

Л.М. Ковалевська
Л.М. Шлапацька
С.П. Сидоренко
Н.Ю. Лук'янова
Е.В. Кашуба
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: ЕрСAM, рак
молочної залози, молекулярний
підтип, прогноз перебігу
захворювання.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ЕрСAM У КЛІТИНАХ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО- ПАТОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ І МОЛЕКУЛЯРНИМ ПІДТИПОМ РАКУ

Мета: визначення особливостей експресії протеїну ЕрСAM у клітинах раку молочної залози (РМЗ) залежно від стадії захворювання і молекулярного підтипу пухлини. **Об'єкт і методи:** зразки операційного матеріалу 35 хворих на РМЗ I–II стадії. Експресію ЕрСAM, Ki67, Her2/neu, рецепторів естрогенів (RE) і прогестерону (RP) визначали імуногістохімічним методом. Експресію гена ЕрСAM у зразках РМЗ оцінено з використанням біоінформативного аналізу відкритого масиву даних Онкомайн (OncoPrint). Аналіз функціональних зв'язків білка ЕрСAM проведено з використанням бази даних та алгоритму FunCoor. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми GraphPadPrism 7. **Результати:** найвищий ($p = 0,0058$) рівень експресії білка ЕрСAM виявлено у клітинах РМЗ люмінального А підтипу. Аналіз зразків, згрупованих за стадією, показав підвищення експресії ЕрСAM із прогресуванням захворювання ($p = 0,0234$). Рівень експресії ЕрСAM свідчить про обернену кореляцію з рівнем маркера проліферації Ki67: у зразках РМЗ люмінального А підтипу виявлена найнижча ($p = 0,1088$) експресія останнього. **Висновок:** визначення рівня експресії білка ЕрСAM у клітинах РМЗ може бути використано як додатковий критерій для характеристики молекулярного підтипу пухлини і прогнозу перебігу захворювання.

Білок людини ЕрСAM (NP_002345, Epithelial Cell Adhesion Molecule), також відомий як TACSTD1 (tumor-associated calcium signal transducer 1); CD326; GA733–2 (gastrointestinal tumor-associated antigen 2); MIC18 (antigen defined by monoclonal antibody auai); M4S1 (membrane component, chromosome 4, surface marker 1) становить трансмембранний глікопротеїн першого типу (м.м. 40 kDa), що кодується геном ЕрСAM (NM_002354), розміщеним на хромосомі 2p21. Цей білок складається із позаклітинного N-кінця, трансмембранного домена, що містить повтори, і короткого внутрішньоклітинного C-кінця. Слід відзначити, що позаклітинна ділянка ЕрСAM складається із EGF- і тиреоглобулінподібних мотивів [1], що містять потенційні сайти глікозилювання [2]. Протеїн ЕрСAM є маркером епітеліальних клітин, який поєднує адгезійні [3, 4] та активаційні властивості [5, 6]. Зазвичай сигнал цього білка виявляється на базолатеральній поверхні плазматичної мембрани простого, перехідного та псевдобагатошарового епітелію; за нормальних умов ЕрСAM опосередковує ріст і диференціювання клітин [7].

Гіперекспресія ЕрСAM часто спостерігається у злоякісно трансформованих клітинах аденокарцином та плоскоклітинних карцином [8, 9]. Відомо,

що ЕрСAM за рахунок тиреоглобулінподібного домена інгібує дію цистеїнових протеаз, що продукуються пухлинними клітинами [10, 11]. Показано зв'язок експресії ЕрСAM з прогнозом перебігу злоякісного пухлинного процесу [12]. ЕрСAM надмірно експресується у більшості видів раку, включаючи рак молочної залози (РМЗ), шлунка, підшлункової та передміхурової залоз, аденокарцином товстої кишки [13–15]. Надекспресія ЕрСAM пов'язана з поганим прогнозом перебігу карциноми жовчного міхура [16], раку яєчника [17] і підшлункової залози [18]. Попередні дослідження *in vitro* показали, що нокдаун ЕрСAM інгібує ріст клітин РМЗ і метастазування шляхом гальмування сигнального шляху RAS/RAF/ERK та матричної металопротеїнази-9 (MMP-9) [19].

