

Associação Entre o Estudo das Caderinas e o Câncer de Mama

Luiza Oliveira Batista¹

Bruno Drumond Degrazia Ribeiro²

Victoria Pinho Tavares Rittershaussen³

Luísa Haase Krause Barretto³

Profa. Dra. Dionne da Encarnação Lorena⁴

Profa. Dra. Neide Lemos de Azevedo⁵

Resumo: Pretende-se neste artigo abordar os aspectos teóricos demonstrados por diversas pesquisas científicas sobre a associação entre os cânceres mamários e as caderinas, proteínas de adesão celular epiteliais, demonstrando a importância destas na avaliação dos tumores e seu estadiamento, fornecendo assim informações que possam corroborar com prognósticos dos tumores de mama que são a segunda neoplasia mais incidente no sexo feminino no Brasil. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados com a intenção de fornecer uma compreensão melhor sobre a análise das caderinas como uma ferramenta complementar ao diagnóstico.

Abstract: The aim of this article is to discuss theoretical aspects demonstrated by several scientific studies on the association between breast cancers and cadherins, epithelial cell adhesion proteins, demonstrating their importance in the evaluation of tumors and their staging, thus providing information that can corroborate with prognostics of breast tumors that are the second most frequent neoplasm in females in Brazil. This is a bibliographic review based on specialized literature through consultation of scientific articles and selected books with the intention of providing a better understanding of the analysis of cadherins as a complementary tool to diagnosis.

Introdução

A Sociedade Americana de Câncer estima que mais de 60 mil casos de Câncer de Mama (CM) serão diagnosticados nos Estados Unidos em 2018 (NCCN, 2017). No Brasil, as estimativas não diferem muito. O INCA estimou para 2018, o número de casos novos em 59.700, classificando o câncer de mama (CM) como o segundo câncer de maior incidência na população feminina brasileira (29,5%), ficando atrás somente do câncer de pele não melanoma (30%). Dados do Sistema de informações sobre mortalidade (SIM) relatam 14.388 mortes em 2013 por câncer de mama (INCA, 2017).

É relativamente raro antes dos 35 anos, e acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos (INCA, 2017). Apesar de ser considerado infrequente em mulheres com menos de 40 anos, a taxa de mortalidade do CM, nesta faixa etária, apresenta-se bem mais elevada, quando comparada às de pacientes peri-menopáusicas (CANCELLO *et al*, 2010), o que demonstra a necessidade do diagnóstico precoce desta patologia (MS, 2004).

¹ Aluna do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

² Aluno do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques. ³ Aluna do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

³ Aluna do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

⁴ Professora da disciplina Morfologia Funcional I da Escola de Medicina Souza Marques.

⁵ Professora da disciplina Morfologia Funcional I da Escola de Medicina Souza Marques.

Ao longo dos anos, diversas pesquisas têm buscado relacionar características à clínica do paciente e às características morfológicas do tumor com o maior potencial para metástases e pior prognóstico. Este estudo tem como objetivo demonstrar a relação existente entre as caderinas (proteínas de adesão celular epitelial) com os carcinomas mamários.

Sobre o Estadiamento do Câncer de Mama

Estadiar a neoplasia maligna é vital para a definição do tratamento mais adequado a cada caso, tendo em vista suas particularidades (INCA/MS, 2015). O estadiamento do câncer de mama, assim como outras neoplasias, é baseado na classificação dos Tumores Malignos onde se avalia: o tamanho do tumor primário (T); o acometimento de linfonodos (N) e a Presença de metástases (M). Este sistema é conhecido por sua abreviatura TNM.

O curso e a sobrevida desta patologia variam de acordo com as características próprias do tumor e do paciente (MS, 2004). A presença de metástases nos linfonodos axilares ou à distância é fator prognóstico importante para prever a sobrevida do paciente. Quanto maior o número de linfonodos acometidos pela doença, maior é o risco de recidiva precoce da doença. Além disso, soma-se ao prognóstico também o tamanho tumoral, tipo histológico do tumor e o seu perfil imunohistoquímico (RICCI e JUNQUEIRA, 2008).

