

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 8 日 第 27 卷 第 5 期 (Volume 27 Number 5)



5 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 287 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达

基础研究

- 293 COL6A3基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

临床研究

- 299 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

- 305 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚

- 311 50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

- 318 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李鹏, 杨荣华, 张明华

文献综述

- 324 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

- 330 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

- 336 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

- 341 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

消 息

- 298 《世界华人消化杂志》参考文献要求
317 《世界华人消化杂志》外文字符标准
323 《世界华人消化杂志》正文要求
329 《世界华人消化杂志》修回稿须知
340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王刚, 医学博士、博士后、教授、主任医师、博士研究生导师、硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科。擅长肝、胆、胰及胃肠疾病的临床诊治, 主要从事急性慢性胰腺炎和胰腺癌发病机制的基础研究。现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员、《中华医学会灾难医学分会》全国青年委员、《中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会青委会》委员、《中国医促会神经内分泌肿瘤分会》委员、《中华消化外科菁英会胰腺外科学组》委员和国家自然科学基金通讯评审专家。主持3项国家自然科学基金和7项国家级、省部级的课题研究。已发表学术论文134篇, 第一作者及通讯作者81篇, 其中SCI收录文章24篇, 第一及通讯作者14篇。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-03-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

EDITORIAL

- 287 Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Chen Q, Li JY, Du SD

BASIC RESEARCH

- 293 Clinical significance of COL6A3 expression in gastric cancer

Han YF, Zhu SJ

CLINICAL RESEARCH

- 299 Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia vs non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG

- 305 Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C

- 311 Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Jia LL, Zhang LF

- 318 Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Li P, Yang RH, Zhang MH

REVIEW

- 324 Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Liu T, Liu WH

- 330 Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Liu SY

- 336 Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW

- 341 Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

He Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈 瞧, 李佳忆, 杜顺达

陈瞧, 李佳忆, 中国医学科学院北京协和医学院 北京市 100005

杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 主任医师, 主要从事肝脏与胆管肿瘤相关治疗研究.

基金项目: CAMS创新医疗基金, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

作者贡献分布: 本文由陈瞧与李佳忆完成; 杜顺达审核.

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com
电话: 010-69152836

收稿日期: 2018-09-28

修回日期: 2018-11-06

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-08

Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Shun-Da Du

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: CAMS Initiative for Innovative Medicine, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

Corresponding author: Shun-Da Du, Associate Professor, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2018-09-28

Revised: 2018-11-06

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

In the last decade, there have been an endless number of cancer therapy strategies, and the study of tumor neoantigens provides a new direction for cancer immune therapy. With the development of deep sequencing, especially whole-exome sequencing, great opportunities have been provided to precise immune therapy of malignant tumors. This article systematically summarizes the research on tumor neoantigens in the past ten years and the challenges most likely to be encountered, describes the role of neoantigens in the treatment of malignant tumors, and discusses their possible clinical applications.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neoantigen; Cancer therapy; Cancer prognosis

Chen Q, Li JY, Du SD. Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(5): 287-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287>

摘要

近年来随着二代测序技术,特别是全外显子测序和生物信息技术的进步,肿瘤的精准免疫治疗得到了很大发展;肿瘤新抗原的研究更是为肿瘤的免疫治疗提供了新的研究方向.本文基于近十年来关于肿瘤新抗原的研究,系统介绍精准医疗时代肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗上的作用和可能的应用,以及肿瘤新抗原研究中可能遇到的挑战.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新抗原; 肿瘤治疗; 肿瘤预后

核心提要: 肿瘤免疫治疗的有效性与免疫细胞对抗原的识别能力密切相关, 利用二代外显子测序技术及生物信息学分析研究肿瘤新抗原, 可为肿瘤的精准治疗和预后预测提供新方向和可能。

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达. 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 287-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287>

0 引言

随着新一代测序成本的下降、多肽设计制作技术的成熟和计算机技术的进步, 找出肿瘤细胞不同于正常细胞的抗原成为可能. 这类抗原被称为肿瘤新抗原. 肿瘤新抗原可以用来培养靶向性更强的T淋巴细胞, 可以用于免疫检查点封锁疗法应答的预测, 也可以用于治疗性疫苗接种策略, 因而在诊断和治疗中的潜在用途越发重要.

