

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.003
 View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.003>

鼻颅底肿瘤 SALL4, MAGE-A3 特异性 CTL 免疫反应水平 及其临床意义

别国梁, 黄维平, 尹中普, 朱萍

[南阳市中心医院(郑州大学附属南阳医院)耳鼻喉科一病区, 河南 南阳 473000]

[摘要] 目的: 探讨鼻颅底肿瘤人类婆罗双树样基因-4(SALL4)和黑色素瘤抗原-A3(MAGE-A3)特异性CTL免疫反应水平及其临床意义。方法: 收集2016年5月至2017年12月期间在南阳市中心医院经病理学确诊的鼻颅底肿瘤患者62例作为研究对象。统计所有入选对象血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平数据, 分析血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度与患者临床病理参数的关系。以患者4~18个月的随访结果进行分组, 将随访期间出现肿瘤复发、转移或死亡等任意一项的患者纳入不良组, 其余纳入良好组。绘制ROC曲线分析血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平预测患者预后的效能。结果: 鼻颅底肿瘤患者血清中SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率分别为58.06%(36/62), 54.84%(34/62), 反应强度分别为 $4\ 089.26 \pm 263.76$ SFC/ 10^6 PBMC, $2\ 389.17 \pm 167.53$ SFC/ 10^6 PBMC。血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度在患者的分化程度、肿瘤大小、肿瘤侵袭性之间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 在TNM分期I~II期与III~IV期的对比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。为期4~18个随访统计, 预后不良者30例(48.39%), 预后良好者32例(51.61%)。通过ROC曲线分析及最大约登指数计算出血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度的AUC面积为SALL4(0.853), MAGE-A3(0.765)。以最大约登指数计算得出SALL4, MAGE-A3指标的最大AUC面积相应参数截止值, 其中SALL4截止值为 $3\ 789.178$ SFC/ 10^6 PBMC(灵敏度=81.70%, 特异性=92.60%), MAGE-A3截止值为 $2\ 342.275$ SFC/ 10^6 PBMC(灵敏度=77.40%, 特异性=81.30%)。结论: 鼻颅底肿瘤SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度与患者TNM分期密切相关, 在预测患者预后方面具有较强的特异性和灵敏度。鼻颅底肿瘤患者血清SALL4, MAGE-A3免疫反应水平对预后诊断具有指导价值。

[关键词] 鼻颅底肿瘤; 人类婆罗双树样基因-4; 黑色素瘤抗原-A3; 酶联免疫斑点法

Specific CTL immune response levels of SALL4 and MAGE-A3 in nasal and skull base tumors and their clinical significance

BIE Guoliang, HUANG Weiping, YIN Zhongpu, ZHU Ping

[Department of Otolaryngology, Nanyang Central Hospital (Nanyang Hospital Affiliated to Zhengzhou University), Nanyang Henan 473000, China]

Abstract **Objective:** To investigate the levels of specific CTL immune response of SALL4 and MAGE-A3 in nasal and skull

