

·综述·

从多组学角度探讨食管鳞状细胞癌的免疫相关特征

郑少毅, 雷艺炎

(中山大学附属第一医院胸外科, 广东 广州 510062)

摘要:食管鳞状细胞癌是亚太地区常见的恶性肿瘤,尤其是在中国发病率高,尽管如今医疗技术的进步使患者的生存率有所提高,但发病率仍较高。随着免疫治疗在晚期恶性肿瘤患者中取得显著的生存获益,如肺癌、乳腺癌、结肠癌等,免疫治疗开始成为肿瘤研究的热点,同样地,在食管鳞状细胞癌的相关临床研究中,免疫治疗也表现出良好的生存获益。然而,恶性肿瘤的生物学功能和基因表达调控是复杂多变的,单一的组学研究得出的结论往往不够全面,而多组学分析能够将多个组学的内容进行综合分析,从而对肿瘤的研究能更全面和深入。然而,目前在食管鳞状细胞癌的免疫相关研究中,大多数仍集中于单一组学的研究,尤以基因组学为主,存在局限性及片面性。因此,本综述通过文献学习,拟从多组学的角度出发,探讨和总结了食管鳞状细胞癌中的免疫相关特征。

关键词:食管鳞状细胞癌;免疫特征;免疫治疗;多组学分析;文献综述

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)03-0519-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0321

Immune-related Features of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: -A Multi-omics Perspective

ZHENG Shao-yi, LEI Yi-yan

(Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510062, China)

Correspondence to: LEI Yi-yan; E-mail: leiyiyan@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Esophageal squamous cell carcinoma is a common malignancy in the Asia-Pacific region, especially in China, where the morbidity remains high in spite of the improved overall survival due to advances in medical technology. Immunotherapy becomes a hot spot in recent tumor research when it has provided significant survival benefits in patients with advanced malignant tumors, such as lung cancer, breast cancer, colon cancer, etc. In esophageal squamous cell carcinoma, immunotherapy promotes survival benefit as well. However, because of the complex and changeable biological functions and gene expression regulation of malignant tumors, the conclusions based on a single-omics analysis are often incomprehensive. Currently, most of the immune-related studies on esophageal squamous cell carcinoma are still confined to a single-omics study like genomics, with limitations and one-sidedness. Since multi-omics analysis helps us better understand tumors from a wider and deeper perspective, this review explores and summarizes immune-related features of esophageal squamous cell carcinoma from a multi-omics perspective.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; immune features; immunotherapy; multi-omics analysis; literature review

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(3): 519-527]

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是亚洲东部至中东地区常见的胸部

恶性肿瘤,尤其是在中国。随着医学影像及分子检测技术、手术治疗方法、(新)辅助治疗等迅速发展,

收稿日期:2022-09-13

基金项目:广东省自然科学基金(2019A1515011329)

作者简介:郑少毅,硕士生,研究方向:食管癌、肺癌的基础与临床,E-mail: zhengshy37@mail2.sysu.edu.cn;雷艺炎,通信作者,副主任医师,研究方向:食管癌、肺癌的基础与临床,E-mail: leiyiyan@mail.sysu.edu.cn

食管鳞状细胞癌患者的生存率有所提高,但其发病率仍较高(6.3/100 000),给患者家庭和国家的医疗支出带来沉重的负担^[1]。

由于生物功能和基因表达的调控是复杂、多样和多变的,单一的组学研究得出的结论往往不够全面。多组学分析是随着高通量技术的快速发展,将基因组学、表观遗传学、蛋白质组学、代谢组学、空间组学、微生物组学及医学影像组学等两个或多个组学数据结合起来分析的综合分析方法,它使得对肿瘤的研究更透彻、更全面、更深入^[2]。通过多学科研究或多组学分析的方法,找出肿瘤发生发展的潜在机制,以及分子与表型之间的相互验证,筛选出重要的与肿瘤相关的代谢或调控通路以及基因、蛋白、代谢产物等,以提供进一步研究基础和制定新的治疗策略^[3]。

