

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.006

· 专家论坛 ·

免疫评分:依据肿瘤组织免疫特性进行预后预测

孙成, 田志刚(中国科技大学免疫学研究所, 合肥 230037)



孙成 副研究员,任职于中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室。2012年硕博连读毕业于中国科学技术大学免疫学研究所,主要从事天然免疫与肝炎相关肝癌的基础和临床研究,代表性科研成果为揭示HBV病毒持续性感染的免疫耐受患者NK细胞双信号分子表达下调,并发现其中导致NK细胞功能缺陷的免疫调节机制,研究成果发表在*PLoS Pathogens*、*Cell Mol Immuno*、*Cytokine*等杂志。2012年获中国科学院院长奖,2014年获中国免疫学会青年学者奖。主持国家自然科学基金重大研究计划培育项目、青年科学基金项目、中国博士后基金和安徽省自然科学基金等研究项目多项,参与国家重大专项研究计划和“863计划”项目的研究等。目前主要研究兴趣为人类肝脏特有NK细胞的发现及其基本特性研究、共抑制因子诱导NK细胞功能耗竭及其HBV介导肝癌的免疫逃逸机制。E-mail: charless@ustc.edu.cn



田志刚 教授,博士生导师。现任中国科学院天然免疫与慢性病重点实验室主任,免疫学研究所所长,中国免疫学会理事长,中国免疫学会英文会刊*Cell Mol Immunol*执行主编,中国科学院“百人计划”获得者,国家杰出青年科学基金获得者,国家基金委创新研究群体学术带头人,中华人民共和国国务院学位委员会学科评议组成员,国家自然科学基金生命科学部专家评审组专家,国家名词(免疫学)评审委员会专家,中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会会长,中国抗癌协会生物治疗专业委员会副主任委员,《中国免疫学杂志》副主编,《中国肿瘤生物治疗杂志》副主编。主要从事天然免疫与重要疾病机制及其相关生物治疗技术与产品的应用基础研究。介导肝脏损伤与再生的天然免疫识别及其调控机制的研究于2007年分别获中华医学科技一等奖、安徽省自然科学一等奖和2008年国家自然科学二等奖。以通信作者身份在*Immunity*、*J Clin Invest*、*J Exp Med*、*PNAS*、*Nat Commun*、*Gastroenterology*、*Hepatology*等杂志发表SCI论文159篇,Web of Science他引2500余次。E-mail: tzg@ustc.edu.cn

[摘要] 有效的肿瘤预后指标有利于针对不同病例选择合理的个性化治疗方案,防止过度治疗和不恰当治疗。目前临床普遍采用AJCC/UICC的TNM分期系统,按照原发病灶的病理特征将患者分为四期。越来越多的临床资料显示,在相同TNM分期患者的术后生存周期存在明显差异。最近,国际学者在结直肠癌中提出用免疫评分技术来关注肿瘤的组织免疫特性并进行数字病理学计分,以此来预测患者的生存周期,是一个重要的肿瘤免疫病理学进展,也为预判患者是否具有“预存免疫力”及其是否适合进行个体化肿瘤免疫治疗提供依据。本文将就近年来免疫评分系统的发展过程、应用前景和未来发展进行逐一讨论。

[关键词] 免疫评分;预后指标;TNM分期系统

[中图分类号] R730.7; R730.45

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)02-0177-06

Immunoscore: A prognosis prediction tool based on the immunological characteristics of tumor region

Sun Cheng, Tian Zhigang (Institute of Immunology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, Anhui, China)

[Abstract] Cancer is a major and common public health problem worldwide. Effective prognostic indicators are beneficial in developing personalized therapeutic treatment specific to each individual case, preventing inappropriate and excessive

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 91029303, No. 31390433, No. 81302599);中央高校基本科研业务费专项资金资助(No. WK2070000038)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 91029303, No. 31390433, No. 81302599), and the Central University Basal Research Foundation of China(No. WK2070000038)

sive therapies. At present, clinical predictions are primarily based on histopathological evaluations of the primary tumor tissues obtained during surgery, such as the TNM staging system. However, compiling evidence has emerged to suggest that patients in the same TNM stage may exhibit significantly distinct survival after surgery. Recently, scholars around the world have come to a consensus that immunoscore, as a means of statistically and pathologically quantitating the regional immune status around the tumor, may provide better predictions of the survival in colorectal cancer patients. As an important progress in tumor immunopathology, immunoscore provides the basis for determining the “pre-stored immunity” and suitability in receiving personalized immunotherapy in cancer patients. Herein, we will outline the development history and discuss prospective applications, and future directions of this promising prognostic indicator in oncology.

