

# 外泌体应用于膀胱癌诊疗的基础与临床研究进展

刘维辉<sup>1</sup>, 陈俊毅<sup>1</sup>, 李毅宁<sup>1</sup>, 朱绍兴<sup>2</sup>

(1.福建医科大学附属第二医院,福建 泉州 362000;2.浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

**摘要:**膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其术后复发和进展一直是临床关注的焦点问题。外泌体是由细胞内多囊泡体与细胞膜融合后释放到细胞外基质中的膜性囊泡。通过携带DNA、RNA、miRNA、非编码RNA和蛋白质等,实现细胞间生物信息的交换和传递。近来的研究表明外泌体参与了膀胱癌的侵袭、转移及进展过程,文章就外泌体应用于膀胱癌诊断和治疗的基础和临床研究进展进行综述。

**关键词:**外泌体;膀胱癌;肿瘤标志物;诊断;治疗

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)01-0050-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A007

## Research Progress of Exosomes in Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer

LIU Wei-hui<sup>1</sup>, CHEN Jun-yi<sup>1</sup>, LI Yi-ning<sup>1</sup>, ZHU Shao-xing<sup>2</sup>

(1.The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Bladder cancer is the most common malignant tumor in the urinary system. Postoperative recurrence and progression have been the focus of clinical researches. Exosomes are membranous vesicles that are released into the extracellular matrix by fusion of intracellular polyvesicular bodies with cell membranes. Exosomes can exchange and transfer intercellular biological information through DNA, RNA, miRNA, non-coding RNA and proteins. Recent studies have shown that exosomes are involved in the invasion, metastasis and progression of bladder cancer. This article reviews the progress in the basic research and clinical application of exosomes in the diagnosis and treatment of bladder cancer.

**Key words:** exosomes; bladder cancer; tumor markers; diagnosis; treatment

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,术后易复发进展且机制尚不明确,因治疗周期长,成为欧美国家治疗费用最高的恶性肿瘤之一<sup>[1,2]</sup>。早期诊断缺乏有效的无创方法,寻找可靠的生物标志物及阻止肿瘤复发和进展是目前临床亟待解决的问题。外泌体(exosomes)是由细胞内多囊泡体(multivesicular body, MVB)与细胞膜融合后,释放到细胞外基质中的膜性囊泡。直径为30~150 nm,可由多种不同类型细胞分泌,广泛参与细胞间通讯、血管生成、肿瘤免

疫和机体代谢改变等生物学过程<sup>[3]</sup>。本文就近期国内外关于外泌体对膀胱癌诊疗基础及临床研究进行综述。

### 1 外泌体的来源和成分

外泌体是一种由脂质双分子层包裹内部信号分子形成的细胞外囊泡,被释放到细胞外环境亦可进入循环系统发挥生物学作用。B细胞、T细胞、间充质干细胞、上皮细胞及肿瘤细胞等都可释放外泌体<sup>[4]</sup>。在多种体液中检测到其存在,如血液、尿液、唾液、腹

收稿日期:2018-10-02;修回日期:2018-10-31

基金项目:福建省自然科学基金(2017J01269)

通信作者:李毅宁, E-mail: 13808549738@qq.com

水、乳汁、支气管灌洗液、脑脊液、羊水等。培养的肿瘤细胞上清液中亦检测到衍生的外泌体存在<sup>[5]</sup>。外泌体可携带并转运多种信号分子如：蛋白质、脂类、DNA、miRNA 和非编码 RNA 等，这些遗传信息在不同的生理条件下和疾病状态时存在差异性的表达，甚至部分蛋白质和 RNA 存在特异性的表达<sup>[6]</sup>。外泌体的脂质双层膜结构可以避免其被蛋白酶及核糖核酸酶降解，不仅维持其本身形态稳定，且能在细胞外液中稳定存在。所有的外泌体都携带膜转运和膜融合蛋白 (GTPases, flotillin)、热休克蛋白 (HSP60、70 和 90)、跨膜蛋白 (CD9、63 和 81) 以及多囊泡体合成所需的蛋白质 (TSG101 和 Alix)，以上这些都可成为鉴定外泌体的生物标志物<sup>[3]</sup>。

## 2 外泌体的生物学功能

外泌体曾经被认为只是细胞分泌的“垃圾”，近年来研究发现外泌体是细胞释放的具有功能活性的细胞外囊泡，是细胞间信号传递的第 3 种途径<sup>[7]</sup>。在生理条件下，外泌体携带的遗传信息受母细胞的调控，通过胞吐作用，母细胞向靶细胞传递各种遗传物质，从而实现细胞间生物信息的交换和传递；而在病理条件下，病变细胞也可通过外泌体将其内容物如 miRNA、mRNA、DNA 片段和蛋白质等传递给正常细胞，或者将癌基因传递给受体细胞，还能通过促进其发生上皮—间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，赋予肿瘤侵袭和转移的能力<sup>[8]</sup>。

