

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.019

胃癌免疫治疗新趋势:个体化肽疫苗

New trends in gastric cancer immunotherapy: Individualized peptide vaccine

杜娟,刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,江苏 南京 210008)

[摘要] 胃癌是恶性肿瘤中的常见病种,其肿瘤相关的病死率占全世界第三位,经传统手术及放化疗治疗后胃癌的生存率仍然很低。生物免疫治疗中肿瘤疫苗的研究在近几年取得了重大进步,根据肿瘤患者的个体遗传基因结构或蛋白表达的不同,选择个体化的肿瘤疫苗可以进一步提高治疗效果。个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗、负载的树突状细胞疫苗以及个体化多肽疫苗等已在胃癌免疫治疗的临床转化研究中取得了很多成果,个体化肽疫苗与放化疗、分子靶向治疗等其他治疗联合应用可以有效提高临床疗效。本文介绍个体化肽疫苗在胃癌领域的临床转化研究进展、其与化疗、放疗等多学科结合的综合治疗模式及其相关疗效评价等免疫治疗临床转化的新思路和新方法。

[关键词] 胃癌,个体化肽疫苗,肿瘤疫苗,免疫疗法

[中图分类号] R735.2; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0514-05

胃癌在全世界恶性肿瘤相关的病死率中占第三位,在中国和日本尤其高发。在大多数情况下胃癌患者确诊时已是中晚期,经传统手术及放化疗治疗,胃癌的生存率仍然很低。肿瘤生物免疫治疗是目前肿瘤治疗研究的热点之一。2006年美国FDA批准上市了人类历史上第一个预防性肿瘤疫苗——宫颈癌疫苗“Gardasil”,它能预防人乳头瘤状病毒(HPV)16/18型感染长达5.5年以上,可有效降低宫颈癌的发病率^[1]。2010年美国FDA又批准上市了第一个治疗性肿瘤疫苗“Provenge”^[2],用于治疗内分泌治疗失败的晚期前列腺癌患者,使患者总生存期延长4.1个月,死亡风险降低了22.5%。由此,肿瘤疫苗得到了研究者的关注,更多新的有应用前景的肿瘤疫苗进入了临床转化试验。

根据患者的基因类型或蛋白表达的不同,选择个体化的肿瘤疫苗可以进一步提高治疗效果^[3-4],多项个体化肿瘤肽疫苗胃癌治疗的临床研究取得了有效成果。目前胃癌个体化肽肿瘤疫苗可以分为个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗和个体化多肽疫苗两大类,前者又分为抗原高表达个体化肽疫苗及其负载的树突状细胞疫苗(dendritic cell, DC)。在临床实践中将肿瘤疫苗与放化疗、分子靶向治疗等其他治疗联合应用可以有效提高临床疗效。在此,本文就目前个体化肿瘤肽疫苗在胃癌领域的临床转化研究进展及免疫治疗的新观念和新方法进行介绍。

1 以HLA分型为基础的个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗

抗肿瘤免疫应答的关键是抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)将肿瘤相关抗原提呈给T细胞,激活机体的细胞免疫系统来清除肿瘤细胞。多肽疫苗、多肽刺激的DC疫苗及体外培养后回输的抗原特异性T细胞能否产生抗肿瘤免疫作用均取决于与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗原分子和抗原决定簇的良好结合^[5]。而精确的抗原配型是肿瘤疫苗成功起效的关键因素。

肿瘤抗原的提呈需先经APC降解为短肽,然后与主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子结合,形成肽-MHC复合物后提呈在细胞表面,才能为T细胞的TCR识别,并激发特异性细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)反应。目前HLA-A02和HLA-A24是临床最常用的以多肽为基础的肿瘤疫苗的HLA类型^[5]。在西方人群和我国人群中HLA-A02的阳性比例约

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81172094, No. 81172281);南京市科技计划资助项目(No. 201303001)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81172094, No. 81172281), and the Science and Technology Project of Nanjing(No. 201303001)

