

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.007

## MAGE-C1 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义

李楠<sup>1a</sup>, 单保恩<sup>2</sup>, 赵连梅<sup>2</sup>, 顾光<sup>1b</sup>, 侯淑芸<sup>1a,b</sup> (1. 河北医科大学第三医院 a. 肿瘤科; b. 风湿免疫科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050019)

**[摘要]** **目的:** 探讨黑色素瘤相关抗原-C1 (melanoma-associated antigen-C1, MAGE-C1) 在乳腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系。 **方法:** 选取 2008 年 1 月至 2008 年 12 月河北医科大学第四医院乳腺中心行手术切除的乳腺癌、正常乳腺组织及良性乳腺病变组织各 60 例, 用 RT-PCR 和免疫组织化学染色法分别检测 3 种组织中 MAGE-C1 mRNA 和蛋白的表达水平, 分析 MAGE-C1 表达与乳腺癌患者临床病理特征及预后的关系。用 DNA 甲基化酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-Aza-CdR) 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A (TSA) 干预乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞, RT-PCR 法检测药物干预前后细胞中 MAGE-C1 mRNA 表达的变化。 **结果:** 乳腺癌组织中 MAGE-C1 mRNA 及蛋白表达阳性率分别为 43.3% (26/60) 和 38.3% (23/60), 乳腺正常组织及良性病变组织中均未发现 MAGE-C1 mRNA 和蛋白的表达。MAGE-C1 表达与乳腺癌患者的组织学分级相关 ( $\chi^2=6.233, P<0.05$ )。MAGE-C1 表达阳性的患者, 其无复发生存率低于 MAGE-C1 表达阴性的患者 ( $\chi^2=4.213, P<0.05$ )。MAGE-C1 表达 ( $HR=3.980, P<0.05$ ) 和临床分期 ( $HR=3.637, P<0.05$ ) 是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素。单独或联合应用 5-Aza-CdR 和 TSA 对乳腺癌细胞中 MAGE-C1 的表达均无影响 ( $P>0.05$ )。 **结论:** MAGE-C1 是肿瘤特异性抗原, 其表达与乳腺癌患者的不良预后密切相关。

**[关键词]** 黑色素瘤相关抗原-C1; 癌睾丸抗原; 乳腺癌; 无复发生存率; 免疫治疗

**[中图分类号]** R737.9; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1112-06

## Expression and clinical significance of MAGE-C1 in breast cancer tissues

LI Nan<sup>1a</sup>, SHAN Baoen<sup>2</sup>, ZHAO Lianmei<sup>2</sup>, GU Guang<sup>1b</sup>, HOU Shuyun<sup>1a,b</sup> (1a. Department of Oncology; 1b. Department of Rheumatology and Immunology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Department of Research Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050019, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of MAGE-C1 (melanoma-associated antigen-C1) in breast cancer tissues and its correlation with clinicopathological features and prognosis of breast cancer patients. **Methods:** Breast cancer tissues, normal breast tissues and benign breast lesion tissues (60 samples for each) were collected from the Fourth Hospital of Hebei Medical University during January 2008 and December 2008. The mRNA and protein expressions of MAGE-C1 in three types of breast tissues were detected by RT-PCR and immunohistochemistry, and their correlation with clinicopathological parameters and prognosis of breast cancer patients were also analyzed. DNA methylase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-CdR) and histone deacetylase inhibitor trichostatin A (TSA) were used to treat breast cancer MDA-MB-231 and MCF-7 cells, and RT-PCR was used to determine the changes in mRNA expression of MAGE-C1 after drug treatment. **Results:** The positive expression rate of MAGE-C1 mRNA and protein in breast cancer tissues were 43.3% (26/60) and 38.3% (23/60), respectively; and the mRNA and protein expressions of MAGE-C1 were all negative in normal breast tissues and benign breast lesion tissues. MAGE-C1 expression was positively associated with high tumor grade ( $\chi^2=6.233, P<0.05$ ). Recurrence-free survival (RFS) of patients with negative MAGE-C1 expression was significantly longer than those patients with positive MAGE-C1 expression ( $\chi^2=4.213, P<0.05$ ). MAGE-C1 expression ( $HR=3.980, P<0.05$ ) and clinical stage ( $HR=3.637, P<0.05$ ) could be used as independent prognostic factors for breast cancer patients. 5-Aza-CdR and/or TSA treatment had no significant influence on MAGE-C1 gene expression ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** MAGE-C1 is a tumor-specific antigen and its expression is associated with poor prognosis of breast cancer patients.

