

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.009

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.009

乳腺癌组织中 ELMO3, FOXC1 的表达及其临床意义

邓素华

(惠州市第三人民医院乳腺科, 广东 惠州 516002)

[摘要] 目的: 检测乳腺癌组织中吞噬和运动蛋白3(engulfment and cell mobility 3, ELMO3)、叉头框转录因子1(forkhead box k1, FOXC1)的表达情况, 并探讨两者在乳腺癌组织中表达的相关性及与乳腺癌患者临床病理参数、预后的关系。方法: 收集2013年1月至2018年1月惠州市第三人民医院乳腺癌患者手术标本80例, 应用实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)和免疫组织化学检测乳腺癌组织及癌旁组织中ELMO3与FOXC1的表达情况; 并分析乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1表达的相关性, 及其的表达与乳腺癌患者临床病理参数、预后的关系。结果: qRT-PCR检测ELMO3 mRNA, FOXC1 mRNA在乳腺癌组织中表达分别为 1.16 ± 0.48 , 1.34 ± 0.60 , 在癌旁组织中表达分别为 0.81 ± 0.36 , 0.95 ± 0.49 ; 乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1表达水平均高于癌旁组织(均 $P < 0.05$), 且乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1的表达呈正相关($r = 0.423$, $P = 0.037$)。免疫组织化学检测ELMO3与FOXC1在乳腺癌组织中阳性表达分别为58例(72.52%), 62例(77.50%), 在癌旁组织中阳性表达分别为28例(35.00%), 29例(36.25%), 乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1阳性表达率均高于癌旁组织(均 $P < 0.05$)。ELMO3与肿瘤TNM分期、淋巴结转移显著相关, FOXC1与肿瘤组织TNM分期、淋巴结转移和组织分级显著相关(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线分析显示乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1高表达患者生存期较短。结论: 乳腺癌组织中ELMO3与FOXC1呈高表达, 并与肿瘤发生发展及预后有关。ELMO3与FOXC1在乳腺癌组织中表达呈正相关, 可能协同参与了乳腺癌的发生发展。ELMO3与FOXC1具有作为乳腺癌新的标志物、治疗靶标及评估预后的潜在价值。

[关键词] 乳腺癌; 吞噬和运动蛋白3; 叉头框转录因子1; 临床病理参数

Expression of ELMO3, FOXC1 in breast cancer tissues and its clinical significance

DENG Suhua

(Department of Galactophore, Third People's Hospital of Huizhou City, Huizhou Guangdong 516002, China)

Abstract **Objective:** To detect the expression of engulfment and cell mobility 3 (ELMO3) and forkhead box k1 (FOXC1) in breast cancer tissues, and to explore the correlation between their expression in breast cancer tissues, and relationship between the level of ELMO3, FOXC1 expression with clinical pathological parameters and prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-15

通信作者 (Corresponding author): 邓素华, Email: 442003871@qq.com

of breast cancer patients. **Methods:** Eighty patients with breast cancer patients from January 2013 to January 2018 were enrolled. The expressions of ELMO3, FO XK1 in breast cancer tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR and immunohistochemistry. Correlation between expression of ELMO3 and FO XK1 in cancer tissues were analysis, and the relationship between the expression of ELMO3, FO XK1 and clinicopathological parameters, prognosis of breast cancer patients was analysis respectively. **Results:** The expressions of ELMO3 mRNA and FO XK1 mRNA in breast cancer tissues were 1.16 ± 0.48 , 1.34 ± 0.60 , respectively, and which in adjacent tissues were 0.81 ± 0.36 , 0.95 ± 0.49 . The expression level ELMO3 and FO XK1 was higher in breast cancer tissues than that in adjacent tissues ($P<0.05$), and there was a positive correlation between ELMO3 and FO XK1 expression in breast cancer tissues ($r=0.423$, $P=0.037$). Immunohistochemistry detected the positive expressions of ELMO3 and FO XK1 in breast cancer tissues were 58 (72.52%) and 62 (77.50%), respectively. The positive expressions in the adjacent tissues were 28 (35.00%) and 29 (36.25%), respectively. The positive expression rates of ELMO3 and FO XK1 in breast cancer tissues were higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). ELMO3 was significantly associated with tumor TNM stage and lymph node metastasis. FO XK1 was significantly associated with tumor tissue TNM stage, lymph node metastasis and tissue grade ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis patients with high expression of ELMO3 and FO XK1 in breast cancer tissues had shorter survival time. **Conclusion:** ELMO3 and FO XK1 are highly expressed in breast cancer tissues and are associated with tumor development and prognosis. The expression of ELMO3 and FO XK1 was positively correlated in breast cancer tissues, which may be involved in the development of breast cancer. ELMO3 and FO XK1 have potential value as new markers, therapeutic targets and prognosis for breast cancer.

