

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.06.014

肿瘤特异性 CTLs 的制备及其对乳腺癌骨髓微转移的治疗效果

刘运江*, 张香梅, 杨超(河北医科大学第四医院普外科一科, 河北石家庄 050011)

[摘要] 目的: 制备乳腺癌患者自体肿瘤特异性细胞毒 T 淋巴细胞(auto-tumor specific cytotoxicity T lymphocytes, CTLs), 观察其对乳腺癌患者骨髓微转移的治疗作用。方法: 以 CK18、CK19 为标志物、应用流式细胞术检测河北医科大学第四医院外科 2007 年 3-12 月间治疗的 82 例原发性乳腺癌(I~III 期)术前患者(参加本实验的患者全部知情同意)骨髓微转移状况, 将 23 例术前骨髓微转移阳性的乳腺癌患者随机分为 2 组: 肿瘤特异性 CTLs 治疗组 17 例, IL-2 治疗对照组 6 例。术中取治疗组患者腋下淋巴结及外周血体外诱导培养肿瘤特异性 CTLs, 于术后 10~14 d 回输, 观察特异性 CTLs 对乳腺癌骨髓微转移的治疗效果。结果: 本组 82 例乳腺癌患者中 23 例(28.05%)骨髓微转移阳性, 骨髓微转移的阳性率随临床分期、组织学分级的增加而增高, 随 ER、PR 蛋白表达增强而降低。自乳腺癌患者外周血中成功分离、诱导培养出树突状细胞(dendritic cells, DCs), 并经自体肿瘤抗原致敏, 与患者腋窝淋巴结来源的淋巴细胞共培养后诱导产生自体肿瘤特异性 CTLs。治疗组 17 例患者经特异性 CTLs 治疗后, 14 例转为阴性, 转阴率为 82.35%; 对照组 6 例中仅 1 例转为阴性, 转阴率为 16.67%; 肿瘤特异性 CTLs 的治疗效果显著高于对照治疗($P=0.00028$)。结论: 成功制备的肿瘤特异性 CTLs 对乳腺癌骨髓微转移有较好的治疗效果。

[关键词] 乳腺肿瘤; 骨髓微转移; DCs; 肿瘤特异性 CTLs; 免疫治疗

[中图分类号] R737.9; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)06-0624-05

Preparation of tumor-specific CTLs and their therapeutic effects on bone marrow micrometastasis of breast cancer

LIU Yun-jiang*, ZHANG Xiang-mei, YANG Chao (Department of Surgery, Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare auto-tumor-specific cytotoxicity T lymphocytes (CTLs) of breast cancer patients and to observe their therapeutic effects on bone marrow micrometastasis (BMM) of breast cancer. **Methods:** BMM in 82 patients with primary breast cancer (stage I to III), who were treated in the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University from March to December in 2007 (all the patients signed paper of informed consent), was examined by flow cytometry using CK18 and CK19 as marker. Twenty-three patients with BMM were randomly divided into two groups: 17 patients were treated with tumor-specific CTLs (therapy group), and 6 patients were treated with IL-2 (control group). Tumor-specific CTLs were induced *in vitro* from axillary lymph nodes and peripheral blood of breast cancer patients in therapy group, and were reinfused into the same patient 10-14 days after operation. The therapeutic effects of tumor-specific CTLs on BMM of breast cancer patients were observed. **Results:** Twenty-three cases (28.05%) in 82 breast cancer patients were BMM positive as detected by FCM. BMM positive rates increased with the increase of clinical TNM stages and histological grades of breast cancer, and decreased with the increase of ER and PR protein expression in cancer tissues. Dendritic cells (DCs) were successfully isolated and induced from the peripheral blood of breast cancer patients. Tumor-specific CTLs were induced by co-culturing lymphocytes from axillary lymph nodes with auto-tumor antigen-impulsed DCs. Fourteen cases in the therapy group became negative of BMM after treatment with tumor-specific CTLs (14/19, 82.35%). Only one case in the control group became negative of BMM after treatment with IL-2 (1/6, 16.67%).

