每周 250 mg/m <sup>2</sup> (首剂 400 mg/m <sup>2</sup> ), 7 周       | 248/6 |
|       | 未使用         |  | 47    |

**1.3.2 放疗方案** 所有患者采用螺旋断层放疗或调强放疗技术,遵循同一标准放疗方案,制订个体化放疗计划。放疗总剂量 60~70 Gy,每次 2.00~2.12 Gy,5 次/周,共 30~33 次。

## 1.4 疗效及不良反应评价

多学科协作组根据影像学检查(原发部位 MRI 平扫+增强)和实体瘤疗效评价标准对疗效进行评价。采用不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)第 4 版对放化疗的不良事件进行评估。常规初次疗效评估为诱导化疗后,二次评估为放疗 20 次时,

整体疗效评估为放疗后 1 个月。治疗期间根据患者实际情况增加评估次数。

## 1.5 药敏检测与临床反应对比

真阳性(a):药敏检测显示敏感,同时患者临床症状缓解明显;真阴性(d):药敏检测显示不敏感,同时患者临床症状缓解不明显;假阳性(b):药敏检测显示敏感,但患者临床症状缓解不明显;假阴性(c):药敏检测显示不敏感,但患者临床症状缓解明显。(敏感性)真阳性率 =  $a/(a+c)$ ; (特异性)真阴性率 =  $d/(b+d)$ ; 阳性预测值 =  $a/(a+b)$ ; 阴性预测值 =  $d/(c+d)$ 。

表 3 非鳞癌治疗方案

| 阶段        | 癌种             | 治疗方案       | 例数 |
|-----------|----------------|------------|----|
| 诱导化疗      | 胚胎型横纹肌肉瘤       | 长春地辛 + IFO | 30 |
|           | 腺泡状横纹肌肉瘤       | 十多柔比星      |    |
|           | 嗅神经母细胞瘤        |            |    |
|           | 神经内分泌癌         |            |    |
|           | 炎性肌纤维母细胞肉瘤     |            |    |
|           | 多形性未分化肉瘤       |            |    |
|           | 恶性黑色素瘤         | P+T+达卡巴嗪   | 2  |
| 小细胞癌      | P+T+IFO        | 2          |    |
| 原始神经外胚层肿瘤 | 依托泊苷+IFO       | 1          |    |
|           | +P+多柔比星<br>脂质体 |            |    |
| 血管瘤       | G+T+IFO        | 1          |    |
| 耵聍腺癌      | G+T            | 1          |    |

1.6 随访

随访信息来源于门诊复查或电话随访,随访时间自确诊之日开始,末次随访时间为 2021 年 6 月,随访 4~96 个月,中位随访时间为 40 个月。记录患者的生存时间(入院治疗时间至末次随访时间或患者死亡时间)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验比较组间生存率。采用  $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法进行检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存率及疗效评价

