

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.040

EpCAM, Vimentin 和 N-Cadherin 在三阴性乳腺癌中的表达和预后意义 *

李新军¹ 马凤妹² 付丽梅¹ 付明霞¹ 吴 戈¹

(1 山东省滨州市人民医院病理科 山东 滨州 256601; 2 山东省滨州市人民医院感染科 山东 滨州 256601)

摘要 目的: 探讨 EpCAM、Vimentin 和 N-Cadherin 在三阴性乳腺癌(TNBC)中表达的临床病理及预后意义。**方法:** 采用免疫组化 MaxVisionTM 法检测 161 例 TNBC 中 EpCAM、Vimentin 和 N-Cadherin 表达, 分析其与临床病理特征和预后的关系。**结果:** EpCAM、Vimentin 及 N-Cadherin 在 161 例 TNBC 中的表达率分别为 62.1%、20.5%、17.4%。EpCAM 表达与 Vimentin、N-Cadherin 均具有正相关性。EpCAM 和 Vimentin 蛋白阳性率均随着肿瘤体积增大、淋巴结阳性、TNM 分期增高而增高(均为 $P < 0.05$); N-Cadherin 表达率随着 TNM 分期增高而增高($P = 0.000$)。Log-rank 检验和单因素分析显示, EpCAM、Vimentin 和 N-Cadherin 阳性的患者预后较差(均为 $P < 0.001$)。多因素 COX 分析显示, 当仅经临床分期、肿瘤大小和淋巴结转移校正时, EpCAM 是独立的预后因子($P = 0.026$), 但纳入 Vimentin 和 N-Cadherin 后, EpCAM 则不是独立的预后因子($P > 0.05$)。**结论:** EpCAM 在 TNBC 中与其临床病理特征和预后相关, 并与 EMT 关系密切, EpCAM 与 EMT 可能参与 TNBC 的发生发展过程。

关键词: 乳腺肿瘤; 上皮细胞黏附分子; 上皮-间质转化; 免疫组织化学

中图分类号: R-737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)04-753-04

Expression and Prognostic Significance of EpCAM, Vimentin and N-Cadherin in Triple-negative Breast Cancer*

LI Xin-jun¹, MA Feng-mei², FU Li-mei¹, FU Ming-xia¹, WU Ge¹

(1 Department of Pathology, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong, 256601, China;

2 Department of Infection, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong, 256601, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinicopathological and prognostic significance of EpCAM, Vimentin and N-Cadherin expression in triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods:** The expressions of EpCAM, Vimentin and N-Cadherin in 161 cases of TNBC were detected by immunohistochemical MaxVisionTM method, and the relationship between their expressions and the clinical pathological features and prognosis were analyzed. **Results:** The expression rates of EpCAM, Vimentin and N-Cadherin in 161 cases of TNBC were 62.1%, 20.5% and 17.4%, respectively. The expression of Vimentin was positively correlated with N-Cadherin and EpCAM. The positive rates of EpCAM and Vimentin increased with tumor size, lymph node positive and TNM stage ($P < 0.05$), and N-Cadherin expression increased with TNM stage ($P = 0.000$). Log-rank test and univariate analysis showed that the expressions of EpCAM, Vimentin and N-Cadherin were associated with a significantly worse overall survival ($P < 0.001$). In multivariate COX analysis, after adjusting for TNM stage, tumor size and lymph node metastasis, EpCAM was an independent prognostic factor ($P = 0.026$), but it had no independent prognostic significance after adjusting for Vimentin and N-Cadherin further. **Conclusions:** EpCAM is associated with clinical-pathological features and prognosis in TNBC, and is closely related to EMT, EMT and EpCAM may be involved in the development of TNBC.

