

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.039

非小细胞肺癌组织 MAGEA4、NY-ESO-1 表达 及其与临床病理特征和预后的关系*

刘平闯^{1,2} 张文辉^{2Δ} 王迪¹ 孙宜田² 张灿堂² 陈玉玲²

(1 徐州医科大学研究生学院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织黑素瘤相关抗原 A4(MAGEA4)、纽约食管鳞状上皮癌抗原 1(NY-ESO-1)表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取我院 309 例 NSCLC 患者,取手术切除的癌组织和癌旁组织检测 MAGEA4 和 NY-ESO-1 表达。比较不同临床病理特征 NSCLC 组织中 MAGEA4、NY-ESO-1 表达差异。随访 3 年,分析 MAGEA4、NY-ESO-1 表达与 NSCLC 患者预后的关系以及影响 NSCLC 患者预后的因素。**结果:**NSCLC 癌组织 MAGEA4、NY-ESO-1 的阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。NSCLC 患者中 MAGEA4、NY-ESO-1 阳性表达率增高与低分化、TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。MAGEA4、NY-ESO-1 阳性表达 3 年总生存(OS)率低于 MAGEA4、NY-ESO-1 阴性表达患者($P<0.05$)。MAGEA4 阳性表达、淋巴结转移、TNM 分期 IIIA 期、NY-ESO-1 阳性表达是 NSCLC 患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**NSCLC 组织中 MAGEA4 和 NY-ESO-1 阳性表达率升高,与淋巴结转移、TNM 分期 IIIA 期、低分化和 NSCLC 患者不良预后有关。

关键词:非小细胞肺癌;黑素瘤相关抗原 A4;纽约食管鳞状上皮癌抗原 1;病理特征;预后

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)22-4333-03

Expression of MAGEA4 and NY-ESO-1 in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Relationship with Clinicopathological Features and Prognosis*

LIU Ping-chuang^{1,2}, ZHANG Wen-hui^{2Δ}, WANG Di¹, SUN Yi-tian², ZHANG Can-tang², CHEN Yu-ling²,

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of melanoma-associated antigen A4 (MAGEA4) and New York esophageal squamous cell carcinoma antigen 1 (NY-ESO-1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and clinicopathological features and prognosis. **Methods:** 309 NSCLC patients in our hospital were selected, surgically resected cancer tissues and adjacent tissues were taken, the expression of MAGEA4 and NY-ESO-1 was detected. The expression differences of MAGEA4 and NY-ESO-1 in NSCLC tissues with different clinicopathological features were compared. Followed up for 3 years, the relationship between MAGEA4 and NY-ESO-1 expression and prognosis of NSCLC patients and the factors affecting prognosis of NSCLC patients were analyzed. **Results:** The positive expression rates of MAGEA4 and NY-ESO-1 in NSCLC cancer tissues were higher than in adjacent tissues ($P<0.05$). The increased positive expression rates of MAGEA4 and NY-ESO-1 in NSCLC patients were associated with low differentiation, TNM stage IIIA, and lymph node metastasis ($P<0.05$). The 3-year overall survival (OS) rate of MAGEA4, NY-ESO-1 positive expression was lower than that of MAGEA4, NY-ESO-1 negative expression ($P<0.05$). MAGEA4 positive expression, lymph node metastasis, TNM stage IIIA and NY-ESO-1 positive expression were risk factors for poor prognosis of NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of MAGEA4 and NY-ESO-1 in NSCLC tissues are increase, which are relate to lymph node metastasis, TNM stage IIIA, poor differentiation and poor prognosis of NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Melanoma-associated antigen A4; New York esophageal squamous cell carcinoma antigen 1; Pathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4333-03

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是世界上癌症死亡的主要原因,虽然 NSCLC 治疗策略和手段不断进步,患者生存获益明显,但部分患者预后仍较差^[1]。肿瘤睾丸抗原(CTA)参与 NSCLC 免疫