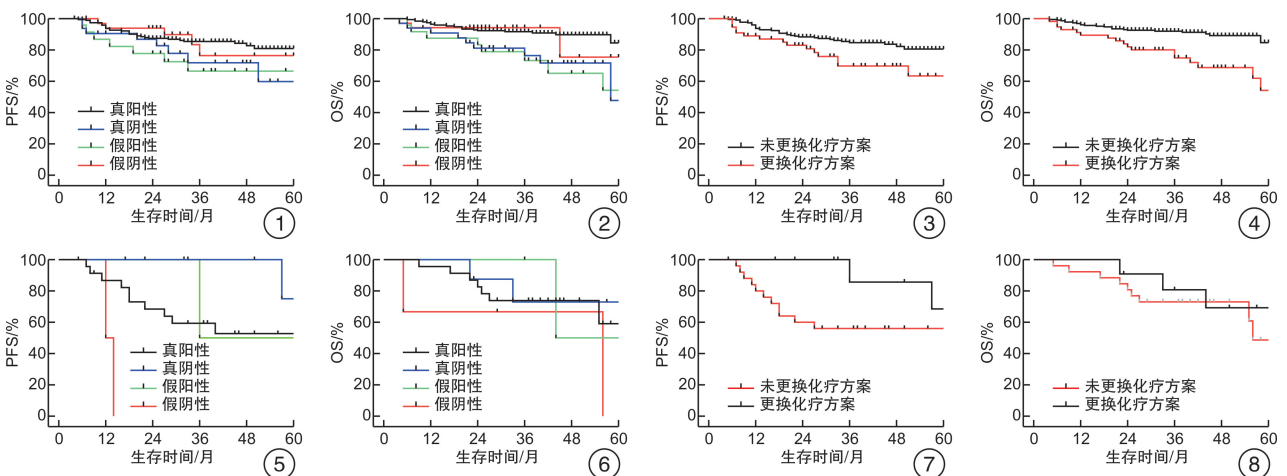


图 1 局部中晚期头颈部鳞癌患者药敏检测与临床实际的 5 年 PFS 比较; 图 2 局部中晚期头颈部鳞癌患者药敏检测与临床实际的 5 年 OS 比较; 图 3 鳞癌患者更换化疗方案与未更换化疗方案的 5 年 PFS 比较; 图 4 鳞癌患者更换化疗方案与未更换化疗方案的 5 年 OS 比较; 图 5 局部中晚期头颈部非鳞癌患者药敏检测与临床实际的 5 年 PFS 比较; 图 6 局部中晚期头颈部非鳞癌患者药敏检测与临床实际的 5 年 OS 比较; 图 7 非鳞癌患者更换化疗方案与未更换化疗方案的 5 年 PFS 比较; 图 8 非鳞癌患者更换化疗方案与未更换化疗方案的 5 年 OS 比较

301 例头颈部鳞癌患者,疾病进展 51 例,死亡 40 例(表 4)。真阳性率、真阴性率、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值、总预测准确率分别为 85.37%、65.45%、34.55%、14.63%、91.70%、50.00%、81.73%。药敏检测与临床实际反应结合对比后,药敏真阳性、真阴性、假阳性、假阴性患者 5 年无进展生存率(progression-free survival,PFS)分别为 80.94%、59.92%、66.52%、76.48% ( $\chi^2 = 4.824, P = 0.185$ , 图 1); 5 年总生存率(overall survival,OS)分别为 84.53%、47.79%、54.30%、75.43% ( $\chi^2 = 14.00, P = 0.003$ , 图 2)。更换化疗方案与未更换患者的 5 年 PFS 分别为 63.45%、80.58% ( $\chi^2 = 4.687, P = 0.030$ , 图 3); 5 年 OS 分别为 54.18%、84.74% ( $\chi^2 = 13.99, P = 0.0002$ , 图 4)。

37 例头颈部非鳞癌患者,疾病进展 15 例,死亡 13 例(表 4)。真阳性率、真阴性率、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值、总预测准确率分别为 88.46%、72.73%、27.27%、11.54%、88.46%、72.73%、83.78%。药敏检测与临床实际反应结合对比后,药敏真阳性、真阴性、假阳性、假阴性患者 5 年 PFS 分别为 52.75%、75.00%、50.00%、0 ( $\chi^2 = 13.89, P = 0.003$ , 图 5); 5 年 OS 分别为 59.13%、72.91%、50.00%、0 ( $\chi^2 = 2.062, P = 0.560$ , 图 6)。更换化疗方案与未更换患者 5 年 PFS 分别为 68.57%、56.00% ( $\chi^2 = 2.376, P = 0.123$ , 图 7); 5 年 OS 分别为 69.26%、48.72% ( $\chi^2 = 0.324, P = 0.569$ , 图 8)。