Key words: Breast neoplasms; Epithelial cell adhesion molecule; Epithelial-mesenchymal transition; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R-737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-753-04

前言

乳腺癌是女性常见的恶性上皮性肿瘤, 具有较强的异质性, 可以根据 ER、PR 和 HER2 的免疫组化结果进行分子分型^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC), 即 ER、PR 和 HER2 均阴性的乳腺癌, 侵袭性强, 而且缺乏临床有效的治疗靶点, 预后不良^[2], 对其发生发展机制研究是近年来的热点。上皮黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)

是一种跨膜蛋白, 表达于人类多种上皮性癌中, 包括乳腺癌^[3]。EpCAM 在乳腺癌中呈高表达, 过表达与患者预后差相关, 但它在乳腺癌中的具体作用机制尚不清楚。有研究发现 EpCAM 可在体外乳腺癌细胞株中促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 后者目前认为是一种重要的肿瘤浸润、转移机制^[4]。但 EpCAM 和 EMT 在人类乳腺癌, 尤其是 TNBC 组织中的关系尚罕见文献报道。本研究通过免疫组织化学法检测 TNBC 中 EpCAM 与 EMT 标志物 Vimentin、N-Cad-

* 基金项目: 山东省科技发展计划政策引导类项目(2013YD18032)

作者简介: 李新军(1980-), 博士, 主治医师, 主要研究方向: 肿瘤病理学, 电话: 13626499261, E-mail: lixinjunhe@163.com

(收稿日期: 2015-10-30 接受日期: 2015-11-16)

herin 的表达,探讨 EpCAM 在 TNBC 中与 EMT 的关系及预后意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2000 年 1 月~2009 年 12 月滨州市人民医院病理科诊断的乳腺浸润性导管癌(非特殊型)病例 835 例。所有病例均由高年资病理医师复核切片,制作组织芯片并免疫组化染色。根据免疫组化结果及 2013 年 St Gallen 国际乳腺癌大会乳腺癌分子分型标准分型^[9],筛选出 TNBC 161 例,纳入为本文研究对象。患者年龄 37~77(51.60±8.70)岁,已绝经患者 93 例。161 例患者术前未进行任何放疗、化疗或内分泌治疗。获得随访数据 141 例,中位随访时间 71 个月(25~179 个月)。

1.2 试剂

EpCAM(鼠单抗,克隆号 VU-1D9)、Vimentin(兔单抗,克隆号 SP20)、N-Cadherin(鼠单抗,克隆号 D-4)、ER(兔单抗,克隆号 SP1)、PR(兔单抗,克隆号 SP2)、HER-2(鼠单抗,克隆号 CB11)抗体、Ki-67(鼠单抗,克隆号 MIB-1)及 MaxVision™ 二步法免疫组织化学染色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学染色方法 采用 MaxVision™ 二步法进行免疫组织化学染色,具体步骤:石蜡切片脱蜡到水,PBS 洗后对组织进行抗原热修复(修复液 PH6.0 柠檬酸盐),3% H_2O_2 封闭内源性过氧化物酶,PBS 洗后滴加第一抗体,室温下孵育 60 min,PBS 冲洗后滴加即用型 MaxVision™ 试剂,室温下孵育 15 min。PBS 冲洗后滴加新鲜配制的 DAB 溶液,自来水冲洗,苏木素复染,脱水、透明、中性树胶封固。以 PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.3.2 免疫组织化学染色结果判断 ER、PR 阳性定位于细胞核,ER 和 PR 的结果判读标准采用 2010 年美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家协会(CAP)指南的判读标准。HER-2 阳性定位于细胞膜,HER-2 的结果判读标准采用 2013 年美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家协会(CAP)指南的判读标准。EpCAM、N-Cadherin 阳性定位于细胞膜/细胞质,Vimentin 阳性定位于细胞质。EpCAM 按文献方法计分^[6],计数组织中阳性肿瘤细胞的百分数(0~100)和相应阳性强度(0~3),取其乘积的和为 H-score (0~300)。EpCAM 染色的 H-score≥100 分为阳性,<100 分为阴性。由两位病理医师采用双盲法进行结果评价。对两位病理医师评价结果不一致的病例,取其评价结果的平均值。Vimentin 和 N-Cadherin 按文献中方法进行评价^[7],计数肿瘤组织中阳性细胞的百分数,阳性细胞比例≥10%为阳性,<10%为阴性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件分析数据,计数资料比较采用 χ^2 检验。通过 Spearman 相关分析评价 EpCAM 表达与 Vimentin、N-Cadherin 的相关性。通过 Kaplan-Meier 曲线、log-rank 检验和 Cox 回归模型分析评估 EpCAM、Vimentin、N-Cadherin 表达与乳腺癌患者预后的相关性。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EpCAM、Vimentin 及 N-Cadherin 表达与 TNBC 临床病理特征的关系(表 1)