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-18

通信作者 (Corresponding author): 别国梁, Email: www41cc@126.com

base tumors and clinical significance. **Methods:** Sixty-two patients with nasal and skull base tumors confirmed by pathology in our hospital from May 2016 to December 2017 were collected as subjects. Statistical data of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response levels were collected, and the relationship between serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response frequency and intensity and clinicopathological parameters was analyzed. The patients were followed up for 4 to 18 months, and the prognosis was grouped. The patients who had recurrence, metastasis or death during the follow-up period were included in the poor group and the others in the good group. The ROC curve was drawn to analyze the efficacy of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response levels in predicting the prognosis of patients. **Results:** The specific CTL immune response frequencies of SALL4 and MAGE-A3 were 58.06% (36/62) and 54.84% (34/62), respectively. The response intensity of SALL4 and MAGE-A3 were $(4\ 089.26 \pm 263.76)$ SFC/ 10^6 PBMC and $(2\ 389.17 \pm 167.53)$ SFC/ 10^6 PBMC, respectively. There was no significant difference in the frequency and intensity of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response between the degree of differentiation, the size of tumors and the invasiveness of tumors ($P > 0.05$). There was a significant difference between I-II and III-IV stages of TNM ($P < 0.05$). During the follow-up period of 4 to 18 years, there were 30 patients with poor prognosis (poor group), accounting for 48.39% (30/62), 32 patients with good prognosis (good group), accounting for 51.61% (32/62). Through ROC curve analysis and maximum Yoden index, the AUC area of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response frequency and intensity were calculated as SALL4 (0.853) and MAGE-A3 (0.765). The cut-off values of the maximum AUC area of SALL4 and MAGE-A3 were calculated by the maximum Yoden index. The cut-off values of SALL4 and MAGE-A3 were 3 789.178 SFC/ 10^6 PBMC (sensitivity = 81.70%, specificity = 92.60%) and 2 342.275 SFC/ 10^6 PBMC (sensitivity = 77.40%, specificity = 81.30%). **Conclusion:** The frequency and intensity of SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response in nasal and skull base tumors are closely related to TNM staging, and have strong specificity and sensitivity in predicting the prognosis of patients. Detection of serum levels of SALL4 and MAGE-A3 in patients with nasal and skull base tumors can provide guidance for prognosis diagnosis.

Keywords nasal and skull base tumors; human brassica bidendritic gene-4; melanoma antigen-A3; enzyme-linked immunodot assay

鼻颅底肿瘤临床表现多样化，早期诊断较困难。目前临幊上常采取鼻内镜下微创联合放射治疗(简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗)的综合手段进行治疗^[1-3]。但由于鼻颅底肿瘤位置较深、且周边有重要的生理器官，手术适应证较窄，致使难以根治性切除，从而导致术后局部复发、转移较为常见^[4-5]。关于其预后，临幊上更多用肿瘤大小、肿瘤分期等指标进行评估，而这些指标对肿瘤的复发、转移等发现较晚，精准度较低^[6]。术后不能及时准确监视鼻颅底肿瘤的复发和转移，个体化精准治疗无从谈起。因此，筛选出能指导患者预后的分子标记对鼻颅底肿瘤治疗非常重要。近年来，肿瘤-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)在众多肿瘤抗原中均被广泛关注，这类抗原主要包括人类婆罗双树样(Sal-like protein, SALL)基因、

黑色素瘤抗原(melanoma antigen, MAGE)基因家族等^[7]。研究^[8]表明：SALL4和MAGE-A3在卵巢癌、乳腺癌、肝癌等众多肿瘤组织中呈高表达，与患者的预后密切相关。但关于鼻颅底肿瘤，目前确尚无相关报道。基于此，本研究应用Gultured酶联免疫斑点法(enzyme-linked immunosorbent spot assay, ELISPOT)对鼻颅底肿瘤SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应进行检测，并对其水平与患者预后的相关性进行分析，旨为临幊上治疗鼻颅底肿瘤提供一种新的思路。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2016年5月至2017年12月在南阳市中心

医院经病理学确诊的鼻颅底肿瘤患者作为研究对象。纳入标准：1)临床资料完整者；2)经影像学确诊为鼻颅底肿瘤；3)年龄 ≥ 20 岁；4)具有完整血清学的SALL4和MAGE-A3免疫反应检测结果者；5)患者均知情且自愿签署知情同意书。排除标准：1)合并有严重免疫系统疾病、血液系统疾病者；2)除鼻颅底肿瘤，还合并其他恶性肿瘤者；3)术前半年内接受过放化疗、免疫治疗者；4)伴有心、肝、肾、肺等严重脏器疾病者；5)妊娠或哺乳期患者；6)中途退出本研究或失访者。共纳入62例患者。其中年龄25~63(37.32 ± 3.55)岁；肿瘤类型：颅咽管瘤5例，筛窦骨瘤7例，脊索瘤17例，腺样囊性癌7例，嗅神经母细胞13例，浆细胞瘤8例，鳞状细胞癌5例。分化程度：低分化17例，中分化23例，高分化22例。TNM分期：I~II期38例、III~IV期24例。肿瘤大小： <30 mm者32例， $30\sim50$ mm者16例， >50 mm者14例。伴有肿瘤侵袭性27例、无肿瘤侵袭性35例。本研究已获得南阳市中心医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 主要试剂