A confirmação do tipo histológico, grau de diferenciação, assim como seu perfil imunohistoquímico é frequentemente realizada antes da terapia cirúrgica através de biopsias percutâneas, tais como punção aspirativa por agulha fina (PAAF), punção por agulha grossa (PAG) ou biópsia cirúrgica convencional, que faz retirada de material da lesão que é enviado à histopatologia e imunohistoquímica para avaliação (MS, 2004).

O perfil imunohistoquímico é definido através da expressão de marcadores que traduzem características em relação ao comportamento tumoral, trazendo assim valor preditivo e auxiliando na definição do melhor tratamento (BUITRAGO *et al.*, 2011).

Esta abordagem abrangente, envolvendo marcadores moleculares, características morfológicas e outros fatores, é necessária tendo em vista a heterogeneidade tumoral do carcinoma mamário, onde tumores de mesmo tipo histológico, em estágios e grau de diferenciação semelhantes podem ter desenvolvimentos completamente diferentes em relação aos fatores prognósticos apresentados (CINTRA *et al.*, 2012).

Dentre os fatores passíveis de avaliação, há a transição epitéliomesenquimal, que é a expressão fenotípica do processo carcinogênico onde o tumor primário invade e dissemina-se para outros tecidos, perdendo sua polaridade e sua interação adesiva célula-célula. Acredita-se que nesse processo haja perda ou redução da expressão de marcadores epiteliais das moléculas de adesão, como as caderinas, especificamente no caso as E-caderinas (DERMIKAN, 2013). As caderinas demonstram assim, papel importante na avaliação da gravidade do processo de carcinogênese, o que busca ser demonstrado neste estudo.

Sobre as Caderinas

De acordo com Kierszenbaum e Tres (2016), o epitélio caracteriza-se por ser uma camada de células altamente coesas que reveste ou delimita superfícies corporais e também forma as unidades funcionais das glândulas secretoras. As mesmas são unidas por moléculas de adesão celular, que possibilitam o contato intercelular, o qual é estabilizado por complexos juncionais especializados. A consequência desse arranjo epitelial resulta na polaridade dos domínios apical e basolateral de uma camada epitelial.

Existem dois principais grupos de moléculas de adesão celular: os dependentes de cálcio, dentre os quais as caderinas e as selectinas fazem parte; e os independentes de cálcio, compostos pela superfamília de imunoglobulinas e as integrinas (KIERSZENBAUM e TRES, 2016).

As caderinas possuem importante papel na adesão celular e na morfogênese. Dentre as mais de 40 caderinas diferentes existentes no corpo humano, vale-se ressaltar a importância de três principais grupos (KIERSZENBAUM e TRES, 2016):

1. A E-caderina é encontrada ao longo das superfícies celulares laterais e é a responsável por manter a maioria das camadas epiteliais. Essa molécula forma dímeros cis-homofílicos, os quais se ligam a dímeros da mesma classe ou a diferentes classes de caderinas na membrana celular oposta, denominada interação trans-homofílica ou heterofílica. Uma perda de E-caderinas está associada à aquisição do comportamento invasivo pelas células tumorais.
2. A N-caderina é encontrada no sistema nervoso central, na lente dos olhos e nos músculos estriados (esqueléticos e cardíaco).
3. A P-caderina é encontrada na placenta (trofoblasto).

A sua estrutura é composta por um domínio citoplasmático e uma porção extracelular. O domínio citoplasmático é ligado à actina através de proteínas intermediárias conhecidas como complexo de cateninas, o qual inclui cateninas (alfa, beta e p120), além de proteínas de ligação à actina (alfa-actinina, vinculina e formina-1). A beta-catenina se liga à cauda intracelular da caderina e o complexo caderina/beta-catenina recruta a alfa-catenina, que se liga diretamente à actina. A catenina p-120 é um regulador da função da caderina. Extracelularmente, quatro domínios se ligam ao cálcio, que é responsável pela coesividade do tecido. A sequência histidina-valina-alanina facilita a formação de dímeros cis-homofílicos.