Keywords breast cancer; engulfment and cell mobility 3; forkhead box k1; clinical pathological parameters

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 统计数据^[1]显示2015年我国新发乳腺癌病例约为30万, 占有女性肿瘤的15%。有研究^[2]指出乳腺癌病死率较高, 是女性肿瘤相关死亡的第一大原因。据报道其5年生存率仅为73%^[3]。尽管目前手术治疗的改进和放化疗及靶向联合应用治疗乳腺癌具有一定效果, 但是其预后未有明显改善^[4]。Li等^[5]认为肿瘤的特征在于入侵组织和器官的无限增长, 具有高发病率和高病死率的乳腺癌增殖侵袭的特征更为明显。而Bertucci等^[6]认为乳腺癌是一组具有不同临床和组织学形式的异质性疾病, 因此研究乳腺癌与临床组织异质性及增殖侵袭恶性行为有关的分子, 对选择合适的方式以改善患者的预后具有重要意义。吞噬和运动蛋白3(engulfment and cell mobility 3, ELMO3)属于ELM家族蛋白成员, 其蛋白家族成员在Rac控制的肌动蛋白细胞骨架重排中起关键作用。研究^[7-8]报道ELMO3在多种肿瘤中促进肿瘤的增殖侵袭和转移。另有研究^[9-10]指出: 叉头框转录因子1(Forkhead box k1, FO XK1)作为转录因子通过识别结合DNA共有序列WR TAAAAYA调控转录, 参与肿瘤的发生发展。但ELMO3和FO XK1在乳腺癌中的表达情况未见有报道, 其是否在乳腺癌的发生发展中

发挥作用值得关注。因此本研究通过实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)和免疫组织化学检测乳腺癌组织和癌旁组织中ELMO3与FO XK1蛋白的表达情况及相关性, 并分析ELMO3与FO XK1表达与乳腺癌患者临床病理参数和预后的关系, 以期为乳腺癌治疗的临床实践提供实验基础数据。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入标准: 术前未接受放疗和/或化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等抗肿瘤治疗, 首次手术经2位病理专家证实为乳腺癌并具备完整的病历和随访资料。排除标准: 未合并其他肿瘤及威胁生命健康的严重疾病。收集2013年1月至2018年1月于惠州市第三人民医院就诊的患者手术标本80例, 其中, 患者年龄20~70(44.39 ± 18.65)岁, ≤ 45 岁者32例, >45 岁者48例; 肿瘤直径 ≤ 3 cm者47例, >3 cm者33例; TNM分期I~II级者48例, III~IV级者32例; 组织学分级I~II级者55例, III级者25例; 淋巴结转移者25例, 无淋巴结转移者45例; HER2阴性者43例, 阳性者37例。本研究经惠州市

第三人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

反转录、qRT-PCR试剂盒等均购自日本TaKaRa公司; 羊抗人ELMO3多克隆抗体(ab219791)、兔抗人FOXK1多克隆抗体(ab19196)均购自美国Abcam公司; 动物非免疫血清、DAB显色试剂盒均购于福州迈新生物技术开发有限公司; DAKO试剂盒购自德国Darmstadt公司; 加拿大中性树胶购于美国Solarbio公司; ELMO3与FOXK1、内参GAPDH引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成。

