



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(10):1229-1234.

· 文献综述 ·

## 肿瘤突变负荷在胃癌中的应用研究进展

卫江鹏, 余鹏飞, 杨钧, 王伟东, 高瑞祺, 杨西胜, 李晓华, 季刚

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院 胃肠外科, 陕西 西安 710032)

### 摘要

胃癌属于临床上常见的恶性肿瘤疾病之一, 具有高发病率以及高致死率。近年来, 免疫检查点抑制剂 (ICI) 在胃癌的免疫治疗中取得了重大进展。然而整体单药有效率仍较低, 也常伴随不同程度的免疫相关不良反应。因此, 亟需寻找准确可靠的生物标志物筛选免疫治疗的潜在获益患者。以肿瘤基因变异数目为特征的肿瘤突变负荷 (TMB) 显示出与 ICI 疗效的相关性, 笔者就 TMB 与胃癌临床病理关系、免疫治疗效果预测及其他生物标志物关系进行综述。

### 关键词

胃肿瘤; 免疫疗法; 肿瘤突变负荷; 综述

中图分类号: R735.2

## Research progress in application of tumor mutation burden in gastric cancer

WEI Jiangpeng, YU Pengfei, YANG Jun, WANG Weidong, GAO Ruiqi, YANG Xisheng, LI Xiaohua, JI Gang

(Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

### Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in clinical practice, and has a high incidence rate and high mortality rate. In recent years, a great progress has been made in the immunotherapy of gastric cancer with immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, the overall effective rate of monotherapy is still low, and it is often accompanied by different degrees of immune related adverse reactions. Therefore, it is urgent to find accurate and reliable biomarkers to screen patients with potential benefits from immunotherapy. Tumor mutation burden (TMB), which is characterized by the number of tumor gene mutations, has shown a correlation with the efficacy of ICIs. Here, the authors review the associations of TMB with the clinicopathologic characteristics of gastric cancer, and the prediction of immunotherapy efficacy as well as other biomarkers.

### Key words

Stomach Neoplasms; immunotherapy; Tumor Mutation Burden; Review

CLC number: R735.2

胃癌 (gastric cancer, GC) 是世界上第三大癌症相关死亡原因<sup>[1]</sup>。中国 2015 年胃癌新发病例

67.91 万例, 死亡 49.8 万例, 占世界胃癌死亡人数的一半以上<sup>[2]</sup>。以免疫检查点抑制剂 (immune

基金项目: 西京医院助推项目 (XJZT19MJ43)。

收稿日期: 2021-04-28; 修订日期: 2021-09-24。

作者简介: 卫江鹏, 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通信作者: 李晓华, Email: xjylixiaohua@163.com; 季刚, Email: jiangfmmu@163.com

checkpoint inhibitors, ICI) 为主的免疫治疗显著提高了晚期恶性肿瘤患者的客观缓解率 (objective mitigation rate, ORR) 和总生存期 (overall survival, OS), 但并非所有患者在免疫治疗获益, 因而需要发现更好的预测标志物, 并筛选出对免疫治疗潜在获益的患者亚群, 同时进一步阐明免疫治疗方法具体机制。肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 是指特定基因组区域内每兆碱基对 (Mb) 体细胞非同义突变的个数, 可以间接反映肿瘤产生新抗原的能力和程度, 已被证实可预测多种肿瘤的免疫治疗疗效<sup>[3-5]</sup>, 但在胃癌临床研究和实践过程中 TMB 评估尚无统一结论, 本文现就 TMB 在胃癌免疫治疗领域的研究进展进行文献综述, 旨在为胃癌患者的免疫临床治疗提供一定的基础和依据。

