

بررسی فراوانی کاهش بیان E-cadherin در آدنوکارسینومای معده و ارتباط آن با رفتار بیولوژیک تومور

گلی سیری^۱، محمدجعفر فروش^۲، ناصر ابراهیمی دریانی^۳، عیسی جهانزاد^۴، محسن نصیری طوسی^۲، محمد کلانی^۵، حسین فروتن^۲، نجمه آل طه^۵

^۱ دستیار فوق تخصصی گوارش، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۲ دانشیار، گروه بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۳ استاد، گروه بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۴ دانشیار، گروه پاتولوژی، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۵ استادیار، گروه بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

E-cadherin یک مولکول وابسته به کلسیم است که موجب چسبندگی بین سلولی می‌شود. عملکرد درست آن برای ایجاد و نگهداری یکپارچگی ساختار اپی تلیالی و به عنوان یک تومور ساپرسور بسیار مهم است. هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی کاهش بیان E-cadherin و ارتباط آن با رفتار بیولوژیک آدنوکارسینومای معده می‌باشد.

روش بررسی

۵۲ بیمار مبتلا به کانسر معده مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی در مدت یک سال که تحت گاسترکتومی قرار گرفته بودند در یک مطالعه مقطعی، وارد شده و نمونه‌های بافتی جهت بررسی بیان E-cadherin، به روش ایمونوهیستوشیمیایی رنگ آمیزی شدند. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، محل ضایعه، ساب تایپ آدنوکارسینوم، وجود متاستاز، درجه تمایز و درگیری غدد لنفاوی منطقه ای، عمق تهاجم و مرحله بندی^۱ مشخص و مقایسه شد.

یافته:

سن، جنس، آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری، محل تومور، شدت درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز دور دست، عمق تهاجم تومور، مرحله بندی و تمایز^۲ ارتباطی با کاهش بیان E-cadherin نشان ندادند. فراوانی موارد با کاهش بیان E-cadherin در ساب تایپ منتشر^۳ به میزان معنی داری از نوع روده‌ای^۴ بیشتر بود. (۹۰/۹٪ در برابر ۴۸/۸٪، $p = ۰/۰۱۶$)

نتیجه گیری:

مطالعه حاضر ارتباط بین کاهش بیان E-cadherin و برخی متغیرهای رفتار بیولوژیک آدنوکارسینومای معده را در بیماران ایرانی بررسی نمود و تنها بین ساب تایپ منتشر و کاهش بیان E-cadherin ارتباط معنی دار نشان داد.

کلید واژه: E-cadherin، ایمونوهیستوشیمی، آدنوکارسینومای معده، رفتار بیولوژیک

1. Staging
2. Differentiation
3. Diffuse
4. Intestinal

گوارش/ دوره ۱۵، شماره ۳/ پاییز ۱۳۸۹/ ۱۹۴-۱۸۸

زمینه و هدف:

سرطان معده شایع ترین تومور بدخیم دستگاه گوارش است. و پیش آگهی در آن ضعیف می‌باشد. هر چند دستاوردهای اخیر تشخیص زود هنگام و درمان سرطان معده را بهبود بخشیده است، این بیماری هنوز یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهایمانند چین و ژاپن باقی مانده است. (۱)
 دو علت مهم مرگ و میر بالا برای این سرطان یکی تهاجم^۱ و دیگری متاستاز^۲ هستند. با این حال، مکانیسم متاستاز و تهاجم سرطان معده هنوز

1. invasion
2. metastasis

نویسنده مسئول:

تهران، خیابان قریب، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بخش اندوسکوپي
 گوارش

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۵۰

نمابر: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۵۰

پست الکترونیک: Siri.md.82@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۲۲