免疫逃避是恶性肿瘤的标志之一,它指癌细胞逃避免疫系统的监视与破坏,导致肿瘤的发生与进展^[4]。肿瘤的免疫治疗,特别是程序性死亡因子-1(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)单克隆抗体的发展,如纳武单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等,给晚期癌症患者的治疗带来了希望^[5]。然而,恶性肿瘤患者对免疫治疗的反应存在个体差异。据报道,不同的免疫治疗效果是由于耐药、免疫微环境抑制、免疫细胞耗竭、免疫细胞衰老等原因所致^[6]。但在食管鳞状细胞癌的免疫相关研究中,仍为单一组学的研究。因此,本综述通过文献学习,从多组学的角度出发,探讨和总结了食管鳞状细胞癌中的免疫相关特征。

1 基因组学

随着人类基因组计划的完成和二代测序技术的发展,越来越多的疾病特别是癌症被证实与基因的改变有关。导致癌症的常见基因改变包括原癌基因的激活和肿瘤抑制基因的突变或失活。与其他恶性肿瘤一样,基因突变在食管鳞状细胞癌的发生发展中发挥着重要作用^[7]。有系统综述和Meta分析的研究结果显示,超过10%的食管鳞癌患者存在TP53(68.6%)、CCND1(39.3%)、MDM2(24.9%)、NOTCH1/2/3(17.9%)、KMT2D(17.4%)、CDKN2A(15.0%)、PIK3CA(13.8%)和FAT1(13.3%)基因的突变,而EGFR突变占9.9%^[8]。以上基因的表达大多与上皮细胞增殖、细胞周期调控、DNA修复、细

胞信号通路调控等功能有关。这些基因的突变、选择性剪接、拷贝数变异和转录变异都会导致癌细胞的发生^[9]。然而,这些基因在肿瘤免疫中的作用尚未得到充分的研究。

此外,随着生物信息学的发展以及The Cancer Genome Atlas(TCGA)、Gene Expression Omnibus(GEO)、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG)等肿瘤数据库或功能数据库的完善和公开使用,越来越多的研究发现了与肿瘤免疫相关的基因,并对肿瘤的免疫微环境、免疫分型、免疫治疗、免疫相关不良事件等方面进行了探索^[10]。而且,免疫相关基因也被用于肿瘤与正常样本间的差异分析和后续的免疫功能研究,以说明差异基因在肿瘤免疫中的作用。Feng等^[11]将9个食管鳞癌数据集整合到GEO数据库中,通过Robust Rank Aggregation(RRA)算法计算出152个差异基因,功能富集分析发现该基因集富集于肿瘤免疫微环境的功能。Zhang等^[12]从AmiGO2网站获得的3104个免疫相关基因中,通过单因素Cox回归分析和LASSO Cox回归模型分析,筛选出了食管鳞癌的6个免疫相关的预后基因TSPAN2、AMBP、ITLN1、C6、PRLR和MADCAM1。然而,许多研究仍缺乏临床数据或基础实验的验证。有研究表明,鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)的发生发展除了与基因突变和拷贝数变异有关外,还与染色体易位、基因和microRNA甲基化变化等有关,为食管鳞状细胞癌的基因组学研究提供了方向^[13]。

在食管鳞状细胞癌的免疫相关研究中,大多集中在免疫检查点的研究,这也是免疫治疗的主要方法之一。免疫检查点的调节是机体维持免疫系统内稳态和清除异常细胞的机制之一,最常见的免疫检查点分子有PD-1/PD-L1、CTLA-4、CD80、CD47、SIRP-a等^[14]。当免疫检查点被抑制时,可防止自身免疫的过度激活,而检查点被激活后则可成为肿瘤免疫逃逸的途径之一。因此,这也是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)抗肿瘤作用的主要机制。由于食管鳞癌症状的隐匿性,所以当患者出现吞咽困难、胸骨后疼痛等症状时,常提示肿瘤已发生进展,患者也因此失去了手术治疗的机会。而且大多数关于ICIs的临床应用和研究也都集中在晚期或转移性食管鳞癌患者^[15]。以下是已发表的与ICIs相关的食管鳞癌的Ⅲ期临床研究总结(表1)^[5, 16-22]。

表1 ICIs相关的食管鳞癌的III期临床研究汇总
Table 1 Summary of phase III studies of ICIs-associated esophageal squamous cell carcinoma

