

· 特约综述 ·



任军 医学博士,主任医师,二级教授,肿瘤学、免疫学博士生导师。曾任第四军医大学西京医院肿瘤中心主任、北京大学肿瘤医院大内科主任。现任首都医科大学肿瘤学系常务副主任、首都医科大学附属北京世纪坛医院院长助理、肿瘤中心主任。担任肿瘤治疗性疫苗北京市重点实验室主任。曾赴美国哈佛大学任高级访问学者,2008年10月至今为美国杜克大学肿瘤中心正式教职员。致力于肿瘤转化研究20年,建立了“化疗联合免疫治疗”的临床治疗模式。发表学术论文216篇,其中SCI 50篇。

靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势*

任 军 黄红艳

摘要 针对免疫检查点的阻断是众多激活抗肿瘤免疫的有效策略之一。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。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)抗体Ipilimumab是首个被美国FDA批准靶向免疫检查点的治疗药物,对其他的免疫检查点如程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1,PD-1)及其配体的抑制能够有效治疗多种肿瘤,而且能诱发持续的肿瘤缓解。靶向免疫检查点在抗肿瘤免疫治疗中有着广阔的应用前景,由于经典的化疗药物具有免疫调节作用,使得免疫治疗与化疗的联合成为新的趋势。

关键词 肿瘤 免疫治疗 化疗 免疫检查点 免疫调节

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140359

Current situation and trends in blockade of targeted immune checkpoints in cancer immunotherapy

Jun REN, Hongyan HUANG

Correspondence to: Jun REN; E-mail: renjun9688@yahoo.com

Comprehensive Cancer Center, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University (CMU), CMU College of Oncology; Beijing Key Laboratory of Cancer Therapeutic Vaccine, Beijing 100038, China.

Abstract The blockade of targeted immune checkpoint is one of the most promising approaches to activate therapeutic antitumor immunity. The immune checkpoint refers to a plethora of inhibitory pathways in the immune system. These pathways are crucial for maintaining self-tolerance and modulating the duration and amplitude of physiological immune responses in peripheral tissues to minimize collateral tissue damage. Tumors co-opt certain immune-checkpoint pathways as a major mechanism of immune resistance. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibodies were the first of this class of immunotherapeutics to acquire approval from the US Food and Drug Administration. Preliminary clinical findings with blockers of additional immune-checkpoint proteins, such as programmed cell death protein 1, indicate broad and diverse opportunities to enhance anti-tumor immunity with the potential to produce durable clinical responses. Classic chemotherapy exerts significant immunomodulatory effects on tumor cells via multiple mechanisms. Therefore, the combination of immunotherapy, including immune checkpoint blockade with chemotherapy, is a new promising trend in anti-tumor immunotherapy.

Keywords: cancer, immunotherapy, chemotherapy, immunocheckpoint, immunomodulation

肿瘤细胞与正常细胞相比具有许多遗传性以及表观遗传性改变,理论上可以提供足够数量的抗原,被免疫系统识别区分,进而引发抗肿瘤免疫反应。但是肿瘤相关的免疫抑制使得肿瘤抗原难以引发有

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心,首都医科大学肿瘤医学院,肿瘤治疗性疫苗北京市重点实验室(北京市100038)