O complexo de cateninas possui inúmeras funções, dentre as quais, mediar a ligação direta como os filamentos de actina, regular o citoesqueleto da actina e controle do estado de adesão do domínio extracelular das caderinas. Membros da família das caderinas também podem ser encontrados entre as placas citoplasmáticas da zônula e mácula aderente (KIERSZENBAUM e TRES, 2016).

A importância das caderinas em doenças humanas é apontada pelo processo denominado transição epitélio-mesenquimal, na qual ocorre alteração de fenótipo de células epiteliais polarizadas para um tipo celular semelhante ao fibroblasto ou células mesenquimais, caracterizadas pela perda de adesão intercelular e migração celular aumentada (KIERSZENBAUM e TRES, 2016).

A beta-catenina também pode atuar como um cofator de transcrição. Como exemplo, várias vias de sinalização determinam a dissociação da beta-catenina do complexo de adesão celular e regulam a transcrição gênica. No câncer de colon, a mesma possui importantíssimo papel no seu desenvolvimento. A glicogênio-sintase-quinase 3-beta fosforila a beta-catenina ligada ao gene APC na polipose adenoMATOSA familiar do colo (PAF-C) e a direciona a sua destruição, visto que uma cadeia de poliubiquitina é ligada a beta-catenina pelo complexo ubiquitinaligase e os complexos de poliubiquitina-beta-catenina fosforilada são degradados pelo proteossomo 26S. Contudo, mutações que inativam os genes da APC ou da beta-catenina afetam a degradação da betacatenina. Consequentemente, o seu excesso, não fosforilado, ligado ao TCF (fator de linfócito T) e ao LEF (fator intensificador linfóide) induz a expressão de proteínas que levam à formação de tumores (KIERSZENBAUM e TRES, 2016).

As Caderinas e o Processo de Carcinogênese

O desenvolvimento de uma neoplasia resulta de uma série de fatores que não respondem aos mecanismos fisiológicos de controle. Isto é, apesar das neoplasias terem seu desenvolvimento induzido por diversos agentes, como vírus, produtos químicos mutagênicos e radiações, o dano no genoma celular é um ponto em comum para todas as neoplasias. Tais danos, quando não

reparados, podem ocasionar alterações no arranjo fisiológico da célula, promovendo proliferação celular desordenada. (KUMAR *et al.*, 2010).

A adesão célula a célula representa um importante papel para a homeostase do tecido epitelial e a ocorrência de sua desorganização estrutural influencia no desenvolvimento de carcinogênese tecidual, crescimento celular desordenado, diferenciação celular defeituosa e a organização tecidual modificada. O principal indício de desestabilização da junção aderente pode ser observado na expressão diminuída da E-caderina ou na sua translocação da membrana plasmática para o citoplasma celular (GLOUSHANKOVA, 2008).

A E-caderina é considerada o principal componente na junção de aderência transmembranosa de células epiteliais de todos os órgãos, como as células epiteliais luminiais mamárias (TAKEICHI, 1991). É preciso considerar que maioria dos tumores de mama são de origem epitelial e, portanto, a E-caderina tem importante relevância na gênese destes tumores (MATOS *et al.*, 2006).

A principal ação da E-caderina em tumores é a supressão da habilidade de invasão e a ausência desta, associada à progressão tumoral (NAVARRO *et al.*, 1991). O dano funcional da E-caderina pode ocorrer por vários mecanismos, mas frequentemente a deleção ou mutação do gene CDH1 estão envolvidos. Estudos apontam que alterações neste gene são suficientes para predispor o desenvolvimento de tumores malignos. (SEMB e CHRISTOFORI, 1998).

A adesão celular mediada pela E-caderina requer, além da disponibilidade de íons cálcio na superfície celular, da presença adequada de proteínas, α -, β - e γ -cateninas, presentes no lado citoplasmático da membrana plasmática, que ancoram a E-caderina ao citoesqueleto de actina (TAKEICHI, 1991). A presença da E-caderina nos tumores mamários só será funcional se esta formar um complexo com as cateninas. Isto é, se as cateninas estiverem ausentes ou não interagindo com a caderina, a E-caderina não será efetiva na função de adesão intercelular no tumor primário (KNUDSEN e WHEELLOCK, 2005). A expressão dessas cateninas pode ser perdida em cânceres de mama com ausência de expressão da caderina ou alterações na sua fosforilação (COWIN *et al.*, 2005).

