



در کارسینوم های پستان در بیمارستان امام E-cadherin , Dysadherin بررسی فراوانی بروز مارکرهای خمینی ساری طی سالهای ۸۸-۱۳۸۴

فرشاد نقش وار^۱
ژیلا ترابی زاده^۱
سید امید عمادیان ساروی^۱
علیرضا جلیلیان^۲
سید هومن میربها^۳
رضا علی محمدپور تهمتن^۴

چکیده

سابقه و هدف: کارسینوم پستان شایع ترین بدخیمی و علت اصلی مرگ ناشی از سرطان نزد خانمها است. با پیشرفت بسیاری از تومورهای اپی تلیال همراه بوده است. E-cadherin بیان در مطالعات قبلی کاهش در مطالعات تجربی با گسترش متاستاز کارسینومها ارتباط داشته است. dysadherin بیان افزایش یافته هدف از این مطالعه بررسی بیان این مارکرها در سرطان پستان و ارتباط آنها با پیشرفت تومور (درجه تمایز) می باشد.

مواد و روش ها: با انتخاب ۷۰ مورد کارسینوم مهاجم داکتال، ۱۵ مورد مهاجم لوبولار و ۸ مورد کارسینوم مدولاری و استفاده از روش ایمنو هیستوشیمی بیان دو مارکر ارزیابی گردید. به ترتیب ۲۱/۷، ۷۵/۶ و ۱۰۰ درصد بود. dysadherin یافته ها: در گریدهای ۱ و ۲ و ۳ کارسینوم داکتال، بیان به ترتیب ۸۶/۹، ۷۰/۲ و ۱۰ درصد بود. همانطور که مشخص می باشد، E-cadherin در حالی که بیان و پیشرفت درجه تمایز E-cadherin و عدم بروز dysadherin ارتباط معنادار واضحی ما بین بروز مثبت و dysadherin وجود داشت. جالب آن که تمامی تومورهای مهاجم لوبولار گرید میکروسکوپی E-cadherin منفی بودند کارسینوم مدولاری به جزء یک مورد، در تمامی موارد برای هر دو مارکر مثبت بود.

استنتاج: با افزایش توانایی تهاجم کارسینوم های E-cadherin و عدم بیان dysadherin به نظر می رسد که بیان داکتال پستان ارتباط دارد.

واژه های کلیدی: ایمنو هیستوشیمی، ای-کادهرین، دیس ادهرین، کارسینوم داکتال مهاجم پستان

مقدمه

بدخیمی پستان شایع ترین تومور بدخیم و سرطان منجر به مرگ در زنان می باشد. سالانه بیش از یک میلیون ابتلا جدید در دنیا گزارش می شود. در آمریکا سالانه حدود صد هزار مورد جدید از کانسر پستان تشخیص داده می شود که حدود سی هزار نفر آن ها بر اثر بیماری جان می سپارند (۱).

یکی از عوامل مهم که به عنوان ریسک فاکتور جدی سرطان پستان مطرح شده و در نحوه درمان و پیش آگهی

بدخیمی پستان شایع ترین تومور بدخیم و سرطان منجر به مرگ در زنان می باشد. سالانه بیش از یک میلیون ابتلا جدید در دنیا گزارش می شود. در آمریکا سالانه حدود صد هزار مورد جدید از کانسر پستان

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۱۱۸-۸۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: Zhtorabi@yahoo.com

مؤلف مسئول: ژیلای ترابی زاده - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، بخش پاتولوژی و آزمایشگاه

۱. مرکز تحقیقات بیولوژی و سلولی مولکولی، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دستیار پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۲/۲۴ تاریخ تصویب: ۹۰/۶/۲۶

فوتیپ متاستاتیک سرطان‌های ER- منفی مرتبط باشد (۱۲).