РМЗ є досить агресивним захворюванням, яке швидко «молодає» і вражає все більше жінок активного працездатного віку. РМЗ є першим негематологічним злоякісним новоутворенням, при якому у клінічній практиці виділяють підтипи, що спираються на молекулярну характеристику пухлинних клітин. На сьогодні виділяють п'ять молекулярних підтипів РМЗ [20]: за наявності експресії рецепторів естрогенів і прогестерону (ER⁺PR⁺) і відсутності

експресії онкопротеїну Her2/neu (Her2/neu⁻) пухлини відносять до молекулярного підтипу «люмінальний А», при ER⁺PR⁺Her2/neu⁺ — «люмінальний В»; ER⁻PR⁻Her2/neu⁺ — «Her2/neu-позитивний»; ER⁻PR⁻Her2/neu⁻ — «тричі негативний» або «базальний». П'ятий, відносно рідкісний молекулярний підтип («claudin-low»), виділений нещодавно [21]. Встановлення молекулярних підтипів наразі широко використовують у клінічній практиці, особливо для призначення терапії [22]. Проте у багатьох випадках клітини РМЗ є резистентними до хіміотерапевтичних препаратів, можливо, за рахунок активації альтернативних шляхів або втрати експресії рецепторів [23].

Тому подальший пошук нових маркерів для уточнення молекулярних підтипів РМЗ та мішеней для терапії залишається актуальним. Одним із перспективних маркерів може бути молекула ЕрСАМ, тому що, як зазначено вище, цей білок є маркером епітеліальних клітин, він бере участь у багатьох процесах клітинної життєдіяльності.

Мета проведеної роботи — визначення особливостей експресії протеїну ЕрСАМ у клітинах РМЗ залежно від стадії захворювання і молекулярного підтипу пухлини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки операційного матеріалу 35 хворих на РМЗ I–II стадії (середній вік 60,9 ± 2,1 року, від 41 до 89 років), які перебували на стаціонарному лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі в 2013–2016 рр. та не отримували спеціального лікування до оперативного втручання. Кожна з пацієнток надала особисту усвідомлену письмову добровільну згоду на участь у дослідженні відповідно до Гельсінської декларації WMA «Етичні принципи медичних досліджень, що залучають людей».

Стадію РМЗ визначали за Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 7-ме видання, 2009 р.). Для верифікації пухлинного процесу проведено стандартне гістологічне дослідження операційного матеріалу; гістологічний тип пухлин оцінювали за Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин ВООЗ (2008 р.). Оцінку молекулярного підтипу РМЗ проводили на основі результатів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження рецепторів естрогенів (RE), прогестерону (RP), епідермального фактора росту типу 2 (Her2/neu), з використанням МкАТ antiRE (клон 1D5), antiRP (клон PgR636) та antiHER/2neu (клон c-erbB-2; DakoCytomation, Данія).

Антитіла проти ЕрСАМ отримували в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України із застосуванням гібридомної технології [24]. Клітини гібридом культивували *in vitro* та *in vivo*, з подальшим очищенням методом афінної хроматографії, визначення концентрації та дослідженням специфічності мишачих анти-ЕрСАМ (клон Vu1D9) з використанням точної цитофлуориметрії. Встановлено, що антиті-

ла Vu1D9 розпізнають EGF-подібний позаклітинний домен ЕрСАМ.

Білки ЕрСАМ та Ki67 визначали стандартним ІГХ методом із використанням відповідних МкАТ: Vu1D9 (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України) та Ki67 (клон SP6 Thermo Fisher Scientific, Ann Arbor, MI, США). Парафінові зрізи на скельцях SuperFrostRPlus (Dako Cytomation, Данія) інкубували 40 хв при 56 °С, депарафінували з подальшою регідратацією у фосфатному буфері. Демаскування антигену проводили шляхом інкубації 20 хв при 96 °С в цитратному буфері. Неспецифічне зв'язування антитіл блокували розчином для блокування пероксидази. Процедура ІГХ була двоступеневою, використовували систему виявлення EnVision FLEX (Dako). Первинні антитіла наносили на 60 хв, вторинне антитіло (FLEX/HRP, DAKO) — на 20 хв. Візуалізацію проводили за допомогою 3,3'-діамінобензидину, тетрагідрохлориду і перекису водню з подальшим забарвленням гематоксиліном Майєра. Реакцію вважали позитивною при виявленні гранулярного чи дифузного забарвлення коричневого кольору в місцях локалізації антигену за допомогою світлового мікроскопа. Реакцію в кожному зразку оцінювали (підраховуючи мінімум 500 пухлинних клітин) як негативну (якщо не спостерігалось позитивних клітин), слабку (+), помірну (++), сильну (+++).