反应调节,其高表达与 NSCLC 患者低生存率相关^[2]。黑素瘤相关抗原 A4(MAGEA4)是一种癌基因,被证实在骨和软组织肿瘤等恶性肿瘤中表达升高,可作为 NSCLC 免疫治疗靶点^[3]。研究显示,MAGEA4 表达升高与食管鳞状细胞癌患者的不良预后有关^[4]。纽约食管鳞状上皮癌抗原 1(NY-ESO-1)是一种典型

* 基金项目:江苏省高校重点实验室开放课题(XZSYSKF2023018)

作者简介:刘平闯(1998-),男,硕士,住院医师,研究方向:肺癌与睡眠呼吸障碍,E-mail: chuang0608@163.com

Δ 通讯作者:张文辉(1973-),女,硕士,主任医师,研究方向:肺癌与睡眠呼吸障碍,E-mail: xzzyz2000@126.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

的CTA,在肿瘤细胞中激活,与恶性肿瘤的免疫应答诱导相关^[5],NY-ESO-1在喉鳞状细胞癌组织中高表达,且对非小细胞肺癌具有一定的诊断价值^[6]。研究显示,NY-ESO-1与黏液样脂肪肉瘤患者的预后有关。本研究拟探讨上述两指标在NSCLC组织中的表达,旨在为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。选取2018年2月至2020年3月期间徐州医科大学附属医院收治的309例NSCLC患者为研究对象。纳入标准:(1)经支气管镜或手术切除的组织病理学确诊为NSCLC;(2)美国东部肿瘤协作组评分0~1分;(3)术前未接受抗肿瘤治疗。排除标准:(1)其它恶性肿瘤;(2)血液、免疫、感染性疾病;(3)不可行手术切除;(4)既往接受过相关的免疫治疗。

1.2 免疫组化检测

取手术切除的癌组织和癌旁组织,石蜡包埋,制作切片,去蜡化。磷酸盐吐温缓冲液(PBST)洗涤,加入NY-ESO-1单克隆抗体,MAGEA4单克隆抗体,4℃下过夜。PBST洗涤三次,加入山羊抗小鼠免疫球蛋白(Ig)G。PBST洗涤三次,苏木精复染,BX63立式显微镜在明亮视野下观察载玻片,拍摄代表性区域,

并使用Olympus Stream 1.9图像分析软件分析图像。根据染色强度和阳性细胞比例的乘积进行评分,≥6分为阳性表达,<6分为阴性表达^[7]。

1.3 随访

NSCLC患者出院后行门诊复诊、电话随访3年,第1年1次/3个月,第2年1次/6个月。随访至2023年3月截止或患者死亡。总生存(OS)时间为自术后至全因死亡的时间。

1.4 统计学分析

应用SPSS 28.0版软件。卡方检验计数资料的差异。Kaplan-Meier法分析NSCLC患者生存。Cox比例风险模型分析影响NSCLC患者预后因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 NSCLC癌组织和癌旁组织MAGEA4、NY-ESO-1表达比较

NSCLC癌组织MAGEA4、NY-ESO-1的阳性表达率分别为52.75%(163/309)、44.66%(138/309),高于癌旁组织的23.62%(73/309)、12.30%(38/309)($P<0.05$)。

