

Hubungan Ekspresi *E-cadherin* dengan Derajat Diferensiasi dan Invasi Limfovaskuler pada Adenokarsinoma Kolorektal

Rini Yulia¹, RZ Nizar¹, Edison²

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat
 Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
 Padang

ABSTRAK

Latar belakang

E-cadherin merupakan molekul adhesi antar sel epitel. Mutasi gen *E-cadherin* akan mempengaruhi pengikatan β -catenin menyebabkan adhesi antar sel terganggu. Mutasi gen APC terjadi pada awal proses karsinogenesis dan terlibat pada pengaturan adhesi sel. Mutasi APC juga mempengaruhi pengaturan stem sel pada intestinal, sehingga sel mengalami replikasi atau diferensiasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal.

Metode

Dilakukan penelitian observasional dengan desain *cross sectional study* pada 34 kasus adenokarsinoma kolorektal yang didiagnosa di Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat tahun 2010-2011. Dilakukan review slide HE melihat derajat diferensiasi dan ada tidaknya invasi limfovaskuler. Selanjutnya dari blok parafin yang sama, dipotong lagi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi anti *E-cadherin* dan dinilai ekspresinya dibawah mikroskop. Data yang didapat dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis.

Hasil

Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal ($p=0,043$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal ($p=0,069$).

Kesimpulan

Semakin tinggi ekspresi *E-cadherin* semakin baik derajat diferensiasi pada adenokarsinoma kolorektal. Tidak ada hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler. Pemeriksaan ekspresi *E-cadherin* perlu dipertimbangkan sebagai salah satu faktor prognosis pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, derajat diferensiasi, *E-cadherin*, invasi limfovaskuler.

ABSTRACT

Background

E-cadherin is an epithelial cell adhesion molecule. *E-cadherin* gene mutations affect the binding of β -catenin which causes impaired adhesion between cells. APC gene mutations occur early in carcinogenesis and the involved in the regulation of cell adhesion. APC mutation also affects the regulation of intestinal stem cells, so the cells undergo replication or differentiation. This study aims to determine the relationship between *E-cadherin* expression with the degree of differentiation and lymphovascular invasion of colorectal adenocarcinoma.

Methods

This study was conducted by means of observational study with a cross-sectional study designed in 34 cases of colorectal adenocarcinoma those were diagnosed in the Anatomical Pathology Laboratory at West Sumatra 2010-2011. The degree of differentiation and presence or absence of lymphovascular invasion performed in a review of HE slides. Furthermore, from the same paraffin blocks were cut again and performed immunohistochemical staining with antibodies *E-cadherin* expression and assessed under a microscope. The data obtained were analyzed with the Kruskal-Wallis test.

Results

There is a significant correlation between the expression of *E-cadherin* with the degree of differentiation of colorectal adenocarcinomas ($p=0.043$). There was no significant relationship between the expression of *E-cadherin* with lymphovascular invasion in colorectal adenocarcinoma ($p=0.069$).

Conclusion

The results suggest that the higher the expression of *E-cadherin*, the better the degree of differentiation of colorectal adenocarcinoma. There is no statistically significant correlation between *E-cadherin* expression and lymphovascular invasion. Examination of *E-cadherin* expression might be considered as one of the prognostic factor in colorectal adenocarcinoma.

Key words: colorectal adenocarcinoma, degree of differentiation, *E-cadherin*, lymphovascular invasion.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan tumor ganas epitel pada daerah kolon dan rektum. Kejadian-nya sangat bervariasi diseluruh dunia dan tersering di negara-negara maju.^{1,2} Merupakan keganasan tersering urutan ketiga pada laki-laki (10%) dan urutan keempat pada perempuan (9,4%) dari total kasus kanker diseluruh dunia tahun 2008 serta menempati urutan keempat sebagai penyebab kematian terbanyak akibat kanker.³ Setiap tahun, sekitar 142.820 kasus baru didiagnosis di Amerika Serikat, 50.830 meninggal akibat penyakit ini, terhitung sekitar 9% dari semua kematian akibat kanker.⁴

Penyebab dan patogenesis karsinoma kolorektal berhubungan dengan faktor genetik dan lingkungan.^{5,6} Mekanisme kejadian karsinoma kolorektal mempunyai bermacam-macam tahap karsinogenesis. Terjadi mutasi berurutan dalam perkembangan karsinoma kolorektal dan kehilangan alel berturut-turut pada kromosom 5q, 18q, dan 17p (p53) yang mengakibatkan overekspresi onkogen dan penghapusan anti-onkogen. Setiap mutasi, terjadi perubahan progresif yang terlihat pada epitel kolon. Untuk permulaan karsinoma kolorektal, terjadi mutasi gen *adenomatous polyposis coli* (APC) dan terlibat pada pengaturan adhesi sel dengan mempengaruhi β catenin sehingga terjadi mutasi *E-cadherin* yang menyebabkan adhesi antar sel terganggu.^{7,8}