EpCAM、Vimentin 及 N-Cadherin 在 161 例 TNBC 中的表达率分别为 62.1%(100/161)、20.5%(33/161)、17.4%(28/161),图 1。EpCAM、Vimentin 及 N-Cadherin 的表达均与绝经状态无关(均为 $P>0.05$,表 1)。EpCAM 蛋白阳性率随着肿瘤体积增大、淋巴结阳性、组织学级别增高、TNM 分期增高而增高(均为 $P<0.05$,表 1);Vimentin 蛋白阳性率随着肿瘤体积增大、淋巴结阳性、TNM 分期增高而增高(均为 $P<0.05$,表 1),并有随着组织学级别增高而增高的趋势($X^2=2.776$, $P=0.096$);N-Cadherin 表达率随着 TNM 分期增高而增高($X^2=17.919$, $P=0.000$),并有淋巴结阳性($X^2=2.889$, $P=0.089$)而增高的趋势,但与肿瘤大小($X^2=2.294$, $P=0.130$)和组织学分级无关($X^2=0.007$, $P=0.931$)。

2.2 EpCAM 表达与 Vimentin、N-Cadherin 的相关性

161 例 TNBC 中,Spearman 相关分析显示,EpCAM 和 Vimentin 表达呈显著正相关($r=0.270$, $P=0.001$);EpCAM 和 N-Cadherin 的表达呈显著正相关($r=0.156$, $P=0.049$)。

2.3 EpCAM、Vimentin 和 N-Cadherin 表达对 TNBC 预后的影响

Log-rank 检验分析显示,EpCAM 表达与 TNBC 患者预后有关,阳性患者的预后较阴性患者差($X^2=14.174$, $P=0.000$),图 2;Vimentin ($X^2=77.861$, $P=0.000$)和 N-Cadherin ($X^2=55.855$, $P=0.000$)阳性表达的患者预后也均较阴性患者差。单因素 COX 分析显示(表 2),具有提示 TNBC 患者预后不良的指标有肿瘤大小>5 cm、淋巴结转移、EpCAM 阳性、Vimentin 阳性、N-Cadherin 阳性和高 TNM 分期。纳入临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、EpCAM、Vimentin 和 N-Cadherin 表达情况进行多因素 COX 分析,结果显示只有 TNM 分期($HR=5.975$, $P=0.013$)是独立的预后因子,其他指标均不是独立的预后因子(均为 $P>0.05$,表 2)。当仅经临床分期、肿瘤大小和淋巴结转移校正时,EpCAM 则是独立的预后因子($HR=2.861$,95%CI: 1.134-7.217, $P=0.026$)。

