

# Correlação do estadiamento clínico com a expressão da e-caderina em carcinoma escamocelular intrabucal

## *Correlation of clinical staging with the expression of e-cadherin in oral squamous cell carcinoma*

Roberta Moura Sampaio<sup>I</sup> | Mariana Porto Carreiro Coelho Cavalcanti<sup>I</sup> | Maria do Carmo Abreu e Lima<sup>II</sup> | Ana Paula Veras Sobral<sup>III</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** Estabelecer a correlação do estadiamento clínico do carcinoma epidermoide intrabucal com o padrão de expressão da proteína E-caderina. **Material e Método:** Foram selecionados 35 casos diagnosticados como carcinoma escamocelular intrabucal no período de 2004 a 2007, cujo estadiamento clínico e dados clínicos, como sexo, idade, raça, localização da lesão, diagnósticos clínico e histopatológico, gradação, tipo de tratamento, tempo de sobrevida e hábitos, encontravam-se no prontuário desses pacientes atendidos no HCP. Foi realizada a técnica de imunohistoquímica, por meio do método da estreptoavidina-biotina peroxidase, utilizando como anticorpo primário a E-caderina. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 61 anos; houve predomínio do sexo masculino (60%); a língua foi o local mais acometido (51,4%); a associação do tabagismo e etilismo estiveram presentes em 51,4% dos casos; estadiamento II teve o maior número de casos e foi constatado óbito em 40,6% dos pacientes submetidos ao tratamento. A E-caderina apresentou marcação membranar (55,1%) e citoplasmática (44,9%), focal ou difusa. Nas associações entre as variáveis estudadas, verificamos que houve associação significativa estatisticamente apenas entre as variantes: sexo e gradação histológica dos tumores ( $p=1,000$ ) e sexo e tratamento ( $p=0,409$ ). **Conclusão:** Na amostra analisada, observamos que o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de CEIB é do sexo masculino, fumantes e etilistas, entre a 5ª e 7ª década de vida. Não foi possível estabelecer uma correlação entre as variáveis estudadas para tentar prever o comportamento biológico dos tumores, nem a expressão da proteína E-caderina se mostrou válida para esse fim.

**Descritores:** E-caderina; Carcinoma epidermoide intrabucal; Imunohistoquímica.

### ABSTRACT

**Objective:** To establish the correlation of the clinical staging of epidermoid intrabuccal carcinoma with the expression pattern of the E-cadherin protein. **Material and Methods:** A selection was made of 35 cases diagnosed with oral squamous cell carcinoma from 2004 to 2007 at Pernambuco Cancer Hospital. The immunohistochemistry technique was performed by the streptavidin biotiny method using E-cadherin as the primary antibody. **Results:** The mean age of the patients was 61 years. There was a predominance of male patients (60%); the tongue was the most commonly affected site (51.4%); the combination of smoking and alcohol was present in 51.4% of cases; stage II had the highest number of cases, and death was observed in 40.6% of patients undergoing treatment. The E-cadherin showed membrane (55.1%) and cytoplasm (44.9%) staining, either focal or diffuse. Statistically significant associations between these variables were found only between sex and histological grade of the tumors ( $p = 1000$ ) and between gender and treatment ( $p = 0.409$ ). **Conclusion:** In the sample we observed that the epidemiological profile of patients with OSCC is male, a drinker and smoker aged between 40 and 69 years. It was not possible to establish a correlation between the variables studied with the aim of trying to predict the biological behavior of tumors, neither did the expression of E-cadherin protein prove valid for this purpose.

**Keywords:** E-cadherin, Oral squamous cell carcinoma, Immunohistochemistry

I. Alunas do curso de graduação em Odontologia da FOP/UPE.

II. Professor associado do Departamento de Patologia Bucal da UFPE.

III. Professor adjunto da Disciplina de Patologia da FOP/UPE.

## INTRODUÇÃO

A despeito dos esforços e altos investimentos na busca de marcadores biológicos, há muito a ser descoberto. O que ainda se tem de concreto e de fácil acesso a clínicos e pesquisadores para sugerir prognósticos em oncologia de cabeça e pescoço são os aspectos clínicos e histopatológicos das lesões. O conhecimento da patologia (macro e microscópica), portanto, com suas diversas apresentações clínicas e suas implicações no curso da doença, é essencial para os profissionais de saúde que se dedicam à prevenção, à detecção precoce e ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço, em especial do carcinoma escamocelular intrabucal (CECIB)<sup>1</sup>.

