DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-4-158-164

CC BY 4.0

Варианты экспрессии EpCAM в циркулирующих и диссеминированных опухолевых клетках при раке молочной железы

В.М. Перельмутер[1, 2], В.В. Алифанов[1], Е.С. Григорьева[1], Л.А. Таширева[1], Е.С. Пудова[1], О.Е. Савельева[1, 3], Е.Ю. Гарбуков[1], М.А. Вострикова[1], М.В. Завьялова[1, 4], Н.В. Чердынцева[1, 2]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;
[4]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Надежда Викторовна Чердынцева *nvch@tnimc.ru*

Введение. Потеря мембранной экспрессии гликопротеина адгезии эпителия EpCAM – основного маркера циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) – зачастую ассоциирована с эпителиально-мезенхимальным переходом, который способствует опухолевой диссеминации. Различия фенотипических вариантов опухолевых клеток без экспрессии мембранного EpCAM как среди ЦОК в крови, так и среди диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге позволят идентифицировать клетки, способные к интра- и экстравазации, т. е. выявить популяции, обладающие метастатическим потенциалом.

Цель исследования – определить наличие и соотношение в ЦОК и ДОК клеток опухоли с мембранной (mEpCAM) и внутриклеточной (icEpCAM) локализацией и выраженностью экспрессии EpCAM (низкой и высокой) при раке молочной железы.

Материалы и методы. Объектом исследования были ЦОК и ДОК пациенток с раком молочной железы. Фенотипирование проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием антител к CD45, EpCAM и пан-цитокератину. Экспрессию EpCAM анализировали с учетом локализации (мембранная/внутриклеточная) и уровня экспрессии (низкий/высокий).

Результаты. Клетки с отсутствием мембранной экспрессии EpCAM преобладали среди ЦОК, тогда как в костном мозге они практически не обнаруживались. Не все фенотипы ЦОК присутствовали в ДОК, что может объясняться селекцией клеток на этапе экстравазации или клеточной пластичностью. Примечательно, что в отличие от первичной опухоли, в ЦОК и ДОК полностью отсутствовали клетки с коэкспрессией мембранного и внутриклеточного EpCAM.

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод о потенциале ЦОК к интра- и экстравазации с различными вариантами экспрессии EpCAM. Однако их способность формировать клинически выявляемые метастазы требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, диссеминированные опухолевые клетки, рак молочной железы, EpCAM

Для цитирования: Перельмутер В.М., Алифанов В.В., Григорьева Е.С. и др. Варианты экспрессии EpCAM в циркулирующих и диссеминированных опухолевых клетках при раке молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(4):158–64.
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-4-158-164

EpCAM expression patterns in circulating and disseminated tumor cells in breast cancer

V.M. Perelmuter[1, 2], V.V. Alifanov[1], E.S. Grigorieva[1], L.A. Tashireva[1], E.S. Pudova[1], O.E. Savelieva[1, 3], E.Yu. Garbukov[1], M.A. Vostrikova[1], M.V. Zavyalova[1, 4], N.V. Cherdyntseva[1, 2]

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

[2]National Research Tomsk State University; 36 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;
[3]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;
[4]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Nadezhda Viktorovna Cherdyntseva *nvch@tnimc.ru*

Introduction. Loss of membrane expression of the epithelial adhesion glycoprotein EpCAM, the primary marker of circulating tumor cells (CTCs), is often associated with epithelial-mesenchymal transition, which facilitates tumor dissemination. Distinguishing phenotypic variants of tumor cells lacking membrane EpCAM expression in both blood and disseminated tumor cells (DTC) in bone marrow will enable the identification of cells capable of intra- and extravasation, i. e. the identification of populations with metastatic potential.
Aim. To determine the presence and ratio of tumor cells with membrane (mEpCAM) and intracellular (icEpCAM) localization and the degree of EpCAM expression (low and high) among CTCs and DTCs in breast cancer.
Materials and methods. The study involved CTCs and DTCs from breast cancer patients. Phenotyping was performed by flow cytometry using antibodies to CD45, EpCAM and pan-cytokeratin. EpCAM expression was analyzed based on localization (membrane/intracellular) and expression level (low/high).
Results. Cells lacking membrane EpCAM expression predominate among CTCs, whereas they were virtually undetectable in bone marrow. Not all CTC phenotypes are present in DTCs, which may be explained by cell selection during extravasation or cellular plasticity. Notably, unlike in primary tumors, CTCs and DTCs completely lack cells co-expressing membrane and intracellular EpCAM.
Conclusion. This study suggests the potential for intra- and extravasation of CTCs with different EpCAM expression patterns. However, their ability to form clinically detectable metastases requires further study.