SALL4, MAGE-A3抗原肽ELISPOT试剂均英国牛津大学MRC人类免疫学实验室合成提供；96孔板购自美国Millipore公司；细胞培养液RPMI 1640、磷酸盐缓冲液、胎牛血清、细胞刺激因子、植物血凝素(PHA)均购自美国Sigma公司；青霉素-链霉素溶液和台盼蓝染液购自上海百蕊生物技术有限公司；一抗和二抗均购自武汉博士德生物有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集

在患者入院未行任何治疗时，分别于早晨7:00—9:00在无菌条件下，抽取患者的空腹静脉外周血5 mL(EDTA抗凝)，并在20 min内，以3 000 r/min离心10~20 min，提取血清，用于外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)分离。

1.3.2 实验方法

SALL4, MAGE-A3抗原多肽设2个反应孔，于对应肽段位置设立对照孔(阳性1个、阴性1个)。1)将外周血分离出的PBMC，在96孔板加入RPMI 1640培养液50 μ L浓度为10 mg/L的一抗被液，于室温培养120 min；2)96孔板用磷酸

盐缓冲液洗涤后，加入胎牛血清200 μ L，置于培养箱中培养60 min；3)加入制备好外周血单个核细胞50 μ L，同步加入SALL4, MAGE-A3抗原多肽，对照孔(阳性)置入2 μ L的PHA，对照孔(阴性)50 μ L的RPMI 1640培养液，放置培养箱中进行培养；4)2 d后更换培养液，到第10天时加入细胞刺激因子，在第13天舍弃培养液，加入一抗50 μ L，室温放置120 min；5)磷酸盐缓冲液洗涤后加入二抗，室温放置60 min。然后弃去二抗，磷酸盐缓冲液洗涤后加入10 mL显色液，室温放置10 min；6)再次使用磷酸盐缓冲液洗涤，于室温内晾干，读取数据。

1.3.3 试验结果判定

应用ELISPOT酶联斑点系统分析，96孔板每个斑点都对应一个分泌细胞因子的T细胞。即斑点形成细胞(spot formation cell, SFC)，应用SFC/ 10^6 PBMC表示，阳性为每孔斑点数 ≥ 3 倍的对照孔(阴性)斑点数。

1.4 观察指标

分析血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平与临床病理参数关系。对62例患者进行为期4~18个月的随访，将随访中出现肿瘤复发、转移或死亡等任意一项的患者纳入不良组，未出现肿瘤复发、转移或死亡的患者纳入良好组，并分析SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平在预测鼻颅底肿瘤患者预后的效能。

1.5 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行数据分析。其中计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组比较使用t检验分析；计数资料用率(%)表示，2组比较采用 χ^2 检验；通过ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)评价SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平在预测鼻颅底肿瘤预后的效能。设检验水准 $\alpha=0.05$ ，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻颅底肿瘤患者血清中SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度

鼻颅底肿瘤患者血清中SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率分别为58.06%(36/62)和

54.84%(34/62), 反应强度分别为($4\ 089.26 \pm 263.76$) SFC/ 10^6 PBMC和($2\ 389.17 \pm 167.53$) SFC/ 10^6 PBMC。

2.2 鼻颅底肿瘤患者血清 SALL4 特异性 CTL 免疫反应频率及强度与临床病理关系

血清SALL4特异性CTL免疫反应频率及强度在患者的分化程度、肿瘤大小、肿瘤侵袭性之间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 在TNM分期I~II期与III~IV期之间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.3 鼻颅底肿瘤患者血清 MAGE-A3 特异性 CTL 免疫反应频率及强度与临床病理特征的关系

血清MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及

强度在患者的分化程度、肿瘤大小、肿瘤侵袭性之间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 在TNM I~II期与III~IV期比较差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.4 血清 SALL4, MAGE-A3 特异性 CTL 免疫反应水平预测鼻颅底肿瘤预后的 ROC 曲线分析

随访4~18个月后, 出现肿瘤复发、转移或死亡等任意一项的患者有30例(48.39%), 作为不良组; 未出现不良反应者32例(51.61%), 作为良好组。血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平在预测鼻颅底肿瘤患者预后的AUC面积为SALL4(0.853)和MAGE-A3(0.765; 表3, 图1)。