O estadiamento clínico é utilizado para analisar e comparar grupos de pacientes, além da descrição clínica e da classificação histopatológica das neoplasias. Esses dados podem servir para vários objetivos relacionados, como: seleção do tipo de tratamento primário e adjuvante, estimativa de prognóstico, assistência na avaliação dos resultados do tratamento, facilitação na troca de informações entre centros de tratamento e contribuição à continuidade da investigação do câncer em seres humanos<sup>2</sup>.

As moléculas de adesão desempenham um importante papel na patogenia e progressão de tumores malignos<sup>3</sup>. Nesse contexto, as caderinas se constituem em uma família de moléculas (glicoproteínas) de adesão que mediam a adesão célula-célula dependente de cálcio (Ca<sup>++</sup>) em todos os tecidos sólidos do organismo, modulando uma grande variedade de outros processos como a polarização e a migração celular. Elas são essenciais para manter a integridade dos tecidos<sup>4</sup>.

Nesse contexto, faz-se necessário um estudo da expressão da E-caderina por meio da técnica imunohistoquímica, no CECIB. Assim, torna-se importante correlacionar tal expressão ao estadiamento clínico desses tumores.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados os casos diagnosticados, como CECIB e carcinoma escamocelular *in situ* dos arquivos do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco – HCP/PE (Chefia: Dr. Adonis R. L. Carvalho), no período compreendido entre os anos de janeiro de 2004 a dezembro de 2007. Os 150 casos foram catalogados em ficha própria. Nestas, foram registrados os dados pertinentes à descrição do universo pesquisado, tais como: sexo, idade, raça, localização da lesão, diagnóstico clínico e histopatológico, gradação, estadiamento clínico, tipo de tratamento, tempo de sobrevida e hábitos. Os critérios para inclusão foram: diagnóstico de CECIB ou *in situ*.

A gradação histológica foi realizada e, para tanto, foram utilizados os critérios da Organização Mundial de Saúde - OMS (2005), que levam em consideração os critérios citológicos e estruturais usados para graduar displasias epiteliais e CEC invasivo. Tais critérios foram utilizados para graduar os tumores em baixo, moderado e alto grau de malignidade.

Para a realização da técnica imunohistoquímica, foram obtidos cortes de 3µm que foram estendidos sobre lâminas de vidro previamente condicionadas com 3-aminopropyltriethoxy-silano (Sigma Chemical CO, St Louis, MO, USA). Foi utilizado o método da estreptavidina-biotina peroxidase e como anticorpo primário anti: E-caderina (citrato/pH 6,0/microondas 3X5' / 1:100). Os anticorpos secundário e terciário foram incubados por 30' (kitLSABperoxidase), corados pela DAB peróxido de hidrogênio 10 vol em câmara escura e contracolorados com hematoxilina de Mayers (DAKO/Corporation).

A imunomarcagem foi analisada à microscopia de luz, considerando-se a localização (membranar ou citoplasmática) e a distribuição (focal ou difusa). Foram classificados quanto à presença (+) ou ausência (-) e quantitativamente para os casos positivos em fraca (+), moderada (++) e intensa (+++).

O controle negativo se constituiu de cortes

selecionados para controle positivo, porém, na etapa de aplicação do anticorpo primário, ele foi substituído por imunoglobulina G (IgG). O controle positivo constou de fragmentos de mucosa oral sem alteração.

Para investigar as associações entre as variáveis, foi utilizado o teste Exato de Fisher para tabelas de tamanho arbitrário. A hipótese nula foi de que não há associação entre as variáveis. Durante todo o trabalho, foi fixado um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Do total de 150 prontuários pesquisados, foram excluídos 113 devido ao incompleto preenchimento, 2 não continham material suficiente no bloco para a realização da técnica imunohistoquímica, resultando em 35 casos que constituíram a amostra para o estudo.