[**Keywords**] immunoscore; prognostic indicator; TNM classification

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(2): 177-182]

恶性肿瘤是影响人类生命健康的重要疾病。不论是以发病机制为主的基础研究,还是以诊断和治疗为主的临床研究,目的都是增加患者的生存时间和生存质量,使患者有一个好的预后。目前用于肿瘤临床预后的预判方法大多基于手术中切除的肿瘤组织的病理检查,这些病理检查涉及肿瘤的个数、大小、组织完整性、血管淋巴管侵袭以及病理分级等。TNM 分期是目前国际最广泛采用的肿瘤分期系统,最先由 Pierre Denoix 于 1943 年提出,美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)在 1968 年正式将其确认为国际性的分期标准。其中 T 代表肿瘤原发病灶,随肿瘤体积的增加和邻近组织受累范围增加,依次用 T1 ~ T4 表示;N 代表淋巴结受累情况,随淋巴结受累程度和范围增加,依次用 N1 ~ N3 表示;M 代表远处转移情况,按照有无远处转移分别用 M0 和 M1 表示。通过 TNM 三个指标综合来划出特定的四个分期(I ~ IV),TNM 分期系统可以很好地反映肿瘤的进展程度。由于这种分期系统仅以肿瘤组织本身的特征来划分,没有考虑患者整体免疫状况,更没有分析肿瘤病灶组织的免疫特性,故对于术后肿瘤患者的生存预后不能提供很好的预测效果。越来越多的临床资料^[1-2]显示,同一个 TNM 分期的病人存在术后生存周期的明显差异。例如,同样处在 TNM 早期的患者,虽然经手术完全切除肿瘤并且都没有发生任何远端转移,其术后的生存周期却明显不同。究其原因,可能是这些传统的分类方法主要关注的是肿瘤本身,而没有去关注患者机体的免疫功能状态。最近国际上有学者提出运用免疫评分(Immunoscore)分期系统来预测结直肠癌患者的生存周期,本文将就该免疫评分分期系统的建立与发展、应用价值和所面临的问题及未来发展进行逐一讨论。

1 肿瘤区域免疫状态与肿瘤患者生存预后有关

临床预后指标可以帮助评估每一例患者的肿瘤复发和术后生存情况。由于操作简便、经济实用,目前临床上一直沿用 TNM 标准来划分肿瘤分期。该肿瘤分期系统已经被沿用了七十多年,期间经过四次修改补充。肿瘤细胞处在一个由成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞组成的复杂环境中,原发肿瘤以及转移均以这个肿瘤微环境为基础。近年大量研究^[3-6]证明,肿瘤预后评估与肿瘤的微环境密切相关。肿瘤微环境中各种细胞、细胞因子以及趋化因子均与肿瘤细胞进行相互作用,尤其是肿瘤微环境中的免疫细胞,在机体对抗肿瘤中越来越被认为发挥着非常重要的作用。最近的研究结果表明,在肿瘤的不同区域中,浸润了大量不同的免疫细胞,包括 T、B、NK 细胞和巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等。这些细胞散落在肿瘤的不同区域,可以分泌各种细胞因子和趋化因子,介导炎症和细胞毒作用。研究人员^[7-11]发现,获得性免疫反应尤其是 CD8⁺ T 细胞数量和局部分布对于肿瘤的发生发展非常关键,在肿瘤中存在多种免疫逃逸机制来抑制 CD8⁺ T 细胞功能。

高通量测序技术使业界更加清晰认识到肿瘤微环境中基因水平的差异。高通量基因分析显示,具有较长无病生存期(disease-free survival, DFS)的早期乳腺癌患者中,更多更高表达免疫细胞活化相关基因(例如, NK 细胞相关基因、T 细胞标记 CD8A、HLA、趋化因子基因 CXCL9、CXCL10, 细胞颗粒基因 GZMA、GZMB, 以及其他干扰素刺激基因 STAT1、GBP1 等)^[12-13]。在结肠癌、肝癌、卵巢癌、肺癌和黑素瘤患者的研究中,发现预后好的患者中也同样存在免疫细胞活化相关基因的上调(例如, CD3D, CD8, CXCR3, CCL5, CXCL9, CXCL10, STAT1 等)^[6,12,14-18]。来自多个大规模临床试验肿瘤患者