## 1 TMB概述

TMB 是肿瘤基因组去除胚系突变后的体细胞突变数量, 是指在肿瘤细胞基因组中, 所评估基因的编码区发生置换、插入和缺失性突变的总和, 即体细胞突变的总数, 也可以非同义突变来表示<sup>[3-5]</sup>。肿瘤细胞在基因层面上可发生大量具有特异性的突变, 突变基因可产生新的蛋白, 这些蛋白或其降解产物被主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 递呈至肿瘤细胞表面形成肿瘤新抗原, 每 150 个非同义突变可能产生 1~2 个新抗原, 这些新抗原则可被自身免疫系统识别, 从而激活 CD8+T 细胞, 引起免疫反应<sup>[6-7]</sup>。当非同义突变越多, 则会有越多的新抗原被自身免疫系统识别, 可引起的自身免疫效果则越强, 因此当 TMB 越高, 就越容易从免疫抑制剂治疗中获益<sup>[8-9]</sup>, 因此理论上来说, TMB 有望成为 ICI 的疗效预测标志物。

## 2 胃癌 TMB 检测方法

目前临床实践中组织肿瘤突变负荷 (tissue tumor mutational burden, tTMB) 检测最为常见, 大多数研究认为血液肿瘤突变负荷 (blood tumor mutational burden, bTMB) 检测准确性有待进一步验证<sup>[10]</sup>。目前推荐使用近期石蜡包埋肿瘤组织样本进行 tTMB 检测, 但应首先完成病理质控并确保

胃癌细胞数能够满足检测要求, 通过采集患者外周血、唾液或正常组织作为对照样本以过滤胚系突变对后续 tTMB 评估的影响<sup>[11]</sup>。全外显子组测序 (WES) 是进行 TMB 检测的“金标准”, 多项研究发现采用 WES 所得的 TMB 与免疫治疗临床获益相关。但成本较高、样本需求量较大、数据分析较复杂限制了其临床引用, 靶向测序 Panel 聚焦于大量肿瘤相关基因, 可以结合生物信息学算法快速高效检测肿瘤靶基因组改变。因此, 采用靶向测序 Panel 进行肿瘤基因组分析已成为 WES 在临床检测的另一种选择<sup>[12-13]</sup>, 目前要求靶向测序 Panel 覆盖范围原则上不应约 1.0 Mb, 最低有效测序深度应  $\geq 500\times$ , 且其 TMB 评估结果应于 WES 评估的 TMB 进行一致性评价<sup>[11]</sup>, 纳入影响蛋白质编码的体细胞突变, 保证检出突变频率  $\geq 5\%$  的体细胞突变, 以确保 TMB 检测值的准确性和稳定性。

## 3 TMB与胃癌的临床病理分子生物学关系

### 3.1 TMB与胃癌临床病理特征研究

目前, 多个临床研究分析了胃癌组织中 TMB 表达情况, 并进一步评估了 TMB 表达与临床病理关系。Cai 等<sup>[14]</sup>检测了 153 例胃癌的 TMB, 平均 TMB 为 5.801 突变/Mb, 并分为低 TMB (1~5 个突变/Mb)、中 TMB (6~19 个突变/Mb) 和高 TMB ( $\geq 20$  个突变/Mb)<sup>[15]</sup>。相似的, 在另一项包含 58 例胃癌在内的 100 000 例肿瘤标本的 TMB 检测中, 胃癌平均 TMB 值为 5 突变/Mb, 其中高 TMB ( $>20$  突变/Mb) 占 19%<sup>[16]</sup>。在另一项研究中, 因为 75% 的 TMB  $< 11.4$  突变/Mb, 因而选择  $\geq 11.4$  突变/Mb 定义为高 TMB<sup>[17]</sup>, 但也有研究则将 TMB  $> 12$  突变/Mb 定义为高 TMB<sup>[18]</sup>。Cho 等<sup>[19]</sup>检测了 330 列胃癌患者 TMB, 其中 11% 患者为高 TMB ( $\geq 10.5$  突变/Mb), 其中病理分型是 19% 肠型, 3% 弥漫型<sup>[20]</sup>, 15% 的混合/不确定类型。高 TMB 易发生在中分化管状腺癌、Lauren 肠型、基质和免疫评分低、ATM 基因缺失患者, 并首次发现克罗恩样淋巴 (Crohn's-like lymphoid reaction, CLR) 细胞免疫反应及 TNM 早期患者更易出现高 TMB, 但与 HER-2、EGFR、FGFR-2、MET 等基因表达状态无相关性。在 65 岁以上女性, TNM 分期早, T<sub>1-2</sub> 期, 无淋巴结转移患者中观察到高 TMB。然而, TMB 值与 M 分期或组织学