Em relação aos dados clínicos dos pacientes portadores de CECIB da amostra, verificamos que 21 (60%) casos eram do sexo masculino e 14 (40%) do sexo feminino. A raça não foi especificada nos prontuários, motivo pelo qual não foi demonstrada nesse estudo. Quanto à idade, os indivíduos concentravam-se numa faixa etária entre 37 e 100 anos, correspondendo a idade média aos 61 anos. Foi possível observar que 51,4% (18) dos casos estavam localizados na língua, seguindo-se do palato (20,0% / 7 casos). A terceira localização mais frequente foi relatada como cavidade oral (8,6% / 3 casos), e a mucosa jugal e o rebordo alveolar foram responsáveis pela quarta localização em incidência (5,7% / 2 casos cada). A mandíbula, a região retromolar e o assoalho bucal foram os locais com menor percentual de casos, sendo 2,9% (1 caso cada). 51,4% (18) dos casos eram tabagistas e etilistas. Dos 60,0% (21) dos pacientes do sexo masculino, 47,6% (10) eram etilistas e tabagistas, dos 40,0% (14) do sexo feminino 57,1% (8). Vale ressaltar que, independente do sexo, 14,3% (5) dos pacientes afirmaram não apresentar hábitos nocivos.

Em relação ao tipo de tratamento realizado, 40,0% (14) dos pacientes submeteram-se à radioterapia como forma de tratamento. Em 34,3% (12) dos casos, fez-se necessário, além da radioterapia, tratamento cirúrgico. Em apenas 11,4% (4) dos casos, utilizou-se a cirurgia como forma de tratamento. Dois pacientes (5,7%) foram considerados fora de protocolo de tratamento (FPT). Os pacientes foram estagiados, e tais dados encontram-se na (Tabela 1). Podemos verificar que não houve casos enquadrados no estágio III. Ao se analisar a sobrevivência de 32 dos 35 casos, observou-se que 40,6% (13 pacientes) faleceram logo após o diagnóstico do tumor, sendo 15 meses o tempo médio até o óbito. Verificou-se, ainda, que 59,4% (19 pacientes) estavam em tratamento durante a coleta de dados desse estudo, cujo tempo médio de duração de tratamento compreendeu em torno de 20 meses.

Dos 35 casos examinados, 27 foram classificados como bem diferenciados, 6 moderadamente diferenciados e 2 mal diferenciados, de acordo com os critérios recomendados pela OMS<sup>5</sup>.

De acordo com a expressão imunohistoquímica da E-caderina, observamos que a maioria dos casos exibiu marcação focal e membranar, independente do grau de malignidade dos CECIB. Verificou-se que, em 25,7% (9) dos casos, a marcação da E-caderina foi expressa na membrana citoplasmática (Figura 1) e classificada como moderada, 17,1% (6) dos casos fraca, e, em apenas 2,8%, a marcação foi classificada como forte. Em 37,1% (13) dos casos, não houve expressão da E-caderina na membrana. Em 22,9% (8) dos casos, a marcação da E-caderina no citoplasma (Figura 2) foi classificada como forte, 11,4% (4 casos) moderada, e, em 2,8% (1 caso), a marcação foi classificada como fraca. Foi verificada ausência de marcação em 62,9% (22) casos. Em 65,8% (23) dos casos, a marcação foi focal (Figura 3) e fraca. Em 34,3% (12) casos, não ocorreu a marcação (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição dos casos segundo o estágio

Estádio	Frequência	Percentual (%)
I	6	17,1
II	25	71,4
IVc	4	11,4
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>

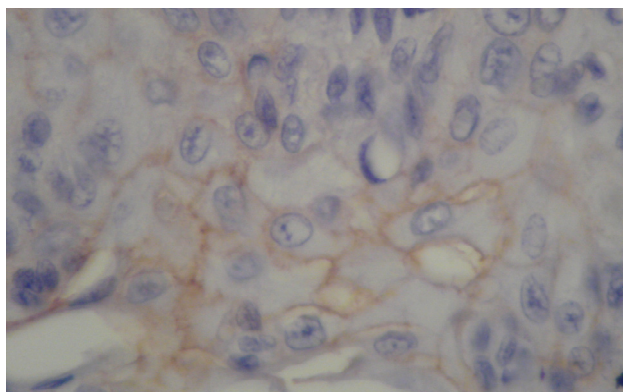


Figura 1 – Expressão da proteína E-caderina na membrana celular do CEIB de baixo grau de malignidade (IHC, 200X).