[作者简介] 杜娟(1977-),女,山东省临清市人,博士,主要从事恶性肿瘤个体化免疫治疗及化疗,E-mail: dujuangly@163.com

[通信作者] 刘宝瑞(Liu Baorui, corresponding author), E-mail: baoruiliu07@163.com

45%,HLA-A24 的阳性比例约为 30%;而在日本人群中 HLA-A24 的阳性比例高达 60%~70%。所以欧美国家大部分临床研究是采用 HLA-A02 相关的多肽,而在日本许多临床研究采用的是 HLA-A24 相关的多肽。另外,临床研究中 HLA 分型的鉴定可以采用高分辨率的四位代码,或低分辨率代码的两位代码。高分辨率的四位代码可以更精确地鉴定和筛选抗原肽,减少因 HLA 不匹配而导致无效的免疫治疗,但临床实践中对鉴别 HLA 分型的 PCR-SSP(sequence-specific oligonucleotide DNA typing after polymerase chain reaction)的操作技术要求更高,难度大且花费高^[5]。通过流式细胞技术可以实现低分辨率的 HLA 分型,更适合个体化抗原肽疫苗在临床转化中开展应用。

1.1 肿瘤抗原高表达个体化肽疫苗

根据患者的 HLA 分型,选择有相关肿瘤抗原表达的个体化肽疫苗直接皮下注射治疗是近年来胃癌临床研究中比较常用的免疫治疗方法。Higashihara 等^[6]开展的 I 期临床研究采用 HLA-A24 相关的 URLC10 和 VEGFR1 两种多肽与弗氏不完全佐剂混合后皮下注射腹股沟区或腋窝区治疗肿瘤组织表达 URLC10 和 VEGFR1 的晚期胃癌患者,入组的 12 例患者中,HLA-A24 阳性的 8 例患者平均总生存期达 4.37 个月,阴性的 4 例患者平均总生存期为 3.51 个月。

Ishikawa 等^[7]报道 LY6K(lymphocyte antigen 6 complex locus K)重组蛋白在胃癌中的表达率高达 85%,遂开展 I 期临床研究,采用 HLA-A24 相关的 LY6K-177 肽疫苗与 Montanide ISA 51 免疫佐剂混合后皮下注射腹股沟或腋窝区,共入组 6 例肿瘤组织表达 LY6K 的晚期胃癌患者,结果治疗后平均总生存期达 7.9 个月,所有患者均能诱导出 DTH 反应,4 例患者抗原特异性 IFN- γ ELISPOT 实验阳性,3 例患者疗效评价为稳定,1 例患者病灶缩小,且治疗期间无明显毒副作用,患者耐受良好。

另有一项 Masuzawa 等^[8]开展的 I/II 期临床研究,采用 HLA-A24 相关的 VEGFR1 和 VEGFR2 两种多肽疫苗与口服化疗药物替吉奥联合治疗晚期胃癌,共入组 22 例患者,均为 HLA-A24 阳性且肿瘤组织表达 VEGFR1 和 VEGFR2。除注射部位的炎性反应外无其他毒副作用,2 周期治疗后评价疗效 12 例患者(占 55%)达 PR,10 例患者为 SD,疾病控制率达 100%,中位疾病进展时间达 9.6 个月,平均总生存期达 14.2 个月;各有 18 例患者(占 82%)诱导出针对 VEGFR1 和 VEGFR2 肽段的特异性 CTL 反应。

其中诱导出 VEGFR2 肽特异性 CTL 反应的患者的总生存期和中位疾病进展时间比未诱导出 CTL 反应的患者明显延长,且均有统计学意义。同时,该实验也证明了化疗和免疫治疗联合应用的可行性。

另外,许多关于胃癌的体内外实验证实,肿瘤相关抗原如 survivin^[9]、ERas^[10]等的短肽可以诱导出特异性杀伤胃癌细胞的 CTL,为进一步开展相关临床转化研究提供了理论支持。