**[Key words]** melanoma-associated antigen-C1 (MAGE-C1); cancer testis antigens; breast cancer; recurrence-free survival (RFS); immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1112-1117. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.007]

**[基金项目]** 河北省杰出青年基金资助项目 (No. H2019206697)。Project supported by the Outstanding Youth Foundation of Hebei Province (No. H2019206697)

**[作者简介]** 李楠 (1982-), 女, 博士, 副主任医师、副教授, 主要从事乳腺癌发生发展的机制及治疗研究, E-mail: 34851330@qq.com

**[通信作者]** 侯淑芸 (HOU Suyun, corresponding author), 副主任医师、副教授, 主要从事肿瘤免疫学基础和临床研究, E-mail: hsymonkey@163.com

开展肿瘤免疫治疗的关键是鉴定合适的靶抗原,黑色素瘤相关抗原(melanoma-associated antigen, MAGE)属于癌睾丸抗原(cancer testis antigen, CTA)家族成员, MAGE在多种肿瘤组织中高表达,而在除睾丸以外的正常人体组织中均不表达<sup>[1-3]</sup>,由于血睾屏障的存在和睾丸不表达人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子的特点<sup>[4]</sup>, MAGE不会引起自身免疫反应。因此, MAGE可作为肿瘤免疫治疗的理想靶抗原。MAGE-C1是近年来新鉴定出的MAGE家族成员,定位于人染色体Xq27区域<sup>[5]</sup>,目前关于它在乳腺癌中表达情况及其表达机制的研究甚少。本研究通过检测乳腺癌组织、乳腺正常组织和良性病变组织中MAGE-C1的表达水平,分析其表达与乳腺癌患者临床病理特征及预后的关系;应用5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)和曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)干预乳腺癌细胞,分析其对MAGE-C1基因表达的影响,初步探索其表达的机制,以期为乳腺癌免疫治疗提供新靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2008年1月至2008年12月河北医科大学第四医院乳腺中心行手术治疗患者的乳腺癌组织、乳腺正常组织(距肿瘤组织边缘5 cm以上的腺体组织)和乳腺良性病变组织(纤维瘤及腺病)各60例。所有患者术前未行抗肿瘤治疗(如放、化疗或内分泌治疗)。所有组织标本均经病理学检查证实。所有受试者均签署知情同意书,研究方案获得医院医学伦理委员会的批准。

### 1.2 细胞系及主要试剂

人乳腺癌细胞系MDA-MB-231和MCF-7来源于河北医科大学第四医院科研中心。

L-15培养基、RPMI 1640培养基购自Gibco公司, TRIzol购自美国Invitrogen公司, 5-Aza-CdR和TSA购自美国Sigma公司, 兔抗人MAGE-C1多克隆抗体购自美国Abcam公司。

### 1.3 细胞培养、处理及分组

MDA-MB-231和MCF-7细胞分别用含100 μg/ml链霉素、100 U/ml青霉素、10%胎牛血清、8% NaHCO<sub>3</sub>的L-15和RPMI 1640培养液于37 °C、5% CO<sub>2</sub>环境下培养。

选取对数生长期细胞进行实验,实验分组如下:实验组:(1)5-Aza-CdR组:含5 μmol/L 5-Aza-CdR的培养基培养72 h;(2)TSA组:含0.5 μmol/L TSA的培养基培养24 h;(3)联合组(5-Aza-CdR+TSA组):含5 μmol/L 5-Aza-CdR的培养基培养48 h后再加入含

0.5 μmol/L TSA的培养基继续培养24 h;(4)对照组:同期培养不予以任何药物干预的细胞。

### 1.4 RT-PCR检测乳腺癌组织及细胞中MAGE-C1 mRNA的表达

TRIzol试剂提取组织及细胞标本中的总RNA,逆转录合成cDNA,PCR扩增,PCR产物于1.5%琼脂糖凝胶电泳。引物序列:MAGE-C1(249 bp)F为5'-CCTACTGCTGGGATGCCGAGTCTTC-3',R为5'-GCCCTCAGGAGAACTCTGGGGAATC-3';GAPDH(247 bp)F为5'-ACCTGACCTGCCGTCTAGAA-3',R为5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'。PCR扩增条件:MAGE-C1 95 °C 30 s, 59 °C 30 s, 72 °C 30 s,共30个循环;GAPDH 95 °C 20 s, 58 °C 30 s, 72 °C 20 s,共22个循环。GAPDH为内参对照,无菌双重蒸馏水为空白对照。实验重复3次。