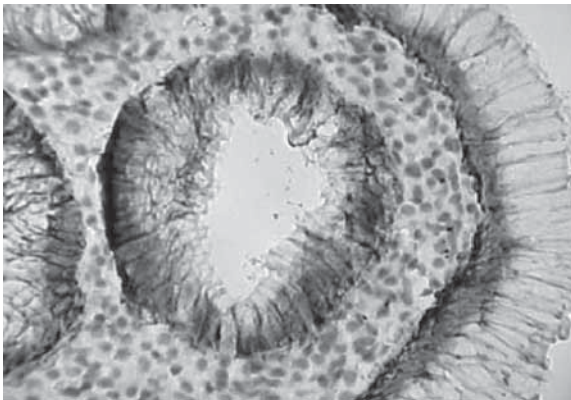
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۲/۲۸

تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۷

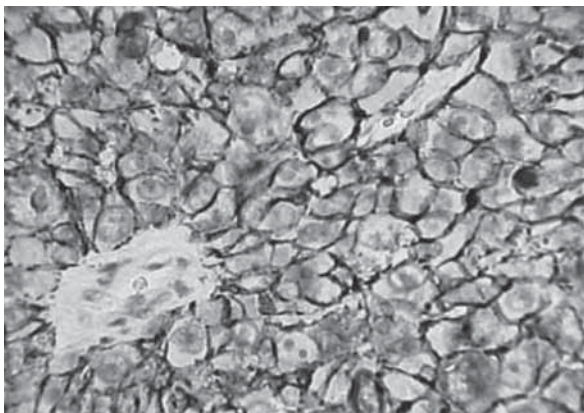
اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، محل ضایعه (کاردیا، تنه معده، آنتروم، منتشر)، ساب تایپ آدنوکارسینوم (منتشر و روده ای)، وجود متاستاز، درجه تمایز و درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای، عمق تهاجم و مرحله بندی جمع آوری و مقایسه شد. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون Independent Samples t-test و برای متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square یا تست دقیق فیشر بنا به تناسب استفاده شد. تمامی آنالیزها در محیط نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ صورت گرفت. مقدار عدد p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از ۵۲ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سن بیماران در گروه E-cadherin نرمال ۶۵/۵۹ و در گروه E-cadherin ab-normal ۵۹/۶۳ سال بود و ۷۳٪ بیماران مذکر بودند. شایع ترین محل آناتومیک کانسر معده تنه معده بود. (۳۸/۵٪) ۸۵/۸۷٪ موارد در گروه آدنوکارسینوما از نوع منتشر بودند و وضعیت E-cadherin در ۵۷/۷٪ آنها Aberrant یا کاهش یافته بود. (شکل ۳-۱)



شکل ۱: ایمونوهیستوشیمی پروتئین E-cadherin با نمای هموزن ممبرانو (غشایی) در مخاط نرمال معده



شکل ۲: ایمونوهیستوشیمی پروتئین E-cadherin با نمای مثبت یونیفورم در سلول‌های تومورال

به درستی مشخص نشده است. (۲)
۱- Syndecan، E-cadherin و $\beta 3$ integrin مولکول‌های چسبندگی سلول‌ها را تشکیل می‌دهند (CAMs) و در چسبندگی بین سلول و ماتریکس خارج سلولی مشارکت دارند. (۳)، E-cadherin یک مولکول وابسته به کلسیم است که موجب چسبندگی بین سلولی می‌شود. عملکرد درست آن برای ایجاد و نگهداری-tissue polar ity و یکپارچگی ساختاری اپی تلایل بسیار مهم است. (۴)، ژن مسئول رمزگذاری E-cadherin (CDH1) بروی کروموزوم 16q22.1 قرار دارد. از طریق ارزیابی ایمونوهیستوشیمیایی بیان غیر طبیعی E-cadherin را می‌توان شناسایی کرد. (۴)