3 讨论

在乳腺癌的 5 种分子亚型中,TNBC 最受临床肿瘤学家和病理学家关注。与其他乳腺癌分子亚型比较,TNBC 具有更高的侵袭性,而且缺乏 ER、PR 和 HER2 等常见的靶向治疗药物靶点,使其患者临床预后不良^[2]。虽然肿瘤转移的机制尚未完全揭示,但近年来 EMT 在肿瘤转移中的作用越来越受到人们重视。EMT 表现为细胞上皮特征丢失,并同时获得间叶组织特征。它在胚胎发育、组织再生、炎症、伤口愈合、纤维化和肿瘤发生中起到重要作用^[8]。发生 EMT 的细胞表现为细胞钙黏附蛋白水平变化,如 E-Cadherin 表达水平下降和 N-Cadherin 表达增强,同时间叶骨架蛋白如 Vimentin 的表达水平上升。本研究即通过检测 Vimentin 和 N-Cadherin 的表达水平来观察 EMT 的发生。

EMT 在乳腺癌的发生发展中可能发挥作用的证据大多来

表 1 EpCAM、Vimentin 及 N-Cadherin 表达与三阴性乳腺癌临床病理特征的关系

Table 1 Relation between the expression of EpCAM, Vimentin, N-Cadherin protein and the clinicopathological features of breast invasive ductal carcinoma

Clinicopathological features	N	EpCAM+ n(%)	P	Vimentin+ n(%)	P	N-Cadherin+ n(%)	P
Menopausal state							
Premenopausal	68	46(67.6)	0.216	13(19.1)	0.711	12(17.6)	0.942
Postmenopausal	93	54(58.1)		20(21.5)		16(17.2)	
Tumor size							
≤ 5 cm	149	89(59.7)	0.028	26(17.4)	0.001	24(16.1)	0.130
>5 cm	12	11(91.7)		7(58.3)		4(33.3)	
Lymph node metastasis							
Positive	81	67(83.8)	0.000	25(31.2)	0.001	18(22.5)	0.089
Negative	80	33(40.7)		8(9.9)		10(12.3)	
Histological grade							
II	18	5(27.8)	0.001	1(5.6)	0.096	3(16.7)	0.931
III	143	95(66.4)		32(22.4)		25(17.5)	
TNM stage							
I ~ II	124	67(54.0)	0.000	12(9.7)	0.000	13(10.6)	0.000
III~IV	37	33(89.2)		21(56.8)		15(40.5)	

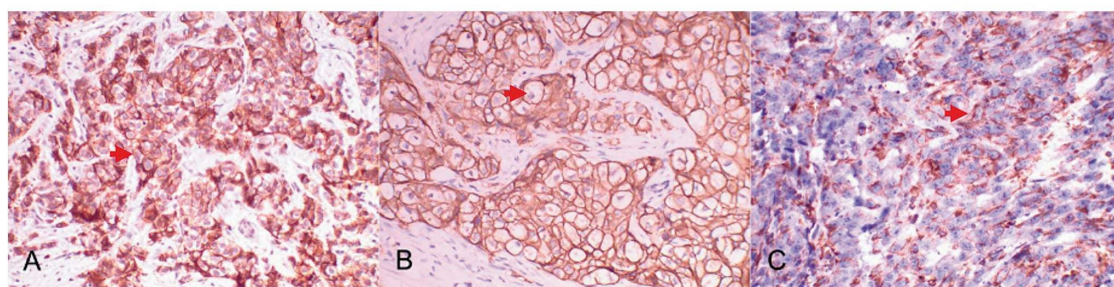


图 1 EpCAM、N-Cadherin 和 Vimentin 在乳腺浸润性导管癌(III~IV期)中的表达(免疫组织化学,DAB 显色, × 200)

Fig.1 Expression of EpCAM,N-Cadherin and Vimentin protein in infiltrating ductal carcinoma of breast(TNM stage III~IV)(Immunohistochemistry, DAB staining, × 200)Note: A: The positive membrane staining of EpCAM; B: The positive membrane staining of N-Cadherin; C: The positive plasma staining of Vimentin; Arrow: the postive cell.