Keywords: circulating tumor cells, disseminated tumor cells, breast cancer, EpCAM

For citation: Perelmuter V.M., Alifanov V.V., Grigorieva E.S. et al. EpCAM expression patterns in circulating and disseminated tumor cells in breast cancer. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12(4):158–64. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-4-158-164

ВВЕДЕНИЕ

Гематогенное метастазирование – основная причина неблагоприятного исхода рака молочной железы (РМЖ). Непосредственным источником метастазов являются диссеминированные опухолевые клетки (ДОК), которые колонизируют ткани в результате экстравазации циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). При этом лишь небольшая часть гетерогенной популяции ЦОК способна преодолеть все этапы метастатического каскада и стать источником ДОК [1].

Одним из важных маркеров опухолевых клеток, ассоциированных с метастатическим потенциалом, является EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) [2] – трансмембранный белок, участвующий в межклеточной адгезии и передаче сигналов, регулирующих пролиферацию и стволовые свойства клеток. Хотя клетки с мембранной экспрессией EpCAM (mEpCAM^{+}) традиционно считаются основными участниками метастатического процесса, накапливается все больше данных о важности клеток, на мембране которых EpCAM не экспрессируется (mEpCAM^{-}) [3].

Потеря мембранной экспрессии EpCAM (mEpCAM^{-}) зачастую ассоциируется с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [4]. Отсутствие экспрессии mEpCAM может либо сочетаться с внутриклеточной экспрессией EpCAM (icEpCAM+) вследствие его транслокации, либо быть связанным с полным отсутствием EpCAM, что может быть одним из признаков гибридного, мезенхимального или терминального фенотипов ЭМП [5]. Анализ различных фенотипических вариантов опухолевых клеток без экспрессии мембранного EpCAM как в крови, так и в костном мозге актуален для идентификации клеток, ассоциированных с метастазами.

Цель исследования – определить среди ЦОК и ДОК наличие и соотношение клеток опухоли с мембранной (mEpCAM) и внутриклеточной (icEpCAM) локализацией и выраженностью экспрессии EpCAM (низкой (mEpCAM^{low}) и высокой (mEpCAM^{high})) при РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включены пациентки с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа (T1–4N0–3M0), получавшие лечение по показаниям в Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра в период с 2017 по 2024 г.

Детекция и фенотипирование ЦОК у пациенток с РМЖ. Материалом для изучения фенотипов ЦОК послужила венозная кровь пациенток ($n = 48$). Оценку фенотипических вариантов ЦОК осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с применением коктейля моноклональных антител против маркеров CD45, EpCAM, цитокератинов (CK) (CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 19) и N-кадгерина.

Оценивали как мембранную, так и внутриклеточную экспрессию EpCAM. Окрашивание проводили в 2 этапа. На 1-м этапе осуществляли окрашивание

поверхностных маркеров BV570-anti-CD45 (клон HI30, мышиные IgG1, Sony Biotechnology, США), R718-anti-EpCAM (клон EBA-1, мышиные IgG2a, BD Biosciences, США), PE-Cy7-анти-N-cadherin (клон 8C11, мышиные IgG1, Sony Biotechnology, США).

В контрольный образец добавляли соответствующий изотипический контроль в аналогичной концентрации, затем – по 250 мкл лизирующего буфера OptiLyse (Beckman Coulter, США) в неокрашенный контроль и окрашенную пробу. К каждому неокрашенному, окрашенному и контрольному образцу добавляли 250 мкл пермеабилизирующего раствора BD Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences, США) и инкубировали в темноте 30 мин при 4 °C. К пробам добавляли 50 мкл буфера BD Perm/Wash (BD Biosciences, США), 5 мкл Fc-блока (Sony Biotechnology, США), перемешивали на вортексе и инкубировали 10 мин при 4 °C.