Beberapa dekade terakhir telah ditunjukkan bahwa *E-cadherin* tidak hanya bertindak sebagai adhesi sel, tetapi juga memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan karsinogenesis. *E-cadherin* berinteraksi dengan β catenin dan protein APC mempengaruhi jalur Wnt signaling.⁹

Derajat diferensiasi adenokarsinoma sebagian besar dinilai berdasarkan penampilan kelenjar, dibagi kedalam diferensiasi baik, sedang dan buruk.¹ Neoplasma ganas, termasuk adenokarsinoma kolorektal menunjukkan morfologi yang kurang mirip dengan jaringan asalnya dan terdiri dari peningkatan jumlah sel-sel abnormal secara struktur/seluler dan fungsinya. Kanker berdiferensiasi baik masih menyisakan gambaran yang dapat dikenali dari mana sel asalnya, tetapi karakteristik ini tidak ada pada keganasan berdiferensiasi sedang dan buruk. Keganasan yang tidak berdiferensiasi dan anaplastik terdiri dari sel-sel yang tidak dikenali jaringan asalnya.⁷

Invasi limfovaskuler adalah penyebaran sel-sel kanker kedalam pembuluh darah dan atau pembuluh limfatik.¹⁰ Hilangnya adhesi antar sel dianggap sebagai kunci dalam perkembangan tumor menuju fase invasi.¹¹ Penelitian yang dilakukan Lim dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa adanya invasi sel-sel tumor pada limfovaskuler dapat digunakan sebagai faktor prognosis yang kurang baik.¹² Invasi limfovaskular juga telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien yang sudah diklasifikasikan sebagai kanker payudara berisiko tinggi.¹³

E-cadherin merupakan molekul adhesi antar sel epitel. Mutasi gen pengontrol molekul adhesi akan menyebabkan penurunan kemampuan adhesi sel atau bahkan tidak ada adhesi sel.¹⁴ Berkurangnya fungsi *E-cadherin* menyebabkan sel berkurang kekuatan lekatannya sehingga sel-sel tersebut menjadi lebih mudah berproliferasi dan mobilitasnya meningkat. Selain itu hilangnya fungsi *E-cadherin* pada jaringan tumor dapat menyebabkan sel mudah terlepas dari jaringan tumor primer, sehingga bisa tersebar dalam aliran darah dan menimbulkan tumor baru pada jaringan lain.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi dan invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional study* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang sejak bulan November 2013 sampai April 2014 dan dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Pada 34 sampel yang diambil secara *stratified random sampling* dari semua kasus adenokarsinoma kolorektal dilakukan review slaid HE berupa derajat diferensiasi dan invasi limfovaskuler. Selanjutnya dari blok parafin yang sama, dipotong lagi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi *E-cadherin* produksi Biocare.

Ekspresi *E-cadherin* dilihat dari tampilan warna coklat pada membran sel tumor yang diberi nilai +3 (pewarnaan kuat pada >75% membran sel-sel tumor), +2 (pewarnaan sedang

pada 25-75% membran sel-sel tumor), +1 (pewarnaan lemah pada <25% membran sel-sel tumor) dan 0 atau negatif (tidak adanya atau kurang dari 1% berwarna coklat pada membran sel-sel tumor). Derajat diferensiasi dinilai dengan diferensiasi baik (lesi memperlihatkan struktur kelenjar >95% dari tumor, kelenjarnya regular dan epitel menyerupai tubulus adenoma), diferensiasi sedang (mempunyai 50-95% struktur kelenjar, irregular, kelenjar mengandung struktur kelenjar), diferensiasi buruk (mempunyai struktur kelenjar 5-50%, sangat irregular atau bentuk sudah berubah dengan sel-sel tersusun solid atau berderet). Invasi limfovaskuler dinilai dengan positif dan negatif (ada atau tidaknya penyebaran sel-sel kanker kedalam pembuluh darah dan atau pembuluh limfatik).