## 3 外泌体和肿瘤

外泌体与肿瘤的发生发展关系密切。正常细胞分泌的外泌体通过在细胞间的微环境中传递抑癌信息，抑制肿瘤细胞的增殖。外泌体还可作为肿瘤抗原，引发机体的抗肿瘤免疫反应。另一方面，肿瘤来源外泌体 (tumor-derived exosomes, TEXs) 与肿瘤的侵袭、转移、血管生成以及肿瘤微环境的形成密切相关。TEXs 不仅介导肿瘤微环境和肿瘤生长的外环境之间的细胞—细胞的交流，通过免疫逃逸机制促进肿瘤的增殖，而且 TEXs 直接改变局部及系统微环境，促进肿瘤生长及远处转移<sup>[8,9]</sup>。目前的研究显示外泌体与膀胱癌的恶性生物学行为密切相关。膀

胱癌来源的外泌体不仅能通过携带并排出失巢凋亡诱导因子，使癌细胞凋亡减弱从而继续存活<sup>[10]</sup>，而且还通过下调膀胱肿瘤微环境中 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的活化性受体 (natural-killer group 2 member D, NKG2D)，导致免疫细胞活化受限，从而逃避机体的免疫攻击<sup>[11]</sup>。

## 4 外泌体与膀胱癌

### 4.1 外泌体与膀胱癌 EMT

肿瘤细胞间的黏附力减弱和细胞运动能力增强是肿瘤发生侵袭转移的前提。EMT 可通过降低细胞间黏附能力、影响多种细胞信号传导途径活性，使肿瘤细胞获得向周围侵袭和远处转移的能力。非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 占初次诊断膀胱癌的 70% 左右，经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 可根治 NMIBC，但术后 5 年的复发率达 50%~90%，而浸润性高级别和存在原位癌的 NMIBC 术后 5 年进展至肌层浸润性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 的可能性达中到高级<sup>[12]</sup>，提示肿瘤切除前周围正常膀胱组织已存在侵袭转移可能，但目前机制尚不明确。现有研究<sup>[13,14]</sup>认为膀胱癌衍生的外泌体通过下调正常膀胱上皮细胞的上皮标志物 E-cadherin 和  $\beta$ -catenin 的表达，同时上调间质标志物  $\alpha$ -SMA、S100A4 和 snail 表达，介导膀胱上皮细胞发生 EMT，从而促进膀胱癌的侵袭、增殖和转移，可能参与了膀胱癌术后复发和进展的过程。

### 4.2 外泌体对膀胱癌的诊断价值

膀胱癌衍生的外泌体所携带的蛋白质、miRNA 和长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 等存在差异性表达，对膀胱癌的诊断具有潜在价值，其研究主要集中在尿液和血清来源外泌体。

膀胱癌衍生外泌体的蛋白质组学分析显示<sup>[15]</sup>，膀胱癌外泌体蛋白质组与其他组织外泌体携带的蛋白质组一致，特别是与其他肿瘤来源的外泌体蛋白质组重叠。而且膀胱癌患者尿液中可以检测到这些外泌体蛋白。Beckham 等<sup>[16]</sup>检测出高级别膀胱癌细胞系上清液和高级别膀胱癌患者尿液来源外泌体携带的内皮细胞糖蛋白 (EGF-like repeat and discoidin I-like domain-containing protein 3, EDIL-3) 水平均显

著上调,且 EDIL-3 能促进膀胱癌细胞和内皮细胞的血管生成和迁移。体外研究<sup>[17]</sup>发现膀胱癌细胞系衍生的外泌体骨膜素可促进低级别膀胱癌细胞侵袭并激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 致癌信号,检测患者尿液外泌体骨膜素水平,结果显示,不仅明显高于健康对照组,且 MIBC 细胞中骨膜素的存在与膀胱癌较差的预后相关。