表1 鼻颅底肿瘤患者血清SALL4特异性CTL免疫反应频率及强度与临床病理关系

Table 1 Relationship between the frequency and intensity of serum SALL4-specific CTL immune response and clinicopathology in patients with nasal and skull base tumors

临床病理参数	n	频率/%	χ^2	P	强度/(SFC· 10^{-6} PBMC)	t/F	P
分化程度			5.652	0.059		4.543	0.062
低	17	41.18			$3\ 921.22 \pm 203.73$		
中	23	52.17			$4\ 121.18 \pm 212.45$		
高	22	77.27			$4\ 185.74 \pm 223.54$		
TNM分期			4.612	0.032		10.876	<0.001
I~II	38	47.37			$3\ 923.26 \pm 208.76$		
III~IV	24	75.00			$4\ 352.09 \pm 235.57$		
肿瘤大小/mm			3.294	0.127		4.786	0.065
<30	32	50.00			$3\ 978.24 \pm 202.57$		
30~50	16	56.25			$4\ 121.15 \pm 215.68$		
>50	14	78.57			$4\ 306.57 \pm 233.72$		
肿瘤侵袭性			2.975	0.085		6.325	0.052
无	35	48.57			$4\ 067.68 \pm 205.17$		
有	27	70.37			$4\ 117.23 \pm 237.22$		

表2 鼻颅底肿瘤患者血清MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度与临床病理关系

Table 2 Relationship between the frequency and intensity of serum MAGE-A3 specific CTL immune response and clinicopathology in patients with nasal and skull base tumors

临床病理参数	n	频率/%	χ^2	P	强度/(SFC·10 ⁻⁶ PBMC)	t/F	P
分化程度			4.581	0.101		4.742	0.061
低	17	41.18			2 259.32 ± 152.67		
中	23	47.83			2 394.17 ± 163.58		
高	22	72.73			2 484.28 ± 165.78		
TNM分期			9.358	0.002		9.876	0.001
I~II	38	39.47			2 257.12 ± 158.64		
III~IV	24	79.17			2 598.25 ± 165.73		
肿瘤大小/mm			5.417	0.067		4.978	0.063
<30	32	40.63			2 312.12 ± 162.53		
30~50	16	68.75			2 383.45 ± 163.89		
>50	14	71.43			2 571.82 ± 162.46		
肿瘤侵袭性			2.702	0.100		5.325	0.059
无	35	45.71			2 365.43 ± 158.64		
有	27	66.67			2 419.94 ± 165.73		

表3 血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平预测鼻颅底肿瘤预后的ROC曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response levels in predicting the prognosis of nasal and skull base tumors

参数	AUC 面积	截断值 /(SFC·10 ⁻⁶ PBMC)	灵敏度 /%	特异度 /%	P	95%CI
SALL4	0.853	3789.178	81.70	92.60	<0.001	0.686~0.956
MAGE-A3	0.765	2342.275	77.40	81.30	0.011	0.569~0.872

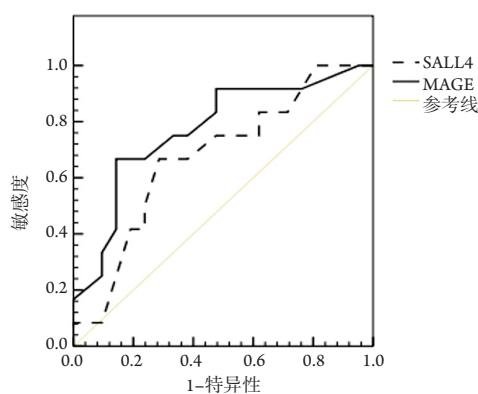
**图1 血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平预测鼻颅底肿瘤预后的ROC曲线分析**

Figure 1 ROC curve analysis of serum SALL4 and MAGE-A3 specific CTL immune response levels in predicting the prognosis of nasal and skull base tumors

