

肿瘤-睾丸抗原MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在胃肠间质瘤中的表达

赖斌, 朱培谦, 朱胜昌, 罗洪亮

赖斌, 朱培谦, 罗洪亮, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

朱胜昌, 宜春市人民医院普外科 江西省宜春市 336000

赖斌, 南昌大学医学院硕士, 主要从事胃肠外科基础与临床研究。
作者贡献分布: 赖斌与朱培谦对此文所作贡献均等; 此课题在朱培谦指导下由赖斌设计; 实验过程由赖斌与罗洪亮共同完成; 数据分析由赖斌、罗洪亮及朱胜昌完成; 本文撰写由赖斌与朱培谦完成。

通讯作者: 朱培谦, 教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。 zhupeiqlan@163.com

电话: 0791-6298907

收稿日期: 2009-11-25 修回日期: 2009-12-27

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-02-08

Clinical implications of expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs in gastrointestinal stromal tumors

Bin Lai, Pei-Qian Zhu, Sheng-Chang Zhu, Hong-Liang Luo

Bin Lai, Pei-Qian Zhu, Hong-Liang Luo, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Sheng-Chang Zhu, Department of General Surgery, the People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Professor Pei-Qian Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. zhupeiqlan@163.com

Received: 2009-11-25 Revised: 2009-12-27

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the possibility of using melanoma antigen-1 (MAGE-1) and New York-esophageal-1 (NY-ESO-1) antigens as specific targets for immunotherapy of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and using MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNA levels as auxiliary parameters for risk classification of GISTs.

METHODS: The expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) in 30 GIST tissue specimens. The cor-

relation of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNA expression with pathological parameters was analyzed in GISTs.

RESULTS: The positive rates of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNA expression in GIST specimens were 30% and 47%, respectively. At least one of these two cancer-testis antigens (CTAs) was detected in 18 GIST tissue specimens. The expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs was not correlated with age, sex or pathologic type ($P > 0.05$), but correlated with tumor site, tumor diameter and risk grade (all $P < 0.05$). The expression levels of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs in GISTs of high risk grade were significantly higher than those in GISTs of low risk grade ($P < 0.05$). No negative correlation was noted between the expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs in GISTs ($r = 0.018$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs are expressed specifically in GIST tissue and may be potentially promising targets for antigen-specific immunotherapy of GISTs. The expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs is correlated with the risk grade of GISTs. MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNA levels are promising auxiliary parameters for risk classification of GISTs.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Cancer-testis antigen; Reverse transcription-polymerase chain reaction; Melanoma antigen-1; New York-esophageal-1

Lai B, Zhu PQ, Zhu SC, Luo HL. Clinical implications of expression of MAGE-1 and NY-ESO-1 mRNAs in gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(4): 355-360

摘要

目的: 探讨肿瘤-睾丸抗原(CTA)MAGE-1和NY-ESO-1作为胃肠间质瘤(GISTs)免疫治疗特异性靶点及MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA作为辅助GISTs危险度分级指标的可能性, 及其

■背景资料

近年来许多研究表明, 肿瘤睾丸抗原基因编码的肿瘤相关抗原在多种肿瘤中均有较高的表达, 同时在除睾丸和胎盘外的正常组织中不表达, 是特异性免疫治疗的理想靶分子, 因此肿瘤睾丸抗原已成为多肽疫苗研发的最有希望的一类抗原。

■同行评议者

田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院普通外科; 李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

■ 研发前沿

肿瘤-睾丸抗原在多种恶性肿瘤中的表达情况,国内外有大量文献报道,但在胃肠道间质瘤中的表达,国内外报道罕见。

与GISTs生物学行为的关系。

方法:采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术,检测30例GISTs中MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA的表达,并取正常胃肠道组织作为阴性对照组,同时分析MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达与病理特征的关系。

结果:正常对照组中无阳性表达,30例GISTs中,18例至少表达一种CTA, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs中的表达率分别为30%和47%。MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达与患者年龄、性别和病理类型无关,而与肿瘤生长部位、肿瘤大小及危险度分级有关($P<0.05$)。MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在低危、中危、高危三个组中表达量随着危险度分级的升高而增高,三组间差异有统计学意义($P<0.05$)。MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs中的表达不存在相关性($r = 0.018$, $P>0.05$)。

结论:MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs中的高特异性表达,其抗原有望成为GISTs免疫治疗特异性的靶点;MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达与GISTs危险度分级有关, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA有望成为辅助GISTs危险度分级的诊断指标。