A adesão fisiológica célula a célula mediada por E-caderinas previne que as células de um tumor primário invadam a membrana basal e tecidos próximos. Além disso, a organização adequada do sistema de caderinas garante a diferenciação celular normal e a supressão de um crescimento desordenado. Logo, a perda dessa molécula de adesão pelas células do epitélio mamário sugere presença de neoplasia e possível capacidade de geração de metástase tecidual e, conseqüentemente, pior prognóstico clínico (KNUDSEN e WHEELLOCK, 2005).

No entanto, clinicamente, a perda de E-caderina em carcinomas lobulares de mama parece ser um evento precoce, e por isso seu prognóstico normalmente caminha para uma resolução mais favorável. O carcinoma ductal - que representa a maioria dos cânceres de mama - expressa a E-caderina, apesar de seus níveis estarem reduzidos e sua localização intracelular comumente se apresentar errônea (KNUDSEN e WHEELLOCK, 2005).

Estudos também indicam que a redução marcante de E-caderina foi associada com o aparecimento de metástases em linfonodos (FURUKAWA *et al.*, 1994; SHIRAHAMA *et al.*, 1996). Um estudo de Schipper (1991) mostrou que a expressão de E-caderina em tumores epiteliais humanos bem diferenciados é similar ao do epitélio normal e, em carcinomas moderadamente diferenciados, a expressão é intermediária. Já em tumores pobremente diferenciados, não há expressão de caderina, sugerindo, dessa forma, que estes achados podem ter implicação no prognóstico dos tumores.

Em síntese, indícios apontam que a alteração na expressão ou função da E-caderina está associada, não apenas com tumorigênese, mas também, à agressividade tumoral, podendo ser um evento adquirido durante o processo de progressão carcinogênica, como parte de instabilidade

genômica, processo característico do câncer de mama de alto grau (RAKHA *et al.*, 2005). Normalmente, tumores com metilação no gene CDH1, apresentam expressão diminuída ou até ausente da E-caderina e uma menor taxa de sobrevivência, quando comparados com os pacientes E-caderina positivos (KARRAY-CHOUAYEKH, 2012).

Apesar de pesquisas defenderem o papel das E-caderinas na carcinogênese e progressão tumoral, alguns autores não relacionam a expressão da proteína E-caderina com o estadiamento clínico e o prognóstico dos tumores de mama (DENADAI, 2006).

Sobre a Pesquisa de Caderinas

A imuno-histoquímica (IHQ) é um método de análise microscópica de tecidos que busca identificar características moleculares das doenças, e permite a avaliação da presença de E-caderinas. Essa técnica é muito usada em laboratório de patologia cirúrgica, pois é indicada para determinar se o tecido ou órgão de origem de uma neoplasia é morfológicamente diferenciada ou não, para subtipar neoplasias, pesquisar fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas neoplasias, detectar células neoplásicas metastáticas e diferenciar uma proliferação celular maligna e benigna. Um exemplo de seu uso é a tipagem de tumores, por meio da imunocoloração para o marcador E-caderina para diferenciar entre carcinoma ductal *in situ* (coloração positiva) e carcinoma lobular *in situ* (não cora) (O'MALLEY, 2006). Vale destacar que em carcinomas lobulares invasivos de mama ocorre a redução da expressão de E-Caderina (FONSECA, 2007).

Para avaliar a expressão da E-caderina por imunohistoquímica, são utilizados anticorpos primários monoclonais. Inicialmente recortam-se blocos de parafina e em seguida, depositam em lâminas previamente tratadas com silano para reagir. Essas lâminas são lidas em microscópio óptico com aumento de 40 vezes. É possível identificar a E-Caderina por meio da visualização da coloração marrom na membrana celular (DENADAI, 2006).