3 讨论

鼻颅底肿瘤是一类发生于鼻颅底的肿瘤，早期无典型症状，偶尔鼻塞、鼻出血等易被患者忽略。因此，多数患者在初诊时，病情就已处中晚期，约30%的患者生存期<5年^[9]。促使中晚期鼻颅底肿瘤的综合诊疗已成为临床研究的重点。随着肿瘤免疫治疗的不断突破，对比传统疗法，免疫治疗更具高特异性、杀伤力强、毒副作用小等优势^[10-11]。因此，了解鼻颅底肿瘤患者的免疫原性，可为临床诊疗鼻颅底肿瘤提供新的思路。

CTA在肿瘤抗原中具有较强的免疫原性，它可诱导机体产生体液免疫应答和细胞免疫应答^[12]。CTA基因在肝癌、肺癌、胃癌、头颈部鳞癌、头

颈部喉癌等不同肿瘤中的表达频率差异明显^[13]。SALL基因家族和MAGE基因家族均属于CTA抗原系列。其中SALL4在调控SALL基因家族表达中的重要地位早已被证实, 可经信号通路调控细胞周期、细胞凋亡等, 且在多种肿瘤中均有较强的特异性和灵敏度, 对恶性肿瘤诊断及预后的评价具有较大应用价值。MAGE家族最早是在黑色素瘤中被发现, 随着临幊上对该指标深入研究, 近年来发现MAGE-A基因与肿瘤的转移、复发、预后及细胞信号转导有关^[14]。Cuffel等^[15]研究应用real-time PCR分析头颈部鳞癌组织中发现MAGE-A3呈高表达。

近年来, SALL4和MAGE-A3在头颈部肿瘤中的研究均有开展, 但多数研究都是使用PCR或免疫组织化学的方式进行检测。确未见有使用Gultured ELISPOT对鼻颅底肿瘤的研究。有研究^[16]报道: 与普通的ELISPOT对比, Gultured ELISPOT对免疫反应的引性较强, 也利于CTL检测。本研究发现: 鼻颅底肿瘤患者血清中SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率分别为58.06%(36/62)和54.84%(34/62), 反应强度分别为(4 089.26±263.76)和(2 389.17±167.53)SFC/10⁶PBMC。进一步与患者临床病理特征对比, 发现血清SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度在患者的分化程度、肿瘤大小及肿瘤侵袭性间的差异无统计学意义, 但TNM III~IV期的表达频率和强度显著高于I~II期。国外学者^[17]使用免疫组织化学检测鳞癌组织中发现: SALL4高表达与患者的肿瘤侵袭性、预后密切相关。Laban等^[18]研究应用免疫组织化学的方式检测头颈部鳞癌患者的MAGE-A3表达情况, 发现MAGE-A3蛋白的表达与头颈部鳞癌预后密切相关, MAGE-A3表达越高, 患者的预后就越差。基于此, 本研究统计随访4~18个月的结果, ROC曲线分析发现血清SALL4, MAGE-A3在预测鼻颅底肿瘤预后均具有较强的特异性和灵敏度。但由于本研究随访时间较短, 且样本数较小, 结果会有所偏倚。而远期的预后还需更长时间的观察和更大的数据样本来进一步证实。

综上所述, 鼻颅底肿瘤SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应频率及强度与患者TNM分期密切相关, 在预测患者预后具有较强的特异性和灵敏度。鼻颅底肿瘤患者血清SALL4, MAGE-A3免疫反应水平对预后诊断具有指导价值。