### 1.5 免疫组化检测乳腺癌组织中MAGE-C1蛋白的表达

操作步骤按SP免疫组化试剂盒说明书进行。MAGE-C1多克隆抗体以1:50稀释,成年男性正常睾丸组织为阳性对照,乳腺正常组织作为阴性对照。结果判定:细胞质或细胞核中含有棕黄色颗粒者为阳性。按染色强度评分:无染色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;按阳性细胞所占百分比评分:<5%为0分,5%~25%为1分,25%~50%为2分,50%~75%为3分,>75%为4分。上述2项的评分乘积作为总评分:<3分为阴性,≥3分为阳性。

### 1.6 病例资料的随访

采用门诊复查、电话等方式对60例乳腺癌患者进行随访。随访时间16~60个月,共有13例患者失访。

### 1.7 统计学处理

用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法,相关性分析用Spearman相关检验,一致性比较用Kappa系数检验,Kaplan-Meier法分析无复发生存率(recurrence-free survival, RFS),RFS之间的比较采用Log rank检验,COX回归模型对乳腺癌相关临床病理学特征及MAGE-C1蛋白表达进行单因素和多因素分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MAGE-C1 mRNA在乳腺正常组织、良性病变组织和癌组织中的表达

RT-PCR检测结果(图1)显示,60例乳腺正常组织及60例良性病变组织中均未发现MAGE-C1 mRNA表达,而60例癌组织中发现26例MAGE-C1 mRNA表达阳性,阳性率为43.3%。

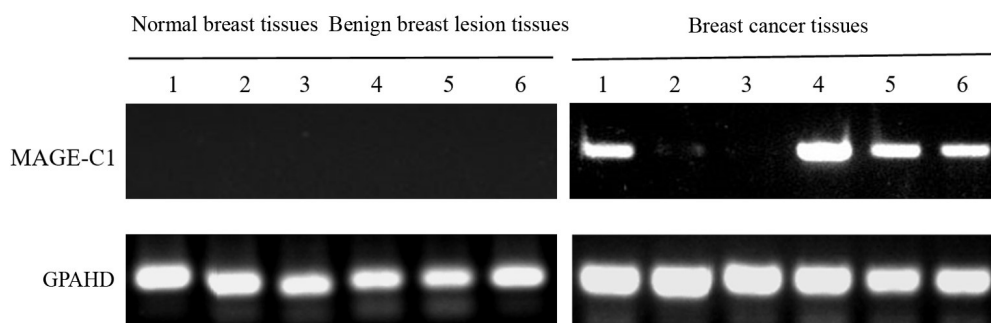


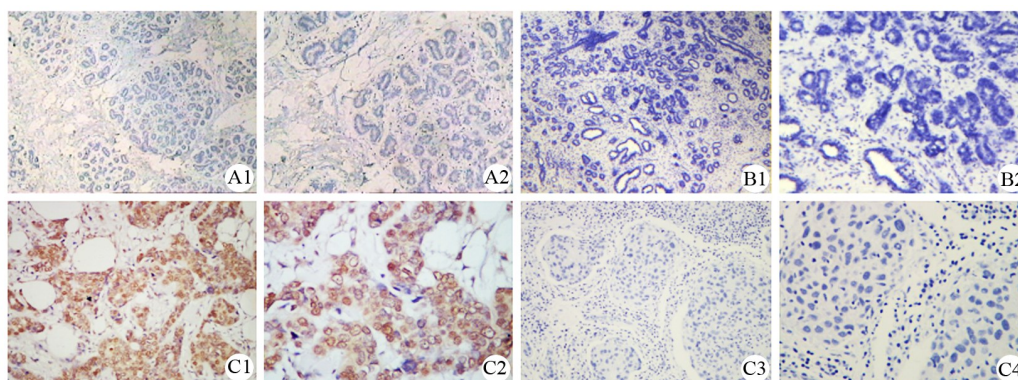
图1 MAGE-C1 mRNA在正常乳腺、良性病变及乳腺癌组织中的表达

Fig.1 Expression of MAGE-C1 mRNA in normal breast tissues, benign breast lesion tissues and breast cancer tissues