На 2-м этапе проводили внутриклеточное окрашивание антителами BV605-anti-EpCAM (клон 9C4, мышиные IgG2b, Sony Biotechnology, США), AF647-анти-CK7/8 (клон CAM5.2, мышиные IgG2a, BD Pharmingen, США), eFluor 660-анти-pan Cytokeratin (клон AE1/AE3, eBioscience, США) и PE-анти-ALDH1A1 (клон 03, мышиные IgG1, Sino Biological, Китай) или 5 мкл соответствующего изотипического контроля. Образцы анализировали на проточном цитометре NovoCyte 3000 (ACEA Biosciences, Agilent, США). Гейтирование популяций клеток проводили на основе определения параметров малого углового светорассеяния (FSC) и бокового светорассеяния (SSC). Затем клетки анализировали на наличие флуоресценции в режимах Density Plot и Dot Plot. Полученные результаты выражали в количестве клеток на 1 мл крови. Экспрессию mEpCAM оценивали как высокую (high) и низкую (low). Сигнал в 5-й декаде логарифмической шкалы интенсивности флуоресценции, определенный по неокрашенному контролю, служил границей для отнесения ЦОК к $EpCAM^{low}$. Эмпирически установленная граница в 6-й декаде использовалась для определения клеток с высоким уровнем экспрессии $EpCAM^{high}$ в ЦОК.

Детекция и фенотипирование ДОК у пациенток с РМЖ. Для оценки количества ДОК и их фенотипов использовали аспират костного мозга, который был взят из грудины во время хирургического этапа лечения пациенток ($n = 12$). Полученный аспират стабилизировали этилендиаминтетрауксусной кислотой и проводили процедуру отрицательной селекции лейкоцитарных антигенов с использованием RosetteSep™ Human CD45 Depletion Cocktail (STEMCELL Technologies, США).

Цитофлуориметрическое окрашивание выполняли аналогично методике, приведенной в предыдущем разделе. На 1-м этапе проводили окрашивание поверхностных антигенов следующими антителами: BV570-anti-CD45 (клон HI30, мышиные IgG1, Sony Biotechnology, США), AF488-anti-EpCAM (клон EBA-1, мышиные IgG2a, BD Biosciences, США), PE-Cy7-анти-N-cadherin (клон 8C11, мышиные IgG1, Sony Biotechnology, США), APC/Cyanine7-anti-CD235a (glycophorin A) (клон HI264, мышиные IgG2a, Biolegend, США), PE-anti-CD71 (клон CY1G4, мышиные IgG2a, Sony Biotechnology, США). На 2-м этапе выполняли окрашивание внутриклеточных мишеней: BV605-anti-EpCAM (клон 9C4, мышиные IgG2b, Sony Biotechnology, США), PE-анти-CK7/8 (клон CAM5.2, мышиные IgG2a, BD Pharmingen, США), eFluor 660-анти-pan Cytokeratin (клон AE1/AE3, eBioscience, США). Полученные результаты выражали в количестве клеток на 1 мл костного мозга и определяли частоту встречаемости различных вариантов экспрессии EpCAM у пациенток (рис. 1).

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Prism GraphPad 10. Различия между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Частоту встречаемости внутри групп оценивали с использованием χ^2-критерия и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости и количество ЦОК различных фенотипов в крови пациенток с РМЖ. При анализе фенотипических вариантов ЦОК обнаружено, что опухолевые клетки с тотальным отсутствием EpCAM ($CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^-panCK^+$) встречаются в периферической крови чаще других и в наибольшем количестве. Частота выявления и количество $mEpCAM^{low}$-ЦОК в сочетании с отсутствием внутриклеточного домена EpCAM ($CD45^-mEpCAM^{low}icEpCAM^-panCK^{+/-}$) были сопоставимы с частотой и количеством ЦОК, экспрессирующих EpCAM внутриклеточно ($CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^+panCK^{+/-}$). Распространенность и количество субпопуляций ЦОК с фенотиом $mEpCAM^{low}$ ($CD45^-mEpCAM^{low}icEpCAM^-panCK^{+/-}$) и icEpCAM ($CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^+panCK^{+/-}$) оказались выше, чем клеток с фенотипом $mEpCAM^{high}$ ($CD45^-mEpCAM^{high}icEpCAM^-panCK^{+/-}$). Среди исследуемых ЦОК отсутствовали клетки, сочетающие экспрессию mEpCAM и icEpCAM (рис. 2).

