

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

食管鳞癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物的研究进展

陈容珊, 薛丽燕

引用本文:

陈容珊,薛丽燕. 食管鳞癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(12): 1302–1306.

CHEN Rongshan,XUE Liyan. Research Progress of Predictive Markers for Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitorsfor Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(12): 1302–1306.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0450>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂疗效相关生物标志物的研究进展

Research Progress of Efficacy Biomarkers Related to Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2022, 49(5): 484–489 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1175>

免疫检查点抑制剂相关肺炎研究进展

Recent Advances in Immune Checkpoint Inhibitor-associated Pneumonitis

肿瘤防治研究. 2022, 49(10): 1071–1076 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0145>

免疫检查点抑制剂治疗结直肠癌的疗效及肠道菌群对其疗效影响的研究进展

Research Progress on Effects of Gut Microbiome on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer

肿瘤防治研究. 2022, 49(11): 1184–1189 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0429>

免疫检查点抑制剂的免疫相关不良事件预测生物标志物研究进展

Recent Advance in Biomarkers for Predicting Immune-related Adverse Events Causedby Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2021, 48(4): 418–423 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0997>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>



杂志官网



微信公众号

食管鳞癌免疫检查点抑制剂疗效预测标志物的研究进展

陈容珊, 薛丽燕

Research Progress of Predictive Markers for Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma

CHEN Rongshan, XUE Liyan

Department of Pathology, 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: XUE Liyan, E-mail: xuely@cicams.ac.cn

Abstract: Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is the main prevalent histological type of esophageal cancer worldwide, with a high mortality and poor prognosis due to advanced stage at diagnosis. Surgical resection after neoadjuvant therapy is the main treatment for ESCC. With the rise of immunotherapy, immunotherapy on ESCC has been shown to improve outcomes, especially the immune checkpoint inhibitors (ICIs). As the efficacy of immunotherapy for ESCC is limited, it is helpful to screen patients who may benefit from immunotherapy by looking for predictive biomarkers of efficacy of immunotherapy. In this paper, based on the current literature on immunotherapy and related biomarkers, we review the research progress on predictive markers of ICIs for ESCC, in hopes of providing assistances for the precise treatment and prognosis determination.

Key words: Immune checkpoint; Tumor microenvironment; Immunotherapy; Biomarkers; Esophageal squamous cell carcinoma

Funding: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (No. 2021-I2M-1-067); Hope Star of Talent Program of National Cancer Center/Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 食管鳞癌是全球食管癌的主要病理类型, 确诊时通常为晚期, 致死率高且预后差。新辅助治疗后手术切除是食管鳞癌的主要治疗方法。随着免疫治疗的兴起, 以免疫检查点抑制剂 (ICIs) 为主的免疫治疗能给食管鳞癌患者带来一定的生存获益。但食管鳞癌免疫治疗的有效率有限, 寻找能够预测免疫治疗效果的生物标志物有助于筛选免疫治疗可能受益患者。本文结合当今免疫治疗及相关标志物的研究文献, 对食管鳞癌ICIs治疗相关预测标志物的研究进展作一综述, 希望能为食管鳞癌的精准治疗和预后判断提供帮助。

关键词: 免疫检查点; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 标志物; 食管鳞癌

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

食管鳞癌是中国最常见的恶性肿瘤之一。大

多数食管鳞癌患者确诊时已为中晚期, 治疗效果不理想。近年来, 肿瘤免疫治疗陆续取得了令人瞩目的进展, KEYNOTE-181^[1]、ESCORT^[2]、KEYNOTE590^[3]等多项临床试验研究结果证实了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 对晚期食管鳞癌的良好疗效及安全性, 为中晚期食管鳞癌患者带来了新的希望。目前以ICIs为主的免疫治疗从晚期食管鳞癌的后线推进到二线、一线治疗, 用药方案也从单药向联合治疗、新辅助治疗等方案推广。ICIs的治疗效果受到肿瘤的免疫原性、肿瘤微环境以及患者身体因素等的