源于体外细胞培养实验结果^[4]。在临床标本中是否存在 EMT 尚存在争议。Jeong H 等^[9]研究了 492 例乳腺癌中 EMT 标志物的表达情况,发现 EMT 的分子标志物 Vimentin、N-Cadherin、SMA 等在 8%~10% 的乳腺癌存在阳性表达,并且与 ER、PR、HER2、组织学分级和基底样表型相关,但同时他们发现与淋巴结转移和肿瘤大小无关。与上述结果不同的是,本文发现在 TNBC 中 Vimentin 和 N-Cadherin 的表达水平均随着临床分期的增高而增高,Vimentin 还与淋巴结转移相关,提示 EMT 在 TNBC 的侵袭性生物学行为中具有重要地位。

EpCAM 常常在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌等很多上皮性肿瘤中过表达^[10]。本文显示 EpCAM 在 TNBC 中表达率高达 62.1%。文献报道的乳腺癌中 EpCAM 表达情况与本文相近。Abd EN 等^[11]检测了 126 例乳腺癌中 EpCAM 的表达,发现在 TNBC 中为 88.9%。Soysal 等^[6]报道 1365 例乳腺癌中 Ep-

CAM 的过表达率为 48%,其中 136 例 TNBC 中 EpCAM 的过表达率为 63.8%。EpCAM 与 TNBC 临床病理特征的关系尚罕见文献报道。本研究发现 EpCAM 的阳性表达与肿瘤体积增大、淋巴结阳性、组织学级别增高、TNM 分期有关。李金梅等^[12]报道 EpCAM 蛋白过表达与 TNBC 的组织学分级、淋巴结转移呈正相关。体外乳腺癌细胞株实验显示,EpCAM 可增强乳腺癌细胞株增殖活性和侵袭能力^[13],但作用机制尚不清楚。本研究发现在 TNBC 中,EpCAM 表达与 Vimentin 和 N-Cadherin 的表达呈正相关。有体外乳腺细胞株研究显示,EpCAM 参与了 TGF-β1 介导的 EMT,当 EpCAM 过表达时,可增强 TGF-β1 介导的 EMT,敲除 EpCAM 可抑制 EMT^[14]。

EpCAM 在 TNBC 中的预后价值尚少见文献报道。Soysal 等^[6]研究发现 EpCAM 的表达与 TNBC 的预后差相关。本研究也发现 EpCAM 的阳性表达的 TNBC 患者预后较差。EMT 是

表 2 影响乳腺癌整体生存率的单因素和多因素 COX 分析

Table 2 Predictors for Overall Survival in Univariate and Multivariate COX Analyses for Breast Cancer Patients

		Univariate analysis	P	Multivariate analysis	P
		HR(95%CI)		HR(95%CI)	
Menopausal	premenopausal	1.000	0.606	1.000	0.051
	postmenopausal	1.184(0.624-2.246)			
Tumor size	≤ 5 cm	1.000	0.000	2.236(0.997-5.016)	0.051
	> 5 cm	9.957(4.711-21.046)			
Lymph node	negative	1.000	0.001	0.376(0.099-1.431)	0.151
	positive	3.193(1.560-6.535)			
Histological grade	II	1.000	0.610	1.000	0.106
	III	1.309(0.465-3.683)			
EpCAM	negative	1.000	0.001	2.191(0.847-5.665)	0.106
	positive	4.213(1.861-9.542)			
Vimentin	negative	1.000	0.000	2.204(0.764-6.360)	0.144
	positive	11.477(5.852-22.509)			
N-Cadherin	negative	1.000	0.000	1.756(0.759-4.064)	0.188
	positive	8.095(4.224-15.513)			
TNM stage	I ~ II	1.000	0.000	5.975(1.468-24.325)	0.013
	III~IV	11.608(5.914-22.787)			