表4 药敏检测结果与临床反应对比及随访结果 例

| 药敏结果 | 鳞癌  |      |    | 非鳞癌 |      |    |
|------|-----|------|----|-----|------|----|
|      | 例数  | 疾病进展 | 死亡 | 例数  | 疾病进展 | 死亡 |
| 真阳性  | 210 | 31   | 20 | 23  | 10   | 7  |
| 真阴性  | 36  | 8    | 9  | 8   | 2    | 3  |
| 假阳性  | 19  | 7    | 8  | 3   | 1    | 1  |
| 假阴性  | 36  | 5    | 3  | 3   | 2    | 2  |
| 合计   | 301 | 51   | 40 | 37  | 15   | 13 |

鳞癌与非鳞癌患者经上述方案治疗(结合临床经验、患者对药物的反应及药敏检测结果综合制定方案),患者症状可完全缓解。同时,经统计学分析,年龄、性别、病理类型、临床分期、鳞癌与非鳞癌、是否应用靶向治疗,药敏的阴阳性分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

## 2.2 治疗中的主要不良反应

依据 CTCAE 急性放射反应标准,患者发生于皮肤、黏膜、唾液腺、喉气管-食管的急性反应主要为1~2级,极少数患者出现3级反应。本研究中有4例患者因出现3级口腔黏膜炎,放疗中断3~7d,给予喹诺酮类抗生素+复方苦参注射液等治疗后,最终完成全部治疗;部分患者出现不同程度的骨髓毒性。所有患者放疗后1个月急性反应较刚结束时明显好转。

## 3 典型病例报告

例1 女,19岁,因确诊颈部胚胎型横纹肌肉瘤,外院给予依托泊苷+IFO+盐酸多柔比星脂质

体行2周期诱导化疗,同步化疗给予多西他赛,颈部包块较前增大,遂就诊于我院。MRI(图9)示:右侧咽旁肿块累及同侧咀嚼肌间隙、颈动脉间隙、腭扁桃体、腮腺深叶及颌下腺。64基因全癌种无创肿瘤基因检测结果显示:MTHFR(C677T)纯合型TT突变对应药物为氟尿嘧啶,HER2基因24外显子p.Phe969Ser突变对应药物为曲妥珠单抗,敏感性高。遂给予氟尿嘧啶,d1~5,5次+曲妥珠单抗,15次(120mg/次)+同步螺旋断层放疗,放疗后1个月复查显示完全缓解(图10)。治疗后44个月死于肺转移。

例2 女,30岁,因确诊咽旁间隙原始神经外胚层肿瘤收入我科。MRI(图11)示:右侧上颈部(椎前间隙、咽旁间隙)见不规则异常信号,稍短T1长T2信号,似见分叶,右侧头长肌颈静脉受压推移,部分包绕,颈1~3右侧缘骨质累及,部分受压吸收,颈2/3椎间孔受累,增强后病变呈明显不均匀强化。给予IFO+依托泊苷+顺铂+盐酸多柔比星脂质体行3周期诱导化疗后,肿物消退不明显。64基因全癌种无创肿瘤基因检测结果显示:EGFR基因18外显子p.Gly719Cys突变对应药物为阿法替尼,MTHFR(C677T)杂合型CT突变对应药物为氟尿嘧啶,敏感性高。遂给予口服阿法替尼,替吉奥同步化疗+螺旋断层放疗,放疗后1个月复查显示完全缓解(图12)。治疗后29个月出现肺转移,目前仍存活。

