

治疗性肿瘤疫苗临床试验的注意事项：美国 FDA 行业指南介绍

Clinical considerations for therapeutic cancer vaccines: An introduction to FDA guidance for industry

杨爱珍, 项方, 贾绍昌(解放军第 81 医院 全军肿瘤中心, 江苏 南京 210002)

[摘要] 治疗性肿瘤疫苗的作用机制不同于细胞毒药物,其临床研究操作规范不能完全套用细胞毒药物的模式,因此迫切需要制定适用于治疗性肿瘤疫苗临床试验的操作规范。2011 年 11 月,美国 FDA 正式公布了有关治疗性肿瘤疫苗临床试验的行业指南,对早期(Ⅰ、Ⅱ期)和晚期(Ⅲ期)肿瘤治疗临床试验中需注意的问题提出了一系列指导性意见,其内容主要包括肿瘤疫苗临床试验对受试者的选择、临床免疫反应的监测、佐剂的使用、疫苗的延迟效应、伴随治疗和后续治疗的影响、起始剂量和给药方案、剂量递增方案、统计学处理、终点评价指标等。本文尝试对该指南进行解读,将 FDA 有关肿瘤疫苗临床试验的一系列指导性意见介绍给国内读者,希望引起国内的肿瘤疫苗研究者、临床试验设计者、临床医生以及业务监管部门的重视,并在实际工作中加以借鉴,从而推动我国肿瘤疫苗的临床研究。

[关键词] 肿瘤疫苗;临床试验;免疫反应检测;疗效评价

[中图分类号] R730.51; R967

[文献标志码] C

[文章编号] 1007-385X(2014)04-0366-05

肿瘤已经成为人类的第一杀手,全世界每年新发肿瘤病例 1 270 万以上,死亡病例超过 760 万^[1]。我国恶性肿瘤发病率已经超过心脑血管疾病,成为我国居民首位病死原因^[2]。由于治疗上的局限性,临床对新药的渴求日益增加,肿瘤免疫治疗正成为肿瘤治疗的一种新手段,而肿瘤疫苗是免疫治疗的重要代表。肿瘤疫苗是利用肿瘤抗原、免疫细胞或其他免疫分子激活自身免疫系统,诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫应答的一种治疗手段,包括多肽疫苗、DNA 疫苗、细胞疫苗、单克隆抗体等。肿瘤疫苗的作用机制不同于细胞毒药物,决定了其临床研究操作规范不能简单套用细胞毒药物的规范。为此,美国食品与药品监督管理局(food and drug administration, FDA)先后于 2007 年和 2009 年颁布了关于肿瘤疫苗临床应用注意事项的行业指南(草案),实践中学界和产业界对该草案提出了很多建议,经过修改, FDA 于 2011 年 11 月公布了正式的行业指南:治疗性肿瘤疫苗临床试验的注意事项(Guidance for industry—Clinical considerations for therapeutic cancer vaccines)^[3]。这一指南对治疗性肿瘤疫苗的早期临床试验(Ⅰ、Ⅱ期)和晚期临床试验(Ⅲ期)需要注意的问题提出了一系列指导性意见。本文尝试解读该指南的主要内容,以便国内肿瘤疫苗研究者、临床试验设计者、临床医生以及业务监管部门了解国外相关动态,并在实际工作中加以借鉴,从而促进我国肿瘤疫苗

的临床研究。

1 各期临床试验均应关注的事项

1.1 试验人群的选择

细胞毒药物的临床试验通常基于以下假定^[4]:细胞毒抗肿瘤药的疗效和毒性并存,药物的治疗效果一般随剂量增加而提高,用药剂量达最大化时效果最佳;与此同时,药物的严重毒性反应风险也随之增加,需要在疗效和毒性之间找到适宜的平衡点。因此,细胞毒药物的临床试验模式一般为:在开始的临床试验中,选取不同肿瘤类型的晚期肿瘤患者,确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD),在 8 周内根据客观反应率(objective response rate, ORR)进行评价,随后再在单一肿瘤中进行更大规模的随机对照临床试验进一步验证其安全性和有效性;一旦得以验证,就会继续研究该药对有少量肿瘤负荷或缓解期无明显残留病灶患者的疗效。