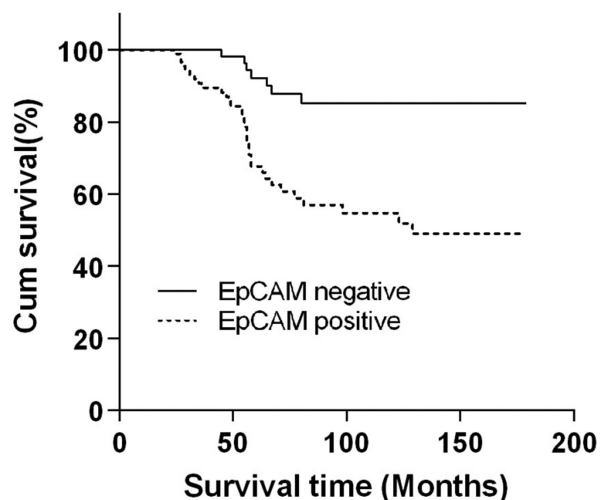


图 2 EpCAM 表达与乳腺浸润性导管癌预后的 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig.2 Kaplan-Meier survival curve for overall survival depending on
EpCAM expression of infiltrating ductal carcinoma of breast

肿瘤浸润、转移的重要机制,理论上伴有 EMT 的肿瘤更容易发生侵袭性生长,预后不良。本研究显示表达 EMT 标志物的患者预后较差,但多因素分析显示 Vimentin 和 N-Cadherin 均不是独立的预后因子,只有肿瘤 TNM 分期是独立预后因子,提示 EMT 可能是 TNBC 发生发展中的一过性过程或阶段,仅在肿瘤浸润、转移过程中发挥非持续性的作用。值得注意的是,EpCAM 的预后作用受到 EMT 的影响,不考虑 EMT 时,EpCAM 是独立的预后因子,纳入 EMT 时,则丧失其独立预后价值,这也提示二者在 TNBC 中存在密切关系。

综上,本研究发现 EpCAM 在 TNBC 中具有较高的表达

率,并与其临床病理特征和预后相关,而且与 EMT 关系密切,EpCAM 与 EMT 可能参与 TNBC 发生发展过程。目前针对 EpCAM-CD3 的双特异抗体 catumaxoma 已在伴有恶性胸腔积液的乳腺癌患者中观察到了治疗反应^[15],其在 TNBC 中的治疗应用同样值得期待,即 EpCAM 很可能成为 TNBC 的一个重要的治疗靶点,值得我们进行进一步深入的研究。

参考文献(References)

- [1] Goldhirsch A, Winer E P, Coates A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223
- [2] Yuan N, Meng M, Liu C, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(2): 245-251
- [3] Schnell U, Cirulli V, Giepmans B N. EpCAM: structure and function in health and disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1828 (8): 1989-2001
- [4] Tomaskovic-Crook E, Thompson E W, Thiery J P. Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(6): 213
- [5] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Annals of Oncology, 2013, 24(9): 2206-2223
- [6] Soysal S D, Muenst S, Barbie T, et al. EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2(+), basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 108(7): 1480-1487 (下转第 760 页)