2.2 MAGE-C1 蛋白在乳腺正常组织、良性病变组织和癌组织中的表达

免疫组化染色结果显示, MAGE-C1 蛋白主要定位于细胞质, 部分定位于细胞核。在 60 例乳腺正常组织及 60 例乳腺良性病变组织中未发现 MAGE-C1

蛋白的表达(图 2A、B), 而 60 例癌组织中发现 23 例 MAGE-C1 蛋白表达阳性, 阳性率为 38.3%(图 2C)。经 Spearman 相关性分析和 Kappa 系数检验得出 MAGE-C1 mRNA 和蛋白表达呈正相关( $r=0.902$ ,  $K=0.897$ ,  $P<0.01$ )。



A1, B1  $\times 100$ ; A2, B2, C1, C3  $\times 200$ ; C2, C4  $\times 400$ . Except for the positive expression of MAGE-C1 proteins in breast cancer tissues, the others were negative

图2 正常乳腺(A)、良性病变(B)和乳腺癌组织(C)中 MAGE-C1 蛋白的表达

Fig.2 Expression of MAGE-C1 protein in normal breast tissues (A), benign lesion tissues (B) and breast cancer tissues (C)

2.3 MAGE-C1 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系

MAGE-C1 蛋白表达与乳腺癌患者的年龄、病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期、脉管瘤栓、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)表达均无明显关系(均  $P>0.05$ , 表 1), 与患者的组织学分级相关, 组织学分级 III 级患者的 MAGE-C1 蛋白阳性表达率显著高于组织学分级 I 级和 II 级的患者(77.8% vs 31.7%,  $\chi^2=4.748$ ,  $P<0.05$ )。

2.4 MAGE-C1 蛋白表达与乳腺癌患者预后的关系

MAGE-C1 蛋白表达阳性乳腺癌患者的 RFS 显著低于 MAGE-C1 蛋白表达阴性的患者( $\chi^2=4.213$ ,  $P<0.05$ ; 图 3)。COX 回归模型单因素分析结果(表 2)

显示, MAGE-C1 蛋白表达( $HR=5.488$ ,  $P<0.01$ )、淋巴结转移( $HR=4.682$ ,  $P<0.01$ )、临床分期( $HR=5.538$ ,  $P<0.01$ )相关, 但临床分期和淋巴结转移并非相互独立的 2 个指标, 临床分期包括淋巴结转移, 因此仅 MAGE-C1 蛋白表达和临床分期进入回归模型。多因素分析结果提示, MAGE-C1 蛋白表达( $HR=3.980$ ,  $P<0.05$ )和临床分期( $HR=3.637$ ,  $P<0.05$ )是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素。但因髓样癌不适合进行组织学分级, 故 COX 回归分析未纳入组织学分级这一指标。

2.5 5-Aza-CdR 和 TSA 干预未诱导出乳腺癌细胞中 MAGE-C1 mRNA 表达

未经 5-Aza-CdR 和 TSA 干预的 MDA-MB-231、MCF-7 细胞中未见 MAGE-C1 mRNA 表达。单用  $5 \mu\text{mol/L}$  的 5-Aza-CdR 培养 72 h 或单用  $0.5 \mu\text{mol/L}$  的

TSA 培养 24 h 均不能诱导出 MAGE-C1 基因的表达, 无法诱导出 MAGE-C1 基因的表达。  
联合应用 5  $\mu\text{mol/L}$  5-Aza-CdR 和 0.5  $\mu\text{mol/L}$  TSA 亦

表 1 MAGE-C1 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理学特征的关系 [n(%)]

Tab.1 Relationship between MAGE-C1 protein expression and the clinicopathological features of breast cancer patients [n(%)]