与此相反,肿瘤疫苗特殊之处在于:诱导特异性抗肿瘤免疫反应通常需要一定的时间,进而有可能转化为临床效应;此外,复发或转移的患者通常都接受了多轮的治疗,这些治疗可能影响免疫系统,降低

[作者简介] 杨爱珍(1965-),女,浙江省绍兴市人,副主任技师,主要从事肿瘤疫苗方面的研究, E-mail: aizhyang@hotmail.com

[通信作者] 贾绍昌(Jia Shaochang, corresponding author), E-mail: jiashaochang@sina.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.002.html>

了肿瘤疫苗的潜在疗效。因此,选择少量肿瘤负荷或缓解期无明显残留病灶患者,才可能提供足够的时间让肿瘤疫苗激发可检测到的免疫反应。但是选择这样的患者,有效性的评估可能需要以是否复发为证据,可能需要更长时间进行评估。例如肿瘤疫苗 MAGE-A3、GM2-KLH/QS-21 和 Belagenpumatucel-L 的临床试验都选择早中期肿瘤已控制的患者,以无病生存期(disease-free survival, DFS)或无复发时间(relapse-free survival, RFS)为主要终点指标^[5-7]。但一些其他免疫治疗方法如嵌合抗原受体修饰 T 细胞(chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR-T)可以使晚期肿瘤完全缓解,表明免疫系统是可以清除较大肿瘤负荷的^[8-10]。是选择晚期肿瘤患者,还是选择少量肿瘤负荷或缓解期无明显残留病灶患者,肿瘤疫苗的研究者需要权衡其中的利弊。

此外,细胞毒药物 I 期临床的主要目的是确定安全性和 MTD,通常会选择不同肿瘤、不同分期的异质患者人群。药物可能对不同肿瘤有不同的效果,因此,会在 II 期临床试验中对敏感肿瘤扩大人群以进一步验证。肿瘤疫苗通常选择肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)或肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA),因此,在绝大多数肿瘤疫苗试验设计时当然要求选择与研究目标相一致的肿瘤患者人群,即需要检测相关抗原在患者肿瘤组织中是否表达,用于患者的选择或疗效监测。在分子标志物指导靶向治疗的今天,以分子标志物选择患者是必然趋势,如肿瘤疫苗 MAGE-A3、免疫检查点单抗 Pembrolizumab 的临床试验就分别以 MAGE-A3、PD-L1 是否表达来选择患者人群^[5,11]。

1.2 临床免疫反应的监测

肿瘤疫苗的早期临床试验也是原理验证性(proof of concept)试验,除了评估安全性和优化剂量,还要确定肿瘤疫苗是否诱导或增强了预期的免疫反应,为 III 期临床试验的设计提供支持。免疫细胞的激活是肿瘤疫苗治疗后的第一个生物学事件,标志着肿瘤免疫应答是否产生。为了确定这种预期的免疫应答是否产生,检测反映免疫细胞激活状态的免疫指标非常重要。FDA 建议检测针对已知免疫原的反应(如用血蓝蛋白或破伤风类毒素检测体液免疫,用植物凝集素检测细胞免疫反应)和 HLA 分型,可以评估患者人群的异质性和 HLA 偏倚。在 III 期临床试验中,可以尝试建立免疫功能和临床疗效的关系,推荐采用最重要和最相关的免疫指标,如果可能,至少采用 2 个免疫指标。检测的方法应包含控制变异的措施,检测的参数如检测条件、敏感