Trials	N (ES-CC)	Arm1	Arm2	Arm3	Target	Endpoint	AEs (% , Grade 3 and above)	Ref.
KEYNOTE-590	749	Pembrolizumab +Chemotherapy (5-Fu+Cisplatin)	Chemotherapy alone	/	PD-1/PD-L1	Median OS 13.9 versus 8.8 months, HR 0.57 [95%CI, 0.43-0.75] Median PFS 6.3 versus 5.8 months HR 0.65[95%CI, 0.54-0.78]	72.0% versus 68.0%	[16]
KEYNOTE-181	401	Pembrolizumab	Chemotherapy alone (Placitaxel/Docetaxel/Irinotecan)	/	PD-1/PD-L1	Median OS 8.2 versus 7.1 months, HR 0.78[95%CI, 0.63-0.96]	18.2% versus 40.9%	[17]
ATTRACTION-3	419	Nivolumab	Chemotherapy (Placitaxel/Docetaxel)	/	PD-1/PD-L1	Median OS 10.9 versus 8.4 months, HR 0.77[95%CI, 0.62-0.96]	18.2% versus 40.9%	[18]
CheckMate-577	155	Adjuvant Nivolumab	Placebo	/	PD-1/PD-L1	DFS 22.4 versus 11.0 months, HR 0.69[95%CI, 0.56-0.86]	13.0% versus 6.0%	[19]
JUPITER-6	514	Toripalimab+ Chemotherapy (TP)	Placebo+Chemotherapy (TP)	/	PD-1/PD-L1	Median OS 17.0 versus 11.0 months HR 0.58 [95%CI, 0.43-0.78] Median PFS 5.7 versus 5.5 months HR 0.58[95%CI, 0.46-0.74]	73.2% versus 70.0%	[20]
ESCORT 1st	490	Camrelizumab+ Chemotherapy (TP)	Placebo+Chemotherapy (TP)	/	PD-1/PD-L1	Median OS 15.3 versus 12.0 months HR 0.70 [95%CI, 0.56-0.88] Median PFS 6.9 versus 5.6 months HR 0.56[95%CI, 0.46-0.68]	63.4% versus 67.7%	[5]
ORIENT-15	659	Sintilimab +Chemotherapy (TP or 5-Fu+Cisplatin)	Placebo+Chemotherapy (TP or 5-Fu+Cisplatin)	/	PD-1/PD-L1	Median OS 16.7 versus 12.5 months HR 0.63 [95%CI, 0.51-0.78] Median PFS 7.2 versus 5.7 months HR 0.56[95%CI, 0.46-0.68]	60.0% versus 55.0%	[21]
CheckMate-648	970	Nivolumab +Chemotherapy (5-Fu+Cisplatin)	Nivolumab +Ipilimumab	Chemotherapy (5-Fu+Cisplatin)	PD-1/PD-L1	Median OS (Arm1 versus Arm3) =15.4 versus 9.1 months HR 0.54[99.5%CI, 0.37-0.80] Median OS (Arm2 versus Arm3) =13.7 versus 9.1 months HR 0.64[98.6%CI, 0.46-0.90]	47.0% versus 32.0% versus 36.0%	[22]

ESCC: esophagus squamous cell carcinoma; AEs: adverse effects; 5-Fu; 5-fluorouracil; OS: overall survival; PFS: progression free survival; DFS: disease free survival; TP: paclitaxel and cisplatin.

从表格中可以看出,与单独化疗或安慰剂相比,靶向PD-1/PD-L1的ICIs能改善食管鳞癌患者的总生存时间、无进展生存时间和无病生存时间,且治疗相关的不良反应没有显著增加。因此,对于晚期或转移性食管鳞癌患者,免疫治疗尤其是以PD-1/PD-L1为靶点的ICIs已从二线治疗被推荐到一线治疗^[22]。例如,在双盲、安慰剂对照、Ⅲ期随机对照试验CheckMate 577发表后,更新的ASCO指南建议,对于在新辅助放化疗和手术后仍有残余疾病或淋巴结阳性的局部晚期食管鳞癌患者,尼鲁单抗可作为辅助治疗,以获得更大的生存获益^[19]。由于抗PD-1/PD-L1抗体的有效性和安全性,大多数正在进行的ICIs在食管鳞癌中的研究都集中在这一靶点,如抗PD-1抗体替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗和信迪利单抗以及抗PD-L1抗体德瓦鲁单抗、首克注利单抗、阿维单抗和阿替利珠单抗。此外,其他ICIs的临床试验正在进行中,如抗CD40抗体索替利单抗(NCT03165994)和抗CTLA-4抗体曲美木单抗(NCT04159974)。我们相信,随着新型ICIs的不断研发,越来越多有效和安全的ICIs将为晚期食管鳞癌患者带来更好的预后获益。