分级之间无显著差异<sup>[21]</sup>。以上结果表明,胃癌组织TMB值总体较其它肿瘤相对偏低,高TMB值一般定义为>10.5~20突变/Mb,并呈现出一定的临床病理特征。

### 3.2 TMB与胃癌分子生物学相关性研究

在一项纳入了375例胃癌患者的TCGA数据中,15.7%(118/375)患者出现高TMB,并从中筛选出632个上调基因和979个下调基因<sup>[22]</sup>,进一步通路分析显示高TMB组患者与神经活性配体受体相互作用、cAMP信号通路、钙信号通路有关。高TMB组活化的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞、滤泡辅助性T细胞、静止期NK细胞、M0和M1巨噬细胞及中性粒细胞浸润均高于低TMB组。张帅等<sup>[23]</sup>通过研究TCGA数据库中88对胃癌组织与癌旁组织分析了CTF1表达与TMB和免疫细胞浸润的关系,结果表明CTF1高表达患者的TMB越高。此外NOTCH3分子作为公认的胃癌患者良好的预后因子,与TMB水平呈负相关,高NOTCH3表达的患者的TMB评分明显低于低NOTCH3表达的患者,而在NOTCH3高表达的患者中,IPRES标志(代表对ICI治疗的抵抗)和TIDE评分(描述CD8<sup>+</sup>T细胞的功能障碍和衰竭)均较高<sup>[24]</sup>。

TP53基因是最重要的肿瘤抑制因子之一,与肿瘤的发生有关在广泛的癌症相关途径的调控中,如细胞周期、凋亡、DNA损伤修复、代谢、炎症等以及免疫反应、血管生成和转移。TP53突变可能导致染色体/基因组突变不稳定性从而提高TMB值。对356例胃肿瘤组织的基因测序结果表明,TP53突变型较野生型组有更高的TMB水平<sup>[25]</sup>,这一结果表明TP53引起TMB水平改变程度取决于细胞内环境。对免疫因子的检测发现,TMB水平与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平,细胞溶解水平、抗炎因子比例及M1/M2巨噬细胞比例水平相关,这进一步解释了TP53突变的胃肿瘤组织更容易发生免疫豁免<sup>[26]</sup>。

此外,Li等<sup>[27]</sup>通过Hub基因分析确定了6个影响胃癌预后的基因,分别是FBN1、FN1、HGF、MMP9、THBS1和VCAN,这6个基因的非沉默突变在TMB高表达中发挥重要作用,并可能通过影响肿瘤纯度。同时他们进一步发现CXCR4基因高表达的患者有较低TMB值<sup>[28]</sup>。其它分子如ANTXR1、DYNC1H1、CENPF及KIF26B突变均与TMB值相

关<sup>[22, 29]</sup>。但以上结果均为TMB与胃癌生物分子相关性研究,均未能进一步阐明具体机制,未来有待进一步基础研究。

## 4 TMB与胃癌免疫治疗

### 4.1 胃癌中TMB、MSI及PD1/PDL1表达的关系

Weinberg等<sup>[30]</sup>分析了581例胃癌标本,其中9.3%的肿瘤为PD-L1阳性,当PD-L1是1+时(1%阈值)有30(5.2%)例的患者是高TMB或MSI-H,若以PD-L1是2+为阈值则有64例的患者是高TMB或MSI-H,同时研究发现原发肿瘤的高TMB(8.8% vs. 3.9%)的发生率高于转移瘤。一项对食管胃结合部肿瘤的研究发现在PD-L1阳性和阴性患者中平均TMB值分别为6.1突变/Mb和3.7突变/Mb,两组比较有统计学意义,表明TMB与PD-L1存在相关性<sup>[31]</sup>。在一项对330列胃癌患者检测中显示,高TMB在MSI-H( $n=19$ )中最高,但也有部分在MSS组中TP53突变型( $n=10$ )和TP53野生型( $n=8$ )分布。高TMB组PD-L1阳性率(78.4%)高于低TMB组(64.6%),但差异不显著。然而,在高TMB亚组中,MSI-H患者PD-L1阳性率最高<sup>[19]</sup>。