در سال ۱۳۸۷ چگونگی تظاهر E-cadherin در کارسینوم پستان توسط دکتر ترابی زاده و همکاران انجام شد ولی در این مطالعه نیز بیان Dysadherin مورد مطالعه قرار نگرفت (۶).

با توجه به تناقض در بین مطالعات قبلی در مورد وجود ارتباط بین بیان E-cadherin با پروگنوز بیماران مبتلا به تومورهای اپیتلیالی و تعداد کم مطالعات انجام شده در مورد بیان Dysadherin در کارسینوم‌های پستان و تفاوت در بیان این مارکر در دو نوع کارسینوم مورد مطالعه (۸) و شیوع بالای این تومور در کشورمان تصمیم به اجرای این طرح پژوهشی گرفتیم

هدف از این تحقیق بررسی در میزان بروز Dysadherin کارسینوم‌های تهاجمی پستان می‌باشد که، ارتباط آن با میزان بروز E-cadherin، با گریدهای میکروسکوپی کارسینوم‌های پستان و نیز تفاوت بین شدت بیان مارکرهای E-cadherin، Dysadherin در مناطق درجا و مناطق با تهاجم استرومایی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

مطالعه ما یک مطالعه توصیفی می‌باشد و بررسی نمونه‌ها از مراجعه کنندگان به بیمارستان امام خمینی شهرستان ساری صورت گرفت. روش نمونه‌گیری بصورت سرشماری از کلیه افراد جامعه پژوهش وارد مطالعه شده بود. تعداد نمونه با انجام محاسبات آماری و نیز تشابه با مطالعات انجام شده، ۱۰۰ نمونه انتخاب گردید. شرط ورود به مطالعه ابتلا به سرطان پستان و جراحی از نوع ماستکتومی یا لامپکتومی (برداشت توده با حفظ پستان) بود.

با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ساری، موارد گزارش شده‌ی سرطان مهاجم پستان طی سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۴ جدا شده، لام و بلوک

آن نیز موثر است وضعیت بیان یا عدم بیان تعدادی از مولکول‌ها و گیرنده‌های موجود در غشای سیتوپلاسم یا هسته‌ها سلول‌های توموری است (۳-۱). Cadherin عضو خانواده بزرگ گلیکوپروتئین‌های غشا سلولی واقع در دسموزوم‌ها هستند و از دسته اتصال دهنده‌های سلولی بوده که نقش مهمی در حفظ ساختار طبیعی بافت دارند (۲،۱).

در سلول‌های اپی تلیالی، E-cadherin یک واسط عمده اتصال سلول‌ها به یکدیگر است. در مطالعات مختلفی گزارش شده که بین کاهش عملکرد E-cadherin و آغاز پیشرفت کانسره‌های اپی تلیالی ارتباطی وجود دارد؛ طوری که با کاهش بیان این پروتئین، بدتر شدن پیامد بیماران مبتلا به تومورهای اپی تلیالی مشاهده شده است (۶-۳)؛ ولی در بعضی مطالعات این ارتباط به اثبات نرسیده است (۷-۹).

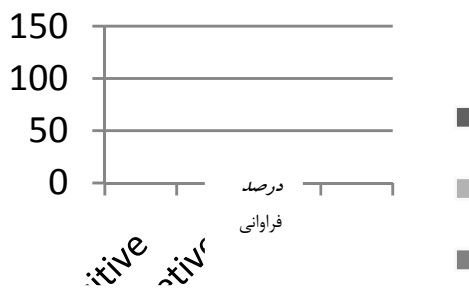
بین بیان E-cadherin و مارکرهای ایمونوهیستوشیمی دیگر نظیر گیرنده استروژن و پروزسترون (ER,PR) و Her2 و p53 ارتباطی پیدا نشده است (۱۰).

