

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.01.004

## 上皮细胞黏附分子在黏液表皮样癌中的研究进展

聂宇 夏鹏 袁倩 吴发印

**【摘要】** 黏液表皮样癌 (MEC) 是口腔颌面部常见的上皮性恶性肿瘤。由于黏液表皮样癌具有高发病率和病死率, 以及高转移率和复发率, 因此患者的生活质量一直是治疗和康复过程中的一个严重问题。上皮细胞黏附分子 (EpCAM) 高表达于快速生长的上皮肿瘤中, 与上皮性恶性肿瘤密切相关, 参与上皮性恶性肿瘤细胞黏附、信号传导、迁移和增殖, 并与肿瘤的预后密切相关。当细胞与细胞间发生黏附作用时, EpCAM 聚集于细胞膜表面, 可改变细胞内的微环境, 影响 MEC 的预后及转移。EpCAM 参与肿瘤的发生、发展, 可为 MEC 的早期诊断及预后评估提供新的参考依据。

**【关键词】** 黏液表皮样癌; 上皮细胞黏附分子; 综述

**Research progress on epithelial cell adhesion molecules in mucoepidermoid carcinoma** Nie Yu, Xia Peng, Yuan Qian, Wu Fayin. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Fifth Affiliated Hospital (Zhuhai) of Zunyi Medical University, Zhuhai 519000, China

Corresponding author, Wu Fayin, E-mail: wufy0515@163.com

**【Abstract】** Mucoepidermoid carcinoma (MEC) is a common epithelial malignant tumor in oral and maxillofacial region. Due to the high morbidity, mortality and metastasis rates, the quality of life of MEC patients has always been a serious problem in the process of treatment and rehabilitation. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is highly expressed in the fast-growing epithelial tumors, which is closely correlated with the epithelial malignant tumors. It is involved in the epithelial malignant tumor cell adhesion, signal transduction, migration and proliferation, and is intimately associated with the prognosis of tumors. When cell-to-cell adhesion occurs, EpCAM aggregates on the surface of cell membrane, which can change the intracellular microenvironment and affect the prognosis and metastasis of MEC. EpCAM is involved in the incidence and development of tumors, which can provide novel reference for the early diagnosis and prognostic assessment of MEC.

**【Key words】** Mucoepidermoid carcinoma; Epithelial cell adhesion molecule; Review

黏液表皮样癌 (MEC) 是口腔颌面部常见的涎腺恶性肿瘤, 约占涎腺肿瘤总数的 10%~15%, 由黏液样细胞、表皮样细胞和中间细胞构成<sup>[1]</sup>。根据细胞比例不同可分为高分化和低分化肿瘤, 高分化肿瘤预后良好, 较少发生远处转移; 而低分化肿瘤具有典型的恶性生物学特征, 局部复发率高达 78%, 预后差, 10 年生存率仅为 27%, 目前 MEC 常规的治疗方法以手术治疗为主, 术后辅以放射治疗<sup>[2]</sup>。由于该肿瘤局部侵袭性强, 界限不清楚, 手术切除时难以获得明确的边界, 术后常出现高复发率和远处转移, 严重影响患者的生活质量和生存率。而且因 MEC 的生物学、组织学结构等存在多样性, 所以正确诊断及明确 MEC 分级存在一定困难。上皮细胞黏附分子 (EpCAM) 高表达于快速生长的上皮肿瘤中, 是一种肿瘤相关抗

原, 对上皮组织的结构完整性、黏附性以及与其基膜的相互作用至关重要<sup>[3,4]</sup>。研究显示 EpCAM 在上皮性恶性肿瘤中作为标志物, 不仅在诊断、预后及治疗中发挥重要作用, 而且以 EpCAM 为目标的靶向治疗正在进行临床试验<sup>[5,6]</sup>。因此 EpCAM 的表达情况对肿瘤组织病理分型和预后等方面均有较大的临床指导意义。但目前国内外关于 EpCAM 在 MEC 中的研究报道较少, 现就 EpCAM 在 MEC 中的研究进展予以综述。