1.2.2 qRT-PCR

癌组织及大于肿瘤边缘5 cm的癌旁组织手术切除后立即放置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 液氮中, 所有组织样本在预冷的研钵中研磨后加入1 mL的TRIzol裂解液完全裂解后转移到EP管中, 并加入200 μL 氯仿混匀后静置5 min, 12 000 r/min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心30 min, 吸取上层水相层溶液与等体积的异丙醇混匀后12 000 r/min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心15 min, 可见白色沉淀为RNA, 80%乙醇将沉淀洗涤2次, 加入适量的DEPC水溶解RNA。测得RNA浓度, 反转录试剂盒将总RNA逆转为cDNA。计合成ELMO3引物: 正向引物为5'-GTGGTGAAGATTGCCATCAAGA-3', 反向引物为5'-GTAACGCTCAGAGTGCGTCA-3'; FOXK1引物: 正向引物为5'-TCCAGGAGCCGCACTTCTA-3', 反向引物为5'-CTCCGGGATGTGGA-TCTTCA-3'; 内参GAPDH引物: 正向引物为5'-ACAACCTTGGTATCGTGGAAGG-3', 反向引物为5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'。以cDNA作为模板, 设计好的引物进行荧光定量PCR。每个样品设置3个反应复孔, 按两步法进行反应, 分析各样品的循环阈值(threshold cycle, Ct), 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析各组实验数据。

1.2.3 免疫组织化学

采用免疫组织化学SP法进行检测收集的所有组织样本, 均在4%的中性甲醛固定48 h及以上, 包埋成石蜡切片, 切成4 μm 厚度的切片; 经二甲苯脱蜡1 h, 依次在100%, 95%, 90%, 85%, 75%梯度乙醇各放置5 min, 双蒸水中30 min水化, 在0.01 mol/L, pH 6.0枸橼酸钠溶液中高温高压处理3 min进行抗原修复, 3%过氧化氢甲醇溶液中室温避光30 min, 以灭活内源性过氧化物酶, 滴加非免疫血清室温封闭1 h, 弃去血清, 滴加一抗工作液

(ELMO3 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FOXK1稀释比为1:100), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBS冲洗3次, 每次5 min, 二抗 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min, PBS冲洗3次, 每次5 min, DAB显色后充分冲洗, 苏木精复染, 常规梯度乙醇75%, 85%, 90%, 95%, 100%逐级脱水, 透明干燥后中性树胶封片。

在高倍显微镜下随机选取10个视野, 每个视野计数100个细胞。细胞内出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 根据染色程度计分: 无阳性着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 深棕黄色为3分; 根据阳性细胞所占比例计分: 无阳性细胞为0分, $<25\%$ 为1分, $25\% \sim 50\%$ 为2分, $50\% \sim 75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分。按染色程度和阳性细胞所占比例联合判定, 二者之和 ≤ 3 分为阴性表达, >3 分为阳性表达。

1.2.4 随访

由专业随访人员采用电话及门诊的方式进行定时随访, 随访时间为手术后1~60个月, 直至患者死亡或者随访时间截止。

1.3 统计学处理

用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 配对 t 检验比较两组间的差异, 采用 χ^2 检验比较ELMO3与FOXK1在乳腺癌组织中及癌旁组织中的阳性表达率及与临床病理参数的关系。Spearman等级相关分析法分析ELMO3和FOXK1在乳腺癌组织中表达的相关性, Kaplan-Meier生存曲线法分析ELMO3与FOXK1高表达及低表达乳腺癌患者5年总生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR检测ELMO3 mRNA和FOXK1 mRNA在乳腺癌组织中的表达水平

qRT-PCR检测结果显示: ELMO3 mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织(1.16 ± 0.48 vs 0.81 ± 0.36 , $P<0.05$; 图1A), FOXK1 mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织(1.34 ± 0.60 vs 0.95 ± 0.49 , $P<0.05$; 图1B)。