88

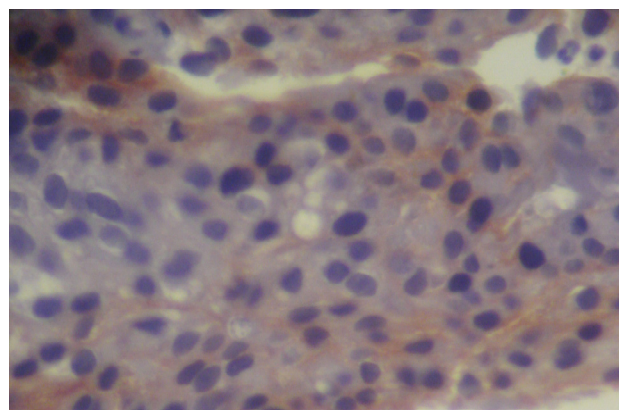


Figura 2 - Expressão da proteína E-caderina no citoplasma celular do CEC de grau moderado de malignidade (IHC, 100X).

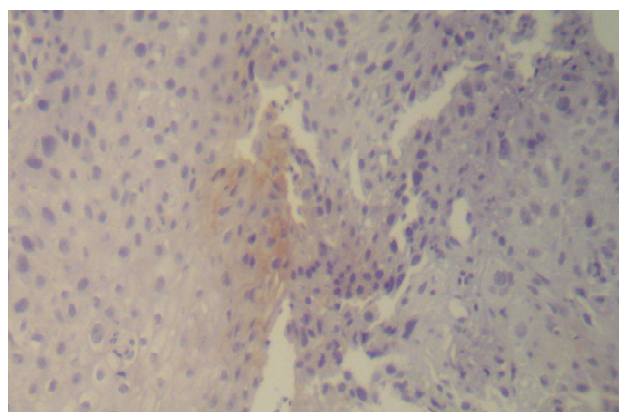


Figura 3 - Expressão focal da proteína E-caderina em CEIB de baixo grau de malignidade(IHC,40X).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A gradação histológica do CECIB é usada como uma ferramenta de rotina para presumir prognósticos em pacientes. Na nossa amostra, verificamos que 27 casos de CECIB foram classificados como bem diferenciados, 6 moderadamente e 2 mal diferenciados. Sasaki et al. (2005) reafirmam a importância da gradação histológica e consideram que a diferença de gradação dos tumores reflete diretamente nos resultados em relação ao prognóstico dos pacientes. Woolgar, em 2006, afirmou que a sobrevivência do paciente também depende do estágio de desenvolvimento do tumor no momento em que o paciente procura o serviço. Isso pode justificar o alto número de óbitos que encontramos na nossa amostra (40,6%). Consideramos esse percentual muito alto. Quando analisamos esses dados com a gradação histológica, em que a maioria dos casos foi de baixo grau de malignidade (27 casos bem diferenciados), só podemos atribuir esse alto número de óbitos ao estadiamento clínico, pois 11,4% (4) dos pacientes foram classificados com estágio IVC. Isso demonstra que o paciente procurou o serviço já com a lesão em estágio avançado, sendo dois desses considerados fora de qualquer protocolo de tratamento.

Tentar estabelecer um dado, seja ele clínico ou histológico, a fim de prever o comportamento biológico para o CEC, tem-se tornado um grande desafio para os pesquisadores. Ao que parece, a associação entre as variáveis é o caminho mais prudente a se tomar, entretanto, quando verificamos as associações entre as variáveis estudadas, só foi encontrada associação significativa estatisticamente apenas entre as variantes: sexo e gradação histológica dos tumores ( $p=1,000$ ) e sexo e tratamento ( $p=0,409$ ). A literatura também tem demonstrado uma grande variabilidade de resultados, o que nos leva a utilizar outros métodos de investigação, na tentativa de uma melhor compreensão da tumorigênese dessas neoplasias.