关键词:胃肠道间质瘤;肿瘤-睾丸抗原;逆转录-聚合酶链反应;MAGE-1;NY-ESO-1

赖斌, 朱培谦, 朱胜昌, 罗洪亮. 肿瘤-睾丸抗原MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在胃肠间质瘤中的表达. 世界华人消化杂志 2010; 18(4): 355-360

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/355.asp>

0 引言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是一种具有恶性潜能,同时也是消化系统最常见的间叶源性肿瘤。近年研究发现, GISTs可能起源于胃肠道Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)或胃肠道ICC与平滑肌细胞共同起源的原始细胞,其特征性改变是原癌基因*c-kit*功能获得性改变和蛋白产物CD117的表达^[1,2]。肿瘤-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)在多种肿瘤组织中表达,但在正常组织中表达仅限于睾丸和胎盘组织^[3]。由于CTA这种与肿瘤相关的特异性表达方式,使其成为特异性免疫治疗的理想靶分子。CTA在GISTs中的表达情况,国内尚未见文献报道。我们应用RT-PCR法检测CTA在

GISTs中的表达,旨在为GISTs的特异性免疫治疗提供分子理论依据,并探讨其作为辅助GISTs危险度分级指标的可能性。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-2009年南昌大学第二附属医院胃肠外科提供的资料完整、诊断明确的GISTs新鲜肿瘤标本30例,其中男17例,女13例,发病年龄31-78(平均 55.7 ± 3.6)岁;胃间质瘤18例,肠间质瘤12例;梭形细胞型19例,上皮细胞型7例,混合细胞型4例;按肿瘤最大径可分为 <5.0 cm组6例, $5.0-10.0$ cm组10例, >10.0 cm组14例;按NIH推荐的Fletcher分级标准^[4]分为低危组6例,中危组10例,高危组14例。所有患者均经手术切除治疗,且术前均未接受化疗和放疗。同时收取正常胃肠道组织作为阴性对照组,收取南昌大学第二附属医院泌尿外科提供的睾丸组织作为阳性对照组。引物由江西省南昌东湖生物公司设计并合成, TRIzol及RT-PCR试剂盒购于Fermentas公司。

1.2 方法 总RNA提取按照TRIzol试剂说明书的操作步骤进行, RNA提取后均经电泳鉴定。逆转录步骤按试剂盒进行,合成cDNA后以内参照 β -actin进行PCR反应。PCR反应条件及引物序列见表1。PCR产物全部加入10 g/L低熔点琼脂糖凝胶进行电泳检测。利用Bandleader 3.0软件分析PCR产物条带密度。基因表达值以(目的基因密度值/ β -actin基因密度值) $\times 100\%$ 表示,进行半定量数据分析处理。

统计学处理 所有数据采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs组织中的表达 正常对照组中无阳性表达,阳性率为0%(0/20), 30例GISTs中, 18例至少表达一种CTA, 阳性表达率为60%(18/30), 两者具有显著性差异($P<0.01$),说明MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs组织中高度表达。其中MAGE-1 mRNA阳性表达率为30%(10/30), 与正常对照组有显著差异($P<0.01$), NY-ESO-1 mRNA阳性表达率为47%(14/30), 与正常对照组有显著差异($P<0.01$)。

2.2 MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA的表达与GISTs病理特征的关系 MAGE-1 mRNA表达与性别、年龄和病理类型无关($P>0.05$, 表2)。与肿瘤生长

表 1 CTA基因扩增引物序列及PCR反应条件

基因	引物序列3'-5'	PCR反应条件						循环产物(bp)	
		T(°C)	t(min)	T(°C)	t(min)	T(°C)	t(min)		
NY-ESO-1	CAGGGCTGAATGGATGCTGCAGA GCGCCTCTGCCCTGAGGGAGG	94	1	60	1	72	1	35	332
MAGE-1	CTGTTCTGTATCCTCACC GACTCACACTACCTCCAC	94	1	72	1	72	2	35	171
β -actin	GGTACGGGTGTAGTGCGGGACCACGGACC CTGAAGCTCGTTCTCTACCGGTGC	94	1	56	1	72	1	24	580