性、特异性、是否体外扩增、阳性对照、阴性对照、Cutoff 值、统计学方法等应该详细描述。如果不能建立抗原特异性免疫检测,可以在体外检测针对全肿瘤细胞或肿瘤裂解物的细胞免疫和体液免疫,或者体内检测迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)。DTH 检测时,一些常见的肿瘤抗原如流感抗原、念珠菌抗原、破伤风类毒素等应作为对照。肿瘤抗原的消失可能有助于监测抗肿瘤免疫反应并为免疫治疗的耐药机制提供线索,但抗原的消失未必反应疗效,不能作为疗效的主要证据。FDA 欢迎尽早在早期临床试验中与其共同探讨免疫反应的监测。关于肿瘤疫苗的临床免疫反应监测,详细介绍可以参见本刊之前的报道^[12]。

1.3 免疫佐剂的使用

很多肿瘤疫苗制剂如 L-BLP25 包含免疫佐剂^[13],FDA 建议这种制剂(疫苗-佐剂复合物)的临床前研究应探索单一佐剂的潜在毒性。这些临床前研究应模仿计划的临床免疫方案和给药途径,临床前研究中还应该提供支持添加佐剂的数据,包括增强免疫反应和支持佐剂使用剂量的数据。一些肿瘤疫苗在制备过程中或使用以细胞因子为佐剂,如 Sipuleucel-T 制备过程中添加了粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),GV1001 在使用时同时注射 GM-CSF^[14-15]。这类佐剂具有独立的潜在临床活性,有影响肿瘤患者临床反应的潜在可能。因此,FDA 将这类肿瘤疫苗视为个案对照,应该单独与 FDA 讨论临床试验设计和对照组。有关佐剂的详细描述可参考 21 CFR 610.15 条款。

1.4 多抗原肿瘤疫苗

肿瘤疫苗制剂可以包括多个肿瘤相关抗原,以产生多个肿瘤特异性免疫应答,降低潜在的肿瘤免疫逃逸。一般情况下,多肿瘤抗原疫苗的每个组分不需要单独评估安全性和活性。但是多抗原疫苗也被 FDA 视为个案对待,需要单独与 FDA 讨论临床试验设计方案。

1.5 肿瘤疫苗的延迟效应对疗效评价的影响

在细胞毒药物抗肿瘤临床中,一般情况下,如果患者出现疾病进展,会停止临床试验和已被批准的治疗。但在肿瘤疫苗的临床试验中,即使观察到部分患者疾病进展,继续使用免疫治疗,在将来一段时间内仍可以达到完全缓解或部分缓解,这是由于肿瘤疫苗激发免疫应答需要一定的时间,疫苗发挥作用具有延迟效应(delayed effect)^[16]。因此,在病情没有急剧恶化和影响生命的情况下(如中枢神经系

统的转移或骨转移可能导致骨折), 疾病进展不足以作为终止治疗的充分理由。FDA 列举了几种可以继续治疗的情况: 患者符合入组的其他标准; 没有观察到剂量限制性毒性, 毒性在基线水平, 符合入选标准; 生活质量评分没有降低; 无临床抢救治疗的指征; 不耽误为防止疾病进展引起严重并发症而采取的治疗措施; 早期临床试验表明存在延迟效应。

1.6 伴随治疗和后续治疗

细胞毒药物或免疫调节剂对免疫细胞有潜在影响, 肿瘤疫苗的临床反应可能通过其他细胞毒药物或免疫调节剂得到增强或削弱^[17]。因此, 对细胞毒药物或免疫调节剂在整个产品的研发链特别是临床试验中对疫苗的影响应加以考虑。应提供伴随治疗(化疗、放疗、生物治疗等)的理由, 包括作用机制、剂量、伴随治疗时间表以及潜在的正面或负面相互作用。在标准治疗时, 应当考虑肿瘤疫苗给药的时机和顺序, 以优化肿瘤疫苗的安全性和潜在的生物活性。临床试验的设计包括入选标准和分层因素应认真考虑, 以尽可能减少标准治疗对检测肿瘤疫苗生物活性的影响。如肿瘤疫苗 GV1001 在胰腺癌 III 期临床试验设计中就考虑了标准治疗中吉西他滨的影响, 设计了序贯或同步给药方案^[15]。