2 表观遗传学

食管鳞状细胞癌中也存在许多与肿瘤发生发展相关的表观遗传异常现象,如DNA甲基化、组蛋白乙酰化、RNA编辑、基因沉默等。Lin等^[23]总结了食管鳞癌中DNA甲基化、染色质修饰和RNA编辑的异常表观遗传学改变,表现为局灶性高甲基化和全域低甲基化的特征,以及组蛋白修饰异常和RNA编辑异常的特征。结合其他相关研究,异常甲基化主要发生在抑癌基因中,如CDKN2A、CDKN2B、DLC1、DLEC1、LRP1B、RASSF1A、TP53、SFRP家族、WIF1、CHFR、RBI、UHRF1、STAT3、ZFP82、LINE-1等基因^[23-25]。其中,LINE-1低甲基化被证实与吸烟史有关,WIF1启动子甲基化被证实与食管鳞癌的癌变有关^[24-25]。此外,ZNF695启动子甲基化被发现是食管鳞癌患者确定性放化疗(definitive chemoradiotherapy, dCRT)反应的独立预测因子^[26],SLC7A8启动子甲基化是动脉靶向灌注维拉帕米联合全身化疗(TVCC)的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)标志^[27]。

除甲基化外,其他表观遗传异常还有异常的

RNA编辑,如失调的外泌体lncRNAs,也与早期食管癌的发生有关。其他与食管鳞癌发生发展相关的异常小分子RNA包括hsa_circ_0004771 circRNA、miR-339-5p miRNA、ADAR1基因编码的AZIN1和FLNB mRNA以及ADAR2基因编码的IGFBP7 mRNA^[23, 28]。然而,食管鳞癌并没有表现出单一类型的表观遗传的异常改变。例如,异常甲基化可抑制SWI/SNF染色质重塑复合体的功能,编码组蛋白的基因也可被甲基化,导致组蛋白结构改变,影响相应的功能^[23, 29]。此外,下游基因的甲基化也会导致抑癌基因TP53发生突变^[30]。因此,这也说明食管鳞癌的发生发展并不能通过单一的组学研究来解释清楚。遗憾的是,表观遗传异常与免疫的关系研究还很薄弱,我们认为这可能是一个未来的研究方向,即探究免疫相关基因的表观遗传学异常在食管鳞癌的发生发展中的作用。

3 空间组学

早在100多年前,Stephen Paget就提出了肿瘤学中著名的“种子与土壤假说”,假设恶性肿瘤细胞是在适宜的土壤中增殖和转移的种子。近几十年来,当研究者们发现肿瘤的空间异质性对肿瘤的发生发展有重要影响后,肿瘤研究的重点则不再局限于肿瘤细胞本身^[31]。结合既往的研究结果,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、微血管、细胞因子、支持结构、代谢物、坏死物质等组成的肿瘤微小生态系统,它形成有利于肿瘤细胞增殖和转移并导致耐药性的免疫抑制微环境^[32]。然而,由于肿瘤组织的异质性、临床前模型的局限性以及肿瘤微环境的复杂性和变异性,使得肿瘤微环境特别是肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)的研究变得困难且复杂。

鳞状细胞癌的发生多与长期慢性损伤及炎症反应有关,如吸烟史、HPV感染、胃食管反流病、热损伤等^[13]。由此也可说明,肿瘤细胞的增殖是正常细胞遭受免疫炎症反应的长期作用结果^[33]。免疫微环境(immune microenvironment, IME)筛选出具有较强免疫逃避能力的癌细胞,癌细胞通过分泌生长因子、趋化因子、蛋白水解酶等分子加重IME的缺氧、低pH、高渗透压条件,从而加重免疫炎症反应,更有利于癌细胞的增殖、粘附、侵袭和血管生

