



Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

ISSN: 1676-2444

jbpm@sbpc.org.br, adagmar.andriolo@gmail.com

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

Araújo Denadai, Marcos Vinicius; da Silva, Sandra Regina M.; Waitzberg, Angela F.L.;  
Artigiani, Ricardo; Sydney Saad, Sarhan; Matos, Delcio  
Estudo da relação entre a imunoexpressão das proteínas caderina-E e DCC com o grau  
de diferenciação celular e o estadiamento TNM do adenocarcinoma colorretal  
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 43, núm. 5, septiembre-  
octubre, 2007, pp. 355-361  
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial  
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541937008>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Estudo da relação entre a imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC com o grau de diferenciação celular e o estadiamento TNM do adenocarcinoma colorretal

Primeira submissão em 18/05/06  
Última submissão em 11/07/07  
Aceito para publicação em 26/07/07  
Publicado em 20/10/07

## Study of the expression of E-cadherin and DCC proteins with cell differentiation degree and staging in colorectal adenocarcinoma

Marcos Vinicius Araújo Denadai<sup>1</sup>; Sandra Regina M. da Silva<sup>1</sup>; Angela F.L. Waitzberg<sup>2</sup>; Ricardo Artigiani<sup>3</sup>; Sarhan Sydney Saad<sup>4</sup>; Delcio Matos<sup>5</sup>

unitermos	resumo
Caderina-E	<p>Objetivo: Avaliar a relação de duas proteínas que participam do mecanismo de adesão celular com o grau de diferenciação celular e os estadiamentos TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase) I e IV no câncer de cólon e reto. Métodos: Foram estudados cem pacientes (54 homens e 46 mulheres) tratados por adenocarcinoma colorretal, estádios I (44) e IV (56). Os cortes histológicos do tecido tumoral foram examinados por técnica de imuno-histoquímica em relação à imunexpressão das proteínas caderina-E e <i>delect in colon cancer</i> (DCC), sendo classificados como positivos quando se detectou a imunexpressão dessas proteínas em 50% ou mais das células tumorais. Resultados: Para o TNM, imunexpressão da caderina-E estágio I: positiva em 72,7 % e negativa em 35,7% ; estágio IV: positiva em 64,3% e negativa em 35,7%. Proteína DCC: 43,2% positiva e 56,8% negativa no estágio I, e 50% positiva e 50% negativa no estágio IV. Em relação ao grau de diferenciação celular, imunexpressão da caderina-E – GI: positiva em 70% e negativa em 30%; GII: positiva em 68,4% e 31,6% negativa; GIII: 63,6% positiva e 36,4% negativa. Imunexpressão da DCC – GI: 40% positiva e 60% negativa; GII: 46,8% positiva e 53,2% negativa; GIII: 54,5% positiva e 45,5% negativa. Não houve diferença significativa entre os grupos. Conclusão: Os resultados dessa pesquisa permitem concluir que não há relação da imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC com o estadiamento TNM (I e IV) e o grau de diferenciação celular no carcinoma colorretal.</p>
DCC	
Neoplasias do cólon	
Cólon	
Reto	

abstract	key words
<p>Objective: Evaluate the relationship of two proteins, which take part in the same mechanism of cell adhesion, with the cell differentiation degree and TNM staging I and IV in colorectal cancer. Methods: One-hundred patients (54 men and 46 women), who have received treatment for colorectal cancer, stages I (44) and IV (56), have been studied. Histological cuts of tumor tissue were examined by the immunohistochemical technique as to the expression of E-cadherin and <i>delect in colon cancer</i> (DCC) proteins, being classified as positive whenever it was detected immunexpression of such proteins in 50% or more tumor cells. Results: For TNM, E-cadherin immunexpression for stage I: positive in 72.7% and negative in 35.7%; stage IV: positive in 64.3% and negative in 35.7%. For DCC protein: 43.2% positive and 56.8% negative in stage I, and 50% positive and 50% negative in stage IV. Regarding the cell differentiation degree, the immunexpression of E-cadherin – GI: positive in 70% and negative in 30%; GII: positive in 68.4% and negative in 31.6%; GIII: positive in 63.6% and negative in 36.4%. The immunexpression of DCC – GI: 40% positive and 60% negative; GII: 46.8% positive and 53.2% negative; GIII: 54.5% positive and 45.5% negative. There was no significant difference among groups. Conclusion: The results of this research make it possible to come to the conclusion that there is no relationship between the immunexpression of E-cadherin and DCC proteins with TNM staging (I and IV) and cell differentiation degree in colorectal cancer.</p>	<p>E-cadherin DCC Colon neoplasia Colon Rectum</p>