Segundo os critérios utilizados por DENADAI (2006), foram considerados achados positivos ou normais quando a proteína E-caderina estava presente em 50% ou mais da membrana celular das células tumorais e, considerados negativos os que a tinham ausente, localizada no citoplasma ou com expressão menor que 50%. Contudo, na literatura há discordâncias em relação ao valor das porcentagens desse critério, alegando alguns pesquisadores a positividade somente com 90% de células tumorais coradas, enquanto que outros aceitam a positividade variando de 25 e 50% (DENADAI, 2006).

Segundo o estudo de JESCHKE *et al* (2007), onde foi testada a expressão da E-caderina em lâminas de câncer mamário em diferentes estágios de evolução, uma forte expressão de E-caderina no carcinoma *in situ* foi demonstrada, enquanto a expressão de E-caderina foi moderada em carcinomas invasivos sem metástases. No entanto, foi detectada uma expressão muito fraca da E-caderina no carcinoma primário com metástases nos linfonodos. Chegando assim a conclusão de que a avaliação deste marcador envolvido na adesão celular pode ser um método útil para avaliar o risco metastático em pacientes com câncer de mama (JESCHKE *et al*, 2007). Da mesma forma concluíram, os estudos realizados por YOUNIS *et al*, 2007; MOHAMMADIZADEH *et al*, 2009; RAKHA *et al*, 2005.

Por outro lado, no estudo realizado por SINGHAI *et al* (2011), foi encontrada uma correlação estatística da perda de E-caderina com um diagnóstico positivo de carcinoma lobular invasivo, mas não houve correlação com quaisquer variáveis tumorais prognósticas. Porém o marcador negativo da E-caderina foi um biomarcador sensível e específico para confirmar o diagnóstico de carcinoma lobular invasivo (especificidade 97,7%; valor preditivo negativo 96,8%; sensibilidade 88,1%; e valor preditivo positivo 91,2%) (SINGHAI *et al*, 2011). A mesma conclusão foi encontrada no estudo de KOWALSKI *et al*, 2003.

A Caderina 3 (ou P-Caderina) é expressa na glândula mamária normal apenas nas células mioepiteliais e nas cap cells (células tronco da mama), mas está expressa em carcinomas de mama avançados e com prognóstico ruim, o que aponta que a supressão da expressão de Caderina 3 presente no tecido mamário normal, é perdida durante o processo de carcinogênese (FONSECA, 2007).

A Caderina 11 (ou OB-caderina) é encontrada em osteoblastos, tecidos embrionários e alguns tipos de câncer como o de estômago, rim e mama. Sua expressão aumentada ocorre em linhagens de carcinoma de mama invasivo com capacidade de gerar metástase óssea em relação a linhagem epitelial mamária normal, porém pouco se sabe sobre seus mecanismos regulatórios (FONSECA, 2007).

A expressão de Caderina 3 e 11 (envolvidas em adesão e migração celular) foi maior em tumores em relação ao tecido normal, o que sugere que estes transcritos possam estar relacionados à carcinogênese, assim como a uma maior agressividade e potencial invasivo em pacientes com câncer de mama. A análise da expressão gênica por meio de PCR em tempo real apresenta uma quantificação relativa dos genes de interesse (Caderina 3 e Caderina 11) com relação à β -actina, gene que não varia sua expressão entre as amostras sadias e tumorais (FONSECA, 2007).

A expressão de Caderina 3 e Caderina 11 podem ser avaliadas por RT-PCR em tempo real. As amostras de tecido normal peritumoral e de tumor são preservadas em nitrogênio líquido e pulverizadas com uso do aparelho Termovac™. Por meio do reagente Trizol® (solução monofásica de fenol e isotiocianato de guanidina), ocorre a extração de RNA total das amostras. Em seguida, é realizada a Transcrição Reversa com kit Super Script III® para obter o DNA complementar (cDNA). (FONSECA, 2007)

Paredes *et al.* (2004), observaram ausência de expressão de Caderina 3 em células epiteliais mamárias normais e identificaram a metilação em sítios promotores como mecanismo de repressão deste gene. Contudo, em células de câncer de mama foi visto hipometilação e expressão de Caderina 3. Com isso, concluiu-se que é possível que a metilação inviabilize a ligação de fatores transcricionais na região promotora, impedindo a expressão da proteína em tecido mamário normal. Durante o processo de carcinogênese, entretanto, a hipometilação destes sítios determina a expressão de Caderina 3 em células tumorais (PAREDES, 2004).