2.2 NSCLC癌组织MAGEA4、NY-ESO-1表达与临床病理特征的关系

NSCLC患者中MAGEA4、NY-ESO-1阳性表达率增高与低分化、TNM分期III A期、淋巴结转移有关($P<0.05$),见表1。

表1 MAGEA4、NY-ESO-1表达比较
Table 1 Comparison of MAGEA4 and NY-ESO-1 expression

Clinicopathological features	n	MAGEA4	χ^2	P	NY-ESO-1	χ^2	P
Gender							
Male	216	121(56.02)	3.075	0.080	101(46.76)	1.279	0.258
Female	93	42(45.16)			37(39.78)		
Age							
≥60 years old	185	101(54.59)	0.629	0.428	84(45.41)	0.104	0.748
<60 years old	124	62(50.00)			54(43.55)		
Tumor diameter							
≥5 cm	220	119(54.09)	0.550	0.458	103(46.82)	1.439	0.230
<5 cm	89	44(49.44)			35(39.33)		
Pathology type							
Squamous cell carcinoma	127	64(50.39)	0.785	0.675	55(43.31)	0.278	0.870
Adenocarcinoma	99	52(52.53)			44(44.44)		
Large cell carcinoma	83	47(56.63)			39(46.99)		
Degree of differentiation							
Middle to high differentiation	146	61(41.78)	13.363	<0.001	48(32.88)	15.549	<0.001
Low differentiation	163	102(62.58)			90(55.21)		
TNM stage							
I ~ II stage	210	92(43.81)	21.024	<0.001	72(34.29)	28.544	<0.001
III A stage	99	71(71.72)			66(66.67)		
Lymph node metastasis							
Yes	99	75(75.76)	30.936	<0.001	69(69.69)	36.947	<0.001
No	210	88(41.90)			69(32.86)		

2.3 不同 MAGEA4、NY-ESO-1 表达表达下 NSCLC 患者生存比较

随访 3 年, 309 例患者中失访 2 例, 随访期间死亡 142 例 (46.25%), 存活 165 例 (53.75%)。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 3 年 OS 率方面, MAGEA4 阳性表达患者 (41.36%) 低于阴性表达患者 (67.59%) ($\text{Log-Rank } \chi^2=21.173, P<0.001$), NY-ESO-1 阳性表达患者 (44.53%) 低于阴性表达患者 (61.18%) ($\text{Log-Rank } \chi^2=8.461, P=0.004$)。

2.4 影响 NSCLC 生存的因素分析

纳入自变量 NY-ESO-1 (0= 阴性表达, 1= 阳性表达)、MAGEA4 (0= 阴性表达, 1= 阳性表达)、淋巴结转移 (0= 无, 1= 有)、TNM 分期 (0= I ~ II 期, 1= IIIA 期)、分化程度 (0= 中高分化, 1= 低分化)、病理类型 (0= 鳞状细胞癌, 1= 腺癌, 2= 大细胞癌)、肿瘤直径 (0= <5 cm, 1= ≥5 cm)、性别 (0= 女, 1= 男)、年龄 (0= <60 岁, 1= ≥60 岁), 因变量设为 NSCLC 患者生存情况 (赋值: 0= 存活, 1= 死亡)。多因素分析显示 MAGEA4 阳性表达 [OR (95% CI)=1.653 (1.243 ~ 3.852)], 淋巴结转移 [OR (95% CI)=2.451 (1.896 ~ 7.852)], TNM 分期 IIIA 期 [OR (95% CI)=2.063 (1.521 ~ 5.352)], NY-ESO-1 阳性表达 [OR (95% CI)=1.435 (1.085 ~ 3.669)] 是 NSCLC 患者不良预后的危险因素 ($P<0.05$)。

3 讨论

NSCLC 是常见的肺癌类型, 目前治疗手段虽可抑制 NSCLC 早期发展, 减少复发率, 但对生存期改善有限^[9]。T 细胞反应可让肿瘤抗原释放以致诱导原始 T 细胞激活, 降低复发风险, 延长患者生存期, 免疫抑制和免疫反应低下可降低 T 细胞增殖能力, 加剧肿瘤转移、侵袭。CTA 在正常体细胞组织中不表达, 但在肿瘤组织中表达上调, 增强肿瘤侵袭和转移性并影响 NSCLC 的抗肿瘤免疫反应^[9]。

MAGEA4 是一种 CTA, 在食管癌、乳腺癌、肝细胞癌等表达上调, 发挥癌基因作用^[7]。研究显示, MAGEA4 在早期食管鳞状细胞癌组织中表达上调, 与总生存率相关。肝细胞癌中 MAGEA4 呈过表达, 是肝细胞癌患者预后不良的危险因素^[10]。本研究发现 MAGEA4 阳性表达率增高与 NSCLC 低分化、TNM 分期 IIIA 期和淋巴结转移有关, 且是 NSCLC 患者随访 3 年死亡的危险因素。分析可能的原因为骨髓源性抑制细胞 (MDSCs) 可强烈抑制 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的增殖和抗肿瘤活性, 并刺激调节性 T 细胞的增殖, MDSCs 在外周淋巴器官和肿瘤组织中积累, 抑制淋巴细胞迁移到肿瘤微环境中引发免疫反应, 降低机体抗肿瘤免疫反应, 导致肿瘤免疫逃逸和进展, MAGE-A4 高表达可促使 MDSCs 在肿瘤组织中的浸润, 导致 NSCLC 进展^[11]。