از طرفی Dysadherin یک گلیکوپروتئین جدیداً کشف شده غشا سلولی مرتبط با کانسر است که به‌طور تجربی موجب پیش برد کانسرو متاستازهای آن می‌شود. Dysadherin با تغییر دادن فوتیپ سلول از راه‌های مختلف، از جمله کاهش تنظیم چسبندگی سلول به واسطه کاهش بیان E-cadherin و افزایش تنظیم تولید کموکین‌های خاص باعث کاهش چسبندگی بین سلولی می‌شود (۴،۵،۷،۱۱).

Dysadherin مارکری جدید بوده که تا کنون در کتب مرجع نامی از آن برده نشده و تمام مطالعات آن جنبه‌های تحقیقاتی داشته است. همچنین در محدود مطالعات انجام شده بر روی کارسینوم‌های تهاجمی پستان برای مارکر Dysadherin تفاوت در بیان این مارکر در دو نوع کارسینوم مورد مطالعه مشاهده شده است (۵،۴). بیان بیش از حد این مارکر ممکن است با

از میان ۱۰۰ نمونه‌ای که برای مطالعه جدا گردیده بودند، در طی پروسه ایمونوهیستوشیمی، تعدادی از بلوک‌های پارافینی دچار ریزش شد و نیز برخی لام‌ها با کیفیت مطلوب رنگ آمیزی نشد به طوری که سرانجام ۹۳ نمونه مورد ارزیابی نهایی قرار گرفت. از این تعداد، ۷۰ مورد کارسینوم مهاجم داکتال، ۱۵ مورد کانسر لوبولار و ۸ نمونه کانسر مدولاری بودند. از میان سرطان‌های مهاجم داکتال، ۲۳ مورد (۳۲/۹ درصد) گرید ۱، ۳۷ مورد (۵۲/۸ درصد) گرید ۲ و ۱۰ مورد (۱۴/۳ درصد) گرید ۳ بودند.

در بین سرطان‌های مهاجم داکتال بیان Dysadherin در تمام مناطق درجا (Insitu) منفی بود. در بخش با تهاجم به استروما از بین ۷۰ مورد مطالعه شده، ۴۳ مورد (۶۱/۴ درصد) نتیجه مثبت و ۲۷ مورد (۳۸/۶ درصد) نتیجه منفی شد (نمودار شماره ۲). بروز این مارکر در گریدهای ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب ۲۱/۷ درصد، ۷۵/۶ درصد و ۱۰۰ درصد بود (نمودار شماره ۱). بروز این مارکر به طور معناداری با افزایش گرید هیستولوژیک مرتبط بود ($p < 0/05$).



نمودار شماره ۱: توزیع فراوانی بیان Dysadherin با گرید میکروسکوپی کارسینوم‌های مهاجم داکتال

از میان سرطان‌های مهاجم داکتال، بیان E-cadherin در تمام مناطق درجا مثبت بود. در بخش تهاجمی، از بین ۷۰ نمونه بررسی شده ۴۷ مورد (۶۷/۱ درصد) نتیجه مثبت و ۲۳ مورد (۳۲/۹ درصد) نتیجه منفی شد (نمودار شماره ۲). همچنین بروز این مارکر در

پارافینی آن‌ها را از بخش با یگانگی بیرون آوردیم. لام‌ها مجدداً توسط دو پاتولوژیست بازرنگری شده و اطلاعات اولیه مورد نیاز استخراج شد و قسمت‌هایی از تومور که از نظر تعداد و کیفیت سلول‌های توموری مطلوب بود و فاقد نکروز بود انتخاب گردید سپس از بلوک‌های پارافینی برش‌های جدیدی گرفته شد و با روش ایمونوهیستوشیمی رنگ آمیزی گردیدند.