的统计数据证明,肿瘤组织内浸润淋巴细胞的数量、种类和区域对于预测临床预后具有决定意义^[3,19-20]。以此为基础,早期学者们提出将与肿瘤生存相关的各种获得性免疫因素统称为“免疫结构”(immune contexture),由肿瘤中心区域和交界区域中的 CD8⁺ T 细胞、CD45RO⁺ 记忆性 T 细胞、三级淋巴结构和其他功能黏附相关分子(例如MADCAM1、ICAM1、VCAM1、CXCL10、CCL5、CCL2、IFN- γ 、T- β 、IRF-1、颗粒溶解素和粒酶 B 等)组成^[10]。

2 免疫评分技术的建立

研究人员^[3]发现,在无癌栓的结肠癌组织中,相较于有癌栓患者伴随着更多的免疫淋巴细胞浸润和 Th1 效应细胞相关 mRNA 水平的升高(CD8, IFN- γ , T-bet, IRF-1, 颗粒溶解素和粒酶 B 等)。随后采用流式细胞仪大规模检测结肠癌组织中浸润的 T 淋巴细胞各亚群,研究人员发现癌栓患者和无癌栓患者中 65 种指标有明显差异。层次聚类分析进一步发现,无早期转移侵袭的结肠癌患者中与 T 淋巴细胞的迁移、活化和分化相关的各种指标均显著升高。Galon 等^[4]通过高通量结肠癌肿瘤微环境数据库(tumor microenvironment database, TME. db)发现, Th1 获得性免疫相关的基因(CD3 ζ 、CD8、IRF-1、IFN- γ 、T-bet、颗粒溶解素和粒酶 B 等)与患者的术后复发存在明显正相关,提示 Th1 获得性免疫应答对临床预后存在保护作用。随后研究人员通过免疫组化在结肠癌组织芯片上进行验证,肿瘤组织中大量浸润的 CD45RO⁺ 细胞不仅与无血管和神经转移密切相关,而且还和患者的无疾病生存周期和总生存周期(overall survival, OS)有显著正相关^[4,21]。随后结肠癌组织芯片的深入研究发现,在肿瘤中心(centre tumour, CT)区域和肿瘤浸润交界(invasive margin, IM)区域中 CD3、CD8、粒酶 B 和 CD45RO 高表达,与患者的生存预后存在明显的正相关性。通过反复系统比对,肿瘤区域的免疫特征被进一步缩小到仅需要观察 CD3⁺、CD8⁺、CD45RO⁺ 和 GZMB⁺ 细胞的密度和区域就可以准确地预测患者的术后生存周期^[3]。

基于这些研究, Galon 等^[8-10]提出采用免疫评分的分期标准来对结直肠癌患者进行打分,以此来对患者手术后的生存周期进行预测。由于 CD45RO 和 GZMB 实验操作的复杂性,经过比对,研究人员最终选择 CD3 和 CD8 阳性细胞在不同肿瘤组织区域的密度作为评分的依据。首先通过分析软件自动统计不同肿瘤组织区域中 CD3 和 CD8 阳性细胞的

数目,再根据所得 CD3/CD8 阳性细胞数量通过最优分割法 SPSS 分析得出最佳临界值,进而将病人分为高密度和低密度的两群,并进行评分,高密度计 1 分,低密度计 0 分;最后将 CD3⁺ 和 CD8⁺ 细胞各自在 CT 与 IM 区域的密度评分相加,得到免疫总分(0~4 分)。肿瘤患者根据肿瘤组织的免疫评分总分可划分成 5 个分期,其中 0 分的患者在 CT 区域和 IM 区域中 CD3⁺ 和 CD8⁺ 细胞均为低密度;4 分患者的两种细胞则在 CT 和 IM 区域中均为高密度(图 1)。