外泌体 miRNA 作为膀胱癌诊断标志物的研究报道越来越多。通过定量实时 RT-PCR 检测对比正常膀胱组织和 NMIBC/MIBC 肿瘤样品中 miRNA 的表达水平,Pignot 等<sup>[18]</sup>发现不论病理分期如何,3 种 miRNA (miR-200b、miR-182 和 miR-138) 表达上调,其他 10 种 miRNA (miR-1、miR-133a、miR-133b、miR-145、miR-143、miR-204、miR-921、miR-1281、miR-199a 和 miR-199b) 表达下调,其中 miR-9、miR-182 和 miR-200b 不仅与 MIBC 肿瘤侵袭性相关,并且与膀胱癌术后复发和总生存率相关。而 Andreu 等<sup>[19]</sup>利用 miRNA 探针微阵列平台鉴别出高级别膀胱癌尿液外泌体中 26 种失调的 miRNA,其中 23 种表达下调,3 种上调,其中 miR-375 是高级别膀胱癌的生物标志物,miR-146a 则可以识别低级别肿瘤患者。Uchino 等<sup>[20]</sup>验证了 miR-582-5p 和-3p 能抑制膀胱癌的进展,两者在高级别膀胱癌组织中表达显著减少,过表达后降低了人膀胱癌 UM-UC-3 细胞的增殖和侵袭,而经尿道注射携带 miR-582 的分子能抑制膀胱癌大鼠肿瘤生长和转移。另一项对膀胱癌细胞和组织 miRNA 的差异表达研究<sup>[21]</sup>发现 3 种最具诊断价值的 miRNA (miR-200c、miR-141 和 miR-30b) 表达下调,其高达 100% 的敏感性和 96.2% 的特异性使这一组 miRNA 具有识别膀胱活检标本中侵袭性肿瘤的潜力。以上研究体现出膀胱癌衍生外泌体 miRNA 作为膀胱癌诊断标志物的应用前景。

LncRNA 是大于 200 个核苷酸长度的转录物,不编码蛋白质但在肿瘤生物学中起关键作用。研究表明一些外泌体 lncRNA 在膀胱癌的侵袭和进展中起着关键作用。高级别 MIBC 患者尿源性外泌体中已检测到几种肿瘤相关的 lncRNA,其中 lncRNA HOX 转录物反义 RNA (HOTAIR) 能促进膀胱肿瘤的发生和进展,与癌症的不良预后相关,并且膀胱癌细胞中 HOTAIR 表达的丧失改变了 EMT 基因的表

达<sup>[22]</sup>。Mei 等<sup>[14,23]</sup>报道膀胱癌细胞外泌体携带的尿路上皮癌相关长链非编码 RNA-1 (lncRNA-urothelial carcinoma associated 1, lncRNA-UCA1) 通过 hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 途径促进膀胱癌细胞迁移和侵袭,体外低氧环境刺激下,lncRNA-UCA1 促膀胱癌细胞增殖和侵袭作用增强,同时诱导膀胱细胞 EMT 的发生,进一步检测膀胱癌患者血清外泌体 lncRNA UCA1 水平,其诊断膀胱癌的敏感性和特异性分别为 80% 和 83.33%,而且患者血清中的外泌体 lncRNA UCA1 水平与低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor, HIF-1 $\alpha$ ) 表达呈正相关。这表明 lncRNA UCA1 可能作为膀胱癌的潜在诊断性标志物。

### 4.3 外泌体与膀胱癌的治疗

外泌体目前被视为能替代脂质体的给药载体。与脂质体一样,它们可以通过质膜输送货物,并提供防止过早转化和消除的屏障。首先,外泌体在体内毒性小且耐受性好,适合于体内和体外加载治疗剂<sup>[24]</sup>。其次,与其他纳米颗粒药物递送系统相比,由于与自身细胞组成相似,外泌体在性质上是非免疫原性的<sup>[25]</sup>。使用药物处理的肿瘤细胞所释放的外泌体量明显增多,这些携带药物的外泌体可以作用于邻近肿瘤细胞,发挥杀伤功能<sup>[26,27]</sup>。所以外泌体作为药物递送载体更具优势。

研究发现<sup>[28]</sup>,miRNA-29c 腺病毒感染的人膀胱癌细胞可以通过外泌体转运 miRNA-29c,其通过下调细胞抗凋亡蛋白 BCL-2 和 MCL-1 诱导膀胱癌细胞凋亡。外泌体蛋白相互作用物有望成为膀胱癌的新兴治疗靶点。例如,使用贝伐单抗作用于外泌体 NF2 蛋白可以抑制蛋白质间相互作用,从而阻断细胞间信号传递,抑制膀胱肿瘤发生和进展<sup>[29]</sup>。Greco 等<sup>[30]</sup>将外泌体作为载体递送小干扰 RNA (siRNA) 能选择性沉默膀胱癌细胞目的基因:以人胚胎肾 293 细胞和间充质干细胞中分离的外泌体作为递送载体,电穿孔法将 PLK-1-siRNA 加载到外泌体中,将后者与侵袭性膀胱癌 UMUC3 细胞共培养,导致了 Polo 样激酶-1 (Polo-like kinase 1, PLK-1) 基因的成功敲低。红细胞 (RBC) 作为天然没有基因组的细胞,容易在血库获得,利用 RBC 为原料可以大规模制作外泌体作为有效的 RNA 药物载体,并且在动物模型中没有细胞毒性<sup>[31]</sup>,从而提供了获得外泌体 RNA 药物载体的有效途径。