Аналіз експресії гена *ErCAM* у зразках РМЗ також було проведено з використанням біоінформативного відкритого масиву даних Онкомайн (Oncomine). У загальнодоступній базі Oncomine містяться відомості щодо експресії та кількості копій генів (як опубліковані, так і не опубліковані у вигляді статей), що були зібрані, стандартизовані, анотовані та проаналізовані компанією Compendia Bioscience (www.oncomine.com, Thermo Fisher Scientific, Ann Arbor, MI, США).

Аналіз функціональних зв'язків (асоціацій) білка ЕрСАМ проведено з використанням бази даних та алгоритму FunCoup (funcoup.sbc.su.se). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми GraphPadPrism7.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчені зразки відносилися до підтипів: «люмінальний А» — 6, «люмінальний В» — 15, «базальний» — 7, «HER-2/neu⁺» — 7. Між групами пацієнтів із різними молекулярними підтипами пухлин була відсутня суттєва різниця за показником середнього віку (рис. 1, ліва нижня панель). У групі люмінального А підтипу РМЗ більшість злоякісних новоутворень були діагностовані як інвазивні долькові карциноми молочної залози, в інших трьох групах переважно діагностовані інвазивні протокові карциноми молочної залози (рис. 2, права колонка).

За допомогою ІГХ методу забарвлення виявляли лише в пухлинних клітинах; не спостерігали позитивної реакції у клітинах строми та лімфоцитах. У всіх досліджених зразках РМЗ виявлено