Conclusão

A história natural do câncer de mama indica que o curso clínico da doença e a sobrevida variam de paciente para paciente, determinados por uma série complexa de fatores, tais como a diferença na velocidade de duplicação tumoral, o potencial de metástase do tumor e, outros mecanismos, relacionados com a condição imunológica, hormonal e nutricional do paciente. A pesquisa de caderinas neste contexto representa uma ferramenta a mais de avaliação do tumor mamário e sua gravidade que pode auxiliar na definição do prognóstico e, assim, estabelecer a melhor conduta para cada caso.

Referências Bibliográficas

- BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. **Fatores prognósticos em câncer de mama**. Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1:S69-S82, 2011.
- CANCELLO, G.; MAISONNEUVE, P.; ROTMENSZ, N.; VIALE, G.; MASTROPASQUA, M. G.; PRUNERI, G.; VERONESI, P.; TORRISI, R.; MONTAGNA, E.; LUINI, A.; INTRA, M.; GENTILINI, O.; GHISINI, R.; GOLDHIRSCH, A.; COLLEONI, M. **Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer**. Ann Oncol. 21(10):1974-81, 2010.
- CINTRA, J. R. D.; TEIXEIRA, M. T. B.; DINIZ, R. W.; JUNIOR, H.G.; FLORENTINO, T.M.; FREITAS, G.F.; OLIVEIRA, L.R.M.; NEVES, M.T.R.; PEREIRA, T.; GUERRA, M.R.. **Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama**. Rev Assoc Med Bras 58(2):178-187, 2012.
- COWIN, P; ROWLANDS, T. M.; HATSELL, S. J. **Cadherins and catenins in breast cancer**. Curr Opin Cell Biol. 2005;17:499-508

DEMIRKAN, B. **The Roles of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) and Mesenchymal-to-Epithelial Transition (MET) in Breast Cancer Bone Metastasis: Potential Targets for Prevention and Treatment.** *J Clin Med.* 22;2(4):264-82. Nov 2013.

DENADAI, M. V. A.; MELANI, A. G. F.; VÉO, C. A.; SILVA, S. R. M. **Estudo da expressão da proteína caderina-E correlacionada com o grau de diferenciação celular e o estadiamento TNM do adenocarcinoma colorretal.** *Rev Bras. ColoProctol.*, 26(3):310-315, 2006.

FONSECA, L. G.; MILANI, C.; ABREU, A. P.; KATAYAMA, M. L.; BRENTANI, M. e FOLGUEIRA, M. A. **Expressão de caderinas e fator repressor em tumor de pacientes com câncer de mama na presença ou ausência de células malignas em medula óssea.** *Rev Med,* 86(4):212-8, 2007.

FURUKAWA, F.; TAKIGAWA, M; MATSUYOSHI, N; SHIRAHAMA, S; WAKITA, H.; FUJITA, M.; HORIGUCHI, Y.; IMAMURA, S. **Cadherins in cutaneous biology.** *J. Dermatol.*, Tokyo, 21:802-813, 1994.

GLOUSHANKOVA, N. A. **Changes in regulation of cell–cell adhesion during tumor transformation.** *Biochemistry (Mosc),* 73:742–750, 2008.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA/MS. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2015.

JESCHKE, U.; MYLONAS, I.; KUHN, C.; SHABANI, N.; KUNERT-KEIL, C.; SCHINDLBECK, C.; GERBER, B.; FRIESE, K. **Expression of E-cadherin in human ductal breast cancer carcinoma in situ, invasive carcinomas, their lymph node metastases, their distant metastases, carcinomas with recurrence and in recurrence.** *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4A):1969-74.