1 肿瘤的抗原和新抗原

根据抗原的特异性程度, 肿瘤抗原分为: 肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)、肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)和癌症生殖/癌症睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA). CTA是指在肿瘤细胞中过度表达但在正常细胞中低水平表达的一类抗原. TAA能够直接参与致癌过程, 如在维尔姆斯肿瘤1(WT1^[1]或Her2/neu)^[2]中作为有促生长功能的蛋白; 也可以异常磷酸化后作用于蛋白质翻译后的修饰过程^[3]. TSA也称为肿瘤新抗原(neoantigen), 是由非同义突变和其他遗传改变引起的、在正常宿主基因组中不编码的一类抗原, 可以表现为由体细胞突变而产生的致癌病毒蛋白或异常蛋白^[4]. 因为TSA诱导产生的T细胞能够更好的适应免疫耐受机制, 因此和抗原有更强的亲和力, 意味着TSA能够更好地引导靶向作用^[5]. CTA由各种肿瘤类型和生殖组织(例如睾丸, 胎儿卵巢和滋养层细胞)表达, 但在成人的其他正常组织中表达有限, 且不存在于不表达MHC I类分子的正常生殖细胞上^[6].

TSA、TAA和CTA都被认为是免疫治疗的目标. 到目前为止, 大多数癌症疫苗都集中在通常过度表达的TAA上, 因为相同的治疗性疫苗能够治疗各种不同的肿瘤. 虽然CTA靶点也在肿瘤之间共享, 但已知它们仅在有限数量的肿瘤类型中表达, 这大大降低了CTA靶向免疫治疗的适用性.

然而, 大多数以TAA为靶向的疫苗尝试都只取得了

有限的成功, 并且伴随着较为严重的副作用. 这可能是因为TAA也是正常的宿主蛋白质, 因此受到中枢和外周耐受机制的影响. 与此同时, 研究发现一些起到治疗作用的TAA特异性T细胞很快出现治疗无效, 其中原因可能是尽管一些TAA特异性T细胞确实避免了阴性选择, 但TAA的高亲和性TCR被优先消耗, 剩下的其余TCR的亲合力很低, 我们知道T细胞的细胞毒性和活化与TCR结合亲和力相关, 因此一段时间后治疗效果无法维持. 而TSA特异性T细胞的TCR亲和力远高于TAA, TSA在恶性肿瘤治疗中逐步受到重视.

2 肿瘤的免疫效应机制及免疫治疗

肿瘤新抗原的发现提供了一种通过机体的免疫系统治疗肿瘤的思路, 即利用对抗原性异物的识别和清除能力, 杀伤或抑制肿瘤细胞, 达到控制恶性肿瘤的目的, 进而延长恶性肿瘤患者的生存期甚至达到治愈的目的.

机体识别和清除抗原性异物的功能被称为免疫监视^[7]. 肿瘤细胞突变产生的新抗原就是一种抗原性异物, 当肿瘤细胞产生新抗原时, 机体的免疫系统能够通过免疫监视发挥抗肿瘤的效应. 目前发现的抗肿瘤的免疫效应主要由细胞免疫所介导, 主要包括: 依赖于MHC I类分子的CD8⁺ CTL细胞介导的肿瘤细胞杀伤机制、依赖于MHC II类分子的CD4⁺ Th细胞的抗肿瘤免疫辅助作用、非MHC限制的 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤细胞杀伤机制、CD1d诱导活化的NKT细胞的肿瘤细胞杀伤机制、NK细胞的肿瘤细胞杀伤机制、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴因子等的非特异性杀伤和抑制肿瘤作用等. 近年来, 又提出了免疫编辑理论, 认为肿瘤与免疫系统相互作用中, 免疫监视只是其中一个阶段, 随后还要经过免疫平衡和免疫逃逸阶段, 这也对免疫治疗提出了挑战.