Clinicopathological feature	N	MAGE-C1		$\chi^2$	P
		Positive	Negative		
Age (t/a)					
<60	41 (68.3)	14 (34.1)	27 (65.9)	0.960	0.327
$\geq 60$	19 (31.7)	9 (47.4)	10 (52.6)		
Pathological type					
Invasive ductal breast cancer	33 (55.0)	16 (48.5)	17 (51.5)	3.173	0.206
Medullary breast cancer	10 (16.7)	3 (30.0)	7 (70.0)		
Invasive lobular breast cancer	17 (28.3)	4 (23.5)	13 (76.5)		
Tumor size (d/cm)					
$\leq 2$	24 (40.0)	7 (29.2)	17 (70.8)	1.422	0.233
>2	36 (60.0)	16(44.4)	20(55.6)		
Lymph node metastasis					
Positive	36 (60.0)	14 (38.9)	22 (61.1)	0.012	0.914
Negative	24 (40.0)	9 (37.5)	15 (62.5)		
Clinical stage					
I + II	44(73.3)	16(36.3)	28(63.6)	0.271	0.603
III	16 (26.7)	7 (43.8)	9 (56.2)		
Tumor embolus					
Positive	25 (41.7)	9 (36.0)	16 (64.0)	0.099	0.753
Negative	35 (58.3)	14 (40.0)	21 (60.0)		
ER					
Positive	48 (80.0)	20 (41.7)	28 (58.3)	0.533	0.465
Negative	12 (20.0)	3 (25.0)	9 (75.0)		
PR					
Positive	47 (78.3)	19 (40.4)	28 (59.6)	0.097	0.755
Negative	13 (21.7)	4 (30.8)	9 (69.2)		
HER-2					
Positive	23 (38.3)	11 (47.8)	12 (52.2)	1.422	0.233
Negative	37 (61.6)	12 (32.4)	25 (67.6)		

表 2 影响乳腺癌患者预后因素的单因素和多因素分析

Tab.2 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in breast cancer patients

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
Ages (t/a): <60 vs $\geq 60$	0.975	1.017	0.369-2.804			
Tumor size (d/cm): $\leq 2$ vs >2	0.898	1.068	0.388-2.942			
Pathological type: Medullary vs lobular vs ductal lobular lobular	0.289	1.773	0.616-5.108			
Clinical stage: I + II vs III	0.001	5.538	1.963-15.624	0.019	3.637	1.24-10.665
Lymph node metastasis: Positive vs Negative	0.008	4.682	1.492-14.696			
Tumor embolus: Positive vs Negative	0.368	1.569	0.588-4.183			
ER: Positive vs Negative	0.620	1.332	0.429-4.140			
PR: Positive vs Negative	0.380	1.758	0.499-6.188			
HER-2: Positive vs Negative	0.282	1.719	0.640-4.618			
MAGE-C1: Positive vs Negative	0.003	5.488	1.757-17.141	0.023	3.980	1.212-13.066

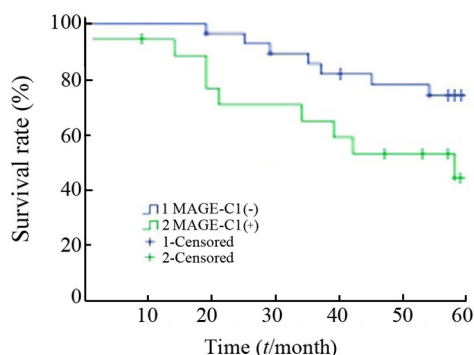


图3 Kaplan-Meier法分析MAGE-C1蛋白表达与乳腺癌患者RFS的关系

Fig.3 Correlation between RFS and MAGE-C1 protein expression analyzed by Kaplan-Meier curve

### 3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,近年来在中国的发病率逐年上升,且出现年轻化的趋势<sup>[6]</sup>。目前乳腺癌的治疗方法主要是手术、放疗、化疗和内分泌治疗,然而,只有分期较早的患者可通过手术达到预期效果,放、化疗在杀伤肿瘤组织的同时对正常组织亦会造成损伤,而内分泌治疗仅适用于部分激素依赖型的患者。因此,学者们一直在寻找更为有效、副作用更小的治疗方法,肿瘤免疫治疗因其具有特异性高、副作用小的特点<sup>[7]</sup>,已成为近年来的研究热点。

MAGE家族成员具有严格的肿瘤特异性表达模式,其编码的抗原可被CTL细胞所识别,诱导机体产生特异性免疫应答,因而可作为肿瘤免疫治疗的理想靶点<sup>[8]</sup>。目前已发现了60多种MAGE抗原<sup>[9]</sup>,鉴定每种MAGE抗原在不同肿瘤中的表达水平已成为免疫治疗靶点的必要条件。MAGE-C1是新近鉴定出的MAGE家族成员,其在多发性骨髓瘤<sup>[10]</sup>、肺癌<sup>[11]</sup>、甲状腺癌<sup>[12]</sup>、肝癌<sup>[13]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、唾液腺癌<sup>[15]</sup>中均有不同水平的表达。但是关于其在乳腺癌中表达及其临床意义的报道还不多见。