收稿日期: 2022-04-26; 修回日期: 2022-09-02

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-067); 国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院人才项目希望之星

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科

通信作者: 薛丽燕 (1976-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事胸部和上消化道肿瘤病理研究, E-mail: xuely@cicams.ac.cn

作者简介: 陈容珊 (1996-), 女, 硕士在读, 主要从事食管癌病理研究

影响,并非所有患者都能从中获益,如何筛选ICIs可能获益患者成为亟待解决的问题。程序性死亡配体-1(PD-L1)是公认的预测ICIs治疗效果的生物标志物,但其预测作用不够精准。目前仍在研究中的免疫治疗预测标志物主要可分为两大类:一类与肿瘤免疫微环境相关,如肿瘤浸润淋巴细胞、三级淋巴结构、T细胞炎性基因表达谱等;另一类与肿瘤细胞分子特征相关,如高微卫星不稳定/错配修复缺陷、肿瘤突变负荷、新抗原负荷等,其他生物标志物还有血清非编码RNA、DNA甲基化、肠道微生物群等,这些免疫治疗标志物在食管鳞癌中的预测效果仍需更多的研究数据证实。本文主要对PD-L1和肿瘤免疫微环境及肿瘤细胞分子特征相关标志物进行综述。

1 PD-L1

PD-L1是免疫球蛋白超家族的重要成员,与细胞凋亡相关,在许多实体瘤组织及免疫细胞中表达,是研究最为广泛的与ICIs治疗疗效相关的预测性生物标志物。在帕博利珠单抗临床试验KEYNOTE-181亚洲人群的研究^[1]结果中,对于不区分PD-L1表达水平的食管鳞癌患者,帕博利珠单抗组的中位总生存期(OS)为10.0月,而PD-L1 CPS $\geq$ 10的患者帕博利珠单抗组的中位OS达12.5月,提示PD-L1高表达患者对帕博利珠单抗具有持久的临床反应。在KEYNOTE-590中国亚组研究^[3]中,与单纯化疗相比,帕博利珠单抗联合化疗能为不可切除局部晚期或转移性食管癌患者带来显著生存获益,其中PD-L1 CPS $\geq$ 10的食管鳞癌患者获益更大。以上研究揭示了PD-L1在食管鳞癌免疫治疗中具有一定的疗效预测作用。PD-L1表达的高低并不代表患者可以绝对获益或不获益,其检测意义仅代表PD-L1阳性患者比PD-L1阴性患者更有可能对ICIs有反应。然而在卡瑞利珠单抗ESCOR研究^[2]中,PD-L1表达水平与客观缓解率、疾病控制率无显著相关性。部分临床试验也显示表明PD-L1低表达或阴性的患者也能从ICIs免疫治疗中获益^[4]。此外,目前临床上单药免疫治疗方案逐渐减少,免疫联合化疗成为主要的治疗方案,双免疫、术后免疫等治疗方案也逐渐兴起,PD-L1的预测作用变得更加不理想,因此仍需寻找研究更多其他生物标志物,提供更完善的预测评价标准。

2 肿瘤免疫微环境

2.1 肿瘤浸润淋巴细胞

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是离开血液循环迁移到肿瘤附近并对肿瘤细胞进行识别杀伤的淋巴细胞,其中以CD8+细胞毒性T细胞为主的TILs是机体识别和杀伤肿瘤细胞的主要成分。TILs对多种肿瘤的预后及免疫治疗效果有预测作用,且不同类型的TILs有不同的预测意义^[5]。有研究根据肿瘤区域CD3+和CD8+T细胞的浸润水平和空间分布将肿瘤划分为四种类型:冷肿瘤(即无免疫原性肿瘤)、热肿瘤(即有免疫原性肿瘤)、免疫阻隔型和免疫抑制型,并发现ICIs对热肿瘤更有效^[6]。肿瘤中基于PD-L1和TILs的联合评估已被用来预测各种癌症对PD-L1/PD-1抑制剂的反应,研究显示PD-L1阳性且TIL阳性的患者更有可能从免疫治疗中获益^[7]。TILs与食管鳞癌免疫治疗反应及预后之间的关系尚不明确,结合不同TIL亚型以及其他预测标志物或许有更好的预测效果。