NY-ESO-1 是免疫原性最强的 CTA 家族成员, 可被肿瘤反应性 T 细胞识别, NY-ESO-1 与 MAGEA 成员共表达, 参与细胞增殖、分化和凋亡, 在干细胞和癌细胞的细胞增殖中发挥作用。研究显示, NY-ESO-1 在骨肉瘤中表达上调, 可促使骨肉瘤细胞增殖^[12]。肺癌组血清 NY-ESO-1 水平增高, 在肺癌诊断

中具有较高价值^[13]。本研究发现 NY-ESO-1 在 NSCLC 中阳性表达率升高, 并且与 NSCLC 恶性临床病理特征有关, 是 NSCLC 患者不良预后的危险因素。研究显示, 肺癌组织中 NY-ESO-1 与程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 共表达, 均出现表达上调, 而 PD-L1 高表达抑制具抗原特异性的肿瘤杀伤性 T 细胞的产生, 导致免疫逃逸和肿瘤进展, 推测 NY-ESO-1 高表达可能诱导 PD-L1 表达和机体抗肿瘤免疫反应, 导致 NSCLC 恶性进展和不良预后发生。

综上所述, MAGEA4、NY-ESO-1 在 NSCLC 组织中的阳性表达率升高, 与淋巴结转移、TNM 分期 IIIA 期、NSCLC 低分化有关, 同时也是 NSCLC 患者不良预后的危险因素。

参考文献 (References)

- [1] 李慧, 张珏, 曲文书, 等. 正元胶囊联合安罗替尼对二线治疗后进展的晚期非小细胞肺癌患者疗效、癌因性疲乏和免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(7): 1392-1395, 1358.
- [2] Salmaninejad A, Zamani MR, Pourvahedi M, et al. Cancer/Testis Antigens: Expression, Regulation, Tumor Invasion, and Use in Immunotherapy of Cancers[J]. Immunol Invest, 2016, 45(7): 619-6403.
- [3] Hikmet F, Rassy M, Backman M, et al. Expression of cancer-testis antigens in the immune microenvironment of non-small cell lung cancer[J]. Mol Oncol, 2023, 17(12): 2603-2617.
- [4] Tang WW, Liu ZH, Yang TX, et al. Upregulation of MAGEA4 correlates with poor prognosis in patients with early stage of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9 (1): 4289-4293.
- [5] 董永立. 癌-睾丸抗原基因在肿瘤诊断与免疫治疗中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 755-760.
- [6] 王娟, 潘鑫, 徐永茂. 血清外泌体中 NY-ESO-1, Alix, PLAP 联合对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 633-636.
- [7] 张帆, 杨鹏, 郝振叶, 等. 非小细胞肺癌组织中组蛋白去乙酰化酶 7、泛素特异性肽酶 10 的表达变化及其意义 [J]. 山东医药, 2024, 64 (6): 14-18.
- [8] Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer [J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1345-1356.
- [9] 巩莹慧, 金时, 张华. 癌-睾丸抗原在肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(1): 74-77.
- [10] 张玉琴, 陆云飞. TrKB 及 MAGE-A4 在三阴性乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(5): 668-671.
- [11] Hou Z, Liang X, Wang X, et al. Myeloid-derived suppressor cells infiltration in non-small-cell lung cancer tumor and MAGE-A4 and NY-ESO-1 expression[J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 3982-3992.
- [12] Hashimoto K, Nishimura S, Ito T, et al. Clinicopathological assessment of cancer/testis antigens NY-ESO-1 and MAGE-A4 in osteosarcoma[J]. Eur J Histochem, 2022, 66(3): 3377.
- [13] Szender JB, Papanicolaou-Sengos A, Eng KH, et al. NY-ESO-1 expression predicts an aggressive phenotype of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(3): 420-425.