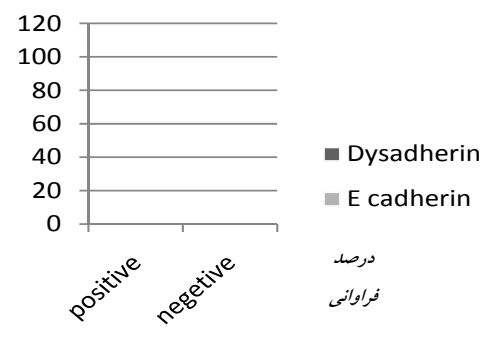
مارکر Dysadherin (Anti-FxyD5 antibody) از شرکت سیگمای کشور آمریکا خریداری و توسط شرکت ژن فن آوران امید تحویل شد. سایر آنتی‌بادی‌ها و مواد مورد نیاز از شرکت DAKO دانمارک تهیه شدند که توسط شرکت اسکان طب آسیا تحویل گردیدند. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی براساس دستورالعمل کیت‌های خریداری شده انجام شد. برای جزئیات می‌توان به نشانی اینترنتی www.dako.com مراجعه کرد.

نتایج بعد از مشاهده در زیر میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست به صورت مثبت و منفی ارزیابی شد، به طوری که پس از مشاهده تمام قسمت‌های لام‌ها اگر غشا سلولی بیش از ۵۰ درصد سلول‌های تومورال با Dysadherin یا E-cadherin رنگ گرفته بودند مثبت در نظر گرفته می‌شدند شاهد مثبت برای Dysadherin، رنگ پذیری در سلول‌های لنفوسیت یا اندوتلیال است و برای E-cadherin سلول‌های داکتال طبیعی می‌باشد. تجزیه و تحلیل متغیرهای کیفی با کمک آزمون آماری کای-دو با استفاده از نرم افزار spss خواهد بود که شامل آمار توصیفی و نمودارهای مربوطه می‌باشد. در آنالیز تحلیلی از تست χ^2 استفاده شد و مقادیر $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بیماران مورد بررسی در این مطالعه خانم‌های مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام ساری بودند که سن آن‌ها بین ۲۹ تا ۷۲ سال با میانگین ۴۹/۴ سال بود.

در کارسینوم های مدولاری، در بین ۸ نمونه ارزیابی شده، همگی از نظر بیان E-cadherin مثبت بودند. (۱۰۰ درصد) ولی برای Dysadherin، ۷ مورد مثبت ارزیابی شد و یک مورد رنگ پذیری غشایی کمتر از ۵۰ درصد به عنوان cut off برای مثبت شدن داشت؛ که به عنوان منفی در نظر گرفته شد (نمودار شماره ۴). بین بروز Dysadherin و E-cadherin در این کارسینوم ارتباط معناداری یافت نشد ($p < 0/05$).

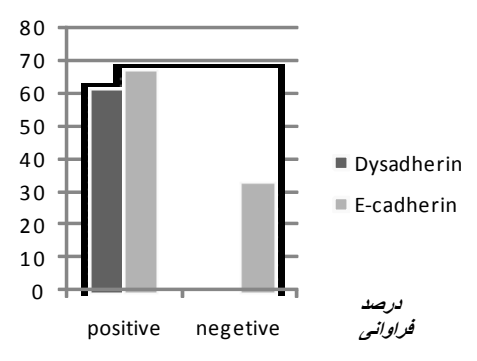


نمودار شماره ۴: توزیع فراوانی بیان Dysadherin و E-cadherin در کارسینوم مدولاری پستان