2.2 三级淋巴结构

三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)是在非淋巴组织(肿瘤或其他慢性炎症反应部位)中发展起来的“异位”淋巴器官,由多种免疫细胞组成。TILs在食管鳞癌免疫治疗中的研究较少,但有研究表明,TLS在多瘤种中可预测ICIs的疗效,且与PD-L1状态无关^[8]。另一项研究分析了TLS基因特征与黑色素瘤预后及免疫治疗疗效的关系,发现TLS基因特征评分高(TLS-H)的黑色素瘤患者在CTLA4阻断治疗后生存率显著提高,认为TLSs起着维持免疫反应微环境的关键作用^[9]。TLS与食管鳞癌免疫治疗疗效的关系仍值得进一步研究。

2.3 间质成熟度

根据肿瘤间质中胶原纤维的形态与排列及是否有黏液样改变,肿瘤间质成熟度(tumor stromal maturity, TSM)通常可被分为成熟型、中间型和未成熟型,其与结直肠癌^[10]、胃癌^[11]等肿瘤转移及预后密切相关。国内一项研究结果显示,TSM未成熟型食管鳞癌具有侵袭性临床生物学行为,可能预测患者预后不良,且TSM与PD-L1表达具有相关性,提示TSM可能是预测食管鳞癌免疫治疗疗效的指标^[12]。在头颈鳞癌中,某些肿瘤相关纤维母细胞亚型与免疫治疗反应相关,可能为免疫治疗效果的预测标志物^[13]。这些研究提示肿瘤间质成分对免疫治疗效果具有预测作用,但在食管鳞癌中仍需更多研究数据支持。

2.4 T细胞炎性基因表达谱

T细胞炎性基因表达谱 (gene expression profile, GEP) 代表了肿瘤微环境的特征。有研究人员对帕博利珠单抗治疗患者基线肿瘤样本的RNA基因表达谱分析研究^[14], 发现T细胞炎性GEP包含与抗原呈递、趋化因子表达、细胞毒性活性和适应性免疫抵抗相关的IFN- γ 反应基因。Cristescu等^[15]对帕博利珠单抗的4个KEYNOTE临床试验300多例包括22种晚期实体瘤和黑色素瘤的患者样本进行全基因组测序和肿瘤RNA基因表达谱分析, 按TMB和GEP的高低组合分为4个临床反应组, 其中高GEP高TMB组的治疗反应最强, 提示T细胞GEP可能是免疫治疗效果的预测因子。此外研究人员利用6 384例样本的TCGA数据验证了上述结果^[15]。因此TMB联合GEP可能是预测抗PD-1疗效实现精准免疫治疗的良好标志物。

2.5 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞是肿瘤微环境中的组成成分, 除了嗜酸性粒细胞食管炎之外, 在一些食管鳞癌患者中也发现嗜酸性粒细胞的增加, 且与淋巴结转移呈负相关^[16]。近年来有研究提示嗜酸性粒细胞在外周血中的变化水平与免疫治疗疗效存在相关性^[17]。