مطالعات نشان داده اند که کاهش یا عدم وجود syndecan-1 و E-cadherin می‌تواند رشد و متاستاز تومور را القاء کنند. (۴) در یک مطالعه هیچ همبستگی بین بیان کاهش یافته E-cadherin و جنس، سن، محل تومور، pT، pN، pTNM و تهاجم عروقی-لنفی وجود نداشت و بیان کاهش یافته E-cadherin به طور معناداری بیشتر در نوع منتشر سرطان در مقایسه با نوع روده بود و نیز با متاستاز دور دست ارتباط داشت. (۵)، در حالی که در مطالعات دیگری بین کاهش بیان این ژن با متاستاز و عمق تهاجم تومور ارتباط وجود داشته است. (۶ و ۷) هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی فراوانی کاهش بیان E-cadherin در افراد مبتلا به کانسر معده به روش رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی و بررسی ارتباط آن با رفتار بیولوژیکی کانسر معده می‌باشد.

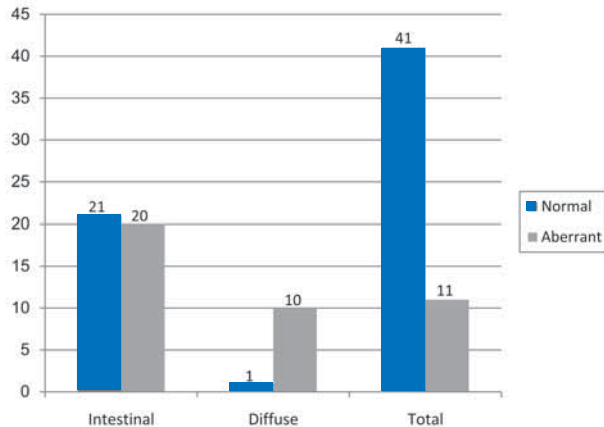
روش بررسی:

پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، از بین افراد مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۹ که به دلیل ابتلا به کانسر معده در همان مرکز تحت گاسترکتومی قرار گرفته بودند، ۵۲ نمونه بافتی در یک مطالعه از نوع مقطعی مورد بررسی قرار گرفت.

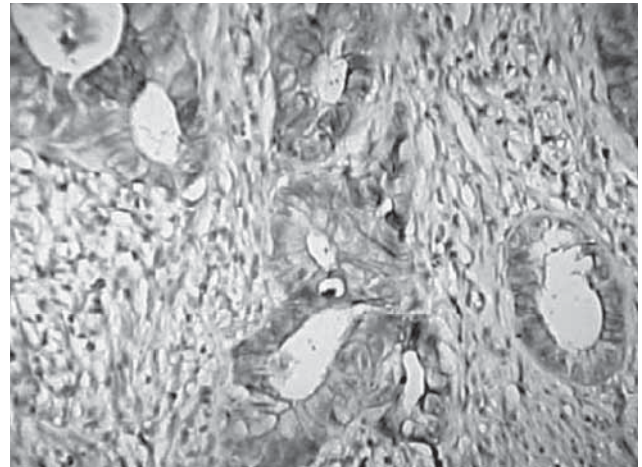
تمامی نمونه‌ها به منظور بررسی بیان E-cadherin، به روش ایمونوهیستوشیمیایی^۳ رنگ آمیزی شدند. از روش monoclonal mouse antihuman e-cadherin clon NCH-38 با کیت‌های داکو (Dako، آمریکا) برای این منظور استفاده شد. در صورتی که سلول‌ها به صورت هموزن (یکنواخت) و با الگوی ممبرانو (غشایی) رنگ گرفته بودند، بیان طبیعی در نظر گرفته می‌شد و در صورتی که سلول‌ها به صورت هموزن رنگ نگرفته بودند یا ترکیب سیتوپلاسمی-غشایی داشتند یا اگر رنگ پذیری هتروژن (بیش از ۱۰٪ Variation) داشت، بیان E-cadherin به صورت کاهش یافته یا aberrant در نظر گرفته می‌شد. تمامی نتیجه‌های به دست آمده توسط دو نفر پاتولوژیست خوانده شد. بررسی عفونت هلیکوباکتر پیلوری با رنگ آمیزی بافتی در نمونه‌ای که حداقل ۴cm از تومور فاصله داشت، انجام گرفت.