## 一、EpCAM

### 1. EpCAM 的生物学特性

EpCAM 基因是 40 年前通过针对结肠直肠癌细胞衍生抗原的单克隆抗体筛选首次发现的<sup>[7]</sup>。人类 EpCAM 基因由 9 个外显子组成, 位于基因组

区域约 42 kb 的 2p21 染色体上。该基因可翻译成由 314 个氨基酸组成的分子量约为 40 kDa 的 EpCAM 蛋白。EpCAM 基因可产生 6 个转录物变体,包括 EpCAM-201、EpCAM-202、EpCAM-203、EpCAM-204、EpCAM-205 和 EpCAM-206。大规模癌症转录组学研究显示 EpCAM-201 是主要的同工型<sup>[8]</sup>。EpCAM 是一种 1 型跨膜糖蛋白,由大的细胞外结构域 (EPEX)、单个跨膜结构域和短的细胞内结构域 (EPICD) 组成,EPEX 部分中的 3 个独立的糖基化位点决定了整个蛋白质在细胞表面的稳定性<sup>[9]</sup>。研究表明与自体正常黏膜比较,EpCAM 在绝大多数头颈部癌中显示高糖基化,EpCAM 的不同糖基化作用可以作为区分正常组织和恶性组织的手段<sup>[10]</sup>。在许多恶性肿瘤中经常观察到 EpCAM 的启动子区 DNA 低甲基化,而 EpCAM 表达水平与 EpCAM 启动子 DNA 甲基化状态之间呈负相关,EpCAM 启动子可以驱动基因表达并赋予上皮特异性表达。此外,在卵巢癌细胞 EpCAM 基因调控元件上也发现了抑制性组蛋白标志物,这些研究表明 EpCAM 在恶性肿瘤中的表达在表观遗传水平上受到调控<sup>[11]</sup>。

## 2. EpCAM 的功能及作用机制

EpCAM 的功能主要包括细胞-细胞相互作用、调节细胞黏附分子、迁移、靶向治疗、诊断和预后评估等。早期研究 EpCAM 功能报道成纤维细胞 L929 通常不参与细胞黏附,当 L929 表达 EpCAM 时会形成细胞的多细胞聚集体,表明 EpCAM 参与同型细胞之间的相互作用<sup>[12]</sup>。EpCAM 对于细胞连接至关重要,与几种重要的细胞黏附分子 (CAM) 相互作用并调节细胞与细胞基质之间的黏附结构<sup>[13]</sup>。Eom 等<sup>[14]</sup>收集了 71 例行根治性胃切除术后并经病理诊断为原发性肿瘤且转移到淋巴结组织的患者,通过免疫组织化学法确定患者样品中 6 种细胞膜蛋白的表达,其中包括 EpCAM 和 E-钙黏蛋白等,最终结果表明 EpCAM 和 E-钙黏蛋白是检测早期胃癌患者转移淋巴结的潜在分子标记。在非小细胞肺癌和胃癌中均发现 EpCAM 阳性率与肿瘤分期、淋巴结转移相关,提示 EpCAM 与肿瘤分级、恶性程度有关<sup>[15-16]</sup>。EpCAM 作为一种预后标志物在许多种恶性肿瘤及其转移灶中的表达较相同定位的正常上皮强,而且在许多肿瘤中,EpCAM 的过表达与总体预后不良有关。Münz 等<sup>[17]</sup>使用小干扰 RNA (siRNA) 技术沉默口腔癌患者的 EpCAM 过表达,并观察到临床症状的改善前景。因此,抑

制 EpCAM 过表达可作为晚期口腔癌患者的一种有效治疗策略。在人卵巢癌和乳腺癌中,与正常上皮组织相比,EpCAM 显示出明显的过表达水平<sup>[18]</sup>。在手术过程中使用 EpCAM 特异性荧光剂标志物可视化各种肿瘤的人体研究也有报道。通过 EpCAM 建立新型单克隆抗体 EAb2-6,结合到 EpCAM 的 EGF-II / TY 结构域的 Y95 和 D96 位的 EAb2-6 抑制 EPICD 的产生。从而减少其易位和随后的信号激活,表明新型抗 EpCAM mAb 可以潜在地用于癌症靶向治疗<sup>[19]</sup>。