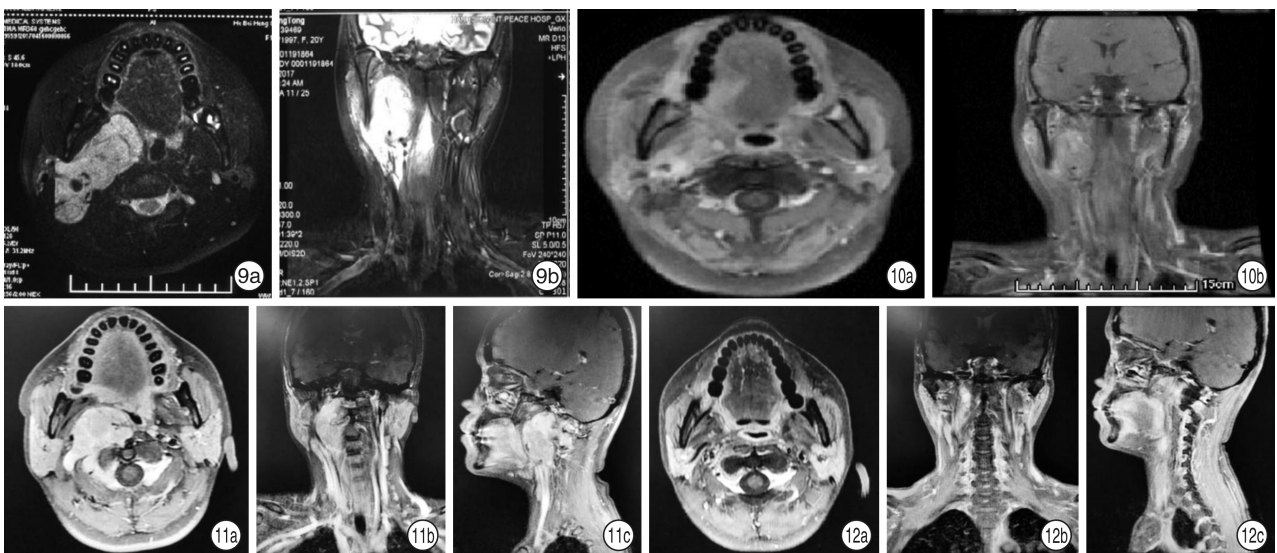


图9 治疗前MRI所示 9a:轴位;9b:冠状位; 图10 放疗后1个月MRI所示 10a:轴位;10b:冠状位; 图11 治疗前MRI所示 11a:轴位;11b:冠状位;11c:矢状位; 图12 治疗后1个月MRI所示 12a:轴位;12b:冠状位;12c:矢状位。

## 4 讨论

精准医疗是根据个体基因特征、环境以及生活

习惯进行疾病干预以及治疗的最佳方法。现代肿瘤治疗指南中规定了标准的一、二线治疗方案,但

在接受相同化疗方案治疗的个体中,仍有相当一部分患者经过标准方案治疗仍未从中获益,这归因于肿瘤的异质性(基因表达水平、基因突变、表观遗传、机体微环境等众多因素),其造成了相同肿瘤不同个体间的药物谱差异。了解不同患者对各种化疗药物的敏感及耐受情况,对指导临床“个体化”用药具有重要意义,而肿瘤药物敏感性试验是实现“个体化”的科学依据<sup>[21-22]</sup>。

本项目利用先进的高通量基因测序技术,以实体肿瘤患者外周血中循环肿瘤 DNA(ctDNA)或肿瘤组织为样本,通过专业的生物信息学分析,结合肿瘤研究前沿进展,分析靶向、化疗药物的疗效和副作用,为医生提供可信的治疗依据。

根据日本抗癌药适应研究会统计,1101 例药敏试验中有 47% 的真阳性率,93% 的真阴性率和 74% 的准确率<sup>[23]</sup>。Fruehauf<sup>[24]</sup>报道,对 220 例乳腺癌和 284 例卵巢癌药敏试验的结果检测到耐药性准确率为 62%~100%,而敏感性准确率为 47%~91%。本研究显示鳞癌、非鳞癌患者药敏试验总体准确率均在 80% 以上,尤其是敏感性及阳性预测值在 85%~92% 之间。所以,相较于对药物耐药性的预测,该技术对敏感性的预测更加准确。针对耐药性的预测(真阴性及阴性预测值),非鳞癌患者较鳞癌患者高(72.73% vs 65.45%, 72.73% vs 50.00%)。