[基金项目] 河北省科技厅科技支撑课题资助项目(No. 05276101D-66; No. 08276101D-70); 河北省高校强势特色学科基金资助项目。Supported by the Science and Technology Foundation from Science and Technology Bureau of Hebei Province (No. 05276101D-66; No. 08276101D-70); the Key Specific Discipline Fundation of Higher Institutions of Hebei Province

[作者简介] 刘运江(1963-), 男, 河北省东光县人, 教授, 硕导, 主要从事乳腺癌防治的基础与临床研究

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: lyj818326@126.com

$P=0.00028$). **Conclusion:** Tumor-specific CTLs have been successfully prepared and they show a satisfactory therapeutic effect on bone marrow micrometastasis of breast cancer.

[**Key words**] breast neoplasms, bone marrow micrometastasis, DCs, tumor-specific CTLs, immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(6): 624-628]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病率逐年增加。造成本病死亡的主要原因是远处转移。研究^[1]表明,TNM分期提示病期早、预后良好的患者中,25~30%的患者在术后5年内出现复发或远处转移,即乳腺癌患者就诊时体内就潜伏有肿瘤细胞或微小转移灶,最终导致治疗失败。多项研究^[2-3]表明,乳腺癌骨髓微转移(bone marrow micrometastasis, BMM)是临床远处转移的先兆,可作为独立因素判断预后,在指导治疗、评价疗效及术后复发、转移的监测上有重要意义。但针对乳腺癌骨髓微转移的治疗报道不多,主要局限于化疗、免疫治疗及双磷酸盐等药物治疗方面^[4]。免疫细胞过继治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI 或 AIT)是指向肿瘤患者转移抗肿瘤免疫效应细胞(非特异性和特异性的),直接杀伤肿瘤细胞或激发机体免疫反应杀伤肿瘤细胞,达到治疗肿瘤的目的。目前多数学者赞同将DCs细胞负载肿瘤抗原作为抗原提呈细胞,在体外刺激CTLs前体细胞增殖、活化,再行特异性CTLs过继治疗,该方案优于单独应用DCs或CTLs的疗效。由于CTLs是机体特异性抗肿瘤免疫的主要效应细胞,机体抗肿瘤免疫主要依靠特异性细胞免疫,因此,理论上CTLs是乳腺癌免疫治疗,尤其微转移免疫治疗的最佳细胞群体^[5]。本研究采用流式细胞术检测原发性乳腺癌的骨髓微转移状况,并采用乳腺癌患者外周血和腋窝淋巴结细胞诱导培养肿瘤特异性CTLs,观察其对乳腺癌骨髓微转移的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取我院2007年3月至12月间收治的可手术的女性原发性乳腺癌I~III期病例82例,年龄27~80岁,所有患者未行术前放、化疗及免疫治疗;术前均经X线、超声、骨扫描等除外远处转移及对侧乳房转移或双原发癌,既往无恶性肿瘤病史。所有患者均签署骨髓穿刺、手术治疗及免疫治疗知情同意书,并经院伦理委员会审批同意。

1.2 主要试剂

Anti-CK18-FITC、Anti-CK19-FITC、CD45-PerCP荧光抗体购于美国Immunotech公司。CD1a、CD83、

CD86、CD3、CD4、CD8、CD20单克隆抗体购于Biolegend公司。EPICS-XLII型流式细胞仪由美国Beckman Coulter公司生产。

1.3 流式细胞术检测乳腺癌患者的骨髓微转移

选择髂前或髂后上棘作为穿刺点,术前1~3d抽取骨髓液,应用流式细胞术检测骨髓有核细胞中CK18⁺、CK19⁺/CD45⁻细胞表达率,以筛查患者骨髓微转移状况,然后分组。取 $1 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ 个骨髓穿刺液细胞上机检测,应用Expo32 ADC进行免疫荧光数据分析。CK18⁻FITC、CK19⁻FITC标记及CD45 PerCP未标记的细胞位于第四象限。由Cell Quest软件自动生成各种散点图及数据结果。CK18、CK19同时阳性且CD45阴性者判定为骨髓微转移阳性。