成^[32]。尽管单细胞测序技术及相应组学技术的发展和应⽤,但是在食管鳞状细胞癌中,由于IME的异质性和动态变化特点,大多数关于IME的研究都局限于免疫细胞本身,如CD8+ T细胞毒细胞、CD4+ T辅助细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等,而不是整体的环境的研究^[34]。虽然与IME相关的概念如三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)、外泌体等已被提出应⽤于食管鳞状细胞癌患者治疗的可能性^[35],但对微环境的整体把握和理解还远远不够,离临床应⽤还有很长的路要走。

4 代谢组学

与正常细胞一样,肿瘤细胞为了生存和增殖,必然要摄取能量进行代谢活动。而对于免疫细胞来说,它们也需要能量的供应来发挥抗肿瘤的作用^[36]。不可避免地,他们对于能量需求的竞争将导致TME的变化。Kaymak等^[36]在综述中提到TME中的免疫代谢受到多种因素的影响,包括三种主要营养物质的可得性对免疫细胞代谢的影响,如糖酵解、脂肪酸氧化和氨基酸的分解代谢;细胞代谢废物如乳酸、犬尿氨酸和腺苷对免疫细胞的影响;微环境中氧浓度、pH、离子浓度以及多种细胞类型之间的营养竞争和信号传导的影响。在食管鳞状细胞癌的相关代谢研究方法中,研究者大多数是通过高通量质谱分析技术确定差异代谢物,再通过富集分析或体内实验验证的方法找到关键代谢途径和分子^[37]。

综合分析食管鳞癌的代谢过程和产物,主要与糖的有氧氧化和糖酵解、脂肪酸代谢、磷脂、氨基酸、嘌呤和嘧啶代谢有关^[38]。葡萄糖、AMP和NAD的下调,脂肪酸 β -氧化体和酮体的增加,提示癌细胞需要大量能量来满足自身增殖和转移的需要^[39]。乙酸、短链脂肪酸、胆碱和GABA的增加,而磷脂酰胆碱的减少,表明形成细胞膜的脂肪酸和磷脂代谢增加^[40]。癌细胞中磷酸戊糖代谢升高,尿液样本中嘌呤、嘧啶代谢物和核苷衍生物增加,表明肿瘤细胞遗传物质的合成和代谢增加^[41]。总之,食管鳞癌通过以上代谢途径和产物,创造了一个高合成、高代谢、酸性、高渗透压的微环境,从而促进炎症反应和微血管生成,促进肿瘤细胞粘附、侵袭和转移。由于单一代谢途径和代谢产物的敏感性和特异性

较低,一些研究利用机器学习的方法建立基于多种代谢途径和产物的代谢模型,寻找关键的代谢标志物,实现其临床应⽤价值,但效果甚微^[42]。也有研究比较了食管鳞癌患者新辅助放化疗后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)和非pCR的代谢差异,其结果主要与营养物质的代谢有关^[43]。但由于代谢相关的研究主要集中在肿瘤细胞本身,关于食管鳞癌中免疫细胞代谢的研究较少,有待进一步更深入的研究。

5 多组学分析在肿瘤治疗中的可能应⽤

5.1 多组学模型的构建

大部分多组学分析都是通过利⽤各个组学的数⽬,使⽤不同的计算方法,分别对每个样本的各个组学进行评分,提取各个组学的代表特征,从而构建相应的预后、疗效评估等模型。人工智能的应⽤,也使得多组学分析更加全面,如图1所示, Park等^[44]运⽤Multi-Omics Factor Analysis (MOFA)的分析方法,在170例患者的脑淀粉样蛋白变性阳性的病理样本中,结合基因组学、miRNA转录组学及蛋白质组学,发现了阿尔兹海默症患者中的新亚组,具有不同的生物学特征,主要与自噬通路的激活相关。在肿瘤中, Liu等^[45]提出非小细胞肺癌患者的一系列围手术期临床试验设计,其本质也是多组学分析思维及技术的运⽤。而在多组学分析方法的应⽤中, Pierre-Jean等^[46]综合评估了13种多组学分析方法的利弊,如:iClusterPlus, multiple co-inertia analysis (MCIA), integrative-NMF (intNMF), SNF, MoCluster等,并提出对于综合分析异质性及表型差异较大的多组学数⽬时, MoCluster是最好的多组学分析模型。因此,在肿瘤综合治疗及精准治疗时代,我们建议在食管鳞癌患者就诊初期,便纳入多组学分析的全程管理,根据不同的多组学数⽬类型选择不同的分析工具,以更好地评估患者的预后以及获得更好的治疗效果。