### 4.2 TMB对免疫治疗的预测价值

一项研究表明中国胃癌中MSI-H的检出率较低(2.3%)<sup>[32]</sup>,而来自其他国家的胃癌患者中MSI-H为18%~22%<sup>[33-34]</sup>,这表明MSI-H可能并不适用于筛查胃癌患者对免疫治疗的反应,联合其他生物标志物的预测价值有待进一步研究。TMB作为新型的免疫治疗标志物,多篇文章报道了肿瘤患者TMB越高,预后越好<sup>[18, 35-36]</sup>。Kim等<sup>[37]</sup>通过回顾性分析63例接受免疫治疗的晚期胃癌患者临床资料,评估了TMB是否与免疫治疗反应相关,并探讨其与进展期胃癌免疫治疗反应的其他生物标志物的关系,结果表明高TMB与ICI治疗有效性、化疗有效性相关,高TMB( $\geq 14.31$ 突变/Mb)组无进展生存期延长,化疗难治组的中位TMB(8.43突变/Mb)明显高于化疗初治组(3.42突变/Mb),因而TMB可作为ICI治疗进展期胃癌患者的预测性生物标志物,有助于临床决策。另一项研究表明TMB较PD-L1可更有效预测托利帕利单抗治疗进展期胃癌的治疗效果,其中高TMB( $\geq 12$ 突变/Mb)组的OS明显优于低TMB( $< 12$ 突变/Mb)组(14.6个月 vs.



4.0个月), 这项研究是第一次确定TMB作为胃肠道肿瘤免疫检查点抑制剂治疗的预测性生物标志物<sup>[38]</sup>, 但其中1例PD-L1阴性和低TMB的患者仍可从托利帕单抗治疗获益, 这表明还应进一步研究TMB在对PD-1抗体单一治疗有反应的胃癌患者的作用<sup>[39]</sup>。

在食管胃结合部癌患者中, 高TMB患者接受包括PD-1/PD-L1或CTLA4免疫治疗时可获得更好的OS, 但亚组分析中126例的OS无统计学差异<sup>[40]</sup>。随着TMB每增加1个单位, PFS和OS均有明显改善, 但在多变量分析中, TMB作为一个连续变量与PFS或OS之间无显著的关联, 但当TMB按四分位数分类时, TMB>8.78时PFS和OS均有显著改善<sup>[40]</sup>。通过建立TMB预后风险评分(TMB prognostic risk score, TMBPRS), 以此分为高风险组和低风险组, 结果发现高风险组总体1年OS较差<sup>[41]</sup>。以上结果表明, 胃癌高TMB患者可从免疫治疗中获益更多, 但目前总体研究数量较少, 不同研究中心间结果异质性较大, 未来需进一步前瞻性多中心研究进一步验证TMB对胃癌免疫治疗的预测价值。

### 4.3 TMB联合其它免疫分子标记物对免疫治疗的预测价值

由于单纯TMB可能无法完全有效地筛选ICI获益人群, 同样现在广泛应用于ICI疗效预测分子标志物的PD-L1也不能完全精准地筛选临床获益者, 这使得人们开始探索是否可以协同使用多个不同的分子标志物来共同作为ICI疗效预测的指标。

为更好的预测免疫治疗所带来的持续获益效果(durable clinical benefit, DCB), Lu等<sup>[42]</sup>将TMB与肿瘤拷贝数变异负荷(copy-number alterations, CNA)联合应用, 发现CNAs和TMB之间未观察到显著相关性, 表明两个基因组决定因素之间没有相关性, TMB高/CNA低亚组的DCB患者比例显著高于TMB低/CNA高亚组(12/14)。另一项对56例胃癌患者预后多因素分析结果显示, 基线病变数(baseline lesion number, BLN)是胃癌OS的独立危险因素, BLN和TMB联合应用时, 低BLN高TMB组的疗效和生存率最高, 高BLN低TMB组的疗效和生存率最差。

EB病毒(EBV)感染与胃癌之间的关系已为人们所知, 并被认为是胃癌分子分类的重要因素之一。He等<sup>[43]</sup>148例胃癌患者组织检测, 其中EBV