肿瘤微环境中的其他成分, 如巨噬细胞、中性粒细胞、NK细胞和髓源性抑制细胞等肿瘤相关免疫细胞在食管癌免疫治疗中的预测作用尚不明确。

3 肿瘤细胞分子特征预测标志物

3.1 微卫星不稳定性/错配基因修复

微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 指基因组中短的重复序列组成的DNA重复序列 (微卫星) 长度发生改变, 出现新的微卫星等位基因。错配基因修复 (mismatch repair, MMR) 系统由一系列高度保守的基因及其表达的产物酶构成, 主要包括MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白, 能够修复DNA碱基错配。当MMR系统出现异常时称之为MMR缺陷 (deficient MMR, dMMR), 不能发现或修复复制错误进而会造成MSI^[18]。高度微卫星不稳定 (MSI-H) 容易引起肿瘤相关基因出现异常, 进而诱导癌症发生, 同时也会导致肿瘤细胞新抗原的表达增加和TIL富集, 这些变化可提高肿瘤对ICIs药物的敏感度^[19]。然而食管癌MSI-H发生率较低, 既往文献报道的食管鳞癌MSI-H发生率为0~27%^[20], 不同文献报道的发生率差异较大, 可能与不同研究的MSI-H定义、检测位点的位置及数目不同有关。基于多

种实体瘤的临床试验研究结果^[18,21], 2017年美国FDA批准了PD-1抗体帕博利珠单抗用于确定有MSI-H/dMMR的实体瘤治疗^[22], 该适应证包括MSI-H/dMMR的食管癌。虽然适应证能影响到的食管鳞癌患者并不多, 但也能给PD-L1阴性的患者提供更多免疫治疗的机会。

3.2 肿瘤突变负荷

肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 是指特定区域内体细胞非同义突变的数目。体细胞非同义突变的数量越多, 突变表达产生可被免疫系统识别的新抗原的可能性就越高。在多类型晚期实体肿瘤的二期临床试验KEYNOTE-158^[23]中, 以10 Mut/Mb (即每兆碱基中体细胞突变的数目) 作为TMB高 (TMB-H) 状态的阈值。与TMB低 (TMB-L) 的患者相比, TMB-H的患者使用帕博利珠单抗能获得更好疗效, 客观缓解率达到30.3%, 而在TMB-L的患者中仅为6.7%。基于该临床试验, 2020年美国FDA批准帕博利珠单抗的第二个“不限癌种”适应证, 用于单药治疗TMB-H (组织TMB $\geq$ 10 Mut/Mb) 且既往治疗后疾病进展无法切除或转移性实体瘤的患者, 无需考虑癌症类型。另一项对1 600例患者的泛癌研究分析也显示了较高的TMB与ICIs治疗的高反应率和较长生存期相关^[24]。然而TMB在不同癌种具有差异性, 不同癌种前20%的TMB临界值差异显著, 因此不能用一个固定的数值来推广到所有癌症类型^[25]。但目前尚未有明确公认的食管癌TMB-H的临界值。

3.3 肿瘤新抗原

体细胞突变可能会产生新抗原。新抗原数量被认为是高免疫原性肿瘤的生物标志物, 与患者生存率相关, 并能够预测多种癌症类型对ICIs的反应^[26-27]。有研究发现, 在接受PD-1单抗卡瑞利珠单抗SHR-1210治疗的食管鳞癌患者中TMB以及突变相关的新抗原 (MANA) 与较好的治疗反应相关^[28]。联合使用PD-L1表达、MANA和TMB的策略可能是一个潜在的预测免疫检查点抑制治疗疗效的方法。

3.4 染色体扩增

研究显示超过40%的中国食管鳞癌患者合并染色体11q13扩增, 且这一基因变异与分期晚相关。一项特瑞普利单抗治疗食管癌的研究提示染色体11q13扩增可能可以作为转移性食管鳞癌接受抗PD-1单抗治疗疗效的负性预测因子^[29]。