5.2 免疫治疗

如图2所示,目前已知的免疫治疗方法包括肿瘤疫苗治疗、免疫调节剂治疗、免疫细胞治疗、免疫检查点治疗等,是肿瘤综合治疗的重要组成部分^[47]。以ICIs为主要方法的免疫治疗已使恶性肿

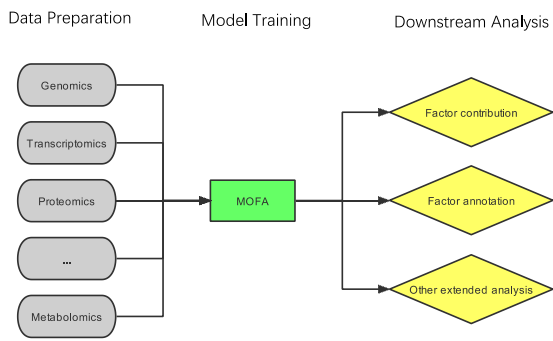
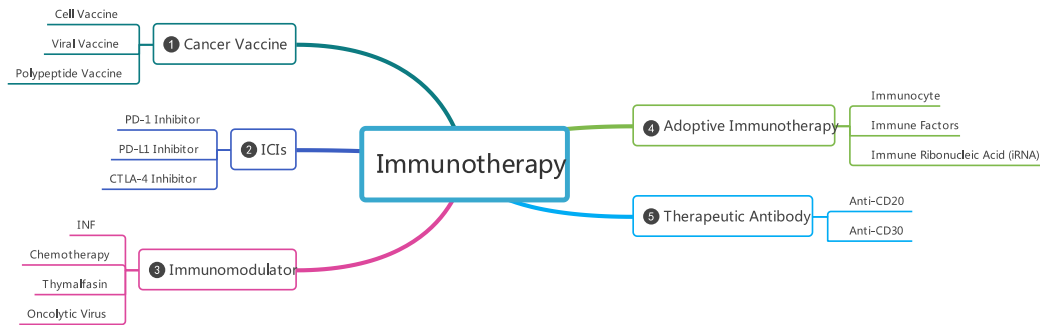


图1 多组学模型构建及其应用(以MOFA为例)

Fig. 1 Multi-omics model construction and application

瘤患者,特别是局部进展或转移的患者取得显著的生存获益^[5]。然而,部分患者不可避免地会出现耐药、低应答率和较高的免疫相关不良事件^[48]。为了进一步提高免疫治疗的疗效,克服免疫治疗的耐药性,除了筛选新的肿瘤特异性抗原和开发相应的药

物外,关键是将TIME从免疫抑制状态转变为免疫活跃状态。有科学家建议增加TME中浸润淋巴细胞的数量和类型,特别是抗原提呈细胞,如树突状细胞和巨噬细胞,以提高ICI的疗效^[49]。此外,也有人提出ICI与化疗相结合,因为肿瘤细胞在坏死或凋亡后可以提供新的肿瘤抗原^[5]。虽然局部晚期食管鳞癌的免疫治疗仅限于ICI和免疫调节剂的应用,但其与化疗联合应用可为患者提供更大的生存获益^[16]。此外,免疫治疗联合其他靶向药物的临床试验仍在进行中,如抗血管内皮生长因子药物(贝伐珠单抗、阿帕替尼等, NCT02812641、NCT03857763),人表皮生长因子受体抑制剂(西妥昔单抗、尼莫妥珠单抗等, NCT04229459、NCT02409186)。我们相信,随着各个组学研究的深入,越来越多关键的细胞分子、调控机制被发现,免疫疗法和联合疗法的临床应用,食管鳞癌患者将取得更大的生存收益。



ICIs: immune checkpoint inhibitors; INF: interferon.