*本文课题受北京市科委科技创新基地培育与发展工程项目(编号:Z131102002813059)资助

通信作者:任军 renjun9688@yahoo.com

效的抗肿瘤免疫^[1]。在有效的抗肿瘤免疫过程中,T细胞作为核心的执行者,首先被T细胞受体(T cell receptor, TCR)介导的抗原识别信号激活,同时众多的共刺激信号和共抑制信号精细调节T细胞反应的强度和质量^[2],这些抑制信号即为免疫检查点。在生理情况下一方面参与维持对自身抗原的免疫耐受,避免自身免疫性疾病,另一方面避免免疫反应的过度激活对组织造成的损伤^[3]。肿瘤细胞可以通过免疫检查点,抑制T细胞激活,从而逃避免疫杀伤。因此,通过不同的策略增强T细胞的激活对肿瘤免疫治疗具有重要意义,其中针对免疫检查点的阻断是增强T细胞激活的有效策略之一。以免疫检查点阻断为代表的肿瘤免疫治疗与其他治疗的联合正在被日益关注,越来越多的证据显示传统的化疗药物具有免疫调节作用^[4-5],免疫治疗与其他治疗尤其是与化疗的联合是今后发展的趋势。本文重点对与免疫治疗中免疫检查点有关的基础理论、最新进展以及化疗药物的免疫调节机制进行综述。

1 T细胞激活信号通路的调节

诱发有效的抗肿瘤免疫反应是一个多步骤的复杂过程,其关键的环节在于主要执行者效应T细胞能够有效识别并杀灭肿瘤细胞。T细胞的活化是其发挥效应的前提。肿瘤细胞可以利用免疫检查点抑制T细胞的激活,从而逃避免疫系统的杀伤^[3]。

经典的双信号激活理论认为T细胞的活化需双信号,第一信号由抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)上MHC-Ag复合体与TCR特异性结合传递,第二信号来自于APCs表达的共刺激分子与T细胞表达的相应受体的结合。其中最为重要的是T细胞表面的CD28与B7.1(CD80)的结合,若缺乏第二信号将引起T细胞失活或凋亡。随着对免疫分子生物学研究的深入,发现在T细胞表面存在众多的共刺激分子和共抑制分子,共同精确调控T细胞的活化^[2]。

CTLA-4是表达于活性T细胞表面的重要的抑制分子,与CD28同源,其胞内段含有1个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),与配体B7.1、B7.2结合后,ITIM基序能够募集SHP家族磷酸酶,逆转TCR活化导致的信号分子磷酸化,从而抑制T细胞活化。PD-1是T细胞表面另一个重要的抑制性受体,与CD28和CTLA-4具有同源性,因最初在凋亡的T细胞淋巴瘤发现,并能促进程序性细胞死亡而得名。并可诱导性地表达于活化的T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及单核细胞,在静息的淋巴细胞表面无表达。这些活化的淋巴细胞表面PD-1的表达上调能够导致获得

性或者固有免疫反应的抑制。其配体为B7-同源蛋白1(B7-homolog 1, B7-H1)和B7DC。B7-H1也称程序性死亡蛋白配体-1(programmed death protein ligand-1, PD-L1)^[6-7]。PD-1胞内段含有1个ITIM基序和1个免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。ITSM基序介导了SHP家族磷酸酶的募集以及对T细胞活化信号的抑制。PD-1/PD-L1的结合对于调节T细胞激活和维持外周免疫耐受发挥重要作用。但是肿瘤细胞可以通过表达PD-L1进而与PD-1相互作用抑制T细胞活化,逃避免疫细胞的杀伤^[2]。

T细胞表面重要的共抑制受体还包括BT淋巴细胞衰减蛋白(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、淋巴细胞激活基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)、CD160和PD-1同源分子(PD-1 homolog, PD-1H)^[8]等。

2 靶向免疫检查点的药物在肿瘤治疗中的应用

在众多激活治疗性抗肿瘤免疫的策略中,对于免疫检查点分子进行阻断是肿瘤免疫治疗的有效策略之一。其有效性已逐步被临床研究验证。

CTLA-4单克隆抗体Ipilimumab是首个被美国FDA批准靶向免疫检查点的治疗药物。Ipilimumab是针对CTLA-4的人源化抗体,可以通过阻断CTLA-4与APCs表面的协同刺激分子B7结合介导的抑制性信号,促进T细胞的激活。临床研究结果显示Ipilimumab用于晚期黑色素瘤患者,能够引发持续的免疫反应,客观缓解率为10%~15%,并能有效的延长患者的生存。在Ⅲ期临床研究中约80%患者出现药物相关的不良反应,由于淋巴细胞浸润至不同器官,导致出现包括皮炎、结肠炎、肝炎在内的多种不良反应。这些不良反应的发生与Ipilimumab疗效相关,提示Ipilimumab阻断的免疫抑制信号通路不仅影响抗肿瘤免疫,而且对于自身免疫的调节也发挥重要作用^[9-10]。