Анализ фенотипических вариантов ДОК в костном мозге пациенток с РМЖ. В исследованных образцах костного мозга отсутствовали $mEpCAM^+$-ДОК, кроме 1 случая, в котором обнаружена 1 клетка с фенотипом $CD45^-mEpCAM^+icEpCAM^-CK7/8^-panCK^-$ в 1 мл костного мозга. Выявлены 3 субпопуляции $mEpCAM^-$-ДОК (см. рис. 2). В большем количестве обнаружены ДОК с фенотипами $CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^-CK7/8^-panCK^-$, $CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^+CK7/8^-panCK^-$ и $CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^-CK7/8^+panCK^-$ (рис. 3). Частота ДОК с экспрессией $CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^+CK7/8^-panCK^-$ составила 41,7 % (5/12), $CD45^-mEpCAM^-icEpCAM^-CK7/8^+panCK^-$ – 58,3 % (7/12). При этом у 4 пациенток обнаружены клетки обоих фенотипов одновременно, но отсутствовали клетки с коэкспрессией маркеров $icEpCAM^+$ и $CK7/8^+$. Приме-

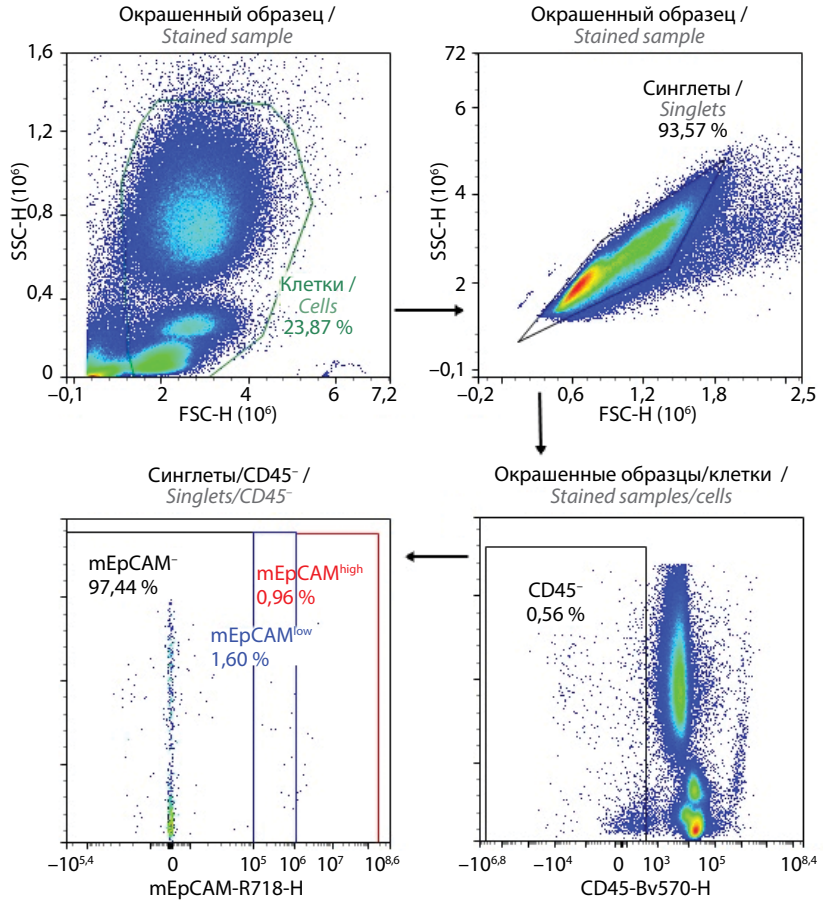

Рис. 1. *Результаты анализа образца периферической крови пациентки с раком молочной железы методом проточной цитометрии для выявления циркулирующих опухолевых клеток с высоким (mEpCAM^{high}) и низким (mEpCAM^{low}) уровнями экспрессии mEpCAM. Применялось последовательное гейтирование: сначала выделялась клеточная популяция по параметрам размера (FSC) и зернистости (SSC), а затем проводилась дискриминация дублетов для