HASIL

Karakteristik dari 34 sampel yang diteliti menurut jenis kelamin, perempuan lebih banyak dibanding laki-laki. Kelompok usia yang sering dikenai adalah 50-61 tahun, dengan rentang usia 21-90 tahun dan rata-rata usia 56,2 tahun (Tabel 1). Derajat diferensiasi terbanyak adalah diferensiasi sedang sebanyak 17 (50%) kasus (Gambar1), dan sampel positif invasi limfovaskuler sama banyak dengan sampel negatif (Gambar 2).

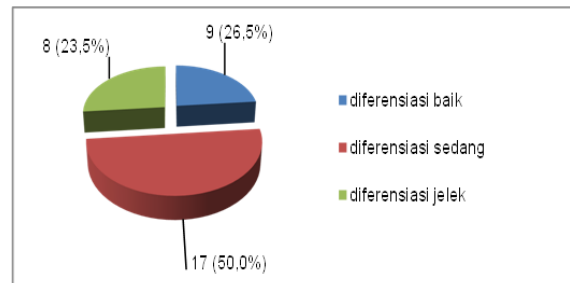
Tabel 1. Distribusi karakteristik penderita adenokarsinoma kolorektal berdasarkan jenis kelamin dan kelompok umur.

	f	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	41,2
Perempuan	20	58,8
Kelompok umur		
21-30	1	3
31-40	2	6
41-50	8	23
51-60	10	29,5
61-70	9	26,5
71-80	2	6
81-90	2	6

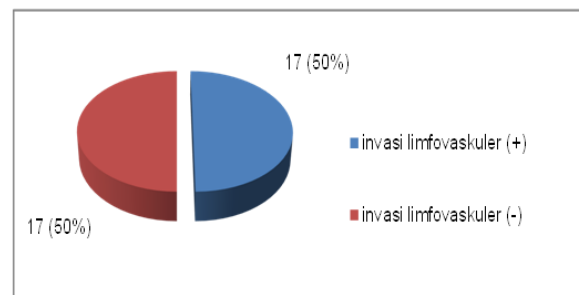
Tabel 2. Distribusi frekuensi adenokarsinoma kolorektal berdasarkan ekspresi *E-cadherin*.

Ekspresi <i>E-cadherin</i>	f	Persentase (%)
+++	3	8,8
++	10	29,4
+	14	41,2
-/0	7	20,6
Jumlah	34	100

Tabel 2 menunjukkan kasus adenokarsinoma kolorektal paling banyak dengan ekspresi *E-cadherin* + (positif 1), dengan jumlah kasus 14 (41,2%).



Gambar 1. Distribusi frekuensi penderita adenokarsinoma kolorektal berdasarkan derajat diferensiasi



Gambar 2. Distribusi frekuensi adenokarsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskuler positif dan negatif.

Tabel 3. Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal.

Ekspresi <i>E-cadherin</i>	Derajat diferensiasi			Jumlah (%)	p
	Baik (%)	Sedang (%)	Buruk (%)		
+++	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0,043
++	5 (50)	5 (50)	0 (0)	10 (100)	
+	1 (7,15)	8 (57,15)	5 (35,7)	14 (100)	
-/0	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	7 (100)	
Jumlah	8	17	9	34	

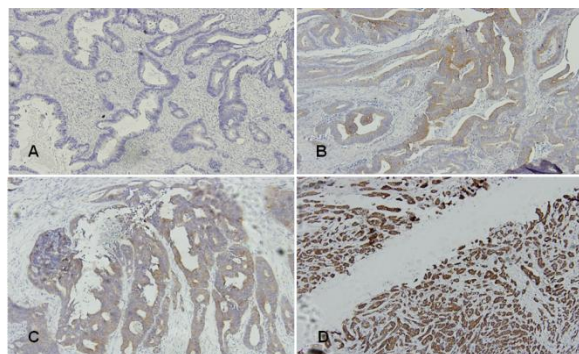
Tabel 3 menunjukkan bahwa derajat diferensiasi buruk meningkat sesuai dengan penurunan ekspresi *E-cadherin*. Setelah dilakukan uji statistik dengan Kruskal-Wallis, terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal (p<0,05).

Tabel 4. Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal.

Ekspresi <i>E-cadherin</i>	Invasi limfovaskuler		Jumlah (%)	p
	Positif (%)	Negatif (%)		
+++	0 (0)	3 (100)	3 (100)	0,069
++	3 (30)	7 (70)	10 (100)	
+	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (100)	
-/0	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	
Jumlah	17	17	34	

Tabel 4 menunjukkan bahwa adenokarsinoma kolorektal dengan invasi limfovaskuler positif bervariasi berdasarkan penurunan ekspresi *E-cadherin*. Setelah dilakukan uji statistik dengan Kruskal-Wallis, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler adenokarsinoma kolorektal ($p > 0,05$).