逐渐开展针对PD-1/PD-L1介导的另一免疫检查点信号通路的阻断取得了超出预期的疗效。研究结果显示使用PD-1单抗的I期临床研究在非小细胞肺癌、肾细胞癌、恶性黑色素瘤患者中治疗有效率分别为18%、28%和27%。肿瘤缓解持续时间较长,20例患者的缓解持续时间超过1年,并且表达PD-L1的肿瘤患者更易于从PD-1单抗治疗中获益^[11-12]。使用PD-L1单抗的临床研究获得了和PD-1单抗类似的结果,不仅可以产生持续的肿瘤缓解,而且对多种进展期实体肿瘤有效,尤其是被认为对免疫治疗反应较低的非小细胞肺癌客观缓解率仍能达到10%^[13]。

使用PD-1及PD-L1单抗出现的不良反应与CTLA-4单抗相比较轻。可能是由于靶向PD-1以及PD-L1的单克隆抗体主要在肿瘤微环境中发挥改善效应T细胞功能的作用,而CTLA-4特异性抗体主要是在外周淋巴器官中抑制T细胞的活化。因靶向PD-1/PD-L1的治疗不仅可以诱发持续的肿瘤缓解,而且安全性较好,适合与其他的治疗联合更好地控制肿瘤。

一项PD-1单抗与美罗华联合治疗滤泡淋巴瘤的临床研究结果显示,二者联合安全性较好,未出现严重不良反应,客观缓解率达66%,其中完全缓解率为52%^[14]。T细胞免疫球蛋白黏蛋白(T cell immunoglobulin mucin, Tim)-3在耗竭的CD8⁺T细胞表面高表达,可以通过与其配体半乳凝集素(galectin)-9结合导致细胞死亡^[15]。在乳腺癌的动物模型中,靶向Tim-3和PD-1通路的联合治疗与单药治疗相比能够更加有效地逆转T细胞耗竭,抑制肿瘤细胞的生长^[16]。

3 免疫治疗与化疗的关系

免疫检查点阻断和特异性肿瘤疫苗在内的肿瘤免疫治疗与其他治疗的联合正在被日益关注。尽管传统理论认为化疗会通过减少淋巴细胞数量或者影响其功能导致免疫抑制,但是随着研究的不断深入,越来越多的证据提示经典的化疗药物可能通过免疫调节恢复免疫监视并增加对肿瘤的免疫反应。化疗药物主要通过以下几个机制诱导免疫调节。

3.1 增加肿瘤细胞抗原性

顺铂和吉西他滨在体内能够增加有效引发细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应的肿瘤抗原谱。在动物实验中可以观察到化疗导致的抗原识别表位增加,接种间皮瘤的荷瘤小鼠未接受化疗前能够对特异的肿瘤抗原表位产生免疫反应,接受化疗后识别的抗原表位增加^[17]。一些抗肿瘤药物包括环磷酰胺、吉西他滨、奥沙利铂、紫杉醇可以增加肿瘤细胞表面MHC I类分子的表达^[5]。除此之外顺铂、依托泊苷、紫杉醇、托普替康能够促进肿瘤细胞分泌 β 型干扰素(interferon- β , IFN- β), IFN- β 通过自分泌的方式促进肿瘤细胞表面MHC I类分子的表达^[18]。一些化疗药物还能够增加肿瘤抗原的表达,如5-氟尿嘧啶能够显著增加癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的表达^[5]。