3.5 特定基因突变

TP53突变与包括食管癌在内的多种癌症的发生相关。有研究指出, TP53突变状态可能是癌症免疫治疗反应的正性或负性预测因子(如在乳腺癌和肺腺癌中为正性预测因子,而在胃腺癌、结肠腺癌和头颈部鳞状细胞癌中为负性预测因子)^[30],但其与食管癌的免疫治疗反应相关性尚未明确。也有研究证实某些特定基因突变如KMT2^[31]、POLE及POLD1^[32]等可作为泛瘤种ICIs治疗生存获益的独立预测指标,但这些基因在食管鳞癌中突变频率非常低。其他食管鳞癌相关的基因突变与免疫治疗的关系也有待更多研究和探索。

4 其他标志物

有研究发现,对纳武单抗二线治疗有反应的晚期食管鳞癌患者与治疗前miR-1233-5p低表达以及治疗期间miR-6885-5p、miR-4698、miR-128-2-5p表达水平降低有关,提示相关血清miRNA可能对纳武单抗疗效有预测作用^[33]。在其他癌种中也有研究提示血清LncRNA^[34]、circRNA^[35]可能与免疫治疗效果相关。纳武利尤单抗治疗期间外周血白蛋白、中性粒细胞、炎症反应细胞因子、C反应蛋白等的升高与疾病进展有关^[36]。有研究分析发现CpGs甲基化水平与PD-1抑制剂治疗的预后风险相关,并建立了具有预测免疫治疗疗效及预后潜能的风险评分模型^[37]。越来越多证据表明,宿主微生物及其衍生代谢物也可能是ICIs治疗疗效的预测因子^[38]。此外,免疫治疗效果还可能与年龄、肥胖^[39]相关。越来越多的潜在预测标志物及多种预测模型仍在研究中。

5 总结与展望

以ICIs为主的免疫治疗为治疗选择有限的中晚期食管鳞癌患者提供了新的希望,但目前能从中获益的人群有限,精准的预测生物标志物是筛选ICIs治疗可能获益人群的关键。目前PD-L1以及其他潜在预测标志物在食管鳞癌不同免疫治疗方案中的预测作用仍存在不确定性,结合临床病理形态学分析、免疫组织化学检测以及多种分子检测方法,对本文综述的相关标志物进行研究,将有望找到具有预测食管鳞癌免疫治疗疗效作用的生物标志物。随着精准医疗的发展及检测手段的进步,未来也必定会发现更多新的预测标志物,同时通过联合多种预测标志物及临床病理因素建立精准预测模型来筛选免疫治疗获益人群,最终可实现食管鳞癌患者的精准治疗。

参考文献:

- [1] Cao Y, Qin S, Luo S, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for patients with esophageal squamous cell carcinoma enrolled in the randomized KEYNOTE-181 trial in Asia[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100341.
- [2] Huang J, Xu J, Chen Y, *et al.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842.
- [3] Sun JM, Shen L, Shah MA, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771.
- [4] Yang H, Wang K, Wang T, *et al.* The Combination Options and Predictive Biomarkers of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Esophageal Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 300.
- [5] Quigley DA, Kristensen V. Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(10): 2054-2062.
- [6] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [7] Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, *et al.* Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-2145.
- [8] Helmink BA, Reddy SM, Gao J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555.
- [9] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565.
- [10] Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, *et al.* A Multicenter Study of the Prognostic Value of Desmoplastic Reaction Categorization in Stage II Colorectal Cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(8): 1015-1022.
- [11] Kemi NA, Eskuri M, Pohjanen VM, *et al.* Histological assessment of stromal maturity as a prognostic factor in surgically treated gastric adenocarcinoma[J]. *Histopathology*, 2019, 75(6): 882-889.
- [12] 李志文, 郑重, 张前, 等. 食管鳞状细胞癌肿瘤间质成熟度的临床病理学意义及与PD-L1表达的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(8): 933-938. [Li ZW, Zheng Z, Zhang Q, *et al.* Clinicopathological significance of tumor stromal maturity and relationship with PD-L1 expression in esophageal squamous cell cancer[J]. *Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi*, 2021, 37(8): 933-938.]
- [13] Obradovic A, Graves D, Korrer M, *et al.* Immunostimulatory cancer-associated fibroblast subpopulations can predict immunotherapy response in head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2094-2109.