Tabela 2 - Distribuição da imunexpressão da E-caderina nos casos de CEIB em relação à localização do compartimento celular, intensidade de marcação e distribuição

Nº DA ORDEM	GRADAÇÃO HISTOLÓGICA	E-CADERINA		TIPO DE MARCAÇÃO	
		Membrana	Citoplasma	Focal	Difusa
1	Bem diferenciado	+	-	-	+
2	Bem diferenciado	+++	-	+	-
3	Bem diferenciado	-	+++	-	+
4	Bem diferenciado	++	-	+	-
5	Bem diferenciado	++	-	-	+
6	Bem diferenciado	-	++	+	-
7	Bem diferenciado	-	-	-	-
8	Bem diferenciado	-	+++	+	-
9	Bem diferenciado	-	+	+	-
10	Bem diferenciado	++	-	-	+
11	Bem diferenciado	-	+++	+	-
12	Bem diferenciado	+	-	+	-
13	Bem diferenciado	-	-	-	-
14	Bem diferenciado	-	++	+	-
15	Bem diferenciado	-	+++	+	-
16	Bem diferenciado	++	-	+	-
17	Bem diferenciado	++	-	+	-
18	Bem diferenciado	-	-	-	-
19	Bem diferenciado	+	-	+	-
20	Bem diferenciado	-	+++	-	+
21	Bem diferenciado	-	-	-	-
22	Bem diferenciado	+	-	+	-
23	Bem diferenciado	-	-	-	-
24	Bem diferenciado	++	-	+	-
25	Bem diferenciado	-	+++	+	-
26	Bem diferenciado	+	-	+	-
27	Bem diferenciado	++	-	+	-
28	Moderado	-	+++	+	-
29	Moderado	-	++	+	-
30	Moderado	++	-	-	+
31	Moderado	-	++	+	-
32	Moderado	-	+++	+	-
33	Moderado	+	-	+	-
34	Mal diferenciado	++	-	+	-
35	Mal diferenciado	-	-	-	-

A fim de mapear alterações específicas que ajudem o entendimento da progressão dos tumores, diversos trabalhos têm utilizado histoquímica e imunohistoquímica de proteínas relacionadas a certas lesões tumorais <sup>8,9,10</sup>. Nas neoplasias, a análise histopatológica tem grande relevância clínica. Exames histológicos e sorológicos descrevem aspectos muito importantes, possibilitando o monitoramento da evolução da doença <sup>9</sup>. O uso da imunohistoquímica, por exemplo, sugere a avaliação histológica de lesões potencialmente malignas por meio da detecção de alterações no padrão de citoqueratinas, que indicam mudanças de comportamento das células rumo à malignização <sup>11</sup>. Contudo, os métodos imunohistoquímicos, quando analisados de forma qualitativa, têm apresentado grande disparidade e variabilidade de resultados entre diferentes observadores <sup>12</sup>.

Moléculas de adesão celular são encontradas nas superfícies de todas as células, onde elas se ligam a moléculas da matriz extracelular ou a receptores de outras células. Essas moléculas, que transmitem sinais através de interações celulares com a regulação de diversos processos, que incluem divisão celular, migração e diferenciação, são essenciais para manter a estabilidade estrutural dos tecidos. Muitos desses processos relacionam-se com a malignidade dos tumores e têm demonstrado que muitas das características das células neoplásicas são atribuíveis à expressão ou função aberrante das moléculas de adesão celular. Integrinas e E-caderinas são as moléculas de adesão celulares mais importantes expressadas pelo epitélio escamoso estratificado <sup>13</sup>.

A proteína E-caderina, em epitélio normal, através da imunohistoquímica, exibe marcação na membrana das células. Dos 35 casos analisados, 82,8% (29) marcaram positivamente para a proteína, demonstrando a preservação da adesão célula-célula. por meio desse fato podemos confirmar a manutenção da adesão celular em decorrência

de a maior parte da amostra (27 casos) ser composta por tumores de baixo grau de malignidade. A positividade da E-caderina em nossa pesquisa corrobora os resultados obtidos por Mahomed et al. (2007) em que 93% dos casos foram positivos para essa proteína nesse compartimento celular, também em CEC.