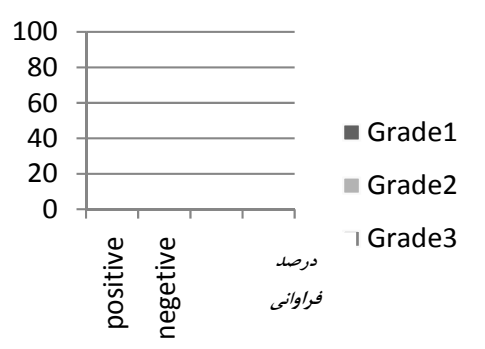
بحث

در مطالعه اخیر، در سرطان مهاجم داکتال، با افزایش گرید میکروسکوپی تومور، افزایش بیان Dysadherin مشاهده شد که برای گرید های ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب ۲۱/۷، ۷۵/۶ و ۱۰۰ درصد بود ($p < 0/05$). که نتیجه این مطالعه با مطالعه ای که باتیستوتا و همکارانش در سال ۲۰۰۷ در یونان انجام دادند به جز در گرید ۱ مشابه بود که در آنجا برای گرید های ۱ و ۲ و ۳ نتیجه ۶۰، ۷۵/۵ و ۱۰۰ درصد بود (۵). از طرفی بیان E-cadherin با افزایش گرید میکروسکوپی ارتباط معکوس داشت به طوری که در نتایج ما در گرید ۱ و ۲ به ترتیب ۸۶/۹، ۷۰/۲ و ۱۰ درصد بود و در مطالعه باتیستوتا و همکارانش نیز این ارتباط با درصد های مختلفی و همگی با درصدی بالاتر از مطالعه ما وجود داشت (۱۰۰، ۸۲/۲ و ۴۰ درصد) (۵).

گرید های ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب ۸۶/۹ درصد و ۷۰/۲ درصد و ۱۰ درصد مشاهده گردید (نمودار شماره ۳). نتیجه مثبت ارزیابی این مارکر به طور معکوسی با گرید هیستولوژیک مرتبط بود؛ به طوری که با افزایش گرید میکروسکوپی، میزان منفی شدن آن بیشتر می شد ($p < 0/05$).



نمودار شماره ۲: توزیع فراوانی بیان Dysadherin و E-cadherin در کارسینوم های مهاجم داکتال



نمودار شماره ۳: توزیع فراوانی بیان E-cadherin با گرید میکروسکوپی کارسینوم های مهاجم داکتال

در کارسینوم های مهاجم لوبولار، از میان ۱۵ نمونه مورد مطالعه با وجود این که درصد و شدت رنگ پذیری غشا در میان آنها متفاوت بود؛ ولی نتیجه نهایی بیان Dysadherin در تمام موارد مثبت ارزیابی شد (۱۰۰ درصد). رنگ پذیری غشایی آنها برای مارکر E-cadherin همانند انتظار همگی منفی شد. در این کارسینوم میان بیان Dysadherin و عدم بیان E-cadherin رابطه کاملاً معکوس مشاهده شد.

آنچه که در مجموع مشاهده شد، افزایش بیان Dysadherin با کاهش بیان E-cadherin در گرید ۱ و ۳ ارتباط معناداری داشت ($p < 0/05$) ولی این ارتباط در تومورهای داکتال مهاجم با گرید ۲ مشاهده نگردید ($p < 0/05$).

در گرید ۱ میزان بروز E-cadherin بالاست و بروز Dysadherin پایین است ولی در گرید ۳ بروز E-cadherin کم می‌شود و بروز Dysadherin افزایش می‌یابد در نتیجه بین میزان بروز ۲ مارکر فوق در گریدهای ۱ و ۳ اختلاف واضح وجود دارد. به بیان دیگر از گرید ۱ تا ۳ میزان بروز E-cadherin کم می‌شود و میزان بروز Dysadherin افزایش می‌یابد لذا طبیعی است که در میانه راه یعنی گرید ۲ میزان بروز این دو مارکر اختلاف چندانی نداشته باشد.

در مطالعه انجام شده، بین بیان Dysadherin و عدم بیان E-cadherin برای کارسینوم مهاجم لوبولار، ارتباط کاملاً معکوسی مشاهده شد طوریکه تمام موارد مورد مطالعه Dysadherin مثبت بودند و هیچ‌کدام E-cadherin را بیان نکردند ($p < 0/05$) این نتیجه با آنچه باتیستوتا و همکارانش انجام داده بودند کاملاً مطابق بود.