■ 相关报道

Perez等在2008年首次报道了肿瘤-睾丸抗原在胃肠道间质瘤中的表达情况, 并指出肿瘤-睾丸抗原可作为一个新的独立指示预后的指标。

表 2 MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA的表达与GISTs病理特征的关系

病理特征	n	MAGE-1的表达			NY-ESO-1的表达		
		阳性n(%)	χ^2 值	P值	阳性n(%)	χ^2 值	P值
性别			0.068	1.000		0.002	0.961
男	17	6(35)			8(47)		
女	13	4(31)			6(46)		
年龄(岁)			0.000	1.000		0.089	0.765
<55	12	4(33)			6(50)		
≥55	18	6(33)			8(44)		
病理类型			2.729	0.255		0.062	0.969
梭形细胞型	19	8(42)			9(47)		
上皮细胞型	7	2(29)			3(43)		
混合细胞型	4	0(0)			2(50)		
部位			5.625	0.045		6.451	0.011
胃	18	3(17)			5(28)		
肠	12	7(58)			9(75)		
肿瘤大小(cm)			7.371	0.025		6.735	0.034
<5	6	0(0)			1(17)		
5-10	10	2(20)			3(30)		
>10	14	8(57)			10(71)		
危险度分级			7.371	0.025		6.735	0.034
低危组	6	0(0)			1(17)		
中危组	10	2(20)			3(30)		
高危组	14	8(57)			10(71)		

部位、肿瘤大小和危险度分级有关($P<0.05$, 表2). NY-ESO-1 mRNA表达与性别、年龄和病理类型无关($P>0.05$, 表2). 与肿瘤生长部位、肿瘤大小和危险度分级有关($P<0.05$, 表2).

2.3 MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达的半定量结果 MAGE-1和NY-ESO-1的RT-PCR产物电泳结果示扩增片段分别为171 bp和332 bp, 与预期设计的目的片段相同, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs组织中均有高度表达, 而在正常组织中未发现其表达, 且MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达均与GISTs危险度分级有关(图1). MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在低危、中危、高危3个组中表达量随着危险度分级的升高而增

高, 3组间差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.4 MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs组中表达的相关性 30例GISTs组织中MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA共阳性表达6例(6/30), 两者表达不存在明显相关性($r = 0.018$, $P>0.05$, 表4).

3 讨论

目前GISTs的治疗倾向于外科治疗与甲磺酸伊马替尼的联合应用. 其中外科手术切除是其主要治疗方法. 完整切除肿瘤及切缘阴性是外科切除治疗的基本标准. 此外以甲磺酸伊马替尼为代表的靶向治疗药物开启了GISTs治疗新时代. 甲磺酸伊马替尼治疗GISTs的主要适应证是

■创新盘点

目前尚未见运用RT-PCR法检测胃肠道间质瘤中肿瘤-睾丸抗原表达情况的报道,本研究不仅分析肿瘤-睾丸抗原表达与临床病理的关系,还运用RT-PCR半定量分析胃肠道间质瘤各危险度分级组间表达的差异情况。

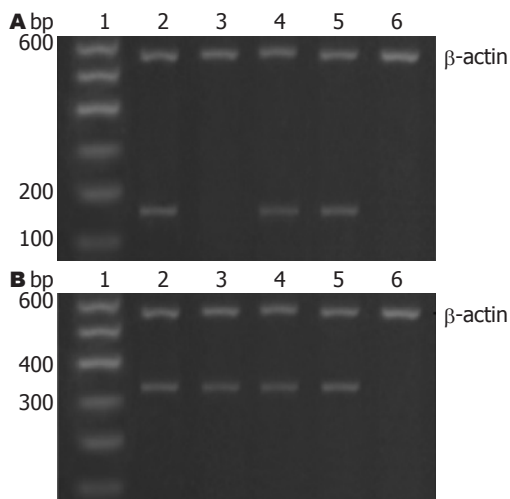


图1 GISTs各危险度分级组中MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达。A: MAGE-1 mRNA; B: NY-ESO-1 mRNA; 1: Marker; 2: 阳性对照组; 3: 低危组; 4: 中危组; 5: 高危组; 6: 正常对照组。

*c-kit*基因突变和CD117阳性的病例,尤其是*c-kit*基因11号外显子突变者,而对PDGFRA 18号外显子有突变者,则效果不佳^[5-7]。但甲磺酸伊马替尼最大的问题是相当一部分病例服药3年以上均出现不同程度耐药,当出现耐药时是继续服药,还是加量或改用多靶点药物,或继续寻求外科手术,目前尚无统一的意见。