在此基础上, 经过长达几十年的肿瘤免疫治疗的探索, 目前肿瘤的免疫治疗主要分为: 主动免疫疗法、被动免疫疗法和免疫检查点抑制疗法等.

主动免疫治疗是通过激活患者自身免疫系统, 利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应, 从而增强机体的抗癌能力, 阻止肿瘤的生长、扩散和复发, 最终达到清除或控制肿瘤的目的. 被动免疫疗法即细胞免疫疗法, 又称为细胞过继免疫疗法, 其原理是将患者体内自身抗肿瘤的免疫细胞进行体外改造, 让这些细胞具备对癌细胞更有效、更精准的免疫能力. 改造后的免疫细胞回输到患者体内后, 它们会定向消灭癌细胞. 这类疗法主要利用的免疫细胞包括LAK、DC、CIK、DC-CIK、CAR-T、TCR-T、NK、CAR-NK以及肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)等. 其中, 很多免疫细

胞因为一些特殊要求或严重的毒副反应等^[8]被淘汰, 而利用TIL的细胞过继免疫疗法则受到了关注. TIL是来源于浸润肿瘤组织的淋巴细胞, 它能够在体外良好扩增, 抗肿瘤作用强于LAK等细胞, 并且对IL-2的依赖性小^[9]. 有研究证实^[9]通过在体外用IL-2诱导激活、扩增TIL, 进而回输TIL能够高效而特异地杀伤肿瘤细胞. 免疫抑制检查点疗法则是针对CTLA-4及PD-1的单克隆抗体药物有效地抑制了上述抑制性检查点, 从而促进了抗肿瘤免疫, 产生临床疗效.

如今, 筛选肿瘤特异性抗原已经实现了技术上的突破. 通过使用NGS技术^[10]和构建算法模型, 外显子测序^[11]和转录组测序能得到肿瘤细胞的DNA和RNA的序列信息, 找出可能引起免疫细胞识别的肿瘤性突变. 生物信息学工具的发展则提高了肿瘤新生抗原的筛选能力, 基因组大数据和计算机算法加速了肿瘤表位预测以及MHC亲和力预测, 进而推动了个体化肿瘤疫苗的发展.

3 新抗原在肿瘤免疫治疗中的应用

随着肿瘤新抗原检测和预测技术的突破, 基于新抗原的精准免疫治疗热度不断提高, 并且在多种肿瘤的免疫治疗中取得了突破性的进展.

3.1 细胞过继免疫疗法中的应用 细胞过继免疫疗法的关键是过继细胞对肿瘤细胞的识别. 随着测序技术的进展, 已经实现了个体化筛选肿瘤抗原和T细胞受体. 多项个体化细胞过继疗法研究证实, 通过筛选出能够特异识别肿瘤突变抗原的TIL(多为Th1细胞), 能够实现对肿瘤细胞的有效杀伤.

2011年在一项针对黑色素瘤的临床试验中, 93例黑色素瘤患者接受了从肿瘤患者自身提取出的TIL输注, 有20例患者的肿瘤完全消退, 并且100%的患者生存时间超过3年^[12]. 可惜的是, 这项研究对于TIL细胞识别的具体突变抗原仍然是未知的. 2013年Robbins团队^[13]继续在这批接受TIL治疗的患者中选择一个肝部结节得到有效缓解的患者, 用传统的cDNA文库筛选分离出了一个突变蛋白PPP1R3B, 并进一步证实从这名患者外周血分离出的T淋巴细胞可以识别这种突变蛋白. 另外, 他们还用全外显子测序方法, 找出了突变的新抗原, 并用一种验证MHC结合力的算法验证了可以被三种TIL识别的新抗原^[14].