3. Immunohistochemistry (IHC)

جنس، آلودگی به هلیکو باکتر پیلوری، محل تومور، شدت درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز دور دست عمق تهاجم تومور، مرحله بندی و تمایز ارتباطی با کاهش بیان E-cadherin نشان ندادند. (جدول ۱)
 فراوانی موارد با کاهش بیان E-cadherin در ساب تایپ منتشر به میزان معنی داری از نوع روده‌ای بیشتر بود ($p = 0/016$) (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه فراوانی ساب تایپ آدنوکارسینوم به تفکیک وجود یا عدم وجود کاهش بیان E-cadherin



شکل ۳: ایمونوهیستوشیمی پروتئین E-cadherin با نمای هتروژن (ممبرانو و سیتوپلاسمی) در کارسینومای معده

در جدول ۱ نتایج توزیع فراوانی بیماران آدنوکارسینوما به تفکیک وجود/عدم وجود کاهش بیان E-cadherin به تفکیک میانگین سن، فراوانی دو جنس، آلودگی به هلیکو باکتر پیلوری، محل آناتومیک ضایعه، ساب تایپ، شدت درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دور دست، تمایز عمق تهاجم تومور و مرحله بندی آورده شده است. در بیماران آدنوکارسینوما سن،

جدول ۱: مقایسه میانگین سن و توزیع فراوانی بیماران بر اساس جنس، هلیکو باکتر پیلوری، محل آناتومیک ضایعه، ساب تایپ، شدت درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دور دست، تمایز، عمق تهاجم تومور و مرحله بندی در دو گروه E-cadherin نرمال و E-cadherin Aberrant یا کاهش یافته در آدنوکارسینومای معده

متغیر	نرمال	Aberrant یا کاهش یافته	p
سن (سال)	۶۵/۵۹±۱۰/۴۲	۵۹/۶۳±۱۱/۶۵	۰/۰۵۹*
جنس (مذکر)	۱۸ (%۴۷/۴)	۲۰ (%۵۲/۶)	۰/۳۳۴‡
هلیکو باکتر پیلوری	۱۷ (%۵۰)	۱۷ (%۵۰)	۰/۱۵۰‡
محل آناتومیک ضایعه			۰/۲۹۹†
کاردیا	۱۰ (%۵۸/۸)	۷ (%۴۱/۲)	
تنه معده	۶ (%۳۰)	۱۴ (%۷۰)	
آنتروم	۵ (%۴۵/۵)	۶ (%۵۴/۵)	
منتشر	۱ (%۲۵)	۳ (%۷۵)	
ساب تایپ			۰/۰۱۶‡
روده ای	۲۱ (%۵۱/۲)	۲۰ (%۴۸/۸)	
منتشر	۱ (%۹/۱)	۱۰ (%۹۰/۹)	
شدت درگیری غدد لنفاوی			۰/۲۶۵†
N0	۵ (%۵۰)	۵ (%۵۰)	
N1	۵ (%۷۱/۴)	۲ (%۲۸/۶)	
N2	۱۰ (%۳۷)	۱۷ (%۶۳)	