2 早期临床试验应关注的其他事项

如前所述, 肿瘤疫苗的早期临床试验的主要目标是评估产品的安全性, 确定最佳剂量和给药方案, 确定潜在的生物学活性, 以此来指导下一步的临床试验。

2.1 起始剂量和给药方案

早期临床试验的起始剂量、剂量递增方案和给药时间应该有临床前研究数据的支持和/或前人的经验, 临床剂量和初步的临床给药方案应建立在原理验证性数据和毒理学数据之上, 而临床前毒理学研究中使用的剂量应基于原理验证性试验中表现生物学活性的剂量。在临床前试验中, 肿瘤疫苗免疫应答的动力学特点可以为体内活性和安全性提供深入的认识, 也可用来指导剂量的选择和后续的人体临床试验。因为正常组织可能表达靶抗原或者表达的蛋白质包含与靶抗原相似的序列, 故存在潜在的疫苗相关毒性, 因此应确定靶抗原在正常组织中的表达情况。对于多肽疫苗, 序列同源性比对可以用来辅助预测潜在的疫苗相关毒性。典型的一个例子就是针对 MAGE-3 的 T 细胞治疗交叉识别了心肌细胞表达的 titin, 从而引起严重的不良反应^[18]。

2.2 强化和维持治疗

为了评价肿瘤疫苗长期的免疫原性及其与临床结果的相关性, 可以进行肿瘤疫苗的强化和维持治疗, 但是建议在临床前试验中对此方案进行评估, 后续的临床试验研究的设计也应支持这种方案的安全性和有效性。

2.3 剂量递增试验

传统的细胞毒药物标准剂量递增使用的是所谓的“3+3”方案, 1990—2006年发表的 I 期临床试验中, 超过 95% 使用的是“3+3”方案^[19]。3 个最初的受试者给与某一剂量, 如果没有观察到剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT), 另外 3 个受试者给与更高的剂量, 如果一个受试者观察到了 DLT, 会再招募 3 个受试者给与同一剂量; 6 个受试者只要有 1 个受试者在特定剂量观察到 DLT 就表明已经超过了 MTD, 进一步的剂量递增不会继续。肿瘤疫苗通常较细胞毒药物安全, 产生足够免疫原性和生物活性时的剂量不大可能发生明显的毒性, 因此“3+3”方案不适合肿瘤疫苗。FDA 建议加速滴定设计(accelerated titration design)和连续重新评估方法(continual reassessment method, CRM)可以作为替代的方法, 当采用这两种方法时, 应描述剂量终点指标的可接受的参数。不管采用何种方法, 研究方案应明确定义 DLT、受试者停止治疗的标准、研究停止的标准, 以确保受试者的安全。当 DLT 无法获得时, 其他的指标如能激发免疫应答的剂量可以作为选择。但当肿瘤疫苗与其他治疗药物或治疗手段联合使用、或通过侵入性的方法给药时, FDA 建议还是采用标准的剂量递增方案以确定疫苗或者使用联合治疗的安全性。

2.4 II 期临床试验的设计

II 期临床试验通常是初步评估试验药物的疗效, 可以是随机对照, 也可以是单臂试验。应充分考虑单臂和随机试验的优缺点, 当以时间-事件(time to events, TTE)作为终点指标时, 单臂临床试验可能会高估试验药物的疗效; 并且单臂研究还必须依赖历史数据, 可能存在选择偏倚, 标准治疗的变化也可能给历史数据带来混淆; 当试验药物与标准治疗联合使用时, 单臂的 II 期很难区分试验药物和背景标准治疗各自的临床活性。此外, 细胞毒药物的单臂研究通常以 ORR 为指标, 由于作用机制的不同, 肿瘤疫苗可能难以在短时间内使得肿瘤缩小, 在单臂研究中可能难以获得抗肿瘤活性的数据, 因此评价免疫效应更为合适。随机 II 期临床试验, 由于样本量的限制, 通常缺乏统计功效, 但是随机 II 期临床试验错误率低, 更能提供可靠的数据用以指导下一