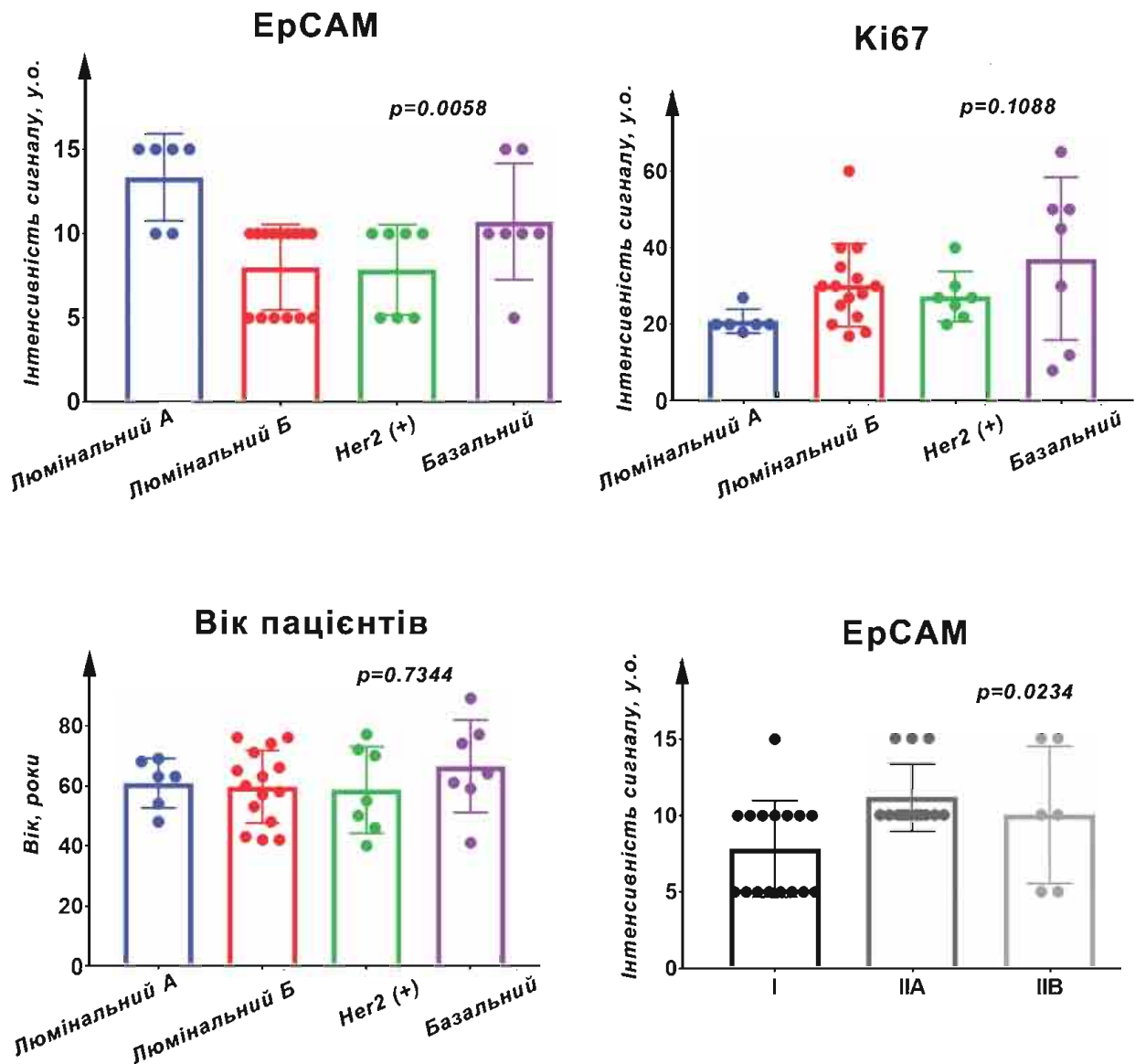


Рис. 1. Аналіз експресії білка EpCAM у клітинах зразків РМЗ. Аналіз Крускала — Уолліса для груп за алгоритмом ANOVA для непараметричних величин проведено за допомогою програми GraphPadPrism7

експресію EpCAM і Ki67, незалежно від молекулярного підтипу новоутворень (див. рис. 2, ліва та середня колонки). Найвищий рівень експресії EpCAM ($p = 0,0058$) виявлено у клітинах РМЗ люмінального А підтипу (див. рис. 1, ліва верхня панель; рис. 2, ліва колонка). Слід відзначити, що рівень експресії EpCAM показує обернену кореляцію з рівнем маркера проліферації Ki67: у зразках РМЗ люмінального А підтипу виявлялася найнижча ($p = 0,1088$) експресія Ki67 (див. рис. 1, права верхня панель).

При аналізі зразків, згрупованих за стадією (I–IIB) можна простежити підвищення експресії протеїну EpCAM із прогресією пухлин ($p = 0,0234$) (див. рис. 1, права нижня панель), що може бути пов'язано з двоякою роллю EpCAM. З одного боку, його високий рівень відповідає за збереження архітектури епітелію — при епітеліально-мезенхімальному пе-

реході (ЕМП) відбувається втрата EpCAM клітинами. З іншого боку, надмірне вираження EpCAM пов'язане з посиленою транскрипцією і трансляцією онкогена *CMYC* [25]. Можливо, потенційним механізмом регулювання експресії *EpCAM* є метилювання ДНК [26, 27].

Визначені нами залежності експресії гена *EpCAM* від стадії захворювання та молекулярного підтипу РМЗ було оцінено за допомогою біоінформативного аналізу відкритого масиву даних Онкомайн (OncoPrint). Проаналізовано мікромасиви, отримані при вивченні великої кількості зразків РМЗ — від 76 і 112 [28] до 997 і 1051 [29]. Встановлено підвищення експресії гена *EpCAM* із прогресією пухлин (при групуванні за стадією), що відповідає отриманим нами даним. Таким чином, висока експресія EpCAM може бути оцінена як несприятливий прогностичний чинник.