	۶ (%۷۵)	۲ (%۲۵)	N3
۰/۲۵۹‡	۱۵ (%۶۸/۲)	۷ (%۳۱/۸)	متاستاز دور دست
۰/۵۷۳†			تمایز یافتن تومور
	۵ (%۴۵/۵)	۶ (%۵۴/۵)	خوب
	۱۲ (%۵۷/۱)	۹ (%۴۲/۹)	متوسط
	۱۳ (%۶۵)	۷ (%۲۵)	ضعیف
۰/۶۸۹‡			عمق تهاجم تومور
	۳ (%۵۰)	۳ (%۵۰)	T ₁ , T ₂
	۲۷ (%۵۸/۷)	۱۹ (%۴۱/۳)	T ₃ , T ₄
۰/۷۵۶†			مرحله بندی تومور
	۱ (%۳۳/۳)	۲ (%۶۶/۷)	1B
	۳ (%۵۰)	۳ (%۵۰)	2
	۳ (%۵۰)	۳ (%۵۰)	3A
	۷ (%۵۳/۸)	۶ (%۴۶/۳)	3B
	۱۶ (%۶۶/۷)	۸ (%۳۳/۳)	4

‡ independent samples t-test

‡ Fisher's exact test

† Chi-square test

موارد دیده شد. در مطالعه آلمیدیا^۵ و همکاران (۱۵) نیز این ساب تایپ در ۴۱/۲۴٪ موارد دیده شد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر در کل در ۵۷/۷٪ موارد سرطان معده، کاهش بیان E-cadherin مشاهده شد. مطالعات قبلی نشان داده اند که در کانسر معده کاهش بیان E-cadherin بین ۱۷٪ تا ۹۲٪ موارد دیده می شود (۱۷ و ۱۶) که نتایج به دست آمده در این مطالعه نیز در همین محدوده قرار دارد.

مطالعه حاضر نتوانست ارتباطی بین سن و فراوانی دو جنس و کاهش بیان E-cadherin نشان دهد. بر اساس یافته‌های لازار^۶ و همکاران (۵) نیز هیچ همبستگی بین بیان کاهش یافته E-cadherin و جنس و سن وجود ندارد. نتایج مشابهی در سایر مطالعات به دست آمده است (۱۸). نتایج مطالعه حاضر اختلاف معنی داری بین فراوانی آلودگی به هلیکو باکتر پیلوری و کاهش بیان E-cadherin و بیان E-cadherin طبیعی نشان نداد. جناب^۷ و همکاران (۱۹) نیز به نتایج مشابهی در مورد بیان CHD1 و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری دست یافتند. نتایج مشابه در مطالعات دیگر بدست آمده است (۶ و ۲۰) و هم چنین مطالعه حاضر ارتباطی را بین کاهش بیان E-cadherin و

بحث:

سن متوسط ابتلا به سرطان معده در ایالات متحده ۷۰ سال برای مردان و ۷۴ سال برای زنان است (۸) همان طور که ملاحظه می شود سن ابتلاء در این مطالعه نزدیک به یک دهه کمتر می باشد. در مطالعات دیگری از ایران نیز این میزان ۵۸ سال (۹) و ۱۷/۳ ± ۵۷/۱ سال (۱۰) و ۱۱/۳۲ ± ۶۴/۵۷ سال در آذر بایجان شرقی (۱۱) و ۶۰/۶ سال در خوزستان (۱۲) ذکر شده است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۷۳/۱٪ بیماران مبتلا به کانسر معده مذکر بودند. در ایالات متحده، سرطان معده مردان را کمی بیشتر از زنان تحت تاثیر قرار می دهد؛ انجمن سرطان آمریکا تخمین می زند که در سال ۲۰۰۹، ۱۲۸۲۰ مورد جدید در مردان و ۸۳۱۰ در زنان رخ دهد (۱۳) با این حال، در سراسر جهان، شیوع سرطان معده در مردان حدود دو برابر بالاتر از زنان است (۱۴)، نسبت مرد به زن در مطالعات دیگر نیز در ایران ۳ به ۱ (۹) و ۲/۸ به ۱ (۱۱) و ۲/۶ به ۱ (۱۲) گزارش شده است. یافته‌های مطالعه حاضر هم چنین نشان داد که شایع ترین محل آناتومیک کانسر معده تنه معده^۴ بود. (۳۸/۵٪) در مطالعه دیگری از ایران در در آذربایجان شرقی نیز این میزان ۴۹/۱٪ به عنوان شایع ترین مکان درگیری ذکر شده است. (۱۱)