参考文献

- 石静, 郁志龙, 孙晓革, 等. 鼻内镜随访在鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦并发症中的应用价值[J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1842-1844.
SHI Jing, YU Zhilong, SUN Xiaoge, et al. Application value of nasal endoscopic follow-up in nasal-sinus complications after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Hebei Medical College, 2016, 22(11): 1842-1844.
- 杨志勇, 万鸿, 陈传喜, 等. 加用西妥昔单抗对顺铂化疗联合调强放疗治疗鼻咽癌的影响[J]. 临幊和实验医学杂志, 2016, 15(1): 45-48.
YANG Zhiyong, WAN Hong, CHEN Chuanxi, et al. Effects of cetuximab on cisplatin chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(1): 45-48.
- 郭兵. 帕尼单抗联合化疔治疗晚期头颈部肿瘤的研究[J]. 临幊和实验医学杂志, 2013, 12(22): 1811-1814.
GUO Bing. Panimab combined with chemotherapy for advanced head and neck tumors[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013, 12(22): 1811-1814.
- 钟竹青, 王芳, 李亮明, 等. 鼻内镜下鼻颅底肿瘤切除术后并发症处理[J]. 临幊耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(20): 926-928.
ZHONG Zhuqing, WANG Fang, LI Liangming, et al. Treatment of complications after endoscopic resection of nasal and skull base tumors[J]. Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2012, 26(20): 926-928.
- 邢志敏, 刘燕. 鼻内镜手术适应证及并发症[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2014, 21(7): 349-351.
XING Zhimin, LIU Yan. Indications and complications of endoscopic sinus surgery[J]. China Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 21(7): 349-351.
- Samarakkody ZM, Abdullah B. The use of image guided navigational tracking systems for endoscopic sinus surgery and skull base surgery: A review[J]. Egyptian J Ear Nose Throat & Allied Sci, 2016, 17(3): 133-137.
- Li Y, Li J, Wang Y, et al. Roles of cancer/testis antigens (CTAs) in breast cancer[J]. Cancer Lett, 2017, 6(28): 64-73.
- 马苗苗, 胡云辉, 王若峰. 头颈部肿瘤SALL4、MAGE-A3特异性CTL免疫反应分析[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(8): 943-947.
MA Miaomiao, HU Yunhui, WANG Ruozheng. Analysis of specific CTL immunoreactivity of head and neck tumors SALL4 and MAGE-A3[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2018, 41(8): 943-947.
- 董丹宁, 王多明, 刘凯, 等. 鼻咽癌MAGE-A1、MAGE-A3特异性CTL免疫应答差异与临床相关性[J]. 新疆医学, 2016, 46(11): 1368-1372.

- DONG Danning, WANG Duoming, LIU Kai, et al. Differences in specific CTL immune responses of nasopharyngeal carcinoma MAGE-A1 and MAGE-A3 and their clinical relevance[J]. Xinjiang Medical Science, 2016, 46(11): 1368-1372.
10. Spear TT, Nagato K, Nishimura MI. Strategies to genetically engineer T cells for cancer immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(6): 631-649.
11. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6): 737-746.
12. Santos EM, Esterre CD, Treuriet KM, et al. Added value of multiphase CTA imaging for thrombus perviousness assessment[J]. Neuroradiology, 2018, 60(1): 71-79.
13. Fan H, Cui Z, Zhang H, et al. DNA demethylation induces SALL4 gene re-expression in subgroups of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B or C virus infection[J]. Oncogene, 2017, 36(17): 2435-2445.
14. Lian Y, Sang M, Gu L, et al. MAGE-A family is involved in gastric cancer progression and indicates poor prognosis of gastric cancer patients[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(8): 943-948.
15. Cuffel C, Rivals JP, Zaugg Y, et al. Pattern and clinical significance of cancer-testis gene expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 126(11): 2625-2634.
16. Yuan X, Zhang X, Zhang W, et al. SALL4 promotes gastric cancer progression through activating CD44 expression[J]. Oncogenesis, 2016, 5(11): e268.
17. Featherston T, Yu HH, Dunne JC, et al. Cancer stem cells in moderately differentiated buccal mucosal squamous cell carcinoma express components of the renin-angiotensin system[J]. Front Surg, 2016, 3(52): 1-8.
18. Laban S, Atabackovi CD, Luetkens T, et al. Simultaneous cytoplasmic and nuclear protein expression of melanoma antigen-A family and NY-ESO-1 cancer-testis antigens represents an independent marker for poor survival in head and neck cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 135(1): 1142-1152.

本文引用: 别国梁, 黄维平, 尹中普, 朱萍. 鼻颅底肿瘤SALL4, MAGE-A3特异性CTL免疫反应水平及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 16-22. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.003
Cite this article as: BIE Guoliang, HUANG Weiping, YIN Zhongpu, ZHU Ping. Specific CTL immune response levels of SALL4 and MAGE-A3 in nasal and skull base tumors and their clinical significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 16-22. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.003