本研究对MAGE-C1在乳腺正常组织、良性病变组织、癌组织中的表达情况及其与乳腺癌患者临床病理特征和预后的关系进行了研究。结果显示,乳腺正常组织及良性病变组织中均未见MAGE-C1 mRNA及蛋白的表达,而乳腺癌组织中MAGE-C1 mRNA和蛋白阳性表达率分别为43.3%和38.3%,说明MAGE-C1有望成为乳腺癌免疫治疗的理想靶点,并可作为肿瘤标志物检测乳腺癌的发生。

本研究结果显示,MAGE-C1的表达与乳腺癌的组织学分级相关,组织学分级III级患者的MAGE-C1阳性表达率高于组织学分级I、II级的患者。组织学分级是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素,分

级越高,提示肿瘤的侵袭性越强,患者的预后越差。因此推测,MAGE-C1表达可能与乳腺癌的恶性程度及患者的不良预后密切相关。

MAGE-C1的表达与多发性骨髓瘤<sup>[16]</sup>、黑色素瘤<sup>[17]</sup>、唾液腺癌<sup>[18]</sup>患者的不良预后相关。本研究结果显示,MAGE-C1表达阳性的乳腺癌患者的RFS与MAGE-C1表达阴性的患者相比显著降低;单因素及多因素分析结果提示,MAGE-C1蛋白表达和临床分期是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素。这些结果进一步表明,MAGE-C1高表达可能是乳腺癌不良预后的一个重要标志。

MAGE表达的确切机制尚不十分清楚。一些学者<sup>[7,19]</sup>发现,不表达MAGE-As基因的肿瘤细胞在予以DNA甲基化酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂干预后可重新表达该基因。由此他们推断,MAGE在多种恶性肿瘤组织中表达,其机制可能和肿瘤组织中表遗传学调节过程失控有关。然而,关于MAGE-C家族表达的机制研究国内外尚未见报道。本研究应用DNA甲基化酶抑制剂5-Aza-CdR和组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA处理乳腺癌MDA-MB-231、MCF-7细胞,初步探索MAGE-C1基因表达的机制,结果显示不经药物干预的MDA-MB-231、MCF-7细胞未见MAGE-C1基因表达。单独和联合应用5-Aza-CdR及TSA均不能诱导出两种乳腺癌细胞中MAGE-C1基因的表达。WISCHLNEWSKI等<sup>[20]</sup>应用不同剂量的5-Aza-CdR和TSA处理肝癌细胞,亦无法诱导出MAGE-A1和MAGE-A12基因的表达。KIM等<sup>[21]</sup>指出,结肠癌细胞中MAGE-A1基因的表达和其启动子区去甲基化并不完全一致。因此可以推测,调节MAGE基因表达的机制并非只有DNA甲基化和组蛋白乙酰化,可能还有除它们之外的其他机制参与其中,未来本课题组还将对MAGE-C1表达的具体机制进行更深入的研究。

总之,MAGE-C1是肿瘤特异性抗原,其表达与乳腺癌患者的组织学分级及不良预后密切相关,可作为乳腺癌指导诊断和预后评估的重要指标,也有望成为乳腺癌免疫治疗的理想靶点,具有巨大的临床应用潜力。

### [参考文献]

- [1] MAO Y, FAN W F, HU H, et al. MAGE-A1 in lung adenocarcinoma as a promising target of chimeric antigen receptor T cells[J/OL]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 106[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805483/>. DOI:10.1186/s13045-019-0793-7.
- [2] 刘胜辉, 赵岩, 徐玉茹, 等. MAGE-A9、MAGE-A11和Ki67在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019,