2.2 ELMO3和FOXK1在乳腺癌组织中表达的相关性

Spearman等级相关分析法显示: ELMO3与FOXK1在乳腺癌组织表达呈正相关($r=0.423$, $P=0.037$; 图2)。

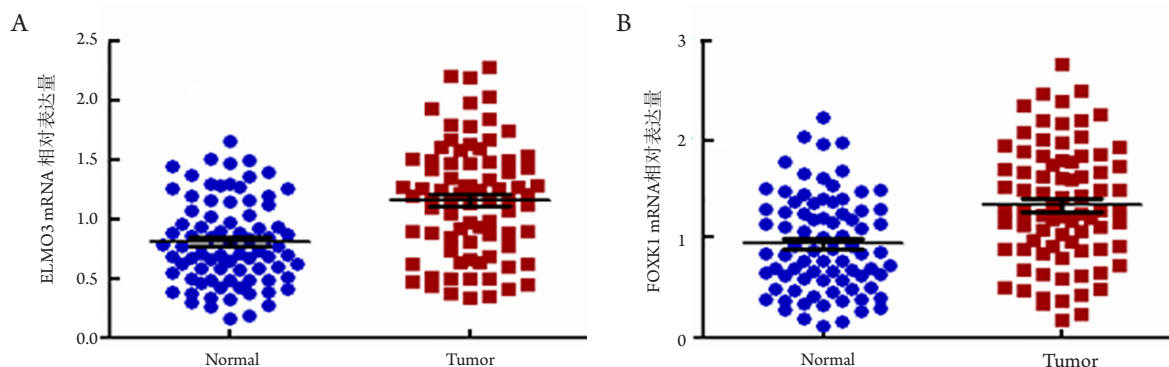


图1 qRT-PCR检测ELMO3 mRNA和FOXC1 mRNA在乳腺癌组织中的表达

Figure 1 qRT-PCR detecting the expression of ELMO3 mRNA and FOXC1 mRNA in breast cancer tissues

(A)ELMO3 mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织；(B)FOXC1 mRNA在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织。

(A) Expression of ELMO3 mRNA in breast cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues; (B) Expression of FOXC1 mRNA in breast cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues.

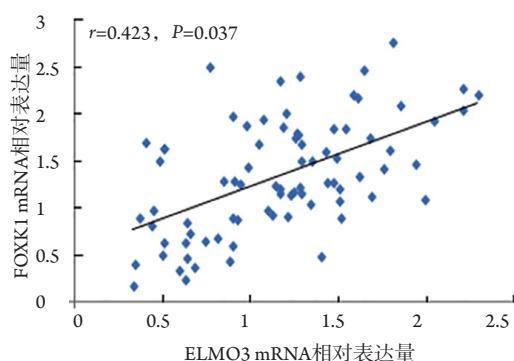


图2 Spearman相关分析显示乳腺癌组织中ELMO3 mRNA表达与FOXC1 mRNA表达呈正相关

Figure 2 Spearman correlation analysis showed that ELMO3 mRNA expression was positively correlated with FOXC1 mRNA expression in breast cancer tissues

2.3 免疫组织化学检测 ELMO3 和 FOXC1 在乳腺癌组织中的表达情况

ELMO3与FOXC1在乳腺癌组织中阳性表达例数分别为58例(72.52%)，62例(77.50%)；在癌旁组织中阳性表达分别为28例(35.00%)，29例(36.25%)。ELMO3在乳腺癌组织中的阳性表达显著高于癌旁组织($\chi^2=22.627$, $P<0.001$)，FOXC1在乳腺癌组织中的阳性表达显著高于癌旁组织

($\chi^2=27.750$, $P<0.001$)。

2.4 乳腺癌组织中 ELMO3 和 FOXC1 表达水平与患者临床病理参数之间的关系

ELMO3在乳腺癌组织中的表达水平与患者的年龄、肿瘤直径、组织学分级及HER2阳性均无相关性($P>0.05$)，与TNM分期和淋巴结转移有相关性($P<0.05$)。FOXC1在乳腺癌组织中的表达水平与患者的年龄、肿瘤直径及HER2阳性均无相关性($P>0.05$)，而与TNM分期、组织学分级及淋巴结转移相关($P<0.05$ ，表1)。

2.5 乳腺癌组织中 ELMO3 和 FOXC1 表达水平对患者预后的影响

对ELMO3和FOXC1表达对乳腺癌患者术后生存时间的影响进行单因素分析，并对80例乳腺癌患者术后随访，按ELMO3和FOXC1在乳腺癌组织中的表达情况分为ELMO3高表达组和ELMO3低表达组、FOXC1高表达组和FOXC1低表达组。Kaplan-Meier生存分析结果显示：ELMO3高表达组患者的5年生存期明显短于ELMO3低表达组($\chi^2=18.72$, $P<0.001$)；FOXC1高表达组患者的5年生存期也明显短于FOXC1低表达组($\chi^2=9.79$, $P<0.001$ ；图3)。