- [14] Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, *et al.* IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade[J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2930-2940.
- [15] Cristescu R, Mogg R, Ayers M, *et al.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy[J]. Science, 2018, 362(6411): eaar3593.
- [16] Fukuchi M, Sakurai S, Suzuki M, *et al.* Esophageal squamous cell carcinoma with marked eosinophil infiltration[J]. Case Rep Gastroenterol, 2011, 5(3): 648-653.
- [17] Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, *et al.* A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(10): 594-607.
- [18] Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [19] Chang L, Chang M, Chang HM, *et al.* Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018, 26(2): e15-e21.
- [20] Hewitt LC, Inam IZ, Saito Y, *et al.* Epstein-Barr virus and mismatch repair deficiency status differ between oesophageal and gastric cancer: A large multi-centre study[J]. Eur J Cancer, 2018, 94: 104-114.
- [21] Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.
- [22] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1409-1412.
- [23] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353-1365.
- [24] Lee M, Samstein RM, Valero C, *et al.* Tumor mutational burden as a predictive biomarker for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Hum Vaccin Immunother, 2020, 16(1): 112-115.
- [25] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, *et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 202-206.
- [26] Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, *et al.* Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 551(7681): 512-516.
- [27] Richman LP, Vonderheide RH, Rech AJ. Neoantigen Dissimilarity to the Self-Proteome Predicts Immunogenicity and Response to Immune Checkpoint Blockade[J]. Cell Syst, 2019, 9(4): 375-382. e4.
- [28] Huang J, Xu B, Mo H, *et al.* Safety, Activity, and Biomarkers of SHR-1210, an Anti-PD-1 Antibody, for Patients with Advanced Esophageal Carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(6): 1296-1304.
- [29] Wang F, Ren C, Zhao Q, *et al.* Association of frequent amplification of chromosome 11q13 in esophageal squamous cell cancer with clinical benefit to immune check point blockade[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 4036.
- [30] Li L, Li M, Wang X. Cancer type-dependent correlations between TP53 mutations and antitumor immunity[J]. DNA Repair (Amst), 2020, 88: 102785.
- [31] Zhang P, Huang Y. Genomic alterations in KMT2 family predict outcome of immune checkpoint therapy in multiple cancers[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 39.
- [32] Wang F, Zhao Q, Wang YN, *et al.* Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1504-1506.
- [33] Sudo K, Kato K, Matsuzaki J, *et al.* Identification of serum microRNAs predicting the response of esophageal squamous-cell carcinoma to nivolumab[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(2): 114-121.
- [34] Huang S, Zhang J, Lai X, *et al.* Identification of Novel Tumor Microenvironment-Related Long Noncoding RNAs to Determine the Prognosis and Response to Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma Patients[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 781307.
- [35] Luo YH, Yang YP, Chien CS, *et al.* Plasma Level of Circular RNA hsa_circ_0000190 Correlates with Tumor Progression and Poor Treatment Response in Advanced Lung Cancers[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): 1740.
- [36] Kato R, Yamasaki M, Urakawa S, *et al.* Increased Tim-3(+) T cells in PBMCs during nivolumab therapy correlate with responses and prognosis of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(11): 1673-1683.
- [37] Kim JY, Choi JK, Jung H. Genome-wide methylation patterns predict clinical benefit of immunotherapy in lung cancer[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 119.
- [38] Malczewski AB, Navarro S, Coward JI, *et al.* Microbiome-derived metabolome as a potential predictor of response to cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001383.
- [39] Baiden-Amisshah REM, Tuyaserts S. Contribution of Aging, Obesity, and Microbiota on Tumor Immunotherapy Efficacy and Toxicity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3586.

[编辑校对: 尤婷婷]

作者贡献:

陈容珊: 论文撰写与修改

薛丽燕: 论文审核