1.2 肿瘤抗原肽负载的 DC 疫苗

目前在 ClinicalTrials.gov 网站上注册的 DC 疫苗临床研究有 300 多项,涉及胃癌的临床研究有 6 项,其中 2 项是关于肿瘤抗原肽负载 DC 疫苗的^[11]。

Sadanaga 等^[12]在一项临床研究中根据患者的 HLA-A2 或 HLA-A24 分型采用相应的 MAGE-3 多肽负载自体 DC 细胞后皮下注射治疗肿瘤组织表达 MAGE-3 的晚期消化道肿瘤患者,包括 6 例胃癌、3 例食管癌和 3 例肠癌。结果治疗后 8 例患者中有 4 例可以检测到肽特异性 CTL 反应,4 例患者的 PS 评分明显提高,7 例患者的血清肿瘤标记物下降,3 例患者影像学提示病灶缩小。Kono 等^[13]选择 HLA-A2 或 HLA-A24 阳性且肿瘤组织表达 Her-2 的晚期胃癌患者,用 Her-2 多肽负载 DC 疫苗后皮下注射治疗,共入组 9 例患者,其中 1 例患者影像学评价达 PR,3 例患者治疗后血清肿瘤标记物 CEA、CA199 下降;且发现免疫治疗后皮肤迟发型变态反应(delayed-type hypersensitivity,DTH)的变化与是否诱导出多肽特异性 T 细胞免疫反应呈正相关。

大部分肿瘤抗原肽负载 DC 疫苗的临床转化研究是针对恶性黑素瘤的,其他比较常见的研究病种包括前列腺癌、肾癌、乳癌、骨髓瘤、白血病等。在胃癌领域的临床转化研究相对较少,值得进一步关注。

2 个体化多肽疫苗(personalized peptide vaccination,PPV)

PPV 首先由日本学者在 2006 年提出,是指根据肿瘤患者的个体遗传基因结构和功能差异,检测患者的 HLA 分型及已经存在的体液免疫反应,从一系列候选多肽中选出至多四种多肽,制作成肿瘤疫苗,采用皮下注射的方法给患者直接接种。研究发现该方法可以有效预测接种疫苗后的 CTL 反应水平,并可以反映 PPV 的安全性、免疫原性以及可能的临床获益^[14]。

因为肿瘤抗原多肽是受 MHC 限制的,只有 MHC-I 类分子相同的患者才能使用同一种肽,并且由于肿瘤的不均一性,某些肿瘤抗原肽可能会诱导

免疫耐受而不是激活免疫应答。研究认为 PPV 较其他肿瘤疫苗, 具有绕过免疫多样性和肿瘤不均一性的独特优势, 可以有效地避免上述问题^[15]。Itoh 等^[16]通过 cDNA 表达克隆技术, 定义了许多可以用作 PPV 疫苗抗原的肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA) 基因及相关多肽。例如, T 细胞识别的鳞状上皮细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells, SART), p56lck、抗多药耐药相关蛋白 3 (multidrug resistance protein 3, MRP3) 等。Noguchi 等^[17]通过对多肽安全性和免疫潜能的研究, 选出 31 个具备最小的最优长度的 MHC-I 类受限的多肽用于 PPV 的制备, 其中 HLA-A2 型有 12 种, HLA-A24 型有 14 种, HLA-A26 型有 4 种, HLA-A3 型有 9 种。