1.4 骨髓微转移患者肿瘤特异性CTLs的制备

1.4.1 T淋巴细胞的诱导培养 术中无菌操作摘取治疗组17例患者腋下淋巴结4~8枚,直径0.3~2.0cm。搓网法制备单细胞悬液,收集淋巴细胞,培养,流式细胞术分析细胞表型。细胞培养及表型分析方法见参考文献[6]。

1.4.2 自体肿瘤抗原制备 术中切除的新鲜乳腺癌组织标本约1.0cm×1.0cm×1.0cm,制备单细胞悬液。取 1×10^7 个自体乳腺癌细胞,洗涤,反复冻融,裂解细胞,离心后收集上清液过滤除菌,获得自体肿瘤抗原,4℃保存备用。

1.4.3 DCs的诱导培养 术中抽取患者外周血100ml,肝素抗凝,加入淋巴细胞分离液,洗涤,离心,收集外周血单个核细胞。之后加入抗T、B淋巴细胞的混合单克隆抗体液重悬,去除T、B细胞。再洗涤,收集DCs及DCs前体细胞,培养。于培养的第3天,加入制备好的肿瘤细胞抗原,与DCs共培养。第7天收获培养细胞,计数,并分析细胞表型。

1.4.4 肿瘤特异性CTLs的获得 将上述两种细胞培养至第7天时,将1.4.1中培养获得的T淋巴细胞与1.4.3中培养获得的肿瘤抗原致敏的DCs按20:1比例进行混合、共同培养,使之成为肿瘤特异性CTLs,第10~14天收获细胞并计数。

1.4.5 DCs及特异性CTLs的杀伤活性检测 用非放射性细胞毒分析试剂盒测定诱导培养的DCs及肿瘤特异性CTLs对自体乳腺癌细胞的杀伤活性,

详细方法参照参考文献[7]。

1.5 肿瘤特异性 CTLs 的回输治疗

于第 10~14 天收集培养的肿瘤特异性 CTLs,生理盐水洗涤 3 次,进行无菌检测,用生理盐水配成 150 ml 后静脉回输,每天回输 1 次,共 2~3 次(每次回输细胞数在 1×10^9 以上)。回输前 3 d 开始每日皮下注射 IL-2,20 万 U/次,共 2~3 次;回输前 30 min 应用苯海拉明等抗组胺药物,预防过敏反应。回输后第 2 天继续每日每次皮下注射 IL-2 20 万 U,共 3~5 次,以增加特异性 CTLs 疗效。肿瘤特异性 CTLs 过继治疗的时机选在手术与化疗之间,即治疗组 17 例在术后 10~14 d 接受肿瘤特异性 CTLs 过继治疗。CTLs 治疗结束后 7~10 d(即术后 20 d 左右),再次抽取骨髓行微转移检测,判断疗效。之后依病情行化疗、放疗及内分泌治疗等。治疗时间选择在免疫治疗的最佳时机,同时除外化疗等其他因素对疗效判定的干扰。

对照组 6 例患者术后不接受肿瘤特异性 CTLs 治疗,单纯采用 IL-2 治疗,其治疗方式及应用时间与 CTLs 治疗组相同,术后同样行骨髓微转移检测。

1.6 肿瘤特异性 CTLs 治疗结果判定

23 例骨髓微转移阳性患者术后 20 d 左右再次抽取骨髓,行微转移检测,判断疗效。

1.7 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件, t 检验、 χ^2 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者骨髓微转移的发生率

82 例乳腺癌患者骨髓标本中,23 例经流式细胞术检测到 $CK18^+$ 、 $CK19^+$ / $CD45^-$ 细胞,骨髓微转移阳性检出率为 28.05%(图 1)。

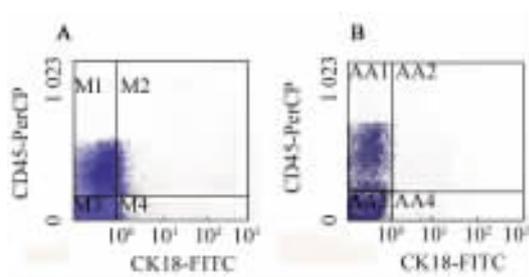


图 1 流式术检测乳腺癌 BMM 患者骨髓中 $CK18^+$ $CK19^+$ $CD45^-$ 细胞

Fig. 1 $CK18^+$ $CK19^+$ $CD45^-$ cells in BM of breast cancer patients with BMM as detected by FCM