通过以上对方法学和新抗原-TIL相互作用的验证, TIL回输疗法成为可能. 全外显子测序则给我们提供了一个全新的思路, 即通过测序获得能被TIL识别的抗原和能识别新抗原的TIL细胞, 直接指导个体化治疗. 2014年Rosenberg团队^[15]的个案报道实现了对肿瘤进行测序

及对靶向免疫细胞进行筛选, 并成功指导治疗的过程. 他们招募了一个经过多方案化疗仍然持续进展的已有远处转移的胆管癌患者, 用全外显子测序的方法检测出患者癌症细胞中的26个非同义突变基因, 其中一个突变基因表达erbb2突变相互作用蛋白(ERBB2IP). 他们发现从该患者肿瘤组织中分离出的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)含有的V β 22+CD4+T辅助细胞1(Th1)细胞能够特异识别ERBB2IP. 随后该团队在体外扩增这种可以特异识别突变蛋白的T细胞, 用过继细胞回输的方法输入含25%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在7 mo随访时, 肺和肝的转移灶共缩小了30%. 患者病情在随访至13 mo时依然稳定. 随后出现肺部进展, 再次向患者输入含>95%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在1 mo和6 mo随访时, 研究者观测到患者的肺转移灶再次缩小.

2015年Rosenberg团队^[16]对10名转移性消化道肿瘤的患者肿瘤细胞进行了外显子测序, 并证实了从9名患者体内分离出的CD4+或CD8+细胞可以识别3种经测序得到的新抗原. 并且一名患者体内分离出的含白细胞抗原-C*08:02-限制性T细胞受体的CD8+T细胞可以识别在很多消化道肿瘤中共有的突变KRAS G12D. 2016年这一团队利用从这些结直肠癌患者中分离出的4种靶向KRAS G12D突变的CD8+T细胞, 在实验室中扩增到一定的数量后, 通过静脉回输含75%浓度的TIL细胞到最后这名患者体内. 结果发现, 在回输后40天, 患者所有7个转移性肺结节消退, 且维持了9 mo. 9 mo后, 其中一个病变出现进展, 通过手术切除后维持了至少8 mo临床无病状态. 因此靶向共有突变的TIL细胞为治疗的广泛应用前景广泛^[17].

3.2 个体化疫苗中的应用 癌症疫苗是通过向患者注射癌症特异性元素以引发针对肿瘤的免疫应答, 提高了免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞的能力^[18]. 疫苗主要分为树突细胞^[19,20]、DNA^[21]、RNA^[22]和肽类^[23], 各自有优势和劣势. 在体内, 疫苗的组分激活专职抗原呈递细胞, 包括树突细胞等, 树突细胞接收并处理引入的抗原, 然后迁移到局部淋巴结; 进入淋巴结后树突细胞通过MHC I类或II类分子在细胞表面展示抗原. TCR与MHC I类分子/肽复合物连接后, 新抗原特异性T细胞被激活, 经历增殖并分化成CD8+细胞毒性T细胞, 然后离开淋巴结并靶向结合肿瘤表面显示的抗原. 类似地, CD4+T细胞也可以被激活. 与传统疫苗类似, 肽疫苗可以由许多肽和佐剂组成, 佐剂是一类旨在加强对疫苗的免疫应答的免疫刺激剂. 到目前为止, 肽疫苗的耐受性良好, 治疗相关的不良事件很少. 研究者们利用靶向肿瘤特异性新抗原配制和注射突变的合成肽来制造个性化的治疗性癌症疫苗来治疗恶性肿瘤.

表 1 包括处于招募前、招募中、终止、撤销、完成等状态下的所有临床试验(截止到2017-12)

肿瘤类型	I 期试验	II 期试验	III期试验	IV 期试验	总计
黑色素瘤	136	130	9	0	275
乳腺癌	100	56	4	0	160
前列腺癌	65	79	9	0	153
肺癌	59	47	10	0	116
胶质瘤	59	34	3	0	96
结直肠癌	47	42	3	0	92
卵巢癌	57	33	0	0	90
白血病	42	38	3	1	84
胰腺癌	38	38	2	0	78
肾癌	26	30	2	0	58
淋巴瘤	19	28	4	0	51
肝癌	20	11	1	0	32
胃癌	19	8	1	0	28
宫颈癌	15	11	0	0	26
食管癌	11	5	1	0	17
总计	713	590	52	1	1356