Quando avaliamos a perda da expressão da E-caderina associada ao grau de diferenciação celular dos tumores, constatamos uma relação entre o menor grau e a presença da marcação, entretanto tal dado não foi estatisticamente significativo. Nos tumores mal diferenciados, 50% (1) não expressaram marcação para a proteína estudada. Faz-se necessário comentar que só tivemos na nossa amostra dois casos de tumores de alto grau, e esse dado precisa ser analisado com cautela. Seria necessário um maior número de casos de alto grau para se fazer essa afirmação.

Em nosso trabalho, também foi observada marcação citoplasmática. Esta, em menor número de casos 37,1% (13), quando comparados aos casos que marcaram para a membrana. A marcação no citoplasma, bem como nuclear da E-caderina, não é encontrada em tecido normal, mas quando existem alterações, algumas vias de sinalização, como a Wnt, que contribuem para o desenvolvimento do carcinoma epidermoide do esôfago, podem também causar alterações na expressão da proteína E-caderina levando a sua expressão no citoplasma e/ou núcleo das células <sup>15</sup>. Em 2007, Brouxhon et al. também verificaram que o raio ultravioleta atuando na via de sinalização PGE2-EP2 pode desencadear o surgimento do tumor devido à baixa regulação da adesão célula-célula mediada pela E-caderina, fazendo com que a proteína se desloque da membrana celular e seja internalizada no citoplasma.

Na nossa pesquisa, pudemos verificar que 30,7% dos casos que vieram a óbito possuíam marcação citoplasmática da E-caderina, podendo sugerir que o rompimento do complexo E-caderina/

cateninas ou perda de função de um dos componentes deste complexo poderia ser um pré-requisito para o desenvolvimento de um fenótipo celular com habilidade metastática<sup>17</sup>. Nos casos classificados como de grau moderado, 85,7% (4) dos casos apresentaram a marcação da E-caderina no citoplasma da célula. Esse dado é muito interessante, pois os casos de grau moderado têm sempre um comportamento biológico, que pode mimetizar um tumor de baixo grau, como de alto, e tal expressão proteica é mais comum nos tumores de alto grau de malignidade.

Ao analisarmos a perda da imunexpressão da proteína E-caderina e o estágio da doença, nenhuma relação foi encontrada. Outros trabalhos também revelam resultados semelhantes, como os de Denadai et al. (2007), Karatzas (1999) e Hung et al. (2006). Na literatura, porém, existem estudos que identificam tal correlação como os de Ikeguchi et al. (2000) e Kaihara et al. (2003), que relacionaram a perda da imunexpressão dessa proteína com os tumores em estádios avançados. Existem diferenças metodológicas entre os trabalhos citados tanto na leitura dos resultados obtidos pela imunohistoquímica, quanto na comparação com os estadiamentos do sistema TNM, não havendo, portanto, uma padronização adotada. Esse fato pode interferir na análise, quando se comparam os resultados da literatura.

Neste estudo, pudemos concluir que: a proteína E-caderina apresentou marcação predominante em membrana e do tipo focal e com expressão fraca, moderada e intensa; houve associação significativa estatisticamente apenas entre as variantes sexo e graduação histológica dos tumores e sexo e tratamento; na amostra estudada, não foi possível estabelecer uma correlação entre as variáveis estudadas para tentar prever o comportamento biológico dos tumores nem a expressão da proteína E-caderina se mostrou válida para esse fim, sendo necessários estudos prospectivos.