A: Breast cancer with BMM; B: Breast cancer without BMM

2.2 乳腺癌骨髓微转移与患者病理特征的关系

乳腺癌骨髓微转移阳性率与肿瘤大小、临床分期、组织学分级有关(P 均 < 0.05),肿瘤越大、分期越晚及组织学分级高者,BMM 阳性率高;ER、PR 阳性者,BMM 阳性率低($P < 0.05$)。腋窝淋巴结有转移者,BMM 有增加趋势,但无统计学差异;BMM 与乳腺癌病理类型无关(表 1)。

表 1 乳腺癌 BMM 与临床病理指标的关系

Tab. 1 Relationship between BMM of breast cancer and its clinicopathology

Parameter	Case	Metastasis		χ^2	P
		n	(%)		
Tumor size					
> 5 cm	21	15	71.43	44.52	0.0007
2-5cm	48	7	14.58		
≤ 2 cm	13	1	7.69		
Stage of TNM					
I	8	1	12.50	12.874	0.004
II	51	9	17.65		
III	23	13	56.52		
Metastasis of lymph node					
Negative	38	10	26.32	0.105	0.716
Positive	44	13	29.55		
Type of pathology					
Duct cancer	54	16	29.63	3.608	0.203
Lobular cancer	22	6	27.27		
Other type	6	1	16.67		
Grade					
I	12	1	8.33	20.418	0.003
II	51	9	17.65		
III	19	13	68.42		
ER					
Negative	52	19	36.54	5.076	0.023
Positive	30	4	13.33		
PR					
Negative	53	20	37.74	6.968	0.009
Positive	29	3	10.34		

2.3 DCs 及肿瘤特异性 CTLs 的表型

分别于第 1 天和第 7 天收获 DCs,加入 PE-

CD1a、PE-CD83、FITC-CD86 单克隆抗体,用流式细胞分析仪检测细胞表型。培养第 1 天时,DCs 的特异性标记 CD1a、CD83、CD86 的百分含量分别为 $(10.98 \pm 2.38)\%$ 、 $(26.55 \pm 5.24)\%$ 、 $(32.96 \pm 6.09)\%$;培养至第 7 天并经肿瘤抗原致敏后,CD1a、CD83、CD86 的百分含量明显升高,分别为 $(50.17 \pm 5.68)\%$ 、 $(60.48 \pm 16.46)\%$ 、 $(56.22 \pm 16.38)\%$ 。

于第 7 天和第 10 天收获培养的淋巴细胞,分别加入 FITC-CD3 单克隆抗体、FITC-CD4/PE-CD8 二联抗体、检测其细胞表型,结果分别为 $(73.93 \pm 2.18)\%$ 、 $(27.3 \pm 2.58)\%$ 、 $(32.78 \pm 3.21)\%$ 和 $(82.67 \pm 2.79)\%$ 、 $(17.49 \pm 4.21)\%$ 、 $(62.54 \pm 2.51)\%$ 。

2.4 DCs 和 CTLs 对乳腺癌细胞的杀伤作用

肿瘤特异性 CTLs 及 DCs 组对自体乳腺癌细胞的体外杀伤率分别为 $(67.64 \pm 5.39)\%$ 和 $(26.36 \pm 5.47)\%$ ($P < 0.01$)。

2.5 特异性 CTLs 对乳腺癌骨髓微转移的治疗效果

治疗组 17 例应用肿瘤特异性 CTLs 免疫过继治疗,其中 1 例患者于 CTLs 回输期间出现间断发热,最高达 $38.8\text{ }^{\circ}\text{C}$;1 例患者出现轻度乏力、嗜睡症状,经对症处理后好转;其他患者未有不适症状。术后 20 d 左右,23 例骨髓微转移阳性患者再次抽取骨髓,进行骨髓微转移检测。特异性 CTLs 治疗的 17 例患者中,14 例治疗后微转移检测呈阴性,过继免疫治疗转阴率为 82.35% 。仅以 IL-2 治疗的对照患者 6 例中,1 例微转移呈阴性,转阴率为 16.67% 。两种治疗的差别具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