KARRAY-CHOUAYEKH, S.; TRIFA, F.; KHABIR, A.; SELLAMI-BOUDAWARA, T.; FRIKHA, M.; GARGOURI, A.; MOKDAD-GARGOURI, R. **Negative/low HER2 expression alone or combined with E-cadherin positivity is predictive of better prognosis in patients with breast carcinoma.** *Histol Histopathol.* 27(3):37785, 2012.

KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. **Histologia e Biologia Celular - Uma Introdução À Patologia - 4ª Ed.** Elsevier, 2016.

KNUDSEN, K. A.; WHEELOCK, M. J. **Cadherins and the mammary gland.** *J Cell Biochem.*, 95:488–496, 2005.

KOWALSKI, P. J.; RUBIN, M. A. e KLEER, C. G. **E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metástases.** *Breast Cancer Res* 2003, 5:R217-R222.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins & Contran Bases patológicas das doenças.** 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MATOS, A. J. F.; LOPES, C.; CARVALHEIRA, J.; SANTOS, M.; RUTTEMAN, G. R.; GÄRTNER, F. **E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables.** *J. Comp. Pathol.*, 134: 182-189, 2006.

MOHAMMADIZADEH, F.; GHASEMIBASIR, H.; RAJABI, P.; NAIMI, A.; EFTEKHARI, A.; MESBAH, A. **Correlation of E-cadherin expression and routine immunohistochemis- try panel in breast invasive ductal carcinoma.** *Cancer Biomark.* 2009;5(1):1-8.

MS. **Documento de Consenso: Controle do Câncer de Mama.** Abril de 2004. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>. Acesso em: Agosto de 2018.

NAVARRO, P.; GÓMEZ, M.; PIZARRO, A.; GAMALLO, C.; QUINTANILLA, M.; CANO, A. **A role for the E-cadherin cell-cell adhesion molecule during tumor progression of mouse epidermal carcinogenesis.** *The Journal of Cell Biology,* 115(2):517-533, 1991.

NCCN. **Breast Cancer, Version 4. 2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology.**

JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 16(3), 2018. O'MALLEY, F. **Breast Pathology - A Volume in Foundations in Diagnostic Pathology Series,** 1ª edição - Churchill Livingstone, 2006.

PAREDES, J.; STOVE, C.; STOVE, V.; MILANEZI, F.; VAN MARCK, V.; DERYCKE, L.; MAREEL, M.; BRACKE, M.; SCHMITT, F. **Cadherin is up-regulated by the antiestrogen ICI 182, 780 and promotes invasion of human breast cancer cells.** *Cancer Res.*, 64:8309-17, 2004.

RAKHA, E. A.; ABD EL REHIM, D.; PINDER, S. E.; LEWIS, S. A.; ELLIS, I. O. **E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance.** *Histopathology,* 46(6):685-93, 2005.

RICCI, M. D.; JUNQUEIRA, P. A. A. **Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares.** *Rev. Assoc. Med. Bras.,* São Paulo, v. 54, n. 3, p. 189, Junho, 2008.

SCHIPPER, J. H. **E-cadherin expression in squamous cell carcinoma of head and neck: inverse correlation with tumour dedifferentiation an lymph node metastasis.** *Cancer Res.*, 51:6328-6337, 1991.

SEMB H. e CHRISTOFORI G. **Insights from model systems the tumor-suppressor function of e-cadherin.** Am. J. Hum. Genet., 63:1588–1593, 1998.

SHIRAHAMA, S.; FURUKAWA, F.; WAKITA, H.; TAKIGAWA, M. **E- and P-cadherin expression in tumor tissues and soluble E-cadherin levels in sera of patients with skin cancer.** J Dermatol Sci., 13:30–6, 1996.

SINGHAI, R.; PATIL, V. W.; JAISWAL, S. R.; PATIL, S. D.; TAYADE, M. B.; PATIL, A. V. **E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer.** North Am J Med Sci, 3:227–233, 2011.

TAKEICHI, M. **Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator.** Science, 251:1451–55, 1991.

YOUNIS, L. K.; EL SAKKA, H.; HAQUE. I. **The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer.** Int J Health Sci (Qassim). 2007;1(1):43-51.