отбора синглетов. В этой популяции оценивалась экспрессия панлейкоцитарного маркера CD45 для исключения клеток CD45^{+}, что позволило идентифицировать события CD45^{-} для дальнейшей идентификации циркулирующих опухолевых клеток mEpCAM^{high} и mEpCAM^{low}. FSC – малое угловое светорассеяние; SSC – боковое светорассеяние*

Fig. 1. *The results of the flow cytometry analysis of a peripheral blood sample from a breast cancer patient for circulating tumor with high (mEpCAM^{high}) and low (mEpCAM^{low}) levels of mEpCAM expression. Sequential gating was applied, first isolating the cell population based on size (FSC) and granularity (SSC) parameters, followed by discrimination of doublets to select singlets. Within this population, expression of the pan-leukocyte marker CD45 was assessed to exclude CD45^{+} cells, enabling identification of CD45^{-} events for subsequent classification of mEpCAM^{high} and mEpCAM^{low} circulating tumor cells. FSC – forward scatter; SSC – side scatter*

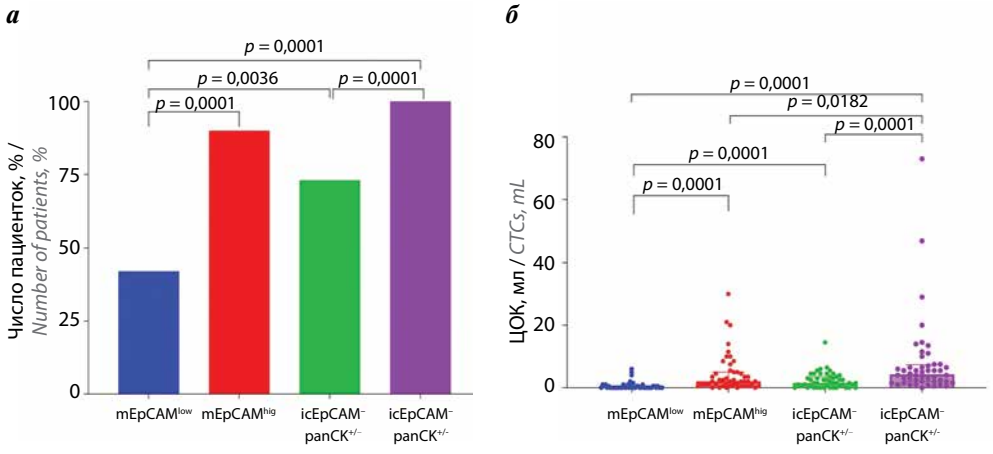

Рис. 2. *Частота встречаемости (а) и количество (б) циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с различными вариантами экспрессии EpCAM у больных раком молочной железы*

Fig. 2. *Frequency of occurrence (a) and number (б) of circulating tumor cells (CTCs) exhibiting different variants of EpCAM expression in breast cancer patients*