- Modern Preventive Medicine, 2013, 40(16): 3056-3058
- [7] 胡学昱, 杨智伟, 黄培培, 等. "PBL, SP, SBME" 教学模式在八年制脊柱外科中的应用与思考 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(21): 4153-4155
- Hu Xue-yu, Yang Zhi-wei, Huang Pei-pei, et al. Application and Thinking about Teaching Model of PBL, SP and SBME in Eight-year Spinal Surgery [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(21): 4153-4155
- [8] Zahid MA, Varghese R, Mohammed AM, et al. Comparison of the problem based learning-driven with the traditional didactic-lecture-based curricula [J]. International Journal of Medical Education, 2016, 7: 181-187
- [9] 王正国. 新军事变革条件下战伤救治研究进展 [J]. 人民军医, 2006, 49(8): 437-439
- Wang Zheng-guo. The research progress of wound treatment under the circumstance of new military reform [J]. People's Military Surgeon, 2006, 49(8): 437-439
- [10] 高京生, 程天民. 军校临床医学专业预防医学教学内容改革意见 [J]. 解放军预防医学杂志, 2000, 18(3): 157-159
- Gao Jing-sheng, Cheng Tian-min. The reform suggestion of preventive medical teaching for clinical medicine in military school [J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2000, 18(3): 157-159
- [11] 杨学森, 吴强, 朱才众, 等. 新形势下军事预防医学研究生教育的思考与探索[J]. 基础医学教育, 2013, 15(6): 634-636
- Yang Xue-sen, Wu Qiang, Zhu Cai-zhong, et al. The reflect and exploration on the graduate education of military preventive medicine under the new situation [J]. Basic Medical Education, 2013, 15(6): 634-636
- [12] Kantar LD, Massouh A. Case-based learning: What traditional curricula fail to teach[J]. Nurse Education Today, 2015, 35(8): e8-14
- [13] Leon JS, Winskell K, McFarland DA, et al. A case-based, problem-based learning approach to prepare master of public health candidates for the complexities of global health [J]. American Journal of Public Health, 2015, 105(Suppl 1): S92-96
- [14] Faisal R, Khalil-ur-Rehman, Bahadur S, et al. Problem-based learning in comparison with lecture-based learning among medical students [J]. Journal of Pakistan Medical Association, 2016, 66(6): 650-653
- [15] 刘寒强, 秦绪军, 张磊, 等. 军校五年制学员营养学 PBL 教学模式的构建及效果评价 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(24): 4767-4770
- Liu Han-qiang, Qin Xu-jun, Zhang Lei, et al. Construction and assessment of problem-based learning teaching mode in nutriology course for five-year program military students [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(24): 4767-4770
- [16] 肖进莲, 王映月, 邹亮, 等. 医学生临床见习现状调查及解决途径探讨[J]. 教育教学论坛, 2016, 16(18): 6-8
- Xiao Jin-lian, Wang Ying-yue, Zou Liang et al. Investigation and solution on medical students' clinical practice [J]. Education Teaching Forum, 2016, 16(18): 6-8

(上接第 756 页)

- [7] Choi Y, Lee H J, Jang M H, et al. Epithelial-mesenchymal transition increases during the progression of in situ to invasive basal-like breast cancer[J]. Hum Pathol, 2013, 44(11): 2581-2589
- [8] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance [J]. Cancer Sci, 2010, 101(2): 293-299
- [9] Jeong H, Ryu Y J, An J, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer correlates with high histological grade and triple-negative phenotype[J]. Histopathology, 2012, 60(6B): E87-E95
- [10] Patriarca C, Macchi R M, Marschner A K, et al. Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: a short review[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(1): 68-75
- [11] Abd E N, Abd E D. Clinicopathologic implications of EpCAM and Sox2 expression in breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2014, 14(1): e1-e9
- [12] 李金梅, 张金库, 周炳娟, 等. 三阴性乳腺癌中 EpCAM 和 Sox2 的表达及临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(09): 1040-1042
- Li Jin-mei, Zhang Jin-ku, Zhou Bing-juan, et al. Expression and clinical significance of EpCAM and Sox2 in triple-negative breast cancer[J]. J Clin Exp Pathol, 2014, 30(9): 1040-1042
- [13] Gao J, Liu X, Yang F, et al. By inhibiting Ras/Raf/ERK and MMP-9, knockdown of EpCAM inhibits breast cancer cell growth and metastasis[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27187-27198
- [14] Gao J, Yan Q, Wang J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induced by TGF-beta1 is mediated by AP1-dependent EpCAM expression in MCF-7 cells[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(4): 775-782
- [15] Sebastian M, Kiewe P, Schuette W, et al. Treatment of malignant pleural effusion with the trifunctional antibody catumaxomab (Removab) (anti-EpCAM x Anti-CD3): results of a phase 1/2 study [J]. J Immunother, 2009, 32(2): 195-202