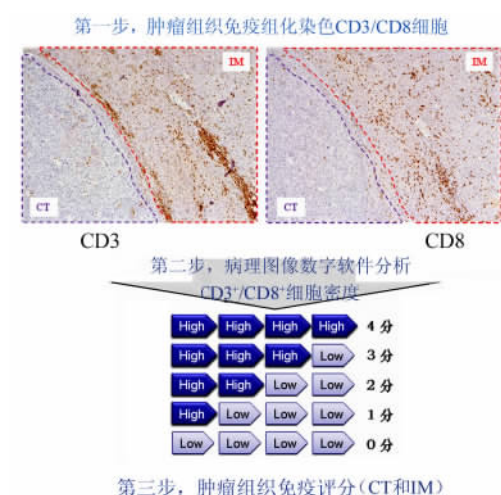


图1 免疫评分方法模式图

CT:肿瘤中心;IM:交界区域

Galon 等^[3]证实,结直肠癌生存预后与 CT 和 IM 内的 CD3⁺ 和 CD8⁺ 的密度正相关,而与 TNM I-III 期患者的 TNM 分期没有明显联系。例如,在肿瘤 TNM 早期(I 期)患者中,如果在 CT 和 IM 的 CD3⁺ 和 CD8⁺ 为低密度,则患者生存预后很差,证实免疫计分比 TNM 分期更为准确。Pages 等^[20]运用免疫评分方法对 TNM 早期(I 期、II 期)的结肠癌患者生存和复发进行随访,发现免疫评分 4 分患者的无病生存期和总生存周期和评分为 0 分患者的差异具有统计学意义。其中免疫分数为 4 分的患者具有更长的生存期,且其 95% 的患者术后 18 年内都没有肿瘤复发;而 50% 的评分为 0 分患者在术后 2 年就发生肿瘤复发。由于在 TNM 早期患者中看到很好的预测效果,研究人员在 2011 年开始针对各个肿瘤阶段(TNM I-IV 期)的患者进行免疫评分分期系统的效果验证,结果显示免疫评分系统可以对更广泛分期的结直肠癌患者的预后进行准确的预测,证明以往的 TNM 分期并不能很好的描述结直肠癌患者体内免疫反应能力和状态^[19]。之后通过多变量

Cox 回归模型的统计分析进一步表明, 肿瘤浸润(T 期)和肿瘤侵袭(N 期)都与患者的免疫评分显著相关。在结直肠癌患者中, 免疫评分的预测效果优于 TNM 分期系统, 是唯一可以对无疾病生存周期和总生存周期进行预测的肿瘤分期系统^[3,19,22]。通过一系列免疫评分分期和 TNM 分期的对比, 显示免疫评分对于预测结直肠癌患者的生存周期具有明显的优势, 提示免疫评分在预测肿瘤患者生存预后方面, 是一个更加优越的分期系统。

为了使免疫评分系统更快捷方便并成为临床常规检测, Galon 等^[8]于 2012 年建立了一套标准的检测流程和试剂要求, 并且和世界各地的多个实验室合作, 一起来验证这套标准流程的可行性和结果的可复制性, 以便于在全球范围内完善免疫评分系统。2012 年, 在 Curacao 举办的首届世界免疫治疗理事会会议(World Immunotherapy Council)上, 由肿瘤免疫治疗协会(The Society for Immunotherapy of Cancer)牵头的免疫评分特别工作组, 受到了来自世界各地的多个肿瘤免疫治疗协会的支持和参与。截止目前已经来自亚洲、印度、欧洲、南美、澳洲和中东的 20 多个肿瘤免疫治疗组织参与, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会是发起机构之一。所有这些组织都按照相同的一套标准流程来测试免疫评分系统在全球范围的可行性, 具体流程中包括肿瘤切片选取、样品制备、免疫组化中抗原修复和抗体克隆号推荐、扫描、病理图像数字分析软件型号推荐以及具体的评分细则。