## 二、EpCAM 在 MEC 中的研究进展

### 1. EpCAM 调节 MEC 黏附、迁移作用

EpCAM 是肿瘤相关抗原中表达最频繁、强度最高的抗原之一,其在癌细胞中的黏附和迁移作用也广泛报道,Yang 等<sup>[20]</sup>首先筛选了 2 个高表达 EpCAM 的肿瘤细胞系大肠癌 CW-2 和表皮样癌 A431 细胞,为了评估 EpCAM 表达在细胞黏附和迁移中的生物学功能,通过建立 2 种癌细胞中 EpCAM 基因的敲除 (KO),EpCAM-KO 细胞由细长的细胞形态转变为圆形,这些细胞的增殖和向细胞外基质蛋白的迁移减少,而且生长和集落形成能力明显下降。重要的是,免疫共沉淀分析表明,EpCAM 与整联蛋白  $\beta 1$  相关,EpCAM 与整联蛋白  $\beta 1$  结合,通过细胞外基质黏附来调节 FAK / ERK 信号通路,从而控制细胞黏附、迁移和增殖,这为 EpCAM 介导的生物学功能和癌症表型提供了新的机制。整联蛋白  $\beta 1$  是异二聚体细胞表面受体,通过促进上皮细胞与基底膜的黏附来介导细胞外基质中的细胞黏附,这些受体也有助于肿瘤细胞的迁移、增殖和存活<sup>[21]</sup>。而早期研究关于整合素族细胞在一系列涎腺腺瘤和肿瘤中的分布,以确定恶性表型是否与这些受体的表达改变有关,结果表明整联蛋白  $\alpha$  链在多数涎腺恶性肿瘤中得到广泛表达<sup>[22]</sup>。目前关于 EpCAM 与 MEC 迁移、黏附相应报道较少。朱云娜等<sup>[23]</sup>探讨唾液腺 MEC 中 EpCAM 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达与临床病理意义。通过免疫组织化学法检测 57 例 MEC 和 20 例正常唾液腺组织中 EpCAM 和  $\beta$ -catenin 的表达。结果显示 EpCAM、 $\beta$ -catenin 的阳性率在 MEC 中高于正常组织 ( $P = 0.002$ 、 $0.001$ ),EpCAM 在高、中、低分化 MEC 中阳性率分别为 36.36%、61.11%、82.35%,差异有统计学意义 ( $P = 0.015$ )。EpCAM 阳性率在低分化的 MEC 中表达最高,而沈莎莎

等<sup>[24]</sup>通过比较不同来源及不同组织学分级的头颈部 MEC 的 CT 特征结果表明,低分化 MEC 表现为实体性结节或肿块,影像学分析低分化 MEC 可看到癌细胞向周围组织浸润,低分化 MEC 黏附和迁移能力更强。

## 2. EpCAM 与 MEC 的预后

虽然 MEC 不同的预后因素与患者的临床结果相关,并影响治疗方式,但其预后较差的因素主要还是包括高组织学分级、淋巴结转移和远处转移等。EpCAM 不仅在癌细胞中发挥黏附和迁移作用,也有大量研究证实其与肿瘤的预后相关。Zhou 等<sup>[25]</sup>通过比较 EpCAM 在 2488 例肝细胞癌 (HCC) 患者的表达水平,证实 EpCAM 的过表达是 HCC 患者预后总体生存期和无病生存期较短的不利预测指标。Lee 等<sup>[26]</sup>收集了 83 例经手术切除的腺样囊性癌,使用组织芯片和 antiEpCAM 抗体进行了免疫组织化学染色。通过强度评分和免疫染色评分分析 EpCAM 的表达,结果表明较高的组织学等级显示出 EpCAM 高表达,而高表达的 EpCAM 与远处转移和较差的腺样囊性癌预后相关。Sen 等<sup>[27]</sup>通过免疫组织化学法研究 EpCAM 在 60 例经组织学证实的口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 中的表达,采用标记链霉亲和素生物素法检测 EpCAM 的表达,并以染色百分率、染色强度和总染色百分率进行半定量评价,发现正常口腔黏膜中不存在 EpCAM 表达。然而在 60 例 OSCC 病例中有 51 例出现阳性染色,而 11 例标本中有 EpCAM 过表达,表明 EpCAM 可作为具有预后意义的潜在生物标志物,可用于识别高风险患者并预测患者的生存质量。Somasundaram 等<sup>[28]</sup>对 115 例口腔鳞癌、97 例口腔异型增生和 105 例正常口腔组织进行了胞核和 EpCAM 的 EPICD 免疫组织化学分析,并与口腔异型增生和口腔鳞癌患者 60 个月的临床病理参数和疾病转归进行了比较,最后证明 EpCAM 的 EPICD 可以预测口腔异型增生患者的癌症发展和口腔鳞癌患者的复发率,表明 EpCAM 的表达在口腔鳞癌患者的治疗中,对癌症进展和预后复发风险的评估具有潜在的实用价值。在 MEC 方面,Phattarataratip 等<sup>[29]</sup>通过免疫组织化学法研究 20 例 MEC 患者 EpCAM 的表达,发现 EpCAM 表达的降低与显微镜下囊性成分的减少和高分化的 MEC 显著相关。而高分化的 MEC 一般预后良好,结果表明 EpCAM 的低表达与 MEC 预后良好密切相关。组织病理学分级常认为其是指导治疗决策