本研究头颈部鳞癌患者的 5 年 PFS 和 OS,未更换化疗方案(真阳性+假阴性)明显高于更换化疗方案(假阳性+真阴性)患者(80.58% vs 63.45%, 84.74% vs 54.18%,  $P < 0.05$ ),即真阳性+假阴性所代表的使用一线方案的患者,生存率较假阳性+真阴性所代表的根据临床经验使用二线方案的患者高,且真阳性患者生存率最高。分析可能的原因:对一线药物耐药的鳞癌患者,使用二线药物虽然短期疗效好,能完全缓解,但由于存在肿瘤干细胞,肿瘤复发转移的风险性高,从而导致远期生存率低于使用一线方案患者。

本研究头颈部非鳞癌患者的 5 年 PFS 和 OS,更换化疗方案好于未更换化疗方案患者,但两者间差异无统计学意义(68.57% vs 56.00%, 69.26% vs 48.72%,  $P > 0.05$ ),即真阴性+假阳性所代表的根据药敏结果选用化疗药物的患者,生存率较真阳性+假阴性所代表的传统治疗方案的患者高,且真阴性患者生存率最高。本组研究结果提示:传统治疗头颈部非鳞癌的化疗方案并非最有效的治疗方案,通过药敏检测获取的靶向药物及敏感的化疗方案能够获得最佳疗效。

综上所述,肿瘤药敏检测在临床医生制订合适的化疗方案中具有一定的指导意义。通过更改治疗方案,传统一线方案治疗无效的头颈部恶性肿瘤

患者得到了良好的预后。相较于鳞癌患者,非鳞癌患者得到了与对传统治疗方案敏感者(未更换化疗方案)相似的生存率,药物敏感性检测对其更有价值。因此,建议头颈非鳞癌患者在治疗前行药物敏感性检测,获取靶向药物和敏感的化疗药物,以便精准用药,提高肿瘤的反应率和生存率。但因检测结果存在假阳性及假阴性的情况,故在临床应用中还应结合临床实际综合制定治疗方案。

虽然药敏检测使本研究中部分头颈部恶性肿瘤患者获益,但目前药物敏感性研究还存在一定的局限性,主要表现为:①药敏试验尚无统一的标准规程,各研究机构对药物浓度的采用、药物与细胞作用时间的选择及敏感标准的设立各不相同;②体外药敏试验的结果与体内的结果存在不一致<sup>[25-26]</sup>;③有些样本或变异特征会降低检测敏感度,包括异质性样本中的亚克隆变异、低样本质量、纯合子丢失小于 3 个外显子、缺失或插入片段大于 40 bp 以及重复或高同源序列;④本检测基于 DNA-NGS 技术检测基因融合,由于染色体碎裂或是 RNA 层面对复杂融合的剪接等因素,通过 DNA-NGS 检测基因组上基因融合不可避免存在假阴性的问题。对在广泛组合的检测中未发现驱动癌基因突变的患者可行基于 RNA 的 NGS 检测,以最大程度地发现融合事件。因此,针对恶性肿瘤的精准治疗,规范准确的药物敏感检测试剂盒的研发至关重要。目前在临床实践中,药敏结果仍需结合临床诊断、疾病分期分型、器官功能、体力状态等临床因素综合决策用药方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 喻卫红,王静,王晓彬,等. 恶性肿瘤患者化疗敏感性筛选的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 799-803.
- [2] Lau V, Wong AL, Ng C, et al. Drug sensitivity testing platforms for gastric cancer diagnostics [J]. J Clin Pathol, 2016, 69(2): 93-96.
- [3] 徐航,回翔,朱怀军,等. 药物基因组学在临床药物治疗中的应用[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(1): 46-51.
- [4] Pellegrino B, Cavanna L, Boggiani D, et al. Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) [J]. ESMO Open, 2021, 6(1): 100019.
- [5] Hofman J, Vagiannis D, Chen S, et al. Roles of CYP3A4, CYP3A5 and CYP2C8 drug-metabolizing enzymes in cellular cytostatic resistance [J]. Chem Biol Interact, 2021, 340: 109448.
- [6] Formica V, Doldo E, Antonetti FR, et al. Biological and predictive role of ERCC1 polymorphisms in cancer