表1 ELMO3和FOXK1在乳腺癌组织中的表达水平与临床病理特征之间的关系

Table 1 Relationship between expression levels of ELMO3, FOXK1 in breast cancer tissues and clinicopathological features

临床病理参数	n	ELMO3表达			FOXK1表达		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄/岁			2.675	0.102		2.342	0.126
≤45	32	20			22		
>45	48	38			40		
肿瘤直径/cm			2.446	0.118		3.470	0.062
≤3	47	31			33		
>3	33	27			29		
TNM分期			6.019	0.014		5.296	0.022
I~II	48	30			33		
III~IV	32	28			29		
组织学分级			1.026	0.311		4.834	0.036
I~II	55	38			39		
III	25	20			23		
淋巴结转移			5.450	0.020		4.374	0.036
无	45	28			31		
有	35	30			31		
HER2			1.193	0.275		5.394	0.020
阴性	43	29			33		
阳性	37	29			29		

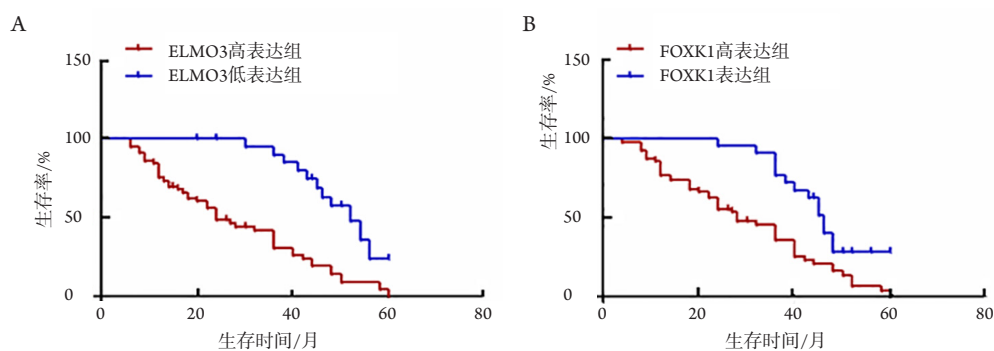


图3 Kaplan-Meier生存曲线分析ELMO3和FOXK1表达对乳腺癌患者术后生存时间的影响

Figure 3 Effects of ELMO3 and FOXK1 expression on postoperative survival of breast cancer patients by Kaplan-Meier survival curve analysis

(A)ELMO3高表达组患者的5年生存期显著短于ELMO3低表达组；(B)FOXK1高表达组患者的5年生存期显著短于FOXK1低表达组。

(A) 5-year survival of patients in ELMO3 high-expression group was significantly shorter than the ELMO3 low-expression group; (B) 5-year survival of patients with FOXK1 high-expression group was significantly shorter than the FOXK1 low-expression group.

3 讨论

乳腺癌是具有高发病率和病死率的恶性肿瘤^[11]。随着社会经济的发展,除遗传因素外,人们生活方式的改变及环境因素和情绪压力的困扰,也使得乳腺癌的发病率不断升高,发病群体也逐渐年轻化。研究^[12-13]显示:由于我国乳腺癌保护性手术、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等治疗手段的不同以及不同的病理特征如中国乳腺癌患者HER2阳性高,导致国内乳腺癌患者5年生存率远远差于美国。目前与乳腺癌治疗和预后有关的分子标志物的研究越来越受到关注。Curigliano等^[14]研究指出:乳腺癌具有高侵袭性、引流淋巴结转移和远处转移的特性,使得乳腺癌的复发率也较高,而乳腺癌的复发转移机制尚未明确。近年来随着基因研究高新技术的不断发展,乳腺癌的基因分子机制也得到了深入的探索。因此研究乳腺癌发生发展相关分子和基因的变化,寻找乳腺癌潜在治疗靶点和评估预后分子,对改善乳腺癌患者生存率具有重要意义。