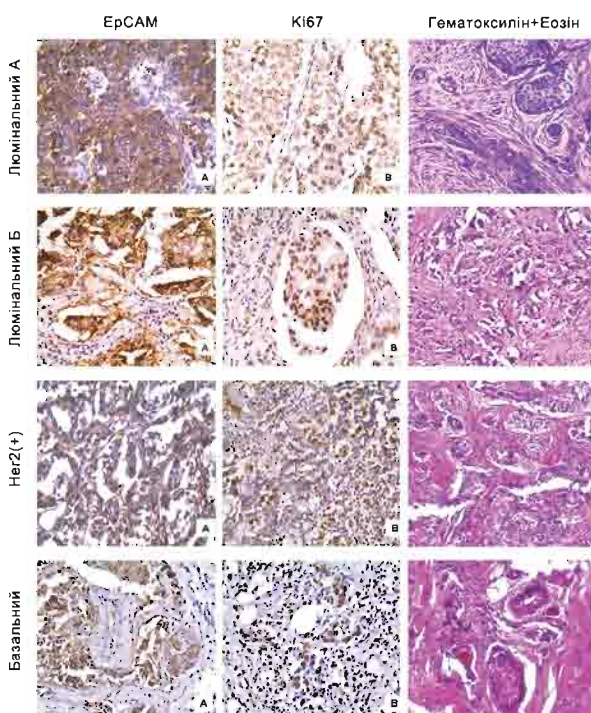


Рис. 2. Виявлення EpCAM (ліва колонка) та Ki67 (середня колонка) у зразках РМЗ ІГХ методом. Морфологічний аналіз (права колонка) — забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

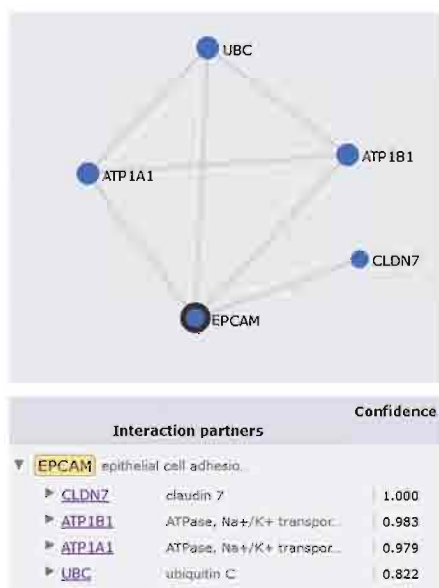


Рис. 3. Аналіз функціональних зв'язків протеїну EpCAM за допомогою бази даних та алгоритму FunCoup

Наступним питанням було вивчення додаткових функціональних зв'язків білка EpCAM, крім відомих і описаних в літературі. Застосування бази даних та алгоритму FunCoup дозволило виявити, що EpCAM утворює функціональні зв'язки з 4 протеїнами: CLDN7 (confidence 1,000), ATP1A1 (0,979), ATP1B1 (0,983) та UBC (0,822) (рис. 3). Найсильніший зв'язок (1,000) виявлено між EpCAM та CLDN7 (Claudin 7), який бере участь у формуванні щільних сполучень між епітеліальними клітинами і відіграє важливу роль у підтримці полярності клітин [30].

Спільна експресія РНК *EpCAM* та *CLDN7* в експериментальних модельних системах (лінії клітин, миші) та у зрізах тканин пацієнтів свідчить про суттєвий функціональний зв'язок між цими протеїнами. Між білком EpCAM та білками ATP1A1 та ATP1B1 (Na⁺/K⁺-АТФазами) також виявлена сильна взаємодія, що пов'язує EpCAM з натрієво-калієвим насосом клітин людини [31]. Найслабкіша взаємодія визначена з білком UBC (убіквітин C), який відіграє ключову роль у підтримці сталої кількості убіквітину в клітині [32]. Зазначимо, що для всіх виявлених зв'язків філогенетична подібність профілів відсутня.

Визначені особливості експресії протеїну EpCAM у клітинах РМЗ разом із виявленими функціональними асоціаціями цього білка свідчать про його можливу роль у контролі за архітектурою епітеліальної тканини. При прогресуванні захворювання рівень експресії *EpCAM* підвищується, що може бути пов'язано зі зміною експресії онкогенів та непрямими взаємодіями між ними.