的重要预后指标,Kamal 等<sup>[30]</sup>收集 48 例涎腺组织标本 (12 例正常涎腺组织和 36 例 MEC),采用免疫组织化学法检测 EpCAM 膜蛋白的表达,评估 EpCAM 过表达与组织学分级之间的关系,结果表明 EpCAM 的表达越显著,MEC 分化越低,而且还发现 EpCAM 促进了肿瘤的增殖和进展,并增加了肿瘤细胞的侵袭力和迁移能力。这些研究表明,EpCAM 在 MEC 向更具侵略性的形式转变过程中发挥作用。

## 三、小结与展望

通过大量学者对 EpCAM 的研究发现,EpCAM 过表达可加速肿瘤的发展,增强肿瘤侵袭和转移。因此 EpCAM 的表达与肿瘤的发生、进展及生物学特征密切相关。EpCAM 对 MEC 的病理分型、侵袭转移和肿瘤预后等方面均有较大的临床指导意义。临床上 MEC 的局部侵袭性强且界限不清,术后复发率极高,严重影响患者的生活质量,但目前国内外关于 EpCAM 对 MEC 黏附、迁移和预后的相关作用机制的研究有限,文献报道较少,随着分子生物学技术的快速发展以及 EpCAM 研究的逐步深入,EpCAM 可能成为评估肿瘤进展和预后的分子标志物,为 MEC 的早期诊断和靶向治疗开辟新的方案。

## 参 考 文 献

- [1] Xu W, Wang Y, Qi X, et al. Prognostic factors of palatal mucoepidermoid carcinoma: a retrospective analysis based on a double-center study. *Sci Rep*, 2017, 7: 43907.
- [2] Janet-Ofelia G C, Rafael M V, Guillermo G A, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: survival and prognostic factors. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017, 16 (4): 431-437.
- [3] Huang L, Yang Y, Yang F, et al. Functions of EpCAM in physiological processes and diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2018, 42 (4): 1771-1785.
- [4] Lei Z, Maeda T, Tamura A, et al. EpCAM contributes to formation of functional tight junction in the intestinal epithelium by recruiting claudin proteins. *Dev Biol*, 2012, 371 (2): 136-145.
- [5] Murakami N, Mori T, Nakamura S, et al. Prognostic value of the expression of epithelial cell adhesion molecules in head and neck squamous cell carcinoma treated by definitive radiotherapy. *J Radiat Res*, 2019, 60 (6): 803-811.
- [6] Kaplon H, Reichert J M. Antibodies to watch in 2019. *MAbs*, 2019, 11 (2): 219-238.