阳性组织中TMB的平均水平明显高于阴性组, 进一步的检测发现EBV+/TMB-high亚型的突变基因包括与JAK/STAT通路密切相关的基因, 如STAT4、CCND3、CCND2、SOCS1、JAK1和JAK3, 与EBV+/TMB-low亚型相关的特定基因经常涉及DNA损伤和错配修复途径, 包括MSH2、FANCE、PMS2、RAD50、RPA1、IKBKE和MUTYH等基因。将EBV与TMB两者联合应用于生存分析, 结果表明在EBV阳性患者高TMB较低TMB有更好的OS, 但在EBV阴性患者TMB水平对OS的影响无统计学差异。

综上, TMB的水平与胃癌临床病理存在多种相关性, 但具体机制仍不明确。TMB的最佳临界值仍需在未来更大的队列中进行彻底的研究, 并进一步建立分级标准, 以便于更好的开展临床研究。虽然越来越多的证据表明, TMB与接受ICI治疗的胃癌的疗效之间存在着显著的相关性, 但TMB的效用仍然存在争议, 未来需联合其它分子标记物更好的预测胃癌ICI治疗的效果。

### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [3] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):124-128. doi: 10.1126/science.aaa1348.
- [4] Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma[J]. *Science*, 2015, 350(6257):207-211. doi: 10.1126/science.aad0095.
- [5] 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. doi: 10.1056/NEJMc1508163.
- [6] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501. doi: 10.1056/NEJMc1713444.
- [7] Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, et al. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9):3413-3421. doi: 10.1172/JCI80008.
- [8] Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. Molecular and genetic

- properties of tumors associated with local immune cytolytic activity[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 48–61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033.
- [9] Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):400–404. doi: 10.1038/nature10755.
- [10] Stenzinger A, Allen JD, Maas J, et al. Tumor mutational burden standardization initiatives: Recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide immunotherapy treatment decisions[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(8):578–588. doi: 10.1002/gcc.22733.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 莫森, 等. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5): 485–494. doi: 10.3969/j.issn.1674–5671.2020.05.01.
- Genetic Tumor Markers Collaboration Group, Tumor Biomarker Committee; China Anti-cancer Association, Molecular Pathology Group, Chinese Society of Pathology, Mo M, et al. Chinese expert consensus on detection of tumor mutation burden and its clinical application (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 12(5): 485–494. doi: 10.3969/j.issn.1674–5671.2020.05.01.
- [12] Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 35–44. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.065.
- [13] Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Erratum for the Report "Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma"[J]. *Science*, 2015, 350(6262): d8366. doi: 10.1126/science.aaf8264.
- [14] Cai H, Jing C, Chang X, et al. Mutational landscape of gastric cancer and clinical application of genomic profiling based on target next-generation sequencing[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):189. doi: 10.1186/s12967-019-1941-0.
- [15] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11):2598–2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
- [16] Wang A, Li Z, Wang M, et al. Molecular characteristics of synchronous multiple gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5489–5500. doi: 10.7150/thno.42814.
- [17] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):202–209. doi: 10.1038/nature13480.
- [18] Wei XL, Xu JY, Wang DS, et al. Baseline lesion number as an efficacy predictive and independent prognostic factor and its joint utility with TMB for PD-1 inhibitor treatment in advanced gastric cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:430363260. doi: 10.1177/1758835921988996.
- [19] Cho J, Ahn S, Son DS, et al. Bridging genomics and phenomics of gastric carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2407–2417. doi: 10.1002/ijc.32228.
- [20] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden[J]. *Genome Med*, 2017, 9(1):34. doi: 10.1186/s13073-017-0424-2.
- [21] Zhao DY, Sun XZ, Yao SK. Mining The Cancer Genome Atlas database for tumor mutation burden and its clinical implications in gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(1): 37–57. doi: 10.4251/wjgo.v13.i1.37.
- [22] Bai J, Yang B, Shi R, et al. Could microtubule inhibitors be the best choice of therapy in gastric cancer with high immune activity: mutant DYNC1H1 as a biomarker[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24):25101–25119. doi: 10.18632/aging.104084.
- [23] 张帅. 胃癌预后新的分子标志物 CTF1 及相关机制[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(1): 6–10. doi: 10.3969/j.issn.1009–9905.2020.01.003.
- Zhang S. CTF1 as the new prognostic molecular marker of gastric cancer and related mechanisms[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2020, 23(1): 6–10. doi: 10.3969/j.issn.1009–9905.2020.01.003.
- [24] Cui Y, Li Q, Li W, et al. NOTCH3 is a Prognostic Factor and Is Correlated With Immune Tolerance in Gastric Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 10:574937. doi: 10.3389/fonc.2020.574937.
- [25] Li L, Li M, Wang X. Cancer type-dependent correlations between TP53 mutations and antitumor immunity[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2020, 88:102785. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102785.
- [26] Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context[J]. *Cell*, 2017, 170(6):1062–1078. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.028.
- [27] Li Y, Wang J S, Zhang T, et al. Identification of New Therapeutic Targets for Gastric Cancer With Bioinformatics[J]. *Front Genet*, 2020, 11:865. doi: 10.3389/fgene.2020.00865.
- [28] Li Y, Wang H C, Wang J S, et al. Chemokine receptor 4 expression is correlated with the occurrence and prognosis of gastric cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(6): 1149–1161. doi: 10.1002/2211–5463.12864.
- [29] Huang X, Zhang J, Zheng Y. ANTXR1 Is a Prognostic Biomarker and Correlates With Stromal and Immune Cell Infiltration in Gastric Cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7:598221. doi: 10.3389/fmolb.2020.598221.