除了手术和甲磺酸伊马替尼,免疫治疗在肿瘤综合治疗中同样占有重要地位,这是因为免疫治疗除了可以直接杀伤已有的肿瘤细胞外,还可以通过提高机体免疫能力来及时杀灭新产生的肿瘤细胞。CTA抗原基因编码的肿瘤相关抗原能在多种肿瘤组织中表达,但在正常组织中表达仅限于睾丸和胎盘组织。虽然Chen等^[8]的研究发现CTA的异位表达能引发自体免疫反应。但精原细胞不表达位于细胞表面的HLA I类和II类抗原,所以CTA引发的自体免疫反应不会造成自身的损伤^[9]。由于CTA的这个优点,使CTA成为特异性免疫治疗的理想靶点。CTA是包含MAGE、NY-ESO-1、SSX、LAGE等的一个基因大家族。MAGE由van der Bruggen等^[10]于1991年首次在黑色素瘤细胞中成功分离出,并通过特异性细胞毒性T细胞识别MAGE基因的表达产物,特异性杀伤肿瘤细胞。而NY-ESO-1由Chen等^[11]在1997年在一食管鳞状细胞癌患者中发现。随后的一系列研究显示NY-ESO-1可能是目前已发现的免疫原性最强的抗原之一,使其成为NY-ESO-1阳性肿瘤最有效的免疫治疗靶点^[12-16]。我们的研究发现:在GISTs

表3 GISTs各危险度分级组中MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达量 (mean ± SD)

分组	n	MAGE-1 mRNA	NY-ESO-1 mRNA
低危组	6	0.10 ± 0.01 ^a	0.41 ± 0.01 ^c
中危组	10	0.50 ± 0.02	0.60 ± 0.01
高危组	14	0.81 ± 0.01	0.89 ± 0.01

^aP<0.05, t = 2.331; ^cP<0.05, t = 1.706 vs 中危组, 高危组。

表4 GISTs组中MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达的关系

MAGE-1	NY-ESO-1		r值	P值
	+	-		
+	6	4	0.189	0.317
-	8	12		

组织中, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA基因均有高度表达, 表达率分别达到30%和47%。因此以MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA为靶点的多肽疫苗开发, 有望使特异性免疫治疗成为继手术和甲磺酸伊马替尼外, GISTs重要的辅助治疗手段。

GISTs被普遍认为是具有不同恶性潜能的肿瘤, 因此对GISTs危险程度的准确分级, 不仅关系到预后的判断, 更为重要的是, 还能指导术后如何正确联合甲磺酸伊马替尼进行辅助治疗。目前对于GISTs危险程度的准确分级, 尚无统一意见。现在广泛采用的是美国国立卫生研究院(NIH)推荐的Fletcher分级标准^[4]: 即按肿瘤的大小和核分裂相数将GISTs分为极低危、低危、中危和高危4个等级。但史恩溢等^[17]认为按此标准, 一方面过高地评估了约4%的非恶性患者, 另一方面又过低地评估了约17%的恶性患者, 且对恶性GISTs的分级也欠准确。同时美国陆军研究所(AFIP)的1项研究表明: 在肿瘤大小和核分裂相数相似的情况下, 小肠间质瘤恶性生物学潜能明显比胃间质瘤更高^[18,19]。因此GISTs治疗指南(2007版)关于GISTs危险因素分级新增了肿瘤部位的因素, 认为上消化系的肿瘤较下消化系肿瘤的危险程度低, 即Miettinen新分级标准^[20,21]。尽管Miettinen新分级标准比Fletcher分级标准更能准确反应GISTs危险程度, 但实际工作中, 仍有一小部分GISTs不能按此标准准确分级。能否引入一特异性高, 又方便检测的临床指标辅助GISTs危险因素分级值得研究。Perez等^[22]应用免疫组织化学方法检测了CTA在35例GISTs中的表达, 结果显示: 高危组CTA的表达明显高于中、

低危组, 并认为CTA能作为一个新的独立指示预后的指标. 我们的研究同样发现: MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在GISTs组织中有高度表达, 且MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA表达均与GISTs危险度分级有关. MAGE-1 mRNA的表达由低危组的无表达, 上升到中危组的20%和高危组的57%, 同样, NY-ESO-1 mRNA的表达由低危组的17%, 上升到中危组的30%和高危组的71%, 说明MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA抗原可能参与了疾病的发展. 同时经RT-PCR半定量检测, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA在各危险度分级组中表达量均随危险程度升高而增高, 这使MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA有望成为辅助GISTs危险因素分级的检测指标. 在12例肠间质瘤中, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA的表达分别达到了58%和75%, 两者均高于其在胃间质瘤中的表达(17%, 28%), 这也在一定程度上说明肠间质瘤的恶性程度高于胃间质瘤. 此外, 在MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA同时表达的6例GISTs中, 5例属于高危组, 说明随着疾病的发展, MAGE-1和NY-ESO-1表现出聚集表达的趋势, CTA抗原的这种聚集表达为研究CTA抗原疫苗的应用提供了可能性. 但我们也发现, MAGE-1和NY-ESO-1 mRNA的表达率略高于Perez等的免疫组织化学结果. CTA基因与蛋白在GISTs中的表达关系及其在GISTs发生、发展中的作用有待于我们进一步的研究与证实.