نکته ظریفی که بهتر است به آن اشاره شود، این است که در تمام نمونه‌هایی که دارای تهاجم سلول‌های توموری به داخل بافت چربی اطراف تومور بود، بیان Dysadherin به طور چشمگیری شدیدتر از سایر نواحی مرکزی تر تومور بود که این نکته تایید دیگری بر ویژگی تهاجمی تر بیان Dysadherin می‌باشد.

در مطالعه ای که در دانشگاه توکیو ژاپن در سال ۲۰۰۷ انجام شد ارتباط معکوسی بین بیان Dysadherin و عدم بیان E-cadherin در بررسی تومورهای SCC سروگردن، کانسره‌های زبان، تیروئید و بیضه نیز مشاهده شد که این نتیجه برای کارسینوم‌های مهاجم پستان و SCC سرویکس مشخص و قابل تعیین نبود. ولی به نظر می‌رسد برای کارسینوم مهاجم لوبولار پستان می‌تواند صادق باشد (۴). این نتیجه می‌تواند دلیل دیگری بر

تهاجمی تر بودن و داشتن پروگنوز ضعیف‌تر کارسینوم لوبولار نسبت به کارسینوم داکتال هم باشد. نکته قابل توجهی که در بررسی نتایج Dysadherin بر روی کارسینوم‌های مهاجم لوبولار مشاهده شد، تفاوت در شدت و درصد بروز Dysadherin در غشای سلول‌های تومورال بود، به طوری که از بیان ضعیف در ۵۵ درصد سلول‌ها تا بیان شدید در ۱۰۰ درصد سلول‌ها متغیر بود.

این یافته شاید بیانگر این باشد که تمام کارسینوم‌های مهاجم لوبولار لزوماً دارای رفتار مشابهی نبوده و پیش آگهی‌های متفاوتی می‌توانند داشته باشند. شاید همان‌طور که Anita Bane و همکارانش در کانادا مطالعه‌ای تحت عنوان «اهمیت گریدینگ کارسینوم‌های مهاجم لوبولار» انجام دادند، درجه بندی کردن کارسینوم‌های لوبولار جهت اهداف پروگنوستیک منطقی به نظر برسد (۱۳). در نتیجه به دست آمده از کارسینوم مدولاری، همان‌طور که انتظار می‌رفت، E-cadherin در تمام ۸ نمونه بررسی شده به شدت مثبت بیان شده بود که می‌توان این گونه نتیجه‌گیری کرد که پروگنوز مطلوب و الگوی سن سیسیال در کارسینوم مدولاری تا حدی در نتیجه بیان مطلوب مولکول‌های چسبندگی سلولی باشد. این نتیجه همسوی نتیجه‌ای بود که Bonnier و همکارانش بر روی ۵۳ کارسینوم مدولاری پستان انجام دادند. در آن‌جا نیز تمام ۵۳ مورد مطالعه E-cadherin را به‌طور شدید بیان کرده بودند (۱۴).

شاید جالب‌ترین نتیجه به دست آمده در این مطالعه، بیان همزمان Dysadherin در ۷ مورد از ۸ نمونه کارسینوم مدولاری بررسی شده باشد. در تنها نمونه منفی گزارش شده هم در ۳۰ درصد سلول‌ها Dysadherin به‌طور ضعیف بیان شده بود. متأسفانه مطالعه‌ای در این زمینه یافت نشد تا بتوانیم نتایج خود را با آن مقایسه کنیم. به نظر می‌رسد در کارسینوم مدولاری، بروز Dysadherin و E-cadherin به‌طور کاملاً مستقل از هم رخ می‌دهد و نمی‌توان ارزش کاربردی خاصی را برای آن دو قایل شد.

شدن و احتمالاً عامل پروگنوستیک غیرمستقل در کارسینوم‌های پستان به جز مدولاری در نظر گرفت. پیشنهاد می‌گردد انجام مطالعات بیشتر و آینده‌نگر جهت تعیین دقیق‌تر نقش پروگنوستیک این دو مولکول در کارسینوم‌های مهاجم پستان صورت پذیرد.