有一部分治疗性癌症疫苗可能由于有缺陷的抗原靶标, 如免疫原性低, 抗原特异性低或肿瘤细胞表达水平低, 或弱佐剂而失败^[24]。但也有成功研制的疫苗, 如: 黑色素瘤疫苗^[25-27]、胰腺癌疫苗^[28]、多抗原疫苗^[29]。

关于肿瘤疫苗的研究层出不穷, 但是多数还停留在前期研究或者动物水平表1也有完成了IV期试验的疫苗, 如坦佩雷大学医院研究的治疗慢性淋巴细胞白血病的肺炎球菌多糖疫苗。

4 新抗原辅助下对肿瘤预后的预测

肿瘤对免疫检查点抑制治疗的反应与新抗原的数目和免疫原性相关^[30,31], 免疫检查点抑制治疗前进行基因测序能够评估治疗的反应。2013年在一例对抗-CTLA4 Ipilimumab单抗疗法有良好反应的IV期黑色素瘤患者中, Van^[32]进行外显子测序和T细胞反应分析, 发现了体内出现了靶向针对两个新抗原的T细胞。2016年McGranahan等^[31]对接受PD-1抑制剂Pembrolizum单抗治疗的进展期非小细胞肺癌患者进行了外显子测序, 发现肿瘤新抗原数量越多且瘤内异质性越少的患者对免疫检查点抑制治疗敏感性更高, 并且总生存时间显著延长。这显示了新抗原在免疫检查点抑制剂进行免疫治疗的效果及预后预测方面的作用。

肿瘤新抗原还影响肿瘤患者对免疫检查点抑制治疗的耐药性的产生。2017年Anagnostou等^[30]对接受抗PD-1/抗CTLA-4抗体治疗后产生耐药性的非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞进行全外显子测序, 发现出现耐药性的肿瘤丢失了一部分新抗原并产生了新的突变, 这

些丢失的新抗原与剩余的新抗原相比, 有更强的MHC结合力。

此外, 对一些恶性肿瘤的分析也发现, 新抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关。Balachandran等^[33,34]通过对胰腺癌肿瘤细胞进行外显子测序、MHC结合力、TCR测序及T细胞亚群分析发现, 新抗原数目、新抗原与MHC的结合力以及CD3+CD8+型T细胞多的个体生存期显著延长。Choudhury等^[35]在肌层浸润性膀胱癌患者中发现, 表达更高的新抗原数目和更低的TCR β 多样性的患者可以获得更长的无复发生存期。Matsushita等^[36]则在肾脏透明细胞癌患者中发现, 同时表达更高的新抗原数目和HLA分子的患者有更好的临床预后。Strickland等^[37]也在高级别浆液性卵巢癌的患者中发现有更高新抗原负荷的患者总生存率更高。

这些研究提示对肿瘤进行基因测序在一定程度上可以预测其生存期, 并且测序结果可能提示对相应治疗的疗效反应。

5 结论

新抗原带来的个性化免疫治疗可能治愈高风险进展患者, 迄今已有较多临床研究取得了可喜的成绩。然而未来还存在巨大的挑战。我们需要更多关于新抗原处理和呈现的数据、改进预测算法, 以选择最理想的免疫原性表位。肿瘤过继免疫疗法中使用的肿瘤浸润淋巴细胞主要来源于肿瘤组织, 制备的过程有创伤且需要一定时间。而疫苗的生产需要更快、更经济、更高效的方法, 同时寻找最佳新抗原靶点也是需要解决的问题。探索几

种免疫疗法的联合应用, 可以使疗法适用更为广泛肿瘤患者, 并且提高疗效. 在恶性肿瘤的疗效预测和生存期分析方面, 新抗原起了一定作用, 发现更为精准的预测靶点, 将为肿瘤的精准化治疗带来新的希望.