3 免疫评分系统的应用价值

恶性肿瘤的常规治疗方案包括放射治疗、化学药物治疗、分子靶向治疗、抗体治疗和细胞因子治疗等, 其中多种免疫治疗方案展现出很好的治疗前景。

例如 Toll 样受体激动剂、抗体、DC 疫苗和靶向 T 细胞输注等均取得很大进展^[23-25]。由于这些治疗在多数情况下无法预测患者的治疗效果, 因此在选择治疗方案时有很大盲目性, 急需一个简单实用的指标来指导临床选择个体化治疗方案。免疫治疗方案均是通过唤醒或激活机体的抗肿瘤免疫反应来发挥作用^[26], 甚至传统的放疗和化疗方案也通过激活免疫机制增强疗效^[27-28], 故采用免疫评分技术有很大实用空间。因此, 针对患者体内免疫反应状态的指标进行免疫评分, 可以帮助临床医生通过预测免疫治疗的有效性, 帮助开展更为有效的恶性肿瘤的个性化治疗。

免疫评分系统在确认为肿瘤临床预后预判指标的同时, 在技术系统优化和实用化方面进行了不懈的努力, 使之操作更简单、检测成本更经济、检测结果重复性更高和更易于推广。如表 1 所示, 免疫评分系统要求的检测样品仅仅是两张完整(同时包含肿瘤中心区域和交界区域)的肿瘤病理切片; 检测方法是采用最常规的免疫组化技术, 在两张切片上染色 CD3 和 CD8 抗体; 仅需要一名能熟练辨认免疫细胞种类、位置和数目的病理科医生进行统计, 这些要求都是目前临床上已经具备的条件。运用全自动免疫组化染色仪和数字病理软件分析一体化, 不仅可以缩短检测周期, 更能有效避免观察者的主观性所导致的计分差异。通过多因素 Cox 比例风险分析^[19]显示, 免疫评分分期是影响患者总生存周期($P < 0.0001$)和无病生存期($P < 0.0001$)的主要因素, 而患者 TNM 分期不同并不会导致其总生存周期($P = 0.71$)和无病生存期($P = 0.64$)存在显著差异。这些结果证明免疫评分系统具有成本低、周期短、稳定性和可重复性高, 便于在日常临床上推广, 对结直肠癌患者生存期的预测优于 TNM 分期系统。

表 1 免疫评分技术的优势和特点

优 势	特 点
可行性好	仅需要 2 张病理切片, 光镜观察即可
成本低	仅需要免疫组化染色和数字病理分析, 不需要大型仪器和分子水平检测
周期短	仅需要进行 2 张病理切片的染色
自动化程度高	可运用全自动免疫组化染色仪, 扫描和数字病理分析一体化
稳定性和可重复性高	观测者的主观变异性可以通过数字病理软件分析来规避
生存周期预测性高	能准确预测患者肿瘤微环境的免疫状态和预后
Cox 风险回归分析	
疾病相关生存率的风险比/ P 值	0.63/ < 0.0001
总生存期的风险比/ P 值	0.71/ < 0.0001
无病生存期的风险比/ P 值	0.64/ < 0.0001

4 免疫评分系统面临问题和发展前景

有关免疫评分的报道目前主要针对结肠癌,还需要在更多的瘤种中得到验证。我国是肝癌的高发国家,已有一系列研究论文提示在肝癌疾病进程中 $CD8^+$ 细胞的重要性,这其中以来自外周血的数据居多,肝癌组织局部的免疫状态研究相对较少^[29-33]。肝癌中 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 细胞浸润密度和患者的生存预后是否正相关,也并没有统一的定论。例如,从302例肝癌组织的芯片研究中发现, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞的浸润密度与疾病的进程和生存预后都没有相关性,只有高度活化的 $CD8^+$ 细胞的患者会伴随更长的生存周期^[33];在141例手术后肝癌组织的免疫组化结果中也发现类似的结果,肝癌区域内的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 细胞密度与患者的无病生存周期和总生存周期都没有明显的相关性^[34]。今后的研究应该着眼于综合分析 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞的浸润情况,以及综合分析不同的肿瘤区域中的淋巴细胞浸润密度。

尽管结肠癌免疫评分可以较为准确预测患者的临床预后,其效果要优于TNM分期标准,但是免疫评分系统要作为临床常规检测指标,仍需要澄清以下几个问题:(1)免疫评分是否可以独立于TNM分期来对肿瘤患者的生存预后进行准确预测;(2)除了目前的结肠癌和乳腺癌,免疫评分的方法是否也能对其他的肿瘤存在类似的预测效果;(3)不同地域不同人种间,是否需要加入一些新的检测指标来完善免疫评分分期系统。将来临床常规诊断和检查中,通过增加免疫评分系统来对肿瘤组织免疫微环境进行评估,可能为临床上提供关键的预后信息,帮助临床医生选择合适的治疗手段和策略。总之,鉴于免疫评分对肿瘤患者临床预后具有更准确的预测效果,也许将来可以使免疫评分作为TNM分期系统的一个重要补充,增加对患者肿瘤区域免疫状态的评估,以确定患者是否仍然“预存”免疫功能。