مطالعه حاضر بروز Dysadherin در کارسینوم‌های لوبولار، مدولاری و داکتال در گریدهای بالاتر و نیز کاهش همزمان بیان E-cadherin در کارسینوم‌های لوبولار و گریدهای بالاتر کارسینوم داکتال را نشان می‌دهد لذا می‌توان اذعان داشت که افزایش بیان Dysadherin را می‌توان به‌عنوان یک فاکتور تهاجمی‌تر

References

- Rosai R, Ackerman A. Surgical pathology. 9th ed. Vol 2. New York: MC Graw Hill, Elsevier Inc; 2004.
- Rakha EA, Abd EJ Rehim D, Pinder SE, Lewis SA, Ellis IO. E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005; 46(6): 685-693.
- Nam JS, Kang MJ, suchar AM, Shimamura T, Kohn EA, Michalowska AM, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 2 mediates the prometastatic effect of dysadherin in human breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(14): 7176-7184.
- Nam JS, Hirohashi S, Wakefield LM. Dysadherin: a new player in cancer progression. *Cancer Let* 2007; 255(2): 161-169.
- Batistatou A, Peschos D, Tsanou H, Charalabopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, et al. In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin. *Br J Cancer* 2007; (9): 1404-1408.
- Torabizadeh Zh, Naghshvar F, Emadian O, Khabbazi M. Assessment of E-cadherin Manifestation in Invasive Ductal Breast carcinoma Associated with Axillary Lymph Node Metastases. *J Mazand Univ Med Sci* 2011; 21(80): 2-7 (Persian).
- Kyzas AC, Stefanon D, Batistuta A, Agnantis NJ, Nakanishi Y, Hirohashi S, et al. Dysadherin Expression in Head and Neck squamous cell carcinoma: association with lymphangiogenesis and prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 185-193.
- Da Silva L, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(5): 773-783.
- Makdissi FB, Machado LV, Oliveira AG, Benvenuti TT, Katayama ML, Brentani MM, et al. Expression of E-cadherin, Snail and Hakai in epithelial cells isolated from the primary tumor and from peritumoral tissue of invasive ductal breast carcinomas. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(12): 1128-1137.
- Mohammadizadeh F, Ghasemibasis H, Rajabi P, Niami A, Eftekhari A, Mesbah A, et al: Correlation of E-cadherin expression and routine immunohistochemistry panel in breast invasive ductal carcinoma. *Cancer Biomark* 2009; 5(1): 1-8.
- Shimada Y, Hashimoto Y, Kan T, Kawamura J, Okumura T, Soma T, et al. Prognostic significance of dysadherin expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2004; 67(1): 73-80.
- Nam JS, Suchar A, Hirohashi S, Wakefield LM. Significance of dysadherin expression in breast cancer metastasis. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2004; 45, Abstract # 4050.
- Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I,

-
- O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol* 2005; 18(5): 621-628.
14. Charpin C, Bonnier P, Garcia S, Andrac L, Crebassa B, Dorel M, et al. E-cadherin and beta-catenin expression in breast medullary carcinomas. *Int J Oncol* 1999; 15(2): 285-292.
15. Sato H, Ino Y, Miura A, Abe Y, Sakai H, Ito K, Hirohashi S. Dysadherin: expression and clinical significance in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4407-4412.
16. Muramatsu H, Akimoto T, Maebayashi K, Kita M, Mitsuhashi N. Prognostic significance of dysadherin and E-cadherin expression in patients with head and neck cancer treated by radiation therapy. *Anticancer Res* 2008; 28(6B): 3859-3864.
17. da Silva BB, dos Santos AR, Pires CG, Correa-Lima MA, Pereira-Filho JD, dos Santos LG, et al. E-cadherin expression in estrogen receptor-positive and negative breast carcinomas of postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(1): 90-93.