骨髓微转移是指非血液系统的恶性肿瘤在其发生、发展过程中,播散并存活于骨髓组织中的微小肿瘤灶,无任何临床表现,常规检查方法如 CT、MRI、单抗放射自显影技术、普通病理检查等难以发现^[8]。多数学者^[2,3,9-10]认为,通过对骨髓微转移采取有效措施,可降低乳腺癌的远处转移,从而提高患者生存率,延长生存期。Stephan 等^[2]对 4 199 例乳腺癌资料进行荟萃分析,BMM 率为 30.6% ;随访 10 年发现,BMM 者总病死率高于无 BMM 者 ($P < 0.01$);BMM 阳性而未进行辅助治疗组病死率显著增加 ($P < 0.01$);多因素分析表明,BMM 是影响预后的独立因素。乳腺癌属于全身性疾病,需采取综合治疗手段,治疗成功的关键是有效地控制或杀灭可能播散的肿瘤细胞或微转移灶。微转移细胞数量少,部位

隐蔽,对于可手术的乳腺癌微转移阳性患者,理论上应用免疫治疗清除微转移细胞最为合理、有效。

采用流式细胞技术检测本组 82 例乳腺癌患者,其 BMM 的阳性率为 28.05% ,早期乳腺癌亦有一定的微转移率,与作者以前检测结果相近。刘运江等^[3]曾应用 RT-PCR 方法,以 hMAM 为标志物,检测临床 I ~ III 期乳腺癌患者 102 例,BMM 检出率为 37.3% ,经过 39 个月的随访,骨髓微转移阳性组远处转移率为 24.2% ,而 BMM 阴性组远处转移率为 7.7% ,差别有统计学意义。

对于乳腺癌骨髓微转移治疗的报道不多,主要局限于化疗、免疫治疗及双磷酸盐等药物方面^[1]。报道最多的是化疗,乳腺癌长期生存率近年有所提高,化疗在其中占据重要位置,化疗在杀灭手术之后可能存在的微转移灶上起到一定作用,但程度有限^[11]。Stephan 等^[2]发现,虽然化疗可以延长骨髓微转移患者的生存期,但总生存期仍不及微转移阴性患者。目前的化疗药物在短期内无法克服其特异性不强、毒性作用大及肿瘤的抗药性等弊端,这使得应用化疗治疗微转移存在一定盲目性。且微转移细胞并非始终保持致瘤性,它们中的部分或大部分细胞长期处于无血管期。目前的绝大多数化疗药对非增殖期细胞不敏感,进一步限制了化疗在乳腺癌骨髓微转移治疗上的应用^[12-13]。

目前免疫治疗多用于晚期癌症的治疗,但由于肿瘤负荷较大,治疗效果欠佳。免疫细胞过继治疗只有在最大限度去除肿瘤负荷后,才能取得最大效果。其虽可单独用于临床治疗,但主要的是与手术、放、化疗联合或序贯应用,提高治疗效果和改善生存质量。

多数学者赞同将 DC 细胞负载肿瘤抗原,作为抗原提呈细胞在体外刺激 CTLs 前体细胞增殖、活化,再行特异性 CTLs 过继治疗。该方案优于单独应用 DC 或 CTLs 的疗效。由于 CTLs 是机体特异性抗肿瘤免疫的主要效应细胞,机体抗肿瘤免疫主要依靠特异性细胞免疫,因此,理论上 CTLs 是乳腺癌免疫治疗尤其微转移免疫治疗的最佳细胞群体^[5,14]。杨超等^[15]成功地从乳腺癌患者腋下引流淋巴结单个核细胞中诱导、培养出特异性 CTLs,后者体外对自体肿瘤(裸鼠模型)有特异性杀伤作用。Murphy 等^[5]选择外周血来源的自体 DC,刺激生成特异性 CTLs,将其回输治疗 51 例对激素疗法无效的前列腺癌患者,有效率高于 LAK、TIL 细胞。

本研究从乳腺癌患者外周血中诱导培养出 DCs,经自体肿瘤抗原致敏后,并和从患者腋窝淋巴

结分离出的淋巴细胞共培养, 诱导出自体肿瘤特异性 CTLs, 用于 17 例乳腺癌骨髓微转移的治疗, 14 例治疗后骨髓微转移转为阴性, 转阴率为 82.35%, 显著高于对照组的治疗效果, 表明特异性 CTLs 免疫过继治疗对乳腺癌骨髓微转移有较好的治疗效果。最终疗效的判定还有赖于大宗病例、长期随访的结果, 对于免疫细胞过继治疗与化疗效果的对照有待今后进一步的深入研究。

[参 考 文 献]

[1] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, *et al.* Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 1990, 16(2): 127-33.