در بین موارد کانسر معده، ساب تایپ روده ای آدنوکارسینوما در ۸۷/۸۵٪

4. Body

5. Almeida
6. Lazar
7. Jenab

دادند کاهش بیان E-cadherin با مرحله بندی‌های بالاتر کانسر معده مرتبط است. (۶ و ۲۲ و ۲۴)، شاید یکی از دلایل این تفاوت تعداد نسبی کمتر از بیماری‌رانی است که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته اند. لازم است تا در مطالعات بعدی، با حجم نمونه بیشتر این ارتباط با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

مطالعه حاضر هم چنین نشان داد که فراوانی موارد با کاهش بیان E-cadherin در ساب تایپ روده ای به میزان معنی داری از نوع منتشر کمتر بود (به ترتیب ۴۸/۸٪ در برابر ۹۰/۹٪) در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده که بیان کاهش یافته E-cadherin به طور معناداری بیشتر در نوع منتشر سرطان در مقایسه با نوع روده بیشتر بود (۸۲/۴٪ در مقابل ۳۱/۶٪) (۵) نتایج مشابهی در سایر مطالعات به دست آمده است. (۶ و ۲۵)

نتیجه گیری:

در نهایت این که نتایج مطالعه نشان داد که سن ابتلا در این مطالعه نزدیک به یک دهه کمتر می باشد. بیشتر بیماران مبتلا به کانسر معده مذکر هستند. شایع ترین محل آناتومیک کانسر تنه معده بود و ساب تایپ روده ای در بیشتر موارد دیده شد. کاهش بیان E-cadherin در ۵۷/۷٪ موارد سرطان معده مشاهده شد. مطالعه حاضر نتوانست بین سن، جنس، آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری، محل تومور، شدت درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز دور دست عمق تهاجم تومور و مرحله بندی و کاهش بیان E-cadherin ارتباطی نشان دهد. اما نشان داد که فراوانی موارد با کاهش بیان E-cadherin در ساب تایپ نوع منتشر به میزان معنی داری از نوع روده ای بیشتر است. توصیه می شود ضمن انجام مطالعات دیگر به منظور بررسی دقیق تر و تعیین بهتر روابط بررسی شده، مطالعات مشابهی در سایر مراکز با حجم نمونه‌های بالاتر صورت پذیرد. هم چنین به جا خواهد بود که با توجه به ارتباط کاهش بیان E-cadherin و افزایش تمایل به بدخیمی ارتباط آن با میزان بقاء بیماران نیز مورد بررسی قرار گیرد.

محل تومور نشان نداد. در مطالعات دیگر نیز همبستگی بین بیان کاهش یافته E-cadherin و محل تومور نشان داده نشده است. (۵ و ۱۸) مطالعه حاضر ارتباطی را بین کاهش بیان E-cadherin و شدت درگیری غدد لنفاوی پیدا نکرد. لازار و همکاران (۵) نیز نشان دادند که هیچ همبستگی بین بیان کاهش یافته E-cadherin و تهاجم عروقی-لنفی وجود ندارد. مطالعات دیگری نیز هستند که به نتایج مشابهی رسیدند (۱۸ و ۲۱) این در حالی است که در مطالعات دیگر نشان داده شده که کاهش یا فقدان بیان E-cadherin با میکرومتاستاز به غدد لنفاوی در کانسر معده ارتباط دارد. (۶ و ۷ و ۲۲)

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر ارتباطی بین کاهش بیان E-cadherin و متاستاز دور دست دیده نشد. در مطالعات دیگر نشان داده شده که سرطان با متاستاز دور دست به طور معناداری بیان کاهش یافته E-cadherin بیشتری از بدون متاستاز نشان دادند (۷۱/۴٪ در مقابل ۴۲/۶٪) (۵)، در مطالعات دیگر نیز خلاف نتایج مطالعه حاضر مشاهده شده است. (۷ و ۲۲ و ۲۳)