- [30] Weinberg BA, Xiu J, Hwang JJ, et al. Immuno-Oncology Biomarkers for Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Why PD-L1 Testing May Not Be Enough[J]. *Oncologist*, 2018, 23(10): 1171–1177. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0034.
- [31] Greally M, Chou JF, Chatila WK, et al. Clinical and Molecular Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Esophagogastric Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20):6160–6169. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3603.
- [32] Zang YS, Dai C, Xu X, et al. Comprehensive analysis of potential immunotherapy genomic biomarkers in 1000 Chinese patients with cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4699–4708. doi: 10.1002/cam4.2381.
- [33] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11):1342–1350. doi: 10.1038/nm.4191.
- [34] Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 813–820. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.
- [35] Li X, Wu WK, Xing R, et al. Distinct Subtypes of Gastric Cancer Defined by Molecular Characterization Include Novel Mutational Signatures with Prognostic Capability[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 1724–1732. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2443.
- [36] Kelly RJ. Immunotherapy for Esophageal and Gastric Cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017, 37:292–300. doi: 10.1200/EDBK\_175231.
- [37] Kim J, Kim B, Kang SY, et al. Tumor Mutational Burden Determined by Panel Sequencing Predicts Survival After Immunotherapy in Patients With Advanced Gastric Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:314. doi: 10.3389/fonc.2020.00314.
- [38] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9):1479–1486. doi: 10.1093/annonc/mdz197.
- [39] Folprecht G. Tumor mutational burden as a new biomarker for PD-1 antibody treatment in gastric cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):74. doi: 10.1186/s40880-019-0417-1.
- [40] Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology[J]. *J Mol Diagn*, 2015, 17(3): 251–264. doi: 10.1016/j.jmoldx.2014.12.006.
- [41] Yu J, Zhang Q, Wang M, et al. Comprehensive analysis of tumor mutation burden and immune microenvironment in gastric cancer[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2): BSR20203336. doi: 10.1042/BSR20203336.
- [42] Lu Z, Chen H, Li S, et al. Tumor copy-number alterations predict response to immune-checkpoint-blockade in gastrointestinal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e000374. doi: 10.1136/jitc-2019-000374.
- [43] He CY, Qiu MZ, Yang XH, et al. Classification of gastric cancer by EBV status combined with molecular profiling predicts patient prognosis[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):353–362. doi: 10.1002/ctm2.32.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 卫江鹏, 余鹏飞, 杨钧, 等. 肿瘤突变负荷在胃癌中的应用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(10):1229–1234. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.012

**Cite this article as:** Wei JP, Yu PF, Yang J, et al. Research progress in application of tumor mutation burden in gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(10): 1229–1234. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.10.012