临床研究中一般采用三步法筛选 PPV: 首先, 通过 PCR-SSP 技术或流式细胞术测定患者的 HLA 类型, 选出与患者的 HLA 类型匹配的肿瘤抗原多肽; 其次, 通过多重微球 LUMINEX 技术 (multiplex bead-based LUMINEX assay) 检测患者接种疫苗前血清中已存在的免疫球蛋白 G (IgG) 水平来评估患者可能对哪种抗原肽有免疫反应。最后, 筛选出与 HLA 匹配且 IgG 反应水平最高的 4 种多肽与不完全弗氏佐剂 (Montanide ISA51) 混合制成肿瘤疫苗皮下注射^[14]。日本的多项临床研究证明该技术可以有效诱导患者机体对肿瘤的特异性免疫应答, 已经开展了 I/II 期临床研究的病种包括胃癌、前列腺癌、肺癌、肠癌、胆管癌、胰腺癌、多形性成胶质细胞瘤等等^[15]。

由于皮下注射大于等于 5 种多肽制备的疫苗时会产生不能耐受的皮肤不良反应, 如瘙痒和疼痛等, 因此, 目前临床使用的是不多于 4 种多肽制备的个体化疫苗。PPV 的接种方法为皮下注射, 接种时间一般为每周一次或者每两周一次皮下注射。有临床试验显示, 每周一次的接种较每两周一次能够诱导更好的免疫反应^[14], 综合疗效和患者的耐受程度, 目前推荐的方法为前 6 周每周接种一次, 而后每两周接种一次。此外, 每次 PPV 都要在不同的部位注射, 以防疫苗多肽之间产生相互反应。

在一项胃癌患者的 I 期临床研究中, 13 位晚期胃癌患者接种 PPV 疫苗后生存期有所延长, 细胞和体液免疫应答有所增强^[18]。此外, 口服 5-氟尿嘧啶衍生物 (5-fluorouracil derivative, TS-1) 联合接种 PPV 疫苗治疗晚期胃癌或结直肠癌的 I/II 期临床研究表明标准剂量的 TS-1 联合 PPV 治疗不但不会遏制肿瘤患者体内的免疫反应, 反而能够维持或者增

强机体免疫系统的功能^[19]。

3 个体化肿瘤免疫治疗与其他治疗的协同应用

单一治疗方法疗效的提高主要依赖于剂量、频率的增加, 在疗效有限改观的同时必须以患者难以耐受的毒副作用为代价。因此寻求两种或多种相辅相成的治疗手段合理联合发挥协同抗肿瘤作用成为令人期待的治疗模式。联合治疗的目的在于同时瞄准多种肿瘤发生通路进行抗肿瘤治疗^[20]。

传统的观念认为化疗药物会抑制免疫细胞活性, 化疗药物不能和免疫治疗联用。但是现在越来越多的证据表明, 免疫系统可被放疗激活。化疗药物和放疗可激发特异性细胞免疫反应, 该免疫反应可引发肿瘤细胞死亡^[21-22]。有些化疗药物可通过一过性淋巴消耗, 进一步破坏免疫抑制机制或通过直接或间接对免疫效应细胞的刺激作用, 从而刺激免疫系统^[23]。此外, 抗肿瘤疫苗接种对肿瘤有增敏作用, 可使肿瘤对随后的化疗更加敏感^[24]。前述多项个体化肿瘤疫苗的临床研究也证实了免疫治疗与化疗联用达到协同增效的作用^[8, 19]。联合放化疗和免疫疗法用于肿瘤治疗的研究正在逐步发展成熟。着眼于控制肿瘤生长方面, 传统化疗与放疗和免疫疗法在联合方案中多可获益, 并使基于疫苗的免疫反应可以有所增强并有利于清除残留病灶。