步的临床试验,可以帮助确定下一步试验的样本大小、评估治疗效果以及潜在的免疫相关副作用(如耐受的诱导)。

3 III期临床试验应关注的其他事项

III期随机对照临床试验通常是确证试验药物的有效性及安全性,必须是适当且控制良好的(adequate and well-controlled, A&WC)。

3.1 安全性

III期临床试验设计应充分考虑早期临床试验的安全性数据,如果在早期临床试验中发现安全性问题,在III期临床中应仔细评估安全性问题,应对受试者采取合适的监测。例如,对肿瘤疫苗来说,潜在的自身免疫副作用需要进行监测,同时进行长期的随访,随访的时间与多种因素有关,包括疾病史和试验药物本身的特性。

3.2 终点评价指标

目前常用的终点评价指标有:总生存期(overall survival, OS),基于肿瘤反应的指标如无进展生存期(progression free survival, PFS)、DFS、ORR等,基于症状改善的疗效指标。FDA推荐参考以前颁布的指南和建议,如2007年颁布的“Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics”、“Guidance for industry: Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products”以及“Guidance for industry: Patient-reported outcome measures, Use in medical product development to support labeling claims”。但FDA也提醒上述指南中的某些指标可能不适合作为某具体肿瘤疫苗的终点评价指标,例如获得加速审批的药物可以ORR为终点评价指标。但如前所述,ORR对肿瘤疫苗可能并非一个好的终点评价指标。

3.3 统计学处理中的特殊性

临床疗效必须与已有的治疗手段作比较,FDA推荐采用优效性试验设计,非劣效性试验也可以考虑,但是必须事先与FDA协商。FDA推荐适应性设计(adaptive design),即在不破坏试验的有效性、科学性和完整性的前提下,根据累积的试验数据对试验设计中的某些参数适当修改,以提高研究效率,减少无效受试者。适应性设计可以参考FDA的另一指南Guidance for industry: Adaptive design clinical trials for drugs and biologics。后续治疗可能为分析带来干扰,尤其当终点评价指标为总生存期时。因此,试验应该记录后续治疗的性质和持续时间,恰当的敏感性分析应当事先制定。

3.4 对照组

为避免临床试验的结果分析产生偏倚,肿瘤疫苗的临床试验中应设立对照组,对照组可以为参比药物或安慰剂,应用安慰剂的试验必须谨慎。受试者、研究者和评估者的“三盲”试验可以减少结果的偏倚,然而,肿瘤疫苗引起的反应可以使有关人员轻易辨别受试者是否接受了疫苗。为了保持研究的“盲性”,可能需要为一些研究操作安排独立的人员:研究药物的给药者、给药受试者的护理人员以及终点指标评估人员。

3.5 延迟效应对预后分析的影响

由于肿瘤疫苗作用的机制,其发挥作用进而转化为临床受益需要时间,因此,受试者病灶在早期增大并不排除在下一个时间点获得缓解。这种潜在的现象应在设计临床试验的时候予以考虑,尤其是早期临床试验观察到这种现象的时候以及以TTE为终点评价指标时更应予以重视^[20]。由于延迟效应,试验组和对照组的生存曲线在研究初期可能并不分离,有效性的证据可能存在于研究的后期。分析一些肿瘤疫苗如sipuleucel-T、vitespen、prosvac-VF的生存曲线,发现试验组与对照组曲线的分离大都发生在随机化的4~8个月后^[16,21]。这种延迟效应可能导致效果低于预期,因此可能需要增加样本量,并仔细考虑合适的终点指标。此外,针对延迟效应的生存曲线,有学者认为其他的统计分析模型可能更适合^[16],但FDA仍然认为生存分析不能违反比例风险(proportional hazards)模型。

3.6 自体疫苗的临床试验

制造自体疫苗可能需要数个月的时间,意味着某些患者如果在这段时间出现了复发或进展,可能不符合入选标准。此外,自体疫苗由于原料或者制造过程的原因,可能不适合每一个受试者,在晚期临床试验启动前应优化疫苗制备过程,以增加可接受疫苗的随机受试者比例。