Hasil pulasan yang didapatkan pada penelitian ini dinilai dengan pulasan negatif/0, +, ++, +++ seperti terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Pulasan ekspresi *E-cadherin*. A. 0 (negatif); B. + (positif 1); C. ++ (positif 2); D. +++ (positif 3).

DISKUSI

Berdasarkan data yang diperoleh, terlihat karakteristik klinis menurut jenis kelamin dimana perempuan lebih banyak dibanding laki-laki yaitu 1,4:1, dan menurut usia yang terbanyak adalah pada kelompok usia 51-60 tahun, dengan rentang usia 20-90 tahun dan rata-rata usia 56,2 tahun. Hasil ini berbeda dengan data Depkes 2006, Julian 2008 dan WHO 2000, di mana laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, usia tersering dikenai adalah dekade kelima (41-50 tahun).^{1,16,17}

Pada penelitian ini, dinilai derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal berdasarkan pada proporsi kelenjar tumor. Sistem penilaian adenokarsinoma kolorektal yang telah

direkomendasikan, diklasifikasikan sebagai diferensiasi baik, sedang dan buruk. Derajat diferensiasi terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah diferensiasi sedang dengan jumlah kasus 17 (50%). Sedangkan derajat diferensiasi buruk sebanyak 9 kasus (26,5%) diikuti derajat diferensiasi baik sebanyak 8 kasus (23,5%). Hasil ini berbeda dengan WHO 2000, dimana umumnya adenokarsinoma kolorektal adalah berdiferensiasi baik. Berdasarkan hasil tersebut terlihat bahwa sebagian besar penderita adenokarsinoma kolorektal datang dalam derajat sedang. Semakin buruk derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal mengakibatkan semakin buruk pula prognosis dari penyakit ini.

Pada penelitian ini, setengah dari sampel (50%) sel-sel kanker sudah menyebar ke limfovaskuler. Penelitian yang dilakukan Lim dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa adanya invasi sel-sel tumor pada limfovaskuler dapat digunakan sebagai faktor prognosis yang kurang baik.¹² Menurut Harris E dan kawan-kawan, adanya invasi sel tumor pada limfovaskuler dapat mempengaruhi prognosis pasien dan dengan demikian mengubah pengobatan klinis.¹⁸ Penelitian Jayadi tahun 2012 menyimpulkan bahwa invasi limfovaskuler berperan dalam perluasan dan metastasis adenokarsinoma kolorektal.¹⁹

E-cadherin merupakan protein transmembran yang berperan penting dalam hubungan antar sel, selain itu juga berfungsi dalam transformasi sel ganas terutama pada perkembangan dan progresi tumor. Penurunan fungsi *E-cadherin* menyebabkan sel berkurang kekuatannya sehingga sel-sel tersebut menjadi lebih mudah berproliferasi dan mobilitasnya meningkat sehingga bisa tersebar dalam aliran darah dan menimbulkan tumor baru pada jaringan lain.^{14,20} Pada penelitian ini sebanyak 14 kasus (41,2%) mempunyai ekspresi *E-cadherin* positif satu (+). Semakin rendah ekspresi *E-cadherin* semakin rendah hubungan antar sel yang dapat meningkatkan perkembangan dan progresi sel tumor.

Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal, pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan setelah dilakukan uji statistik dengan Kruskal-Wallis. Artinya semakin tinggi ekspresi *E-cadherin* maka semakin baik derajat diferensiasi dan sebaliknya semakin rendah ekspresi

E-cadherin semakin buruk derajat diferensiasi. Dengan demikian *E-cadherin* dapat dijadikan sebagai salah satu faktor penentu prognosis.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Khoursheed dan kawan-kawan dimana ekspresi *E-cadherin* pada sel epitel kanker kolorektal lebih tinggi pada tumor-tumor berdiferensiasi baik dibanding dengan tumor berdiferensiasi sedang.²¹ Tetapi berbeda menurut penelitian Jesus dan kawan-kawan yang menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* pada adenokarsinoma kolorektal menunjukkan tidak adanya korelasi dengan derajat diferensiasi sel serta tidak adanya nilai prognosis.²² Perbedaan ini dapat disebabkan oleh keterbatasan yang terjadi karena fiksasi jaringan sebelum parafin blok dibuat berpengaruh dengan reaksi antigen pada sel tumor.