- 26(12): 1356-1362. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.010.
- [3] BARAN C A, AGAIMY A, WEHRHAN F, et al. MAGE-A expression in oral and laryngeal leukoplakia predicts malignant transformation[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(8): 1068-1081. DOI:10.1038/s41379-019-0253-5.
- [4] TIO D, KASIEM F R, WILLEMSSEN M, et al. Expression of cancer/testis antigens in cutaneous melanoma: a systematic review [J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(4): 349-357. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000569.
- [5] CURIONI-FONTECEDRO A, MARTIN V, VOGETSEDER A, et al. Chromosomal aberrations of cancer-testis antigens in myeloma patients[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33(3): 159-163. DOI:10.1002/hon.2143.
- [6] 孙可欣, 郑荣寿, 顾秀瑛, 等. 2000-2014年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6): 567-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.003.
- [7] 侯淑芸, 单保恩. 乳腺癌中 MAGE-A9、MAGE-A11、MAGE-C1 和 MAGE-C2 基因的表达及其表达机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [8] HOU S Y, SANG M X, GENG C Z, et al. Expressions of MAGE-A9 and MAGE-A11 in breast cancer and their expression mechanism[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(1): 44-51. DOI:10.1016/j.arcmed.2013.10.005.
- [9] TAGLIAMONTE M, PETRIZZO A, TORNESELLO M L, et al. Antigen-specific vaccines for cancer treatment[J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2014, 10(11): 3332-3346. DOI: 10.4161/21645515.2014.973317.
- [10] SHIRES K, WIENAND K. Cancer testis antigen MAGE C1 can be used to monitor levels of circulating malignant stem cells in the peripheral blood of multiple myeloma patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(11): 2383-2396. DOI:10.1007/s00432-016-2231-3.
- [11] PAPACHRISTOFILOU A, HIPPE M M, KLINKHARDT U, et al. Phase Ib evaluation of a self-adjuvanted protamine formulated mRNA-based active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 38[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6368815/>. DOI:10.1186/s40425-019-0520-5.
- [12] MELO D H, MAMEDE R C M, NEDER L, et al. Expression of cancer/testis antigens MAGE-A, MAGE-C1, GAGE and CTAG1B in benign and malignant thyroid diseases[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6485-6496[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688795/>. DOI:10.3892/ol.2017.7072.
- [13] SIDERAS K, BOTS S J, BIERMANN K, et al. Tumour antigen expression in hepatocellular carcinoma in a low-endemic western area[J/OL]. *Br J Cancer*, 2015, 112(12): 1911-1920[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4580401/>. DOI: 10.1038/bjc.2015.92.
- [14] ZIMMERMANN A K, IMIG J, KLAR A, et al. Expression of MAGE-C1/CT7 and selected cancer/testis antigens in ovarian borderline tumours and primary and recurrent ovarian carcinomas[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(5): 565-574. DOI:10.1007/s00428-013-1395-3.
- [15] VITAL D, IKENBERG K, MOCH H, et al. The expression of the cancer testis antigen MAGE A4: a favorable prognostic biomarker in salivary gland carcinomas related to low tumor grading[J/OL]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2018, 3(3): 182-190[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057220/>. DOI:10.1002/lio2.160.
- [16] XU P P, ZHANG L Y, WANG X H, et al. Expression of MAGE-C1/CT7 provides prognostic information in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(1): 244-246. DOI:10.1080/10428194.2016.1187271.
- [17] CURIONI-FONTECEDRO A, PITOCOCO R, SCHOENEWOLF N L, et al. Intratumoral heterogeneity of MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 expression in mucosal melanoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 432479[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26161400>. DOI: 10.1155/2015/432479.
- [18] BEPPU S, ITO Y, FUJII K, et al. Expression of cancer/testis antigens in salivary gland carcinomas with reference to MAGE-A and NY-ESO-1 expression in adenoid cystic carcinoma[J]. *Histopathology*, 2017, 71(2): 305-315. DOI:10.1111/his.13226.
- [19] HENINGER E, KRUEGER T E, THIEDE S M, et al. Inducible expression of cancer-testis antigens in human prostate cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84359-84374[2020-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341296/>. DOI: 10.18632/oncotarget.12711.
- [20] WISCHNEWSKI F, PANTEL K, SCHWARZENBACH H. Promoter demethylation and histone acetylation mediate gene expression of MAGE-A1, -A2, -A3, and -A12 in human cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(5): 339-349. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-05-0229.
- [21] KIM K H, CHOI J S, KIM I J, et al. Promoter hypomethylation and reactivation of MAGE-A1 and MAGE-A3 genes in colorectal cancer cell lines and cancer tissues[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(35): 5651-5657. DOI:10.3748/wjg.v12.i35.5651.

[收稿日期] 2020-05-15

[修回日期] 2020-08-12

[本文编辑] 党瑞山