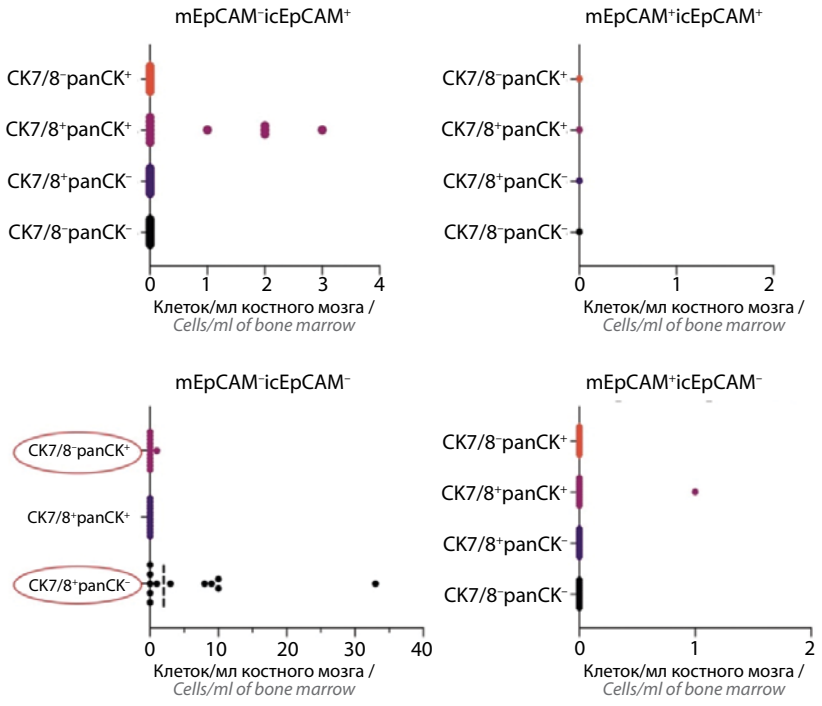

Рис. 3. *Количество диссеминированных опухолевых клеток разных фенотипов в материале костного мозга пациенток с раком молочной железы, клеток/мл*
Fig. 3. *Number of disseminated tumor cells detected in bone marrow samples from patients with breast cancer, cells/mL*

чательно, что у 1 из 4 больных наряду с двумя вышеуказанными популяциями выявлена 1 кл/мл ДОК с фенотипом CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM⁻CK7/8⁻panCK⁺.

Сравнительный анализ фенотипических вариантов ЦОК и ДОК. Уточнение фенотипов 2 основных популяций mEpCAM и icEpCAM показало, что ДОК с моноэкспрессией icEpCAM (CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM⁺CK7/8⁻panCK⁻) характеризуются отсутствием экспрессии N-кадгерина. Для выявления субпопуляции опухолевых клеток, которые наиболее успешно преодолели начальные этапы метастатического каскада (интравазация, выживание в циркуляции и экстравазация), проведен сравнительный анализ фенотипических вариантов ЦОК в периферической крови и ДОК в костном мозге. Оказалось, что частота встречаемости клеток с моноэкспрессией icEpCAM (CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM⁺CK7/8⁻panCK⁻) среди ЦОК составила 50 % (6/12), а среди ДОК – 41,7 % (5/12). Наблюдались случаи, когда клетки с указанным фенотипом присутствовали в ЦОК, но не обнаруживались в костном мозге (33,3 %; 4/12). Отмечался и противоположный вариант, когда клетки с таким фенотипом отсутствовали в ЦОК, но были выявлены в ДОК (25 %; 3/12). Только в 2 из 12 (16,6 %) случаев клетки CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM+CK7/8⁻panCK⁻ присутствовали как в ЦОК, так и в ДОК.

Клетки с моноэкспрессией CK7/8 (CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM⁻CK7/8⁺panCK⁻) встречались у всех 12 пациенток в ЦОК и у 7/12 (59,9 %) в ДОК, клетки с моноэкспрессией panCK (CD45⁻mEpCAM⁻icEpCAM⁻CK7/8⁻panCK⁺) – у 11 (91 %) пациенток в ЦОК и только в 1 из 12 (8,3 %) случаев в ДОК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо классических EpCAM-положительных и EpCAM-отрицательных опухолевых клеток, существуют и промежуточные варианты, к которым относятся клетки с выраженной или слабой мембранной экспрессией EpCAM в отсутствие внутриклеточной экспрессии (mEpCAM^{high}icEpCAM⁻ и mEpCAM^{low}icEpCAM⁻ соответственно), а также клетки без мембранной, но с внутриклеточной экспрессией (mEpCAM⁻icEpCAM⁺). Каждое из этих состояний может иметь различный потенциал к участию в метастатическом процессе. В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ ЦОК и ДОК в зависимости от варианта экспрессии EpCAM, сделан акцент на соотношении мембранной и внутриклеточной экспрессиях EpCAM.