6 参考文献

- Ohnishi H, Yasukawa M, Fujita S. HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8(+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood* 2000; 95: 286-293 [PMID: 10607714]
- Kawashima I, Tsai V, Southwood S, Takesako K, Sette A, Celis E. Identification of HLA-A3-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes from carcinoembryonic antigen and HER-2/neu by primary in vitro immunization with peptide-pulsed dendritic cells. *Cancer Res* 1999; 59: 431-435 [PMID: 9927058]
- Liu CC, Yang H, Zhang R, Zhao JJ, Hao DJ. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26 [PMID: 26853428 DOI: 10.1111/ecc.12446]
- Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2015; 125: 3413-3421 [PMID: 26258412 DOI: 10.1172/jci80008]
- Blankenstein T, Leisegang M, Uckert W, Schreiber H. Targeting cancer-specific mutations by T cell receptor gene therapy. *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 112-119 [PMID: 25728991 DOI: 10.1016/j.coi.2015.02.005]
- Whitehurst AW. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 251-272 [PMID: 24160706 DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140326]
- Arum CJ, Anderssen E, Viset T, Kodama Y, Lundgren S, Chen D, Zhao CM. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: a study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer. *Neoplasia* 2010; 12: 434-442 [PMID: 20563246]
- Interleukin-2: sunrise for immunotherapy? *Lancet* 1989; 1: 308 [PMID: 2563463]
- Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318-1321 [PMID: 3489291 DOI: 10.1126/science.3489291]
- Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Curr Genet Med Rep* 2015; 3: 158-165 [PMID: 26566462 DOI: 10.1007/s40142-015-0076-8]
- Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG. Evaluation of whole exome sequencing by targeted gene sequencing and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta* 2017; 471: 222-232 [PMID: 28624499 DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.015]
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550-4557 [PMID: 21498393 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-0116]
- Lu YC, Yao X, Li YF, El-Gamil M, Dudley ME, Yang JC, Almeida JR, Douek DC, Samuels Y, Rosenberg SA, Robbins PF. Mutated PPP1R3B is recognized by T cells used to treat a melanoma patient who experienced a durable complete tumor regression. *J Immunol* 2013; 190: 6034-6042 [PMID: 23690473 DOI: 10.4049/jimmunol.1202830]
- Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, Lin JC, Teer JK, Clifton P, Tycksen E, Samuels Y, Rosenberg SA. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013; 19: 747-752 [PMID: 23644516 DOI: 10.1038/nm.3161]
- Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]
- Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, Gartner JJ, Zheng Z, Li YF, Ray S, Wunderlich JR, Somerville RP, Rosenberg SA. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 2015; 350: 1387-1390 [PMID: 26516200 DOI: 10.1126/science.aad1253]
- Tran E, Robbins PF, Lu YC, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, Pasetto A, Zheng Z, Ray S, Groh EM, Kriley IR, Rosenberg SA. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2255-2262 [PMID: 27959684 DOI: 10.1056/NEJMoa1609279]
- Keilholz U, Weber J, Finke JH, Gabrilovich DI, Kast WM, Disis ML, Kirkwood JM, Scheibenbogen C, Schlom J, Maino VC, Lysterly HK, Lee PP, Storkus W, Marincola F, Worobec A, Atkins MB. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother* 2002; 25: 97-138 [PMID: 12074049 DOI: 10.1097/00002371-200203000-00001]
- Tjoa BA, Murphy GP. Development of dendritic-cell based prostate cancer vaccine. *Immunol Lett* 2000; 74: 87-93 [PMID: 10996633 DOI: 10.1016/S0165-2478(00)00254-6]
- Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity* 2013; 39: 38-48 [PMID: 23890062 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.004]
- Zhou H, Luo YP, Kaplan CD, Krüger, JA, Lee SH, Xiang R, Reisfeld RA. A DNA-based cancer vaccine enhances lymphocyte cross talk by engaging the NKG2D receptor. *Blood* 2006; 107: 3251-3257 [DOI: 10.1182/blood-2005-10-4231]
- McNamara MA, Nair SK, Holl EK. RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res* 2015; 2015: 794528 [PMID: 26665011 DOI: 10.1155/2015/794528]
- Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T, Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. *Cancer Sci* 2016; 107: 590-600 [PMID: 26920496 DOI: 10.1111/cas.12919]
- Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5323-5337 [PMID: 19723653 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-0737]
- Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nellaippan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547: 217-221 [PMID: 28678778 DOI: 10.1038/nature22991]
- Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrörs B,

- Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Müller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitzkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksman O, Brück AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Höller C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547: 222-226 [PMID: 28678784 DOI: 10.1038/nature23003]
- 27 Hellmann MD, Snyder A. Making It Personal: Neoantigen Vaccines in Metastatic Melanoma. *Immunity* 2017; 47: 221-223 [PMID: 28813655 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.001]
- 28 Sonntag K, Hashimoto H, Eyrich M, Menzel M, Schubach M, Döcker D, Battke F, Courage C, Lambertz H, Handgretinger R, Biskup S, Schilbach K. Immune monitoring and TCR sequencing of CD4 T cells in a long term responsive patient with metastasized pancreatic ductal carcinoma treated with individualized, neopeptide-derived multi-peptide vaccines: a case report. *J Tran Med* 2018; 16: 23 [DOI: 10.1186/s12967-018-1382-1]
- 29 Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, Zdrojowy R, Pluzanska A, Szczyluk C, Staehler M, Brugger W, Dietrich PY, Mendrzyk R, Hilf N, Schoor O, Fritsche J, Mahr A, Maurer D, Vass V, Trautwein C, Lewandrowski P, Flohr C, Pohla H, Stanczak JJ, Bronte V, Mandruzzato S, Biedermann T, Pawelec G, Derhovanessian E, Yamagishi H, Miki T, Hongo F, Takaha N, Hirakawa K, Tanaka H, Stevanovic S, Frisch J, Mayer-Mokler A, Kirner A, Rammensee HG, Reinhardt C, Singh-Jasuja H. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012; 18: 1254-1261 [PMID: 22842478 DOI: 10.1038/nm.2883]
- 30 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, Niknafs N, Bhattacharya R, White J, Zhang T, Adleff V, Phallen J, Wali N, Hruban C, Guthrie VB, Rodgers K, Naidoo J, Kang H, Sharfman W, Georgiades C, Verde F, Illei P, Li QK, Gabrielson E, Brock MV, Zahnow CA, Baylin SB, Scharpf RB, Brahmer JR, Karchin R, Pardoll DM, Velculescu VE. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 264-276 [PMID: 28031159 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0828]
- 31 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]
- 32 van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, Velds A, Toebes M, Heemskerk B, van Dijk LJ, Behjati S, Hilkmann H, El Atmioui D, Nieuwland M, Stratton MR, Kerkhoven RM, Kesmir C, Haanen JB, Kvistborg P, Schumacher TN. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: e439-e442 [PMID: 24043743 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7521]
- 33 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiye H, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandra Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnjatich S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]
- 34 Łuksza M, Riaz N, Makarov V, Balachandran VP, Hellmann MD, Soloviyov A, Rizvi NA, Merghoub T, Levine AJ, Chan TA, Wolchok JD, Greenbaum BD. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature* 2017; 551: 517-520 [PMID: 29132144 DOI: 10.1038/nature24473]
- 35 Choudhury NJ, Kiyotani K, Yap KL, Campanile A, Antic T, Yew PY, Steinberg G, Park JH, Nakamura Y, O'Donnell PH. Low T-cell Receptor Diversity, High Somatic Mutation Burden, and High Neoantigen Load as Predictors of Clinical Outcome in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 2: 445-452 [PMID: 28723478 DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.007]
- 36 Matsushita H, Sato Y, Karasaki T, Nakagawa T, Kume H, Ogawa S, Homma Y, Kakimi K. Neoantigen Load, Antigen Presentation Machinery, and Immune Signatures Determine Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 463-471 [PMID: 26980598 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-15-0225]
- 37 Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 13587-13598 [PMID: 26871470 DOI: 10.18632/oncotarget.7277]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