[2] Braun S, Vogl FD, Janni W. Evaluation of bone marrow in breast cancer patients: prediction of clinical outcome and response to therapy [J]. *Breast*, 2003, 12(6): 397-404.

[3] 刘运江, 刘现义, 单保恩. hMAM 检测乳腺癌骨髓微转移及其意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(10): 549-551.

[4] W Janni, D Rjosk. The fate of micrometastatic tumor cells (MTC) in the bone marrow of breast cancer patients [J]. *Ann Onc*, 2000, 11(S4): 16-22.

[5] Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ, *et al.* Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment [J]. *Prostate*, 1999, 39(1): 54-59.

[6] 刘运江, 张建立, 单保恩. 乳腺癌患者腋窝淋巴结来源的 DC 体外诱导肿瘤特异性 CTL 的实验研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, 23(1): 60 - 63.

[7] 刘运江 张建立 单保恩. 负载乳腺癌细胞冻融抗原的 DC 对

CTL 体外特异性杀伤活性的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(8): 693-696.

[8] 刘运江, 吴风云, 吴祥德. 乳腺癌骨髓微转移检测及其临床意义 [J]. *临床外科杂志*, 2004, 12(9): 46-49.

[9] Raj GV, Moreno JG, Gomella LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors [J]. *Cancer*, 1998, 82(8): 1419-1442.

[10] Mansi JL, Easton D, Berger U, *et al.* Bone marrow micrometastases in primary breast cancer: prognostic significance after 6 years' follow-up [J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27(12): 1552-1555.

[11] Pantel K, von Knebel Doeberitz M. Detection and clinical relevance of micrometastatic cancer cells [J]. *Curr Opin Oncol*, 2000, 12(1): 95-101.

[12] Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O, *et al.* Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer [J]. *Lancet*, 2002, 360(9334): 683-689.

[13] Slade MJ, Smith BM, Sinnott HD, *et al.* Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(3): 870-879.

[14] Flood PM, Horvat B, Loukides JA, *et al.* Production of interleukin-2 and interleukin-4 by immune CD4⁻ CD8⁺ and their role in the generate on of antigen-specific cytotoxic T cells [J]. *Eur J Immunol*, 1991, 21(8): 186-189.

[15] 杨 超, 单保恩, 刘运江, 等. 自体肿瘤特异性 CTLs 对裸鼠人乳腺癌移植瘤的抑瘤作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(10): 1003-1005.

[收稿日期] 2009 - 10 - 15 [修回日期] 2009 - 11 - 18
 [本文编辑] 王 莹

· 简 讯 ·

本刊被《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》(WPRIM) 收录

2009 年 12 月 5 日, 本刊接中国医学科学院医学信息研究所通知, 《中国肿瘤生物治疗杂志》已被《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》(WPRIM) 正式收录, 成为该索引的源期刊。世界卫生组织近年来启动了全球卫生图书馆(Global Health Library, GHL) 项目, 建立基于互联网的虚拟卫生图书馆, 其中一项重要内容即是建立全球医学索引, 提供全世界的医学文献题录和文摘, 促进全球医学卫生信息的交流和共享, 推动全球医学卫生事业的发展。全球卫生图书馆由非洲区、美洲区、欧洲区、中东区、东南亚区和西太平洋地区共同组成, 中国属于西太平洋地区。本刊进入 WPRIM, 可以更好地发挥向全世界宣传我国肿瘤事业发展成果的“窗口”作用、加强肿瘤防治工作者深入学术交流的“平台”作用、促进中外国际合作和交流的“桥梁”作用。

至 2009 年底, 《中国肿瘤生物治疗杂志》共被 9 个国际著名检索系统收录, 它们分别是美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich IPD)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)、英国《国际农业和生物科学研究文摘》(CABA)、英国《公共健康研究数据库》(GH)、波兰《哥白尼索引》(IC) 及《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》(WPRIM)。随着本刊进入国际权威检索系统的增多, 刊物的国际显示度和影响力得到了不断的拓展和提升。