Клетки с тотальным отсутствием EpCAM составляли большинство ЦОК. Частота выявления и количество icEpCAM и mEpCAM^{low} не различались и превышали количество клеток с фенотипом mEpCAM^{high}. Среди ДОК не обнаружено случаев с mEpCAM. Опухолевые клетки без экспрессии EpCAM на клеточной мембране широко представлены как среди ЦОК, так и среди ДОК.

Потеря мембранной экспрессии EpCAM часто ассоциирована с ЭМП [4]. В контексте опухолевой прогрессии процесс ЭМП способствует появлению подвижности опухолевых клеток и их способности

к инвазии, интравазации, выживанию в крови и формированию метастазов после экстравазации в отдаленных органах [5, 6].

Ранее мы показали, что в популяции mEpCAM⁻-ЦОК присутствуют все варианты стволовых клеток, определяемых по комбинациям экспрессии маркеров CD44/CD24 и CD133. По этим признакам mEpCAM⁻-ЦОК подобны mEpCAM⁺-ЦОК. Кроме этого, mEpCAM⁻-ЦОК характеризовались гиперэкспрессией генов, участвующих в провоспалительных реакциях [7]. Есть все основания предполагать, что mEpCAM⁻-ЦОК и mEpCAM⁻-ДОК могут иметь потенциал к метастазированию.

Наряду с фенотипами mEpCAM⁻, которые обнаруживались как среди ЦОК, так и среди ДОК, имеются клетки, которые выявляются либо среди ЦОК, либо среди ДОК. Абсолютного тождества фенотипов ЦОК и ДОК и не следовало ожидать. Это обусловлено тем, что, по-видимому, не все ЦОК обладают потенциями к экстравазации, а часть клеток, проникших в костный мозг, вследствие пластичности могут изменить свой фенотип. Наличие среди ДОК CD45⁻-клеток, не экспрессирующих эпителиальные маркеры, исследованные в работе, может быть объяснено формированием состояния терминального ЭМП, с потерей эпителиальных маркеров. По данным ряда исследований, при раннем РМЖ выявление ДОК связано с худшим прогнозом и уменьшением общей выживаемости. Примерно у 30 % таких пациенток в костном мозге обнаруживают микрометастазы, источником которых являются ДОК [8].

Обращает на себя внимание феномен отсутствия случаев среди ЦОК и ДОК коэкспрессии mEpCAM и icEpCAM, хотя такие клетки постоянно обнаруживались в большинстве первичных опухолей (не опубликованные данные). Кроме этого, в костном мозге отсутствовали и mEpCAM⁺-ДОК. Не исключено, что оба феномена обусловлены тем, что клетки с коэкспрессией mEpCAM и icEpCAM не обладают способностью к интравазации, а ЦОК с мембранной экспрессией EpCAM – к экстравазации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют сложный и неоднородный характер экспрессии EpCAM в ЦОК и ДОК. Установлено, что среди них преобладают mEpCAM⁻-клетки. В то же время mEpCAM⁺-клетки отсутствуют в костном мозге. Это указывает на то, что потеря мембранной экспрессии EpCAM, ассоциированная с ЭМП, является ключевым признаком клеток, способных к диссеминации и, вероятно, к метастазированию. Важной находкой также можно считать отсутствие абсолютного тождества между фенотипами ЦОК и ДОК, что может быть объяснено как наличием селекции, так и клеточной пластичностью.