近年来人们逐渐意识到仅仅依靠踩下免疫系统的“油门”是不够的, 松开其“刹车”也是必要的, 由此导致了免疫检查点阻断剂的产生。免疫检查点是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路, 通过调节外周组织中免疫反应的持续性和强度避免组织损伤, 并参与维持对于自身抗原的耐受。利用免疫检查点的抑制性信号通路抑制 T 细胞活性是肿瘤逃避免疫杀伤的重要机制。靶向免疫检查点的单克隆抗体能够有效治疗多种肿瘤, 而且能诱发持续的肿瘤缓解, 是近年来研发的热点。针对 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 的单克隆抗体已经陆续进入临床研究, 联合发挥协同抗肿瘤作用也成为令人期待的治疗模式。在一项前列腺癌的研究中, 采用自体肿瘤细胞合成的分泌 GM-CSF 的肿瘤疫苗进行接种后联合 CTLA-4 抗体治疗, 能提高肿瘤疫苗的治疗效果且不伴有明显的毒性^[25]。不同免疫抑制剂的联用同样引起了大家的兴趣, 另有一些临床前研究, 采用 PD-1 和 CTLA-4 抗体进行多种免疫检查点阻断, 能使 T 细胞的反应性增强, 减少 T 细胞失能^[26]。相信在不久的将来, 针对胃癌的肿瘤疫苗联合 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 抗体的临床转化研究也会陆续开展。

4 对免疫治疗疗效的评估

现在被广泛接受的用于评估抗肿瘤治疗疗效的方法为 RECIST 标准。但是,依据 RECIST,肿瘤体积增大 30% 或更多,即使是在治疗早期,都被认为是疾病进展。与化疗药物或放疗等传统治疗中直接杀伤肿瘤细胞不同,免疫治疗是通过增强机体肿瘤特异性 T 细胞的功能而发挥抗肿瘤效应的,这是一个依赖免疫反应的间接的过程而不是直接杀伤肿瘤。因此,影像学评估疗效可能需更长的时间^[27]。

有时,免疫治疗的治疗疗效会在 RECIST 所定义的疾病进展后才得以显现。有些患者治疗后疗效显现之前的一段时间会出现肿瘤体积的短暂性增加,这一称之为“假性进展”的现象可能是由于癌周的淋巴细胞浸润或迟发的免疫应答所致。因此需要第 2 次影像学检查验证,且这 2 次检查至少需间隔 4 周以上的时间。有些患者治疗后虽然肿瘤进展明显,但患者仍能从免疫治疗中获得临床疗效,持续的 SD 及延长的 OS 则表明疗效的维持^[28]。有学者提出了免疫相关无进展生存(irPFS)的理念,能够说明尽管肿瘤显著增大,但疗效依然得以维持^[29]。

用现有传统的评价体系如 WHO 或 RECIST 标准去评估免疫治疗的疗效,常常导致最终不能确切的认知和评价其治疗效果,使部分进入 III 期临床研究的免疫治疗项目宣告失败。因此,如何正确的评价免疫治疗疗效需要进一步的临床验证,临床期待能被公认的免疫相关的应答标准。

5 结 语

随着对免疫学与分子生物学的深入了解,越来越多的系统性和/或组织特异性免疫标记被确认,可以被添加到个体化免疫治疗临床转化及疗效预测中。肿瘤的发生发展过程中有许多影响因素,仅仅以其中的一个环节作为攻击的靶子,很难攻克恶性肿瘤这个堡垒,因此,免疫治疗与化疗、放疗、靶向治疗等多学科的有机结合和临床转化会体现出其优越性。我们相信在对肿瘤免疫机制进一步深入认识的基础上,个体化肿瘤肽疫苗在胃癌领域会成为一个进展更加迅速的新兴研究领域,成为肿瘤治疗和临床转化的重要综合措施之一,成为这一领域为人类医疗健康做贡献的一个重要因素。

[参 考 文 献]

[1] Goldstone SE, Vuocolo S. A prophylactic quadrivalent vaccine for the prevention of infection and disease related to HPV-6, -11, -16

and -18 [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2012, 11(4): 395-406.