مطالعه حاضر ارتباطی بین کاهش بیان E-cadherin و تمایز تومور نشان نداد. در مطالعه چوو^۸ و همکاران (۷) که به بررسی بیان هر سه پروتئین مسئول چسبندگی سلول‌ها پرداخته شده است ارتباطی بین بیان آنها با تمایز تومور یافت نشده است. این در حالی است که نشان داده شد که درصد بیان کاهش یافته E-cadherin در کارسینوم با تمایز پایین (poor differentiated) بالاتر بود. (۵ و ۱۸)

نتایج این مطالعه بین کاهش بیان E-cadherin و عمق تهاجم تومور و مرحله بندی ارتباطی نشان نداد. با وجود این که در و مرحله بندی‌های بالاتر میزان بیان کاهش یافته بیشتر است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. لازار و همکاران (۵) نیز نشان دادند که هیچ همبستگی بین بیان کاهش یافته E-cadherin و محل تومور، pT، pN، pTNM و تهاجم عروقی-لنفی وجود ندارد. چوو^۸ و همکاران (۱۸) نیز به نتایج مشابهی دست یافتند. اما هستند مطالعاتی بر خلاف این مطالعات نشان

8. Chu
9. Joo

REFERENCES

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-43.
2. Sakakura C, Hagiwara A, Nakanishi M, Shimomura K, Takagi T, Yasuoka R, et al. Differential gene expression profiles of gastric cancer cells established from primary tumour and malignant ascites. *Br J Cancer* 2002;87:1153-61.
3. Day RM, Hao X, Ilyas M, Daszak P, Talbot IC, Forbes A. Changes in the expression of syndecan-1 in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Virchows Arch* 1999;434:121-5.
4. Margineanu E, Cotrutz CE, Cotrutz C. Correlation between E-cadherin abnormal expressions in different types of cancer and the process of metastasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008;112:432-6.
5. Lazar D, Taban S, Ardeleanu C, Dema A, Sporea I, Cornianu M, et al. The immunohistochemical expression of E-cadherin in gastric cancer; correlations with clinicopathological factors and patients' survival. *Rom J Morphol Embryol* 2008;49:459-67.
6. Shun CT, Wu MS, Lin JT, Wang HP, Houg RL, Lee WJ, et al. An immunohistochemical study of E-cadherin expression with correlations to clinicopathological features in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:944-9.
7. Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ, Wang YY, Zhao ZS. Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1990-6.
8. Cabebe EC, Mehta VK, Fisher G. Gastric Cancer. Last update date: Dec 7, 2010. Date reviewed: Feb 3, 2011. Available at URL: <http://emedicine.medscape.com/article/278744-print>.