ВИСНОВОК

Визначення рівня експресії білка EpCAM у клітинах РМЗ може бути використано як додатковий критерій для характеристики молекулярного підтипу пухлини і прогнозу перебігу захворювання.

Робота виконана за підтримки цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень НАН України 2017–2021 рр. «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (№ держреєстрації 0117U002034).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Linnenbach AJ, Wojciorowski J, Wu SA, *et al.* Sequence investigation of the major gastrointestinal tumor-associated antigen gene family, GA733. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86** (1): 27–31.
- Zhang D, Liu X, Gao J, *et al.* The role of epithelial cell adhesion molecule N-glycosylation on apoptosis in breast cancer cells. *Tumour Biol* 2017; **39** (3): 1010–34.
- Litvinov SV, Bakker HA, Gourevitch MM, *et al.* Evidence for a role of the epithelial glycoprotein 40 (Ep-CAM) in epithelial cell-cell adhesion. *Cell Adhes Commun* 1994; **2** (5): 417–28.
- Liu X, Gao J, Sun Y, *et al.* Mutation of N-linked glycosylation in EpCAM affected cell adhesion in breast cancer cells. *Biol Chem* 2017; **398** (10): 1119–26.
- Balzar M, Winter MJ, de Boer CJ, Litvinov SV. The biology of the 17–1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med* 1999; **77** (10): 699–712.
- Casaleto JB, Geddie ML, Abu-Yousif AO, *et al.* MM-131, a bispecific anti-Met/EpCAM mAb, inhibits HGF-dependent and HGF-independent Met signaling through concurrent binding to EpCAM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; **116** (15): 7533–42.
- Kuan H, Lee CC, Chen CH, *et al.* The extracellular domain of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) enhances multipotency of mesenchymal stem cells through EGFR-LIN28-LET7 signaling. *J Biol Chem* 2019; **294** (19): 7769–86.
- Carneiro FP, Muniz-Junqueira MI, Carneiro MV, *et al.* Anti-EpCAM antibodies for detection of metastatic carcinoma in effusions and peritoneal wash. *Oncol Lett* 2019; **18** (2): 2019–24.
- Pauli C, Munz M, Kieu C, *et al.* Tumor-specific glycosylation of the carcinoma-associated epithelial cell adhesion molecule EpCAM in head and neck carcinomas. *Cancer Lett* 2003; **193** (1): 25–32.

10. Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br J Cancer* 2007; **96** (3): 417–23.
11. Osta WA, Chen Y, Mikhitarian K, et al. EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res* 2004; **64** (16): 5818–24.
12. Wen KC, Sung PL, Chou YT, et al. The role of EpCAM in tumor progression and the clinical prognosis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2018; **148** (2): 383–392.
13. Heideman DA, Snijders PJ, Craanen ME, et al. Selective gene delivery toward gastric and sophageal adenocarcinoma cells via EpCAM-targeted adenoviral vectors *Cancer Gene Ther* 2001; **8** (5): 342–51.
14. Fong D, Steurer M, Obrist P, et al. Ep-CAM expression in pancreatic and ampullary carcinomas: frequency and prognostic relevance. *J Clin Pathol* 2008; **61**: 31–35.
15. Dhayat S, Sorescu S, Vallböhmer D, et al. Prognostic significance of EpCAM-positive disseminated tumor cells in rectal cancer patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol* 2012; **36** (12): 1809–16.
16. Varga M, Obrist P, Schneeberger S, et al. Overexpression of epithelial cell adhesionmolecule antigen in gallbladder carcinoma is an independent marker for poor survival. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 3131–36.
17. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, et al. Overexpression of epithelial cell adhesionmolecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; **10**: 483–88.
18. Maetzel D, Denzel S, Mack B, et al. Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol* 2009; **11**: 61–71.
19. 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. *Oncotarget* 2015; **6** (29): 27187–98.
20. Gong Y, Liu YR, Ji P, et al. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep* 2017; **7** (7): 45411–21.
21. Prado-Vázquez G, Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, et al. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. *Sci Rep* 2019; **9** (1): 1538–50.
22. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015; **24**: 26–35.
23. Jiang Z, Deng T, Jones R, et al. Rb deletion in mouse mammary progenitors induces luminal-B or basal-like/EMT tumor subtypes depending on p53 status. *J Clin Invest* 2010; **120** (9): 3296–309.
24. Shulman M, Wilde CD, Kohler G. A better cell line for making hybridomas secreting specific antibodies. *Nature* 1978; **276**: 269–70.
25. Munz M, Kieu C, Mack B, et al. The carcinoma-associated antigen EpCAM upregulates *c-myc* and induces cell proliferation. *Oncogene* 2004; **23** (34): 5748–58.
26. Spizzo G, Gastl G, Obrist P, et al. Methylation status of the Ep-CAM promoter region in human breast cancer cell lines and breast cancer tissue. *Cancer Lett* 2007; **246**: 253–61.
27. Chen Y, Liu L, Guo Z, et al. Lost expression of cell adhesion molecule 1 is associated with bladder cancer progression and recurrence and its overexpression inhibited tumor cell malignant behaviors. *Oncol Lett* 2019; **17** (2): 2047–56.
28. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100** (14): 8418–23.
29. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; **486** (7403): 346–52.
30. Fan J, Tatum R, Hoggard J, Chen YH. Claudin-7 Modulates Cl- and Na+ Homeostasis and WNK4 Expression in Renal Collecting Duct Cells. *Int J Mol Sci* 2019; **20** (15): 3798–812.
31. Tummala R, Wolle D, Barwe SP, et al. Expression of Na,K-ATPase-beta(1) subunit increases uptake and sensitizes carcinoma cells to oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **64** (6): 1187–94.

32. Kedves AT, Gleim S, Liang X, et al. Recurrent ubiquitin B silencing in gynecological cancers establishes dependence on ubiquitin C. *J Clin Invest* 2017; **127** (12): 4554–568.

EpCAM EXPRESSION IN BREAST TUMOR CELLS AND THEIR RELATION TO CLINICAL AND PATHOLOGICAL PARAMETERS AND MOLECULAR SUBTYPE OF CANCER

L.M. Kovalevska, L.M. Shlapatska, S.P. Sidorenko,
N.Yu. Lukianova, E.V. Kashuba, V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. Objective: to determine the features of EpCAM protein expression in samples of the breast cancer cells depending on the stage of the disease and the molecular subtype of the tumor. **Object and method:** specimens of the primary tumor in 35 patients with I–II stage of the breast cancer. Expression of EpCAM, Ki67, Her2/ neu, estrogen receptors (RE) and progesterone (RP) were determined by immunohistochemical method. EpCAM gene expression in samples of breast cancer was evaluated using Oncomine open-source bioinformatic analysis. Functional linkage analysis of the EpCAM protein was performed using a database and FunCoup algorithm. Statistical analysis was performed using GraphPadPrism7. **Results:** the highest ($p = 0.0058$) expression level of EpCAM protein was detected in cells of luminal A subtype of the breast cancer. Analysis of the samples grouped by stage showed an increase in the expression of EpCAM with disease progression ($p = 0.0234$). Analysis showed an inverse correlation between the expression level of EpCAM and the level of Ki67 proliferation marker: the lowest ($p = 0.1088$) expression of the latter was detected in the samples of the luminal A molecular subtype of the breast cancer. **Conclusions:** the highest ($p = 0.0058$) expression level of EpCAM protein was detected in cells of luminal A molecular subtype of the breast cancer. Analysis of the samples grouped by stage showed an increase in the expression of EpCAM with disease progression ($p = 0.0234$). The expression level of EpCAM shows an inverse correlation with the level of Ki67 proliferation marker: the lowest ($p = 0.1088$) expression of the latter was detected in the samples of the luminal A molecular subtype of the breast cancer.

Key Words: EpCAM protein, breast cancer, molecular subtype, disease prognosis.

Адреса для листування:

Ковалевська Л.М.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: kreyl@yahoo.com

Одержано: 12.09.2019