- [7] Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D, et al. Colorectal carcinoma-specific antigen: detection by means of monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76 (3): 1438-1442.
- [8] Mohtar M A, Syafruddin S E, Nasir S N, et al. Revisiting the roles of pro-metastatic EpCAM in cancer. *Biomolecules*, 2020, 10 (2): 255.
- [9] Imrich S, Hachmeister M, Gires O. EpCAM and its potential role in tumor-initiating cells. *Cell Adh Migr*, 2012, 6 (1): 30-38.
- [10] Munz M, Fellingner K, Hofmann T, et al. Glycosylation is crucial for stability of tumour and cancer stem cell antigen EpCAM. *Front Biosci*, 2008, 13: 5195-5201.
- [11] van der Gun B T, de Groot M L, Kazemier H G, et al. Transcription factors and molecular epigenetic marks underlying EpCAM overexpression in ovarian cancer. *Br J Cancer*, 2011, 105 (2): 312-319.
- [12] Litvinov S V, Velders M P, Bakker H A, et al. Ep-CAM: a human epithelial antigen is a homophilic cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol*, 1994, 125 (2): 437-446.
- [13] Zhang C, Liu L W, Sun W J, et al. Expressions of E-cadherin, p120ctn,  $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B in ulcerative colitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2015, 35 (3): 368-373.
- [14] Eom B W, Won Ryu K, Man Yoon H, et al. Predictive value of E-cadherin and EpCAM for detection of metastatic lymph node in early gastric cancer. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32 (5): 614-620.
- [15] 毛建英, 冯建中, 盛陈卓娅, 等. 上皮细胞黏附分子在非小细胞肺癌组织中表达及其临床意义. *中华实验外科杂志*, 2016, 33 (11): 2576-2579.
- [16] Kroepil F, Dulian A, Vallböhrer D, et al. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 253.
- [17] Münz M, Murr A, Kvesic M, et al. Side-by-side analysis of five clinically tested anti-EpCAM monoclonal antibodies. *Cancer Cell Int*, 2010, 10: 44.
- [18] Alshaer W, Ababneh N, Hatmal M, et al. Selection and targeting of EpCAM protein by ssDNA aptamer. *PLoS One*, 2017, 12 (12): e0189558.
- [19] Liao M Y, Lai J K, Kuo M Y, et al. An anti-EpCAM antibody EpAb2-6 for the treatment of colon cancer. *Oncotarget*, 2015, 6 (28): 24947-24968.
- [20] Yang J, Isaji T, Zhang G, et al. EpCAM associates with integrin and regulates cell adhesion in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522 (4): 903-909.
- [21] Desgrosellier J S, Cheresch D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10 (1): 9-22.
- [22] Franchi A, Santoro R, Paglierani M, et al. Comparison of integrin alpha chain expression in benign and malignant salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997, 83 (5): 588-595.
- [23] 朱云娜, 郑绘霞, 肖虹, 等. EpCAM 和  $\beta$ -catenin 在唾液腺黏液表皮样癌中的表达及意义. *口腔医学研究*, 2020, 36 (5): 433-436.
- [24] 沈莎莎, 韩丹, 李浚利, 等. 不同来源及组织学分级的头颈部黏液表皮样癌 CT 特征比较. *中华放射学杂志*, 2020, 54 (12): 1162-1166.
- [25] Zhou L, Zhu Y. The EpCAM overexpression is associated with clinicopathological significance and prognosis in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2018, 56: 274-280.
- [26] Lee S J, Chung K Y, Kwon J E, et al. Expression of EpCAM in adenoid cystic carcinoma. *Pathology*, 2018, 50 (7): 737-741.
- [27] Sen S, Carnelio S. Expression of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 2016, 68 (6): 897-904.
- [28] Somasundaram R T, Kaur J, Leong I, et al. Subcellular differential expression of Ep-ICD in oral dysplasia and cancer is associated with disease progression and prognosis. *BMC Cancer*, 2016, 16: 486.
- [29] Phattarataratip E, Masorn M, Jarupoonphol W, et al. Differential expression of epithelial cell adhesion molecule in salivary gland neoplasms. *Ann Diagn Pathol*, 2016, 24: 62-67.
- [30] Kamal N M, Salem H M, Dahmouh H M. Immunohistochemical expression of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) in mucoepidermoid carcinoma compared to normal salivary gland tissues. *Arch Oral Biol*, 2017, 79: 87-94.

(收稿日期: 2021-05-21)

(本文编辑: 郑巧兰)