图2 免疫治疗的方法

Fig. 2 Immunotherapy approaches

6 总结

食管鳞状细胞癌的恶性程度高,预后差^[50]。以靶向PD-1的ICI为主要方法的免疫治疗,使局部进展及晚期食管鳞癌患者的生存受益,已逐渐成为食管鳞癌综合治疗的有效方法之一。由于多组学研究是恶性肿瘤综合研究的方法之一,本文从多组学的角度对食管鳞状细胞癌的免疫特征及相应的免疫治疗方法进行综述。我们发现食管鳞状细胞癌的病理进展不是由单个组学变化引起的,特别是

在肿瘤免疫方面,其特点是多个组学相互影响和制约,交织成一个复杂的调控网络结构。同时,本综述也通过从多组学角度展示食管鳞癌的免疫特性,为今后食管鳞癌的免疫研究提供思路和方向。然而,由于肿瘤的时空异质性、复杂的调控机制以及个体差异,多组学之间的联系及调控机制的研究,仍有待于开发相应的多组学实验模型。因此,我们建议在食管鳞癌患者的就诊初期,便纳入多组学分析及综合治疗的全程管理,使得患者的治疗更精准及个体化,以获得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020 [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 649–658.
- [2] Xiao Y, Bi M, Guo H, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis [J]. *EBioMedicine*, 2022, 79: 104001. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104001.
- [3] Mac, Wu M, Ma S. Analysis of cancer omics data: a selective review of statistical techniques [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(2). doi: 10.1093/bib/bbab585.
- [4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [5] Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2021, 326(10): 916–925.
- [6] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17–35.
- [7] Liang J, Wang Y, Cai L, et al. Comparative genomic analysis reveals genetic variations in multiple primary esophageal squamous cell carcinoma of chinese population [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 868301. doi: 10.3389/fonc.2022.868301.
- [8] Naseri A, Salehi-pourmehr H, Majidazar R, et al. Systematic review and meta-analysis of the most common genetic mutations in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(4): 1040–1049.
- [9] Hassin O, Nataraj NB, Shreberk-shaked M, et al. Different hotspot p53 mutants exert distinct phenotypes and predict outcome of colorectal cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2800. doi: 10.1038/s41467-022-30481-7.
- [10] Su R, Cai L, Xiong P, et al. TLR3 expression is a potential prognosis biomarker and shapes the immune-active tumor microenvironment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1437–1456.
- [11] Feng Z, Qu J, Liu X, et al. Integrated bioinformatics analysis of differentially expressed genes and immune cell infiltration characteristics in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16696. doi: 10.1038/s41598-021-96274-y.
- [12] Zhang C, Luo Y, Zhang Z, et al. Identification of a prognostic immune signature for esophageal squamous cell carcinoma to predict survival and inflammatory landscapes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8. doi: 10.3389/fcell.2022.580005.
- [13] Campbell JD, Yau C, Bowlby R, et al. Genomic, pathway network, and immunologic features distinguishing squamous carcinomas [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(1): 194–212.e6.
- [14] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223–249.
- [15] Zhang W, Wang P, Pang Q. Immune checkpoint inhibitors for esophageal squamous cell carcinoma: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1193. doi: 10.21037/atm-20-4625.
- [16] Sun J M, 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.
- [17] Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138–4148.
- [18] Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1506–1517.
- [19] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant niv-

- olumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191–1203.
- [20] Yamamoto S, Kato K. JUPITER-06 establishes immune checkpoint inhibitors as essential first-line drugs for the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 238–240.
- [21] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial [J]. *Bmj*, 2022, 377: e068714. doi: 10.1136/bmj-2021-068714.
- [22] Doki Y, Ajani J A, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 449–462.
- [23] Lin DC, Wang MR, Koeffler HP. Genomic and epigenomic aberrations in esophageal squamous cell carcinoma and implications for patients [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 374–389.
- [24] Shigaki H, Baba Y, Watanabe M, et al. LINE-1 hypomethylation in noncancerous esophageal mucosae is associated with smoking history [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(13): 4238–4243.
- [25] Yang SH, Li S L, Dong ZM, et al. Epigenetic inactivation of Wnt inhibitory factor-1 in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Res*, 2012, 20(2–3): 123–130.
- [26] Takahashi T, Yamahsita S, Matsuda Y, et al. ZNF695 methylation predicts a response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(3): 453–463.
- [27] Min Q, Wang Y, Wu Q, et al. Genomic and epigenomic evolution of acquired resistance to combination therapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(17). doi: 10.1172/jci.insight.150203.
- [28] Huang E, Fu J, Yu Q, et al. CircRNA hsa_circ_0004771 promotes esophageal squamous cell cancer progression via miR-339-5p/CDC25A axis [J]. *Epigenomics*, 2020, 12(7): 587–603.
- [29] Nakazato H, Takeshima H, Kishino T, et al. Early-stage induction of SWI/SNF mutations during esophageal squamous cell carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147372. doi: 10.1371/journal.pone.0147372.
- [30] Kishino T, Niwa T, Yamashita S, et al. Integrated analysis of DNA methylation and mutations in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(12): 2077–2088.
- [31] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [32] Wu Q, You L, Nepovimova E, et al. Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 77. doi: 10.1186/s13045-022-01292-6.
- [33] Jia Z, Jia J, Yao L, et al. Crosstalk of exosomal non-coding RNAs in the tumor microenvironment: novel frontiers [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 900155. doi: 10.3389/fimmu.2022.900155.
- [34] Ma X, Guo Z, Wei X, et al. Spatial distribution and predictive significance of dendritic cells and macrophages in esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy and PD-1 blockade [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 786429. doi: 10.3389/fimmu.2021.786429.
- [35] Zhao Z, Yang S, Zhou A, et al. Small extracellular vesicles in the development, diagnosis, and possible therapeutic application of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 732702. doi: 10.3389/fonc.2021.732702.
- [36] Kaymak I, Williams KS, Cantor JR, et al. Immunometabolic interplay in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 28–37.
- [37] Mir SA, Rajagopalan P, Jain AP, et al. LC-MS-based serum metabolomic analysis reveals dysregulation of phosphatidylcholines in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Proteomics*, 2015, 127(Pt A): 96–102.
- [38] Liu Y, Chen H, Sun Z, et al. Molecular mechanisms of ethanol-associated oro-esophageal squamous cell

- carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2015, 361 (2) : 164-173.
- [39] Wang L, Chen J, Chen L, et al. 1H-NMR based metabonomic profiling of human esophageal cancer tissue [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 25. doi: 10.1186/1476-4598-12-25.
- [40] Liu R, Peng Y, Li X, et al. Identification of plasma metabolomic profiling for diagnosis of esophageal squamous-cell carcinoma using an UPLC/TOF/MS platform [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 8899-9911.
- [41] Xu J, Li J, Zhang R, et al. Development of a metabolic pathway-based pseudo-targeted metabolomics method using liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2019, 192: 160-168.
- [42] Zhu Q, Huang L, Yang Q, et al. Metabolomic analysis of exosomal-markers in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (39) : 16457-16464.
- [43] Zhang Y, Wang J, Dai N, et al. Alteration of plasma metabolites associated with chemoradiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma via untargeted metabolomics approach [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1) : 835. doi: 10.1186/s12885-020-07336-9.
- [44] Park JC, Barahona-torres N, Jang SY, et al. Multi-omics-based autophagy-related untypical subtypes in patients with cerebral amyloid pathology [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(23) : e2201212. doi:10.1002/advs.202201212.
- [45] Liu SY, Liu SM, Zhong WZ, et al. Targeted therapy in early stage non-small cell lung cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(9) : 1169-1184.
- [46] Pierre-jean M, Deleuze J F, Le Floch E, et al. Clustering and variable selection evaluation of 13 unsupervised methods for multi-omics data integration [J]. *Brief Bioinform*, 2020, 21(6) : 2011-2030.
- [47] Hernandez-sanchez A, Grossman M, Yeung K, et al. Vaccines for immunoprevention of DNA mismatch repair deficient cancers [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6). doi: 10.1136/jitc-2021--004416.
- [48] Wang Q, Shen X, Chen G, et al. Drug resistance in colorectal cancer: from mechanism to clinic [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (12). doi: 10.3390/cancers14122928.
- [49] Indini A, Massi D, Pirro M, et al. Targeting inflamed and non-inflamed melanomas: biological background and clinical challenges [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 96(Pt 2) : 477-490.
- [50] 王敏丽, 邓同兴, 陈彦锋, 等. TFF1 甲基化状态对食管鳞状细胞癌 TE1 和 TE13 细胞凋亡的影响[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(8) : 1468-1472.
- Wang ML, Deng TX, Chen YF, et al. Effect of TFF1 methylation status on apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma TE1 and TE13 cells[J]. *Modern Prevent Med*, 2021, 48(8) : 1468-1472.

(编辑 孙慧兰)