## 5 膀胱癌外泌体的提取定量装置

目前常用的外泌体分离提取为多步骤超速离心法,具有耗时、耗力且依赖于仪器的缺点。随着外泌体生物学功能不断破解,如何快速有效地分离提取外泌体逐渐引起关注。Liang 等<sup>[32,33]</sup>研发了一种集成的双重过滤微流体装置,可以从尿液中分离和浓缩膀胱癌外泌体,然后通过微芯片 ELISA 法对外泌体进行定量检测,结果显示这种装置检测外泌体的特异性为 90%,敏感性 81.3%,具有与尿细胞学和膀胱镜检查结合使用诊断膀胱癌的巨大潜力。而使用纳米过滤器提取膀胱癌患者尿液来源的外泌体,发现提取的外泌体不仅纯度高,而且外泌体 mRNA 浓度比多步骤超速离心法高 100 倍<sup>[34]</sup>。虽然以上提取定量装置目前还无法取代多步骤超速离心法,但为高效提取外泌体奠定了实践基础。

## 6 结 语

外泌体作为细胞释放的具有功能活性的细胞外囊泡,是连接细胞间通讯的重要载体。不仅参与正常生理条件下信息传递,而且参与肿瘤的侵袭进展,与肿瘤微环境的形成密切相关。肿瘤细胞衍生的外泌体与膀胱癌的恶性生物学行为有关,其在膀胱癌的诊断、治疗和预后等方面具有潜在应用价值,加深对膀胱癌外泌体生物学功能及作为药物递送载体的研究,有望对膀胱癌的早期发现和阻止复发进展提供新的思路和方法。

### 参考文献:

- [1] Feday J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-E386.
- [2] Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: up-date 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3):447-461.
- [3] Tkach M, They C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. *Cell*, 2016, 164(6):1226-1232.
- [4] Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5):707-721.
- [5] Hill AF, Pegtel DM, Lambertz U, et al. ISEV position paper: extracellular vesicle RNA analysis and bioinformatics

- [6] Zhang L, Zhan S, Yao J, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth[J]. *Nature*, 2015, 527(7576):100-104.
- [7] Rashed MH, Bayraktar E, Helal GK, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):E538.
- [8] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578):329-335.
- [9] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1208-1215.
- [10] Ostefeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, et al. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20):5758-5771.
- [11] Clayton A, Mitchell JP, Count J, et al. Human tumor derived exosomes down modulate NKG2D expression[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11):7249-7258.
- [12] Clack PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2013[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2013, 11(4):446-475.
- [13] Franzen CA, Blackwell RH, Todorovic V, et al. Urothelial cells undergo epithelial-to-mesenchymal transition after exposure to muscle invasive bladder cancer exosomes [J]. *Oncogenesis*, 2015, 4:e163.
- [14] Xue M, Chen W, Xiang A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):143.
- [15] Welton JL, Khanna S, Giles PJ, et al. Proteomics analysis of bladder cancer exosomes [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(6):1324-1338.
- [16] Beckham CJ, Olsen J, Yin PN, et al. Bladder cancer exosomes contain EDIL-3/Dell and facilitate cancer progression[J]. *J Urol*, 2014, 192(2):583-592.
- [17] Silvers CR, Liu YR, Wu CH, et al. Identification of extracellular vesicle-borne periostin as a feature of muscle-invasive bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):23335-23345.
- [18] Pignot G, Cizeron-Clairac G, Vacher S, et al. MicroRNA expression profile in a large series of bladder tumors: identification of a 3-miRNA signature associated with aggressiveness of muscle-invasive bladder cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(11):2479-2491.
- [19] Andreu Z, Otta Oshiro R, Redruello A, et al. Extracellular vesicles as a source for non-invasive biomarkers in bladder cancer progression[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 15(98):70-79.
- [20] Uchino K, Takeshita F, Takahashi RU, et al. Therapeutic effects of microRNA-582-5p and -3p on the inhibition of bladder cancer progression[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(3):610-619.
- [21] Wszolek MF, Rieger-Christ KM, Kenney PA, et al. A microRNA expression profile defining the invasive bladder tumor phenotype[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(6):794-801.
- [22] Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease

- progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes [J]. PLoS One, 2016, 11: e01472361.
- [23] Xue M, Pang H, Li X, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 pathway[J]. Cancer Sci, 2016, 107(1): 18-27.
- [24] Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery—a novel application for the mesenchymal stem cell[J]. Biotechnol Adv, 2013, 31(5): 543-551.
- [25] Ha D, Yang NN, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges[J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6 (4): 287-296.
- [26] Ingato D, Edson JA, Zakharian M, et al. Cancer cell-derived, drug-loaded nanovesicles induced by sulfhydryl-blocking for effective and safe cancer therapy [J]. ACS Nano, 2018, 12(9): 9568-9577.
- [27] Wang J, Yeung BZ, Cui M, et al. Exosome is a mechanism of intercellular drug transfer: application of quantitative pharmacology[J]. J Control Release, 2017, 28(268): 147-158.
- [28] Xu XD, Wu XH, Fan YR, et al. Exosome-derived microRNA-29c induces apoptosis of BIU-87 cells by down regulating BCL-2 and MCL-1 [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3471-3476.
- [29] Kumari N, Saxena S, Agrawal U. Exosomal protein interactors as emerging therapeutic targets in urothelial bladder cancer[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2015, 27(2): 51-58.
- [30] Greco KA, Franzen CA, Foreman KE, et al. PLK-1 silencing in bladder cancer by siRNA delivered with exosomes [J]. Urology, 2016, 91: 241.e1-e7.
- [31] Usman WM, Pham TC, Kwok YY, et al. Efficient RNA drug delivery using red blood cell extracellular vesicles[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2359.
- [32] Liang LG, Kong MQ, Zhou S, et al. An integrated double-filtration microfluidic device for isolation, enrichment and quantification of urinary extracellular vesicles for detection of bladder cancer[J]. Sci Rep, 2017, 24(7): 46224.
- [33] Liang LG, Sheng YF, Zhou S, et al. An integrated double-filtration microfluidic device for detection of extracellular vesicles from urine for bladder cancer diagnosis[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1660: 355-364.
- [34] Woo HK, Sunkara V, Park J, et al. Exodisc for rapid, size-selective, and efficient isolation and analysis of nanoscale extracellular vesicles from biological samples [J]. ACS Nano, 2017, 11(2): 1360-1370.

## 《中国肿瘤》稿约

《中国肿瘤》杂志创办于1986年,1992年经国家科委批准公开发行人。由国家卫生健康委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊,《中文核心期刊要目总览》(第8版)核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊(ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大16开,80页,单价15元,全年180元,邮发代号:32-100。主编赫捷院士。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。以肿瘤控制为特色,在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。主要栏目有:病情监测、防治工作、专题报道、医院管理、研究进展、论著等。有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料可靠,数据准确,论据充足,结论明确。文字通顺、准确和简练、重点突出,层次清楚。
2. 文稿作者顺序请自行排列,并注明前3位作者以及通讯作者的单位名称、邮政编码以及详细的联系方式、邮箱等。
3. 需附中英文摘要和关键词,结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论四部分。英文摘要务必与中文摘要一一对应。英文摘要前需加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在地名及邮政编码。作者列出前3位后加“et al”。关键词3~8个。
3. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理,数字用阿拉伯数字。务请稿件中图表的所有内容均中英文各一份。
4. 所列参考文献为作者亲自阅读的已发表的近5年内主要文献,按文内引用先后顺序列于文末,并在文内引用处右上角以[]号注明序号;并且文献需采用中英文对照。具体格式如下:  
期刊: [序号] 作者(3位以下全部写出,姓名中间加逗号;3位以上时只写前3位于后加“,等”)。文题[J]. 刊名,年,卷(期):起页-止页。

书籍: [序号] 作者. 书名[M]. 卷(册)次. 版本. 出版地: 出版者, 年. 起页-止页。

中文期刊文献举例如下: Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10. [陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.]

5. 《中国肿瘤》已启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

6. 网上投稿成功后, 请将单位介绍信、基金项目批文复印件邮寄至编辑部。本刊对所有来稿一律不收审稿费。

7. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。自作者收到稿回执后6个月内未接到退稿通知, 作者欲改投它刊, 请函告编辑部。

8. 来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志2册。

地址: 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号(310022) 咨询电话和传真: 0571-88122280