- er[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2017,111:133-143.
- [7] Goričar K, Kovač V, Dolžan V. Clinical-pharmacogenetic models for personalized cancer treatment; application to malignant mesothelioma[J]. *Sci Rep*,2017,7:46537.
- [8] Liao WY, Ho CC, Tsai TH, et al. Combined effect of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms on overall survival in non-squamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line pemetrexed/platinum[J]. *Lung Cancer*,2018,118:90-96.
- [9] Zha Y, Gan P, Liu Q, et al. TP53 Codon 72 Polymorphism Predicts Efficacy of Paclitaxel Plus Capecitabine Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer Patients[J]. *Arch Med Res*,2016,47(1):13-18.
- [10] Trendowski MR, El Charif O, Dinh PC Jr, et al. Genetic and Modifiable Risk Factors Contributing to Cisplatin-induced Toxicities[J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(4):1147-1155.
- [11] Matsunaga T, Kamase K, Takasawa H, et al. Facilitation of 9,10-phenanthrenequinone-elicited neuroblastoma cell apoptosis by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1[J]. *Chem Biol Interact*,2018,279:10-20.
- [12] Puerta-García E, Urbano-Pérez D, Carrasco-Campos MI, et al. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma[J]. *Surg Oncol*,2020,35:388-398.
- [13] Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper[J]. *Oncol Res Treat*,2020,43(11):628-636.
- [14] De Marchi P, Melendez ME, Laus AC, et al. The role of single-nucleotide polymorphism (SNPs) in toxicity of induction chemotherapy based on cisplatin and paclitaxel in patients with advanced head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*,2019,98:48-52.
- [15] Cura Y, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, et al. Genetic polymorphisms on the effectiveness or safety of breast cancer treatment: Clinical relevance and future perspectives[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*,2021,788:108391.
- [16] 许涛,高远红,陈萍,等.原发性喉小细胞癌六例临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2011,46(9):758-760.
- [17] Fang H, Langstraat CL, Visscher DW, et al. Epithelioid Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma of the Ovary With RANB2-ALK Fusion: Report of a Case[J]. *Int J Gynecol Pathol*,2018,37(5):468-472.
- [18] Young RJ, Litière S, Lia M, et al. Predictive and prognostic factors associated with soft tissue sarcoma response to chemotherapy; a subgroup analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 62012 study[J]. *Acta Oncol*,2017,56(7):1013-1020.
- [19] Shern JF, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors[J]. *Cancer Discov*,2014,4(2):216-231.
- [20] Ohgaki K, Horiuchi K, Mizutani S, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney that responded to low-dose chemotherapy with ifosfamide, etoposide, and doxorubicin[J]. *Int J Clin Oncol*,2010,15(2):210-214.
- [21] Friedman AA, Letai A, Fisher DE, et al. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics[J]. *Nat Rev Cancer*,2015,15(12):747-756.
- [22] Walko C, Kiel PJ, Kolesar J. Precision medicine in oncology: New practice models and roles for oncology pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*,2016,73(23):1935-1942.
- [23] Kondo T, Kubota T, Tanimura H, et al. Cumulative results of chemosensitivity tests for antitumor agents in Japan. Japan Research Society for Appropriate Cancer Chemotherapy[J]. *Anticancer Res*,2000,20(4):2389-2392.
- [24] Fruehauf JP. In vitro assay-assisted treatment selection for women with breast or ovarian cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*,2002,9(3):171-182.
- [25] Hwu P, Bedikian AY, Grimm EA. Challenges of chemosensitivity testing[J]. *Clin Cancer Res*,2006,12(18):5258-5259.
- [26] Yang C, Yang C, Yarden Y, et al. The prospects of tumor chemosensitivity testing at the single-cell level[J]. *Drug Resist Updat*,2021,54:100741.

(收稿日期:2021-11-04)