[参考文献]

- [1] Mlecnik B, Bindea G, Pages F, et al. Tumor immunosurveillance in human cancers [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(1): 5-12.
- [2] Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(2): 119-123.
- [3] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome [J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964.
- [4] Galon J, Fridman WH, Pages F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: A novel perspective [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1883-1886.
- [5] Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2): 99-111.
- [6] Chew V, Chen J, Lee D, et al. Chemokine-driven lymphocyte infiltration: An early intratumoural event determining long-term survival in resectable hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2012, 61(3): 427-438.
- [7] Emens LA, Silverstein SC, Khleif S, et al. Toward integrative cancer immunotherapy: Targeting the tumor microenvironment [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 70.
- [8] Galon J, Pages F, Marincola FM, et al. Cancer classification using the immunoscore: A worldwide task force [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 205.
- [9] Galon J, Pages F, Marincola FM, et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 1.
- [10] Angell H, Galon J. From the immune contexture to the immunoscore: The role of prognostic and predictive immune markers in cancer [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 261-267.
- [11] Sun C, Sun H, Zhang C, et al. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Mol Immunol*, 2014. [Epub ahead of print].
- [12] Ascierto ML, Kmiecik M, Idowu MO, et al. A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(3): 871-880.
- [13] Ascierto ML, Idowu MO, Zhao Y, et al. Molecular signatures mostly associated with NK cells are predictive of relapse free survival in breast cancer patients [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 145.
- [14] Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2 000 breast tumours reveals novel subgroups [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346-352.
- [15] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(16): 5158-5165.
- [16] Jiang Z, Xu Y, Cai S. CXCL10 expression and prognostic significance in stage II and III colorectal cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(6): 3029-3036.
- [17] Leffers N, Fehrmann RS, Gooden MJ, et al. Identification of genes and pathways associated with cytotoxic T lymphocyte infiltration of serous ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(5): 685-692.
- [18] Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, et al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 517-525.
- [19] 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.
- [20] Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 5944-5951.
- [21] Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(25): 2654-2666.
- [22] Broussard EK, Disis ML. TNM staging in colorectal cancer: T is for T cell and M is for memory [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 601-603.
- [23] van den Boorn JG, Hartmann G. Turning tumors into vaccines: Co-opting the innate immune system [J]. Immunity, 2013, 39(1): 27-37.
- [24] Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology [J]. Immunity, 2013, 39(1): 49-60.
- [25] Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines [J]. Immunity, 2013, 39(1): 38-48.
- [26] Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. Braf inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(5): 1225-1231.
- [27] Ma Y, Adjemian S, Mattarollo SR, et al. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells [J]. Immunity, 2013, 38(4): 729-741.
- [28] Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: A paradigm shift [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(4): 256-265.
- [29] Liao Y, Wang B, Huang ZL, et al. Increased circulating Th17 cells after transarterial chemoembolization correlate with improved survival in stage III hepatocellular carcinoma: A prospective study [J]. PLoS ONE, 2013, 8(4): e60444.
- [30] Li FJ, Zhang Y, Jin GX, et al. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients [J]. Immunol Lett, 2013, 150(1/2): 116-122.
- [31] Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A, et al. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: The role of T-regulatory cells [J]. Hepatology, 2005, 41(4): 722-730.
- [32] Huang Y, Wang FM, Wang T, et al. Tumor-infiltrating FoxP3⁺ Tregs and CD8⁺ T cells affect the prognosis of hepatocellular carcinoma patients [J]. Digestion, 2012, 86(4): 329-337.
- [33] Gao Q, Qiu SJ, Fan J, et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2586-2593.
- [34] Chen KJ, Zhou L, Xie HY, et al. Intratumoral regulatory T cells alone or in combination with cytotoxic T cells predict prognosis of hepatocellular carcinoma after resection [J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 1817-1826.
- [收稿日期] 2015-03-15 [修回日期] 2015-04-05
[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5000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)