- [2] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (5): 411-422.
- [3] Jain KK. Personalized cancer vaccines [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(12):1637-1647.
- [4] 杜娟, 刘宝瑞. 生物标志指导下恶性肿瘤的个体化免疫治疗 [J]. *中国厂矿医学*, 2009, 22(5): 513-515.
- [5] Nagorsen D, Thiel E. HLA typing demands for peptide based anti-cancer vaccine [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57 (12): 1903 - 1910.
- [6] Higashihara Y, Kato J, Nagahara A, et al. Phase I clinical trial of peptide vaccination with URLC10 and VEGFR1 epitope peptides in patients with advanced gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3): 662-668.
- [7] Ishikawa H, Imano M, Shiraiishi O, et al. Phase I clinical trial of vaccination with LY6K-derived peptide in patients with advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 173-180.
- [8] Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, et al. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1297-1304.
- [9] Gang Y, Zhang X, He Y, et al. Efficient induction of specific cytotoxic T lymphocytes against gastric adenocarcinoma by a survivin peptide [J]. *Biochem Cell Biol*, 2012, 90(6):701-708.
- [10] Iwauchi T, Tanaka H, Yamazoe S, et al. Identification of HLA-A2402-restricted epitope peptide derived from ERas oncogene expressed in human scirrhous gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(4): 683-689.
- [11] Tewari MI, Sahai S, Mishra RR. Dendritic cell therapy in advanced gastric cancer: A promising new hope? [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): 164-171.
- [12] Sadanaga N, Nagashima H, Mashino K, et al. Dendritic cell vaccination with MAGE peptide is a novel therapeutic approach for gastrointestinal carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8): 2277-2284.
- [13] Kono K, Takahashi A, Sugai H, et al. Dendritic cells pulsed with HER-2/neu-derived peptides can induce specific T-cell responses in patients with gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8 (11): 3394-3400.
- [14] Noguchi M, Sasada T, Itoh K. Personalized peptide vaccination: A new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(5): 919-929.
- [15] Sasada T, Yamada A, Noguchi M, et al. Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(21):2332-2345.
- [16] Itoh K, Takahashi R, Yoshitomi M, et al. Personalized peptide vaccination [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(12): 2118-2123.
- [17] Noguchi M, Mine T, Komatsu N, et al. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 10(12):

- 1266-1279.
- [18] Sato Y, Shomura H, Maeda Y, et al. Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(9): 802-808.
- [19] Sato Y, Fujiwara T, Mine T, et al. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7):1113-1119.
- [20] Patel MA1, Kim JE2, Ruzevick J, et al. The future of glioblastoma therapy: Synergism of standard of care and immunotherapy [J]. *Cancers*, 2014, 6(4): 1953-1985.
- [21] Kang TH, Mao CP, Lee SY, et al. Chemotherapy acts as an adjuvant to convert the tumor microenvironment into a highly permissive state for vaccination-induced antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8):2493-2504.
- [22] Roses RE, Datta J, Czerniecki BJ. Radiation as immunomodulator: Implications for dendritic cell-based immunotherapy [J]. *Radiat Res*, 2014, 182(2):211-218.
- [23] Wrzesninski C, Paulos CM, Kaiser A, et al. Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells [J]. *J Immunother*, 2010, 33(1): 1-7.
- [24] Chiappori AA, Soliman H, Janssen WE, et al. INGN-225: A dendritic cell-based p53 vaccine (Ad. p53-DC) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6):983-991.
- [25] Raaijmakers MI, Rozati S, Goldinger SM, et al. Melanoma immunotherapy: Historical precedents, recent successes and future prospects [J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(2): 169-182.
- [26] Duraiswamy J, Kaluza KM, Freeman GJ, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3591-3603.
- [27] Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, et al. Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(7): 924-931.
- [28] 刘宝瑞. 再谈肿瘤疫苗与免疫细胞疗法 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(8): 785-788.
- [29] Strioga MM, Felzmann T, Powell DJ Jr, et al. Therapeutic dendritic cell-based cancer vaccines: The state of the art [J]. *Crit Rev Immunol*, 2013, 33(6): 489-547.
- [收稿日期] 2015-02-05 [修回日期] 2015-06-25
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)