3.2 增加肿瘤细胞的免疫原性

在化疗药物的作用下,死亡的肿瘤细胞释放一系列细胞死亡相关蛋白(cell death-associated molecules, CDAMs)。这些CDAMs包括钙网蛋白(calretectin, CRT)、三磷酸腺苷(ATP)、高迁移率族蛋白1(high

mobility group box 1, HMGB1)等,在死亡肿瘤细胞引发的免疫反应中发挥重要作用,大量暴露于死亡肿瘤细胞表面或者释放入肿瘤微环境的CDAMs发挥强烈的免疫刺激效应,增加肿瘤细胞的免疫原性^[19]。

3.3 增强肿瘤细胞被免疫细胞攻击的敏感性

多种化疗药物能够上调肿瘤细胞表面死亡受体的表达,死亡受体包括FAS(CD95)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor, TRAILR),死亡受体与其配体结合后诱发细胞内级联放大信号导致细胞死亡。增加肿瘤细胞被表达死亡受体配体(FASL, TRAIL)的免疫细胞攻击的敏感性^[20]。此外,包括紫杉醇、顺铂、多柔比星在内的多种化疗药物能够上调肿瘤细胞表面6磷酸甘露糖受体(mannose 6 phosphate receptor, M6PR)表达,增加细胞膜对于颗粒酶B的通透性,使得CTL对于肿瘤细胞的杀伤不依赖于穿孔素(perforin),增加肿瘤细胞被免疫细胞攻击的敏感性^[21]。此外,多柔比星、阿糖胞苷还能降低肿瘤细胞表面B7-H1/PD-L1的表达解除T细胞激活的抑制性信号,增强对肿瘤细胞的免疫杀伤^[5]。

3.4 抑制Tregs及MDSCs

临床应用前的动物实验模型与患者的研究结果均显示,化疗药物可以去除调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的抑制效应,从而产生更加有效地抗肿瘤免疫反应。在小鼠模型中环磷酰胺和顺铂都能够减少Treg的数量,使用环磷酰胺、紫杉醇或者替莫唑胺的节拍化疗可以降低Treg活性^[22-23]。研究显示免疫治疗前1 d给予环磷酰胺(200~300 mg/m²)或者免疫治疗前7 d给予环磷酰胺(600 mg/m²)都能显著减少Treg的数量^[24-25]。此外,对于进展期肿瘤患者单独使用环磷酰胺节拍化疗不仅可以清除Treg,还能够恢复T细胞和NK细胞的功能。以上研究结果提示为了使环磷酰胺达到更好的治疗效果,需要综合考虑药物剂量、给药方式、治疗目的。此外氟达拉滨或者紫杉醇为主的化疗也可以减少肿瘤患者的Tregs。

髓系来源的抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)是一群来自髓系的异质性细胞群,通过产生一氧化氮和精氨酸酶抑制T细胞介导的免疫反应。在乳腺癌患者中多柔比星联合环磷酰胺化疗能够增加MDSCs的数量。在小鼠中,标准剂量的吉西他滨、氟尿嘧啶和顺铂能够降低外周MDSCs数量,增加CD8⁺T细胞的扩增。在乳腺癌的小鼠模型中,多西紫杉醇能够减少MDSCs的数量,增加CD8⁺T细胞活性^[5]。