4 参考文献

- 1 Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P, Baty V, Blay JY. [Gastro-intestinal stromal tumors: news and comments] *Bull Cancer* 2003; 90: 69-76
- 2 He HY, Fang WG, Zhong HH, Li Y, Zheng J, Du J, Heng WJ, Wu BQ. [Status and clinical implication of c-kit and PDGFRA mutations in 165 cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST)] *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2006; 35: 262-266
- 3 Hudolin T, Kastelan Z, Derezić D, Basić-Jukić N, Cesare Spagnoli G, Juretić A, Jezek D. Expression of MAGE-A1, MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 cancer-testis antigens in fetal testis. *Acta Dermatovenol Croat* 2009; 17: 103-107
- 4 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-89
- 5 Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349
- 6 王彦丽, 赵向荣, 白辰光, 杨蕾, 马大烈. 胃肠道间质瘤组织中PDGFR α 和C-kit基因突变和蛋白表达的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2300-2305
- 7 Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 461-476
- 8 Chen YT, Boyer AD, Viars CS, Tsang S, Old LJ, Arden KC. Genomic cloning and localization of CTAG, a gene encoding an autoimmunogenic cancer-testis antigen NY-ESO-1, to human chromosome Xq28. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 79: 237-240
- 9 Jassim A, Ollier W, Payne A, Biro A, Oliver RT, Festenstein H. Analysis of HLA antigens on germ cells in human semen. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1215-1220
- 10 van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-1647
- 11 Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, Türeci O, Gure AO, Tsang S, Williamson B, Stockert E, Pfreundschuh M, Old LJ. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1914-1918
- 12 吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛. 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1 mRNA的表达意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1673-1678
- 13 Milne K, Barnes RO, Girardin A, Mawer MA, Nesslinger NJ, Ng A, Nielsen JS, Sahota R, Tran E, Webb JR, Wong MQ, Wick DA, Wray A, McMurtrie E, Köbel M, Kalloger SE, Gilks CB, Watson PH, Nelson BH. Tumor-infiltrating T cells correlate with NY-ESO-1-specific autoantibodies in ovarian cancer. *PLoS One* 2008; 3: e3409
- 14 Isobe M, Eikawa S, Uenaka A, Nakamura Y, Kanda T, Kohno S, Kuzushima K, Nakayama E. Correlation of high and decreased NY-ESO-1 immunity to spontaneous regression and subsequent recurrence in a lung cancer patient. *Cancer Immun* 2009; 9: 8
- 15 Okada Y, Fujiwara Y, Yamamoto H, Sugita Y, Yasuda T, Doki Y, Tamura S, Yano M, Shiozaki H, Matsuura N, Monden M. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with gastric carcinoma by multiple-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Cancer* 2001; 92: 2056-2064
- 16 Mou DC, Cai SL, Peng JR, Wang Y, Chen HS, Pang XW, Leng XS, Chen WF. Evaluation of MAGE-1 and MAGE-3 as tumour-specific markers to detect blood dissemination of hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2002; 86: 110-116
- 17 史恩溢, 侯英勇, 谭云山, 周晓燕, 蔡旭, 陆永明, 朱雄增. 局限性胃肠道间质瘤危险度分级标准的应用与评价. *中华病理学杂志* 2007; 36: 649-653
- 18 Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68
- 19 Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and

■应用要点

以肿瘤-睾丸抗原MAGE-1和NY-ESO-1为靶点的多肽疫苗开发, 有望使特异性免疫治疗成为继手术和甲磺酸伊马替尼外, GISTs重要的辅助治疗手段. 此外, MAGE-1和NY-ESO-1基因在各危险度分级组中表达量均随危险程度升高而增高, MAGE-1和NY-ESO-1有望成为辅助GISTs危险因素分级的检测指标.

■同行评价

本文新颖性强, 具有较好的临床参考价值.

- 20 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478
- 21 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83
- 22 Perez D, Herrmann T, Jungbluth AA, Samartzis P, Spagnoli G, Demartines N, Clavien PA, Marino S, Seifert B, Jaeger D. Cancer testis antigen expression in gastrointestinal stromal tumors: new markers for early recurrence. *Int J Cancer* 2008; 123: 1551-1555

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.