4 结 语

当前,肿瘤免疫治疗经过曲折的发展,已经受到世界范围的广泛关注。肿瘤疫苗的研发更是富于挑战,遗憾的是成功的案例不多。由于肿瘤疫苗的作用机制不同于细胞毒药物,人们从前人的教训中认识到基于细胞毒药物而制定的临床研究规范不能完全套用于肿瘤疫苗,需要针对肿瘤疫苗制定更加灵活和更具针对性的临床研究操作规范。FDA经过与学界和产业界的讨论,将共识以指南的形式发布,主要意见包括:受试者入选应以分子标志物为指导,

必须监测肿瘤疫苗的临床免疫反应, 免疫佐剂的应用要有确定数据支持, 需要考虑肿瘤疫苗的延迟效应对临床试验设计的影响, 应考虑伴随治疗和后续治疗对肿瘤疫苗的影响, 重视起始剂量、给药方案、剂量递增的合理性, 慎重选择终点评价指标和统计学方法。本文对该指南的主要内容进行解读, 希望引起国内的肿瘤疫苗研究者、临床试验设计者和临床医生以及监管部门的重视, 并在实际工作加以借鉴, 从而提高我国肿瘤疫苗临床研究的质量, 推动我国肿瘤疫苗研发的进程。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(1): 69-90.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 2013 中国卫生和计划生育统计提要 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 8.
- [3] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical considerations for therapeutic cancer vaccines [EB/OL]. [2014-06-10]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>.
- [4] Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics [J]. J Immunother, 2007, 30(1): 1-15.
- [5] Kirkwood KM, Dreno B, Hauschild A, et al. DERMA phase III trial of MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic (ASCI) as adjuvant therapy in patients with MAGE-A3-positive resected stage III melanoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (Suppl): Abstr TPS232.
- [6] Eggermont AM, Cuci S, Rutkowski P, et al. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor >1.5 mm in patients with stage II melanoma: Results of the EORTC 18961 randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(30): 3831-3837.
- [7] Decoster L, Wauters I, Vansteenkiste JF. Vaccination therapy for non-small cell lung cancer: Review of agents in phase III development [J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 1387-1393.
- [8] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 725-733.
- [9] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1509-1518.
- [10] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224): 224-225.
- [11] Herbst RS, Gorpide A, Sormont V, et al. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(Suppl): Abstr TPS8124.
- [12] 杨爱珍, 项方, 贾绍昌. 重视肿瘤疫苗的临床免疫反应监测 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(1): 1-6.
- [13] Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer (START): A randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 59-86.
- [14] Longo DL. New therapies for castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363(5): 479.
- [15] Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): 829-840.
- [16] Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102 (18): 1388-1397.
- [17] 刘洋, 曹雪涛. 肿瘤免疫治疗和化疗的协同效应及其作用机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(1): 98-103.
- [18] Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity enhanced T cells in myeloma and melanoma [J]. Blood, 2013, 122(6): 863-871.
- [19] 殷悦, 张卉, 曲鹏. 肿瘤临床研究统计学方法 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 889-895.
- [20] 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准 [J]. 2011, 18(4): 351-354.
- [21] 杨爱珍, 项方, 贾绍昌. 肿瘤免疫治疗疗效评估方法的进展 [J]. 江苏医药, 2012, 38(17): 2069-2071.
- [收稿日期] 2014-06-20 [修回日期] 2014-07-05
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》, 本刊对论文中有关实验动物的描述, 要求写清楚以下事项: (1) 品种、品系及亚系的确切名称; (2) 遗传背景或其来源; (3) 微生物检测状况; (4) 性别、年龄、体重; (5) 质量等级及合格证书编号; (6) 饲养环境和实验环境; (7) 健康状况; (8) 对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级: 一级为普通级; 二级为清洁级; 三级为无特定病原体 (SPF) 级; 四级为无菌级 (包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

(本刊编辑部)