3.5 促进DCs功能

包括环磷酰胺、长春碱、甲氨蝶呤、多西紫杉醇、紫杉醇、多柔比星等在内的多种化疗药物小剂量使用可以增强树突状细胞(dendritic cells, DCs)的功能^[26]。低剂量的环磷酰胺能够显著降低组织中定居的DCs,进而增加抗原的提呈和细胞因子的分泌,还可以促进DCs的成熟,诱导产生I型干扰素,最终产生可持续的CD44^{hi}记忆T细胞反应。非骨髓剂量的环磷酰胺可以产生代偿性的髓系增生,促进DCs向肿瘤组织的迁移,在肿瘤组织局部分泌更多的IL-12,增加效应T细胞功能。淋巴细胞清除剂量的环磷酰胺能够促进骨髓中DCs的增殖,进而导致外周DCs的数量,这些DCs可以有效地将肿瘤抗原提呈给T细胞。紫杉类药物也能够影响DC的表型和功能。低剂量的紫杉醇能够促进DCs的成熟,并分泌促炎性细胞因子,增强CD8⁺T细胞的活性^[5]。

化疗药物不仅能够通过以上机制进行免疫调节,而且患者或者肿瘤组织局部的免疫状态与患者预后相关,并能有效预测化疗的疗效^[27]。DeNardo等^[28]研究结果发现,乳腺癌组织中淋巴细胞的组成和比例不仅可以预测患者预后,而且能够影响化疗疗效。与免疫反应有关的基因表达与乳腺癌患者接受新辅助化疗的疗效相关^[29],除此之外,肿瘤组织中的淋巴细胞能够独立的预测乳腺癌患者新辅助化疗的疗效^[30]。提示了免疫微环境能够部分调节肿瘤对于化疗的反应,化疗药物有效地发挥抗肿瘤作用依赖于宿主的免疫状态。尽管化疗与免疫治疗的联合是今后肿瘤治疗的重要方向,但是这部分研究仍处于探索阶段,尤其是针对免疫检查点的靶向治疗与化疗的联合尚未见大规模临床研究数据的报道。

4 目前国内肿瘤免疫治疗面临的问题和不足

与国外已进入以免疫检查点阻断和肿瘤疫苗为代表的特异性免疫治疗相比,我国免疫治疗水平仍整体落后,针对免疫检查点的靶向治疗尚缺乏相应的临床数据。治疗多局限于依赖体外扩增技术的DC-CIK过继细胞免疫治疗领域,并且治疗规模几乎均在实验室层面,细胞制备和处理缺乏标准操作程序。同时缺乏具有肿瘤免疫专业的队伍和学术团体,对于肿瘤疫苗及细胞治疗相关的临床研究重视不够,缺乏高质量的临床研究数据。但在众多专家学者的呼吁下注册临床研究的重要性已逐渐被认识,在“ClinicalTrial.gov”网站以“DC-CIK”为主题词进行检索,已有12项注册临床研究。同时,对以疫苗为代表的特异性肿瘤免疫治疗进行了初步研究,并通过前瞻性设计观察DC-CIK联合化疗治疗晚期肿瘤的安全性和有效性。

5 趋势与展望

与传统的肿瘤治疗方法不同,细胞免疫治疗的目的在于通过引发特异有效的抗肿瘤免疫反应杀灭肿瘤。对免疫检查点的阻断是解除T细胞激活抑制的有效策略,其中靶向CTLA-4和PD-1/PD-L1的单克隆抗体取得确切疗效,开启了肿瘤免疫治疗的新时代。更多靶向其他免疫检查点的新型药物逐渐被纳入临床研究,并且包括靶向免疫检查点和肿瘤疫苗在内的肿瘤免疫治疗与其他治疗方式的联合正在被积极探索。化疗药物具有显著的免疫调节作用,因此免疫治疗与化疗的联合是今后发展的重要方向。但是,由于化疗药物的免疫调节作用与化疗药物的种类、剂量、给药方式及患者接受免疫治疗的时间有关,针对不同肿瘤患者免疫治疗与化疗的最佳组合仍需深入研究。