研究^[15]发现:肌动蛋白介导的趋化运动是肿瘤细胞迁移的一种特殊方式,高度进化保守的蛋白质ELMOs可以激活Ras相关的C3肉毒杆菌毒素底物(RAC)蛋白,RAC蛋白的激活促进肌动蛋白丝的生长,参与细胞骨架的重排,促进肿瘤细胞趋化迁移和侵袭。多项研究^[16-17]表明:ELMOs家族由3种蛋白质组成,即ELMO1,ELMO2和ELMO3,ELMO1和ELMO2在多种恶性肿瘤中表达异常。Michaelsen等^[18]研究指出:ELMO1在胶质瘤的肿瘤侵袭区域高表达,并在调控RAC1激活、促进细胞迁移和侵袭中发挥关键作用。与ELMO1和ELMO2相比,ELMO3的生物学功能很大程度仍然上未知。近年有研究^[19]报道:ELMO3在肿瘤中的表达同样是异常的,ELMO3在唾液腺癌组织中高表达与唾液腺癌患者较差的无病生存率和高复发率显著相关,其表达水平可作为患者临床预后的标志物。ELMO3在胃癌组织中的表达显著高于其配对的癌旁组织。此外Hu等^[20]认为在胃癌细胞中低ELMO3的表达可显著抑制细胞的增殖、侵袭转移、细胞周期调节和F-肌动蛋白聚合的过程,ELMO3有望成为胃癌潜在诊断和预后的分子标志物。ELMO3在乳腺癌中的研究尚未有报道。本研究采用qRT-PCR和免疫组织化学均发现:ELMO3

在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织,其高表达与肿瘤TNM分期和淋巴结转移显著相关,与Peng等^[21]研究发现的ELMO3在结直肠癌中高表达,且高表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移及肿瘤分化显著相关的结果具有一致性。同时本研究生存曲线结果显示ELMO3高表达者生存期较短,提示ELMO3高表达可能参与并促进了乳腺癌的发生发展,可能为乳腺癌治疗和患者不良预后的潜在指标。

FOXC1属于具有翼-螺旋DNA结合结构域和N末端、C末端转录结构域的叉头FOX家族众多成员中的一员。Gaudet^[22]研究表明:FOX家族不仅在胚胎发育和器官发生等细胞发育过程中发挥重要作用,在调节细胞周期、细胞信号及代谢等正常生理过程中同样具有关键作用。FOX家族蛋白的表达异常会导致肿瘤的发生、发展,FOXC1在肝癌细胞中表达上调,敲低肝癌细胞FOXC1的表达显著抑制Akt/mTOR途径的激活进而降低细胞活力、葡萄糖消耗和乳酸的产生^[23]。据文献^[24]报道:FOXC1 mRNA和蛋白质水平在人前列腺癌细胞系中显著高表达,FOXC1的下调在体外明显抑制前列腺癌细胞的细胞增殖,在体内抑制异种移植肿瘤的生长,并通过上调E-钙黏蛋白的表达以及下调N-钙黏蛋白的表达抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭。FOXC1在乳腺癌组织中的表达已引起临床关注,本实验采用qRT-PCR和免疫组织化学均发现FOXC1在乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织,其高表达与肿瘤TNM分期、组织分级和淋巴结转移显著相关,这与其他学者^[25-26]认为的FOXC1在卵巢癌和结直肠癌中高表达促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移的作用相类似。同时本文生存曲线结果显示FOXC1高表达者生存期较短,而Chen等^[27]研究发现:FOXC1在食管癌组织中高表达,高表达的FOXC1不仅与食管癌分化差有关,Kaplan-Meier曲线还表明高FOXC1表达可能导致食管癌患者的预后不良,可以作为食管癌患者的治疗靶标,提示FOXC1高表达同样可以作为乳腺癌患者治疗的靶标和不良预后的分子指标。

同时,本研究结果显示ELMO3与FOXC1在乳腺癌组织中的表达成正相关,可能因为两者具有协调关系,但ELMO3与FOXC1在乳腺癌中发挥作用的机制尚未明确,还需在体外及体内进一步探讨研究。此外,本研究的实验样本数有限,仍然