9. Sadighi S, Raafat J, Mohagheghi M, Meemary F. Gastric carcinoma: 5 year experience of a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:195-6.
10. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003;107:113-8.
11. Bafandeh Y, Farhang S. Subsite distribution of gastric cancer in an area of high prevalence--northwest Iran. *J Epidemiol* 2009;19:202-5.
12. Eskandar H, Hossein SS, Rahim M, Jalal H, Mehrdad A, Rajabi T. Clinical profile of gastric cancer in Khuzestan, southwest of Iran. *World J Gastroenterol* 2006;12:4832-5.
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Accessed October 19, 2009. Available at URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>.
14. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society. Accessed October 19, 2009. Available at URL: http://www.cancer.org/downloads/STT/Global_Facts_and_Figures_2007_rev2.pdf.
15. Almeida PR, Ferreira VA, Santos CC, Rocha-Filho FD, Feitosa RR, Falcao EA, et al. E-cadherin immunoexpression patterns in the characterisation of gastric carcinoma histotypes. *J Clin Pathol* 2010;63:635-9.
16. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Tahara H, Tamura S, Miyata M, et al. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421:149-56.
17. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:2185-92.
18. Joo YE, Rew JS, Choi SK, Bom HS, Park CS, Kim SJ. Expression of e-cadherin and catenins in early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:35-42.
19. Jenab M, McKay JD, Ferrari P, Biessy C, Laing S, Munar GM, et al. CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer* 2008;44:774-80.
20. Zullo A, Romiti A, Borrini F, Hassan C, Stella F, Sarcina I, et al. Alteration of E-cadherin expression in gastric mucosa: role of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection. *Anticancer Res* 2004;24:1603-7.
21. Blok P, Craanen ME, Dekker W, Tytgat GN. Loss of E-cadherin expression in early gastric cancer. *Histopathology* 1999;34:410-5.
22. Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Sueyoshi K, Minakami Y, Corvalan A, et al. E-cadherin and beta-catenin expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their prognostic significance. *World J Gastroenterol* 2007;13:3925-31.
23. Kim JH, Kim MA, Lee HS, Kim WH. Comparative analysis of protein expressions in primary and metastatic gastric carcinomas. *Hum Pathol* 2009;40:314-22.
24. Tabei SZ, Heydari ST, Mehrabani D, Shamsina SJ, Ahmadi J, Firouzi SM. Current substance use in patients with gastric cancer in Southern Iran. *J Cancer Res Ther* 2006;2:182-5.
25. Deplazes J, Fuchs M, Rauser S, Genth H, Lengyel E, Busch R, et al. Rac1 and Rho contribute to the migratory and invasive phenotype associated with somatic E-cadherin mutation. *Hum Mol Genet* 2009;18:3632-44.

The Frequency of Abnormal E-cadherin Expression and its Relationship with Biological Behavior of Gastric Adenocarcinoma

Siri G¹, Farahvash M², Ebrahimi Dariani N³, Jahanzad I⁴, Nasiritoosi M², Kalani M⁵, Forutan H³, Aletaha N⁵

¹Fellow of Gastroenterology, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Associate Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Associate Professor, Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵Assistant Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background:

E-cadherin is a calcium-dependent molecule that contributes to intercellular adhesion. Its proper functioning is important in the maintenance of epithelial structure and integrity. E-cadherin serves as a very important tumor suppressor. In this study, we aim to determine the frequency of E-cadherin expression aberrancy and its relationship to the biological behavior of gastric adenocarcinoma.

Methods:

A total of 52 patients with gastric cancer who underwent gastrectomies in Imam Khomeini Hospital were investigated in a cross-sectional study. Their tissues were stained by immunohistochemistry methods to investigate the expression of E-cadherin. Patients' information including age, gender, Helicobacter pylori infection, lesion location, adenocarcinoma subtype, metastasis, differentiation and regional lymph node involvement, depth of invasion and staging were collected and compared.

Results:

Age, gender, Helicobacter pylori infection, lesion location, regional lymph node involvement, metastasis, depth of invasion, differentiation and staging did not have a statistically significant relationship with abnormal E-cadherin expression. Abnormal E-cadherin expression was significantly higher in the diffuse sub-type as compared with the intestinal type (90.9% vs. 48.8%, $p = 0.016$).

Conclusions:

The present study assessed the frequency and relationship between abnormal E-cadherin expression and certain biological variables of tumor behavior in Iranian patients with gastric adenocarcinoma. A significant correlation existed only between diffuse sub-typing and reduced E-cadherin expression.

Keywords: E-cadherin, Immunohistochemistry, Gastric adenocarcinoma, Biological behavior.

Govaresh/ Vol.15, No.3, Autumn 2010; 188-194

Corresponding author:

Department of Gastroenterology and Hepatology, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Telefax: +98 2166581650

Email: siri.md.82@gmail.com

Received: 11 Apr. 2011

Edited: 18 May 2011

Accepted: 28 May 2011