参考文献

- 1 Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):61-73.
- 2 Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2):130-146.
- 3 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- 4 Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):74-88.
- 5 Chen G, Emens LA. Chemoimmunotherapy: reengineering tumor immunity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(2):203-216.
- 6 Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(2):157-163.
- 7 Wang L, Qian J, Lu Y, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells[J]. *Haematologica*, 2013, 98(9):1458-1466.
- 8 Flies DB, Wang S, Xu H, et al. Cutting edge: A monoclonal antibody specific for the programmed death-1 homolog prevents graft-versus-host disease in mouse models[J]. *J Immunol*, 2011, 187(4):1537-1541.
- 9 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- 10 Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1697-1703.
- 11 Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2):134-144.
- 12 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*,

- 2012, 366(26):2443–2454.
- 13 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2455–2465.
- 14 Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1):69–77.
- 15 Jayaraman P, Sada-Ovalle I, Beladi S, et al. Tim3 binding to galectin-9 stimulates antimicrobial immunity[J]. J Exp Med, 2010, 207(11):2343–2354.
- 16 Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. J Exp Med, 2010, 207(10):2187–2194.
- 17 Jackaman C, Majewski D, Fox SA, et al. Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8(+) T cells in vivo[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(12):2343–2356.
- 18 Wan S, Pestka S, Jubin RG, et al. Chemotherapeutics and radiation stimulate MHC class I expression through elevated interferon- β signaling in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e32542.
- 19 Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, et al. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(3):215–233.
- 20 Hellwig CT, Rehm M. TRAIL signaling and synergy mechanisms used in TRAIL-based combination therapies[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(1):3–13.
- 21 Ramakrishnan R, Huang C, Cho HI, et al. Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy[J]. Cancer Res, 2012, 72(21):5483–5493.
- 22 Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, et al. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(10):1627–1634.
- 23 Chen CA, Ho CM, Chang MC, et al. Metronomic chemotherapy enhances antitumor effects of cancer vaccine by depleting regulatory T lymphocytes and inhibiting tumor angiogenesis[J]. Mol Ther, 2010, 18(6):1233–1243.
- 24 Nizar S, Copier J, Meyer B, et al. T-regulatory cell modulation: the future of cancer immunotherapy[J]? Br J Cancer, 2009, 100(11):1697–1703.
- 25 Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(5):641–648.
- 26 Shurin GV, Tourkova IL, Kaneno R, et al. Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells via an IL-12-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2009, 183(1):137–144.
- 27 Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6):610–618.
- 28 DeNardo DG, Brennan DJ, Rexhepaj E, et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy[J]. Cancer Discov, 2011, 1(1):54–67.
- 29 Ignatiadis M, Singhal SK, Desmedt C, et al. Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1996–2004.
- 30 Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1):105–113.
- (2014-02-13 收稿)
(2014-04-03 修回)
(本文编辑:张佖)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》诚聘特约审稿专家

《中国肿瘤临床》系中国科协主管,中国抗癌协会主办,天津医科大学附属肿瘤医院、肿瘤研究所承办出版的全国性肿瘤学术期刊(半月刊)。本刊于1963年3月创刊,是我国最早的肿瘤学术刊物,也是国内肿瘤学系列期刊中名列前茅的精品期刊。2011年荣获“中国精品科技期刊”称号,2013年获得中国科协精品期刊资助项目,同年获得“天津市优秀期刊”称号。现任主编为郝希山院士。《中国肿瘤临床》致力于报道国内外肿瘤领域创新性研究成果与前沿进展信息。开设的栏目有:专家论坛、基础研究、临床研究与应用、综述、国家基金进展等多个栏目。

为提高《中国肿瘤临床》的学术水平及办刊质量,提高审稿速度,缩短稿件刊用周期,《中国肿瘤临床》编辑部特邀审稿专家,增聘审稿专家队伍。期盼具备条件,热心支持期刊的肿瘤领域各位专家、学者踊跃报名。真诚的邀请您们加盟到本刊的审稿队伍中,共同参与、见证、推动期刊的发展及学术交流!

审稿专家聘任条件及申请表格请登录编辑部官方网站 www.cjco.cn 自行下载。

——《中国肿瘤临床》编辑部