需要扩大样本量进行深入验证, 以得到更可靠的结论。

综上所述, 本研究结果表明ELMO3与FOXK1在乳腺癌组织中均高表达, 且具有正相关性, 可能发挥协调促癌的功能, 促进乳腺癌的发生和恶性发展; 且ELMO3与FOXK1表达越高, 患者预后越差。ELMO3与FOXK1有可能作为乳腺癌患者预测预后及治疗的潜在基因靶点。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
2. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 439-448.
3. Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
4. 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识(2018版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(9): 703-713. Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of advanced breast carcinoma (2018 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(9): 703-713.
5. Li J, Han X. Adipocytokines and breast cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(2): 208-214.
6. Bertucci F, Birnbaum D. Reasons for breast cancer heterogeneity[J]. *J Biol*, 2008, 7(2): 6.
7. Haymerle G, Kadletz L, Wiebringhaus R, et al. ELMO3 predicts poor outcome in T1 laryngeal cancer[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(6): 1181-1186.
8. Kadletz L, Heiduschka G, Wiebringhaus R, et al. ELMO3 expression indicates a poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma - a short report[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(2): 193-198.
9. 倪路, 赵志强, 高越, 等. FOXK1对肝癌高转移细胞系Huh7侵袭和迁移能力的影响[J]. *中国癌症防治杂志*, 2018, 10(4): 286-289. NI Lu, ZHAO Zhiqiang, GAO Yue, et al. Effect of FOXK1 on the invasion and migration of hepatocellular carcinoma cell line Huh7[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2018, 10(4): 286-289.
10. Shi X, Seldin DC. Foxk1 recruits the Sds3 complex and represses gene expression in myogenic progenitors[J]. *Biochem J*, 2012, 446(3): 349-357.
11. Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
12. Tysarowski A. Quality and practical aspects of pathological and molecular diagnostics in metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22(2): 75-85.
13. Song Q, Huang R, Li J, et al. The diverse distribution of risk factors between breast cancer subtypes of ER, PR and HER2: a 10-year retrospective multi-center study in China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72175.
14. Curigliano G. Maximizing the clinical benefit of anthracyclines in addition to taxanes in the adjuvant treatment of early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2600-2603.
15. Hernández-Vásquez MN, Adame-García SR, Hamoud N, et al. Cell adhesion controlled by adhesion G protein-coupled receptor GPR124/ADGRA2 is mediated by a protein complex comprising intersectins and Elmo-Dock[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(29): 12178-12191.
16. Shi L, Zhang B, Sun X, et al. CC chemokine ligand 18(CCL18) promotes migration and invasion of lung cancer cells by binding to Nir1 through Nir1-ELMO1/DOC180 signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(12): 2051-2062.
17. Li W, Xiong X, Abdalla A, et al. HGF-induced formation of the MET-AXL-ELMO2-DOCK180 complex promotes RAC1 activation, receptor clustering, and cancer cell migration and invasion[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(40): 15397-15418.
18. Michaelsen SR, Aslan D, Urup T, et al. DNA methylation levels of the ELMO gene promoter CpG islands in human glioblastomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 33-42.
19. Kotowski U, Kadletz L, Schneider S, et al. ELMO3—a negative prognostic marker in minor salivary gland carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, [Epub ahead of print].
20. Hu Y, Yu Q, Zhong Y, et al. Silencing ELMO3 inhibits the growth, invasion, and metastasis of gastric cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3764032.
21. Peng HY, Yu QF, Shen W, et al. Knockdown of ELMO3 suppresses growth, invasion and metastasis of colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2119.
22. Gaudet J. Regulation of organogenesis by the *Caenorhabditis elegans* FoxA protein PHA-4[J]. *Science*, 2002, 295(5556): 821-825.
23. Cui H, Gao Q, Zhang L, et al. Knockdown of FOXK1 suppresses liver cancer cell viability by inhibiting glycolysis[J]. *Life Sci*, 2018, 213: 66-73.
24. Chen F, Xiong W, Dou K. Knockdown of FOXK1 suppresses proliferation, migration, and invasion in prostate cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1261-1267.
25. Li L, Gong M, Zhao Y, et al. FOXK1 facilitates cell proliferation

- through regulating the expression of p21, and promotes metastasis in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70441-70451.
26. Huang X, Xiang L, Li Y, et al. Snail/FOXC1/Cyr61 signaling axis regulates the epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 590-603.
27. Chen D, Wang K, Li X, et al. FOXC1 plays an oncogenic role in the development of esophageal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 88-94.

本文引用: 邓素华. 乳腺癌组织中ELMO3, FOXC1的表达及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 744-751. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.009

Cite this article as: DENG Suhua. Expression of ELMO3, FOXC1 in breast cancer tissues and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 744-751. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.009