## REFERÊNCIAS

1. Almeida FCS, Silva-Vanezuela MG, Cazal, C et al. WNT5A gene mRNA expression in oral squamous cell carcinoma with adjacent normal tissue. International conference and head and neck cancer. Washington; 2004.
2. Stefani SD et al. Greene, FL; Page, DL, Fleming, ID; Fritz, AG, Blach, CM; Haller DG, Morrow, M AJCC Manual de Estadiamento do Câncer, 6. edição. - Chicago: Artmed, 2004.
3. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Zeev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. J Cancer Res Oncol. 2001. 127: 59-63.
4. Munshi HG, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Wu YI, Sen R, Green KJ, Stack, MS. Proteinase Suppression by E-cadherin-mediated Cell-Cell Attachment in Premalignant Oral Keratinocytes. J Biol Chem. 2002. 277: 38159-38167.
5. Barnes L, Eveson, JW; Reichart, p; Sidransky, D. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours in. Oral Cavity and oropharynx. Johnson, N; Franceschi, S.; ferlay, J. Ramadas, K. IARC Press, Lyon, 2005, total de páginas do livro 430, capítulo 4 – 163 a 208.
6. Sasaki T, Moles DR, Iami Y, Speight PM. Clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. J Oral Pathol Med. 2005. 34:129-33.
7. Woolgar JA. Histopathologic prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006. 42 :229-230.
8. Faggiano A. Differential expression of galectin 3 in solid cell nests and C cells of human thyroid. J Clin Pathol. 2003. 56: 142-3.
9. Wawroschek F. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status

- in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003. 43:132-7.
10. Helin HO. Virtual microscopy in prostate histopathology: simultaneous viewing of biopsies stained sequentially with hematoxylin and eosin, and methylacyl-coenzyme a racemase/p63 immunohistochemistry. *J Urol.* 2006. 175: 495-9.
11. Munerato MC, Quadros OF, Cerski CT, Lorandi CS, Barbachan JJ, Filho MS, Rados PV. O Emprego da imunohistoquímica no diagnóstico de lesões cancerizáveis e carcinomas de boca. *Rev Odonto Ciên.* 1993. 15: 61-77.
12. Araújo-filho JLS, Melo-júnior MR, Lins CAB, Lins, RAB, Machado MCFP, Carvalho-jr LB, Filho NTP. I. Galectina-3 em tumores de próstata: imunohistoquímica e análise digital de imagens. *J Bras Patol Med Lab.* 2006. 47.
13. Thomas GJ & Speight PM. Cell Adhesion molecules and oral cancer. *Crit Rev Biol Med.* 2001. 12:479-98.
14. Mahomed F, Altini M, Meer S. Altered E-cadherin/beta-catenin expression in oral squamous carcinoma with and without nodal metastasis. *Oral Dis.* 2007. 4: 386-92.
15. Salahshor S, Naidoo R, Serra S, Shih, W, Tsao MS, Chetty R, Woodgett JR. Frequent accumulation of nuclear E-cadherin and alterations in the Wnt signaling pathway in esophageal squamous cell carcinomas. *Modern Pathology* 2008; 21: 271-281.
16. Brouxhon S, Kyrkanides S, O'banion MK et al. Sequential Down-regulation of E-Cadherin with Squamous Cell Carcinoma Progression: Loss of E-Cadherin via a Prostaglandin E2-EP2-Dependent Posttranslational Mechanism. *Cancer Res.* 2007. 67: 7654-7664.
17. Williams HK, Sanders DSA, Jankowski JAZ et al. Expression of cadherins and catenins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 1998. 27: 9.308-317.
18. Denadai MVA, Silva SRM, Waitzeberg AFL et al. Estudo da regulação entre imunexpressão das proteínas caderina e DCC com o grau de diferenciação celular e o estadiamento TNM do adenocarcinoma colorretal. *J Bras Med Lab.* 2007. 43:355-361.
19. Karatzas G. E-cadherin expression correlates white tumor differentiation in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999.46: 235-5.
20. Hung KF, Chang CS, Liu CY et al. Differential expression of E-cadherin in metastatic lesions comparing to primary oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2006. 35: 589-94.
21. Ikeguchi M. Reduced E-cadherin expression and enlargement of cancer nuclei strongly correlate with hematogenic metastasis in colorectal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2000. 35: 839-46.
22. Kaihara T et al. Dedifferentiation and decreased expression of adhesion molecules, E-cadherin and ZO-1, in colorectal cancer are closely relates to liver metastasis. *Scand J Gastroenterol.* 2003. 22: 117-23.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Paula Veras Sobral  
Rua Monte Alverne, 107/05  
Hipódromo – Recife/PE  
CEP: 52041-610  
Fone : 81 91390136/ 34593144  
e-mail: anapvsobral@hotmail.com;  
anapvsobral@yahoo.com.br