Invasi pada limfovaskuler merupakan salah satu parameter prognosis patologik pada karsinoma kolorektal.⁶ Pada penelitian ini, hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler pada adenokarsinoma kolorektal, menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan setelah dilakukan uji statistik dengan Kruskal-Wallis, ini disebabkan karena keterbatasan penelitian dalam jumlah sampel dan dalam menilai invasi limfovaskuler. Menurut Ejlersen 2009, invasi limfovaskular juga telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien yang sudah diklasifikasikan sebagai kanker payudara berisiko tinggi.¹³

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan: penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak mempunyai derajat diferensiasi sedang. Separuh penderita adenokarsinoma kolorektal memberikan gambaran invasi limfovaskuler. Penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak dengan ekspresi *E-cadherin* positif 1 (+). Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi. Semakin tinggi ekspresi *E-cadherin* maka semakin baik derajat diferensiasi, demikian juga sebaliknya. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskuler. Pemeriksaan ekspresi *E-cadherin* perlu dipertimbangkan sebagai salah satu faktor prognosis pada adenokarsinoma kolorektal dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk faktor prognosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, *et al.* Tumours of the Colon and Rectum. In WHO Classification of Tumour. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2000.
2. Redston M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In Surgical Pathology of the GI Tract. Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globacancer Int J Cancer. 2010; 127: 2893-917.
4. Ahnen JD, Macrae AF. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Literature Review Current Through. 2013
5. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. The Gastrointestinal Tract. In Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010.
6. Rosai J. Gastrointestinal Tract. In Surgical Pathology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
7. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. J Carcinogen. 2009.
8. Tsanou E, Peschos D, Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K, 2008. The *E-cadherin* adhesion molecule and colorectal cancer. A global literature approach. Department of Pathology-Cytology, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece.
9. Chan AOO. *E-cadherin* in gastric cancer. World Journal of Gastroenterology. Division of Gastroenterology and Hepatology. Hong Kong, Cina. 2006. p199-203
10. Mohammed ZMA, McMillan DC, Edwards J, Mallon E, Doughty JC, Orange C, *et al.* The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients. BMC Clin Pathol. 2013; 13: 1-9.
11. Knirsch R, Iris Ben-Dror, Spangler B, Matthews GD, Kuphal S, Bosserhoff AK, *et al.* Loss of *E-cadherin*-mediated Cell-Cell Contacts Activates. Institute of Pathology, University of Regensburg, Germany; 2009.

12. Lim, Seok-Byung, Yu, Chang Sik, Jang, Se Jin *et al.* Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. 2010.
13. Ejlersen, B. Lymphovascular Invasion Is Not An Independent Risk Factor For Breast Cancer Recurrence of the Copenhagen University Hospital in Denmark. 2009
14. Marry SM, Wazilah N. Hubungan imunoekspresi *E-cadherin* dan *C-erbB2* dengan derajat keganasan histopatologik karsinoma kistik adenoid kelenjar liur. Jurusan Biologi Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Unpad. 2012.
15. Nives PS. Tumor suppressor gene *E-cadherin* and its role in normal and malignant cells. Dept.of Biology, School of Medicine, University of Zagreb.Salata.Croatia. 2003.
16. Depkes. 2006. Deteksi Dini Kanker Usus Besar (http://www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/KankerUsus_011106.htm, diakses 24 Januari 2014)
17. Julian F, Asril Z, Achmad L. Insiden Karsinoma Kolorektal di RS Dr. M Djamil Padang periode 2000-2004. Sub-Bagian Digestif FK Unand. 2008.
18. Harris E, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, *et al.* Lymphovascular Invasion In Colorectal Cancer: An Interobserver Variability Study. *Am J Surg Pathol.* 2008: 1816-21.
19. Jayadi T. Hubungan Ekspresi Protein NM23-H1, Densitas Limfovaskuler Peritumoral dan Invasi Limfovaskuler dengan Stadium dan Diferensiasi Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal. *MPI.* 2013; 22(2): 1-8.
20. Jenniver M, Halbleib, Nelson J. *Cadherin in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis.* Dept.of Biology Sciences and Molecular and Cellular Physiology, Stanford University. Stanford. California. USA. 2006.
21. Khoursheed MA, Mathew TC, Makar RR, Louis S, Asfar SK, Al-Sayer HM *et al.* Expression of *E-cadherin* in human colorectal cancer. *Dept of Surgery, Kuwait University.* Article 2003.86-91.
22. Jesus EC, Matos D, Argiani R. Assessment of staging, prognosis and mortality of colorectal cancer by tumor markers: receptor erb B-2 and cadherins. Original Article at the division of Gastrointestinal Surgery, Federal University of Sao Paulo. Brazil. 2005.