Особого внимания заслуживает феномен отсутствия среди ЦОК и ДОК клеток с сочетанием мембранной и внутриклеточной экспрессий EpCAM, хотя такие клетки часто встречаются в первичной опухоли. Это позволяет предположить, что данный фенотип не обладает инвазивным потенциалом или способностью к интравазации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thery L., Meddis A., Cabel L. et al. Circulating tumor cells in early breast cancer. JNCI Cancer Spectrum 2019;3(2):pkz026. DOI: 10.1093/jncics/pkz026
2. Gires O., Pan M., Schinke H. et al. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? Cancer Metastasis Rev 2020;39(3):969–87. DOI: 10.1007/s10555-020-09898-3
3. Ye F., Qiu Y., Li L. et al. The presence of EpCAM(–)/CD49f(+) cells in breast cancer is associated with a poor clinical outcome. J Breast Cancer 2015;18(3):242–8. DOI: 10.4048/jbc.2015.18.3.242
4. Zhang D., Yang L., Liu X. et al. Hypoxia modulates stem cell properties and induces EMT through N-glycosylation of EpCAM in breast cancer cells. J Cell Physiol 2020;235(4):3626–33. DOI: 10.1002/jcp.29252
5. Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Григорьева Е.С. и др. Патогенетическое и клиническое значение особенностей экспрессии EpCAM в опухоли и циркулирующих опухолевых клетках. Сибирский онкологический журнал 2024;23(5):133–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145

Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Grigoryeva E.S. et al. Pathogenetic and clinical signifcance of EpCAM expression features in tumors and circulating tumor cells. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2024;23(5):133–45. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145
6. Aiello N.M., Kang Y. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis. J Exp Med 2019;216(5):1016–26. DOI: 10.1084/jem.20181827
7. Perelmuter V.M., Grigoryeva E.S., Alifanov V.V. et al. Characterization of EpCAM-positive and EpCAM-negative tumor cells in early-stage breast cancer. Int J Mol Sci 2024;25(20):11109. DOI: 10.3390/ijms252011109
8. Domschke C., Diel I.J., Englert S. et al. Prognostic value of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with operable primary breast cancer: a long-term follow-up study. Ann Surg Oncol 2013;20(6):1865–71. DOI: 10.1245/s10434-012-2814-4

Вклад авторов
В.М. Перельмутер: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных;
В.В. Алифанов: проведение исследований по определению циркулирующих опухолевых клеток, обобщение полученных данных, подготовка иллюстративного материала;
Е.С. Григорьева: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Л.А. Таширева: проведение исследований, анализ и обобщение полученных данных;
Е.С. Пудова: обработка и анализ полученных данных;
О.Е. Савельева: курация проведения инструментальных исследований, анализ полученных данных;
Е.Ю. Гарбуков: сбор анамнеза пациенток и анализ клинических данных;
М.А. Вострикова: сбор и анализ клинических данных;
М.В. Завьялова: обработка полученных данных, редактирование;
Н.В. Чердынцева: планирование и организациия исследований, анализ и обработка полученных данных, редактирование.
Authors' contributions
V.M. Perelmuter: development of the research concept and design, analysis of the data obtained;
V.V. Alifanov: conducting research to identify circulating tumor cells, summarizing the data obtained, preparing illustrative material;
E.S. Grigorieva: analysis of the data obtained, article writing;
L.A. Tashireva: conducting research, analyzing and summarizing the data obtained;
E.S. Pudova: processing and analysis of the received data;
O.E. Savelieva: curation of instrumental research, analysis of the data obtained;
E.Yu. Garbukov: collecting patient anamnesis and analyzing clinical data;
M.A. Vostrikova: collection and analysis of clinical data;
M.V. Zavyalova: processing of the received data, editing;
N.V. Cherdyntseva: planning and organization of research, analysis and processing of the received data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.М. Перельмутер / V.M. Perelmuter: https://orcid.org/0000-0002-7633-9620
Е.С. Григорьева / E.S. Grigorieva: https://orcid.org/0000-0003-4737-8951
Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: https://orcid.org/0000-0003-2061-8417
О.Е. Савельева / O.E. Savelieva: https://orcid.org/0000-0002-0301-8455
Е.Ю. Гарбуков / E.Yu. Garbukov: https://orcid.org/0000-0002-2917-8158
М.В. Завьялова / M.V. Zavyalova: https://orcid.org/0000-0001-9429-9813
Н.В. Чердынцева / N.V. Cherdyntseva: https://orcid.org/0000-0003-1526-9013

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00135).
Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-15-00135).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.09.2025. **Принята к публикации:** 28.10.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.
Article submitted: 12.09.2025. **Accepted for publication:** 28.10.2025. **Published online:** 10.12.2025.