1. Médicos do Departamento de Cirurgia Oncológica da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer, Barretos-SP.

2. Professora-adjunta; doutora do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP).

3. Médico-assistente; membro do Departamento de Patologia da EPM/UNIFESP.

4. Professor-associado; doutor em Gastroenterologia Cirúrgica pela UNIFESP.

5. Professor-associado; livre-docente da disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica da EPM/UNIFESP.

## Introdução

O carcinoma colorretal representa um problema de saúde pública mundial. O número de novos casos de câncer colorretal estimado para o Brasil em 2006 foi de 11.390 em homens e 13.970 em mulheres<sup>(13)</sup>.

Pacientes portadores de carcinoma colorretal em estádios iniciais apresentam bom prognóstico, porém, nos estádios avançados da doença, há uma notável redução da sobrevida (20% em cinco anos)<sup>(26)</sup>. Entretanto, alguns pacientes com doença localizada morrem por recidiva tumoral mesmo recebendo o tratamento adequado<sup>(31)</sup>.

Diante desses fatos, trabalhos na literatura foram elaborados na tentativa de traçar um perfil prognóstico para o carcinoma colorretal, levando em conta não só as informações do exame anatomopatológico e de estadiamento, mas também o conhecimento das estruturas que participam das funções básicas da célula, como o processo de adesão celular e a capacidade de angiogênese, envolvidos também na carcinogênese<sup>(10, 20, 28)</sup>.

Foi observado que a deleção alélica do braço longo do cromossomo 18q era uma alteração genética comum no carcinoma colorretal<sup>(24)</sup>. Posteriormente, constatou-se que o gene localizado nessa região deletada era supressor de tumor, o qual foi chamado de *deleted in colon cancer* (DCC). Sua função está relacionada com a codificação de uma proteína transmembrana com o segmento extracelular contendo domínios semelhantes à imunoglobulina<sup>(4, 15)</sup>. Deduziu-se, então, que a proteína DCC desempenha uma função essencial na modulação da adesão célula-célula, participando do processo de crescimento e diferenciação celular da mucosa colônica normal<sup>(3)</sup>.

Fearon *et al.*, em 1990, concluíram que o gene DCC estava presente no tecido normal, incluindo a mucosa colônica, porém sua imunexpressão estava reduzida ou ausente na maioria dos carcinomas colorretais avaliados nesse estudo<sup>(4)</sup>.

A redução da imunexpressão do gene DCC foi observada também em outros tumores malignos, como no adenocarcinoma prostático<sup>(5)</sup>.

A perda do alelo do cromossomo 18q foi evidenciada em 70% dos casos de carcinoma colorretal, sendo 20% nos tumores estágio I e apenas 2% nos adenomas esporádicos, sugerindo também a participação desse gene nos processos finais da carcinogênese<sup>(27)</sup>.

Kubo *et al.* revelaram que indivíduos jovens com câncer colorretal e pacientes com tumores bem diferenciados, apresentando alterações no gene DCC (perda do heterozí-

gote), tinham maior incidência de linfonodos acometidos pela doença e metástases à distância<sup>(20)</sup>.

A proteína caderina-E, outro foco deste estudo, também desempenha importante papel no mecanismo de adesão celular. Atua mediando as interações célula-célula e célula-matriz extracelular, mantendo, dessa forma, a integridade do tecido epitelial. Pertencente a uma família de glicoproteínas transmembrana, é cálcio-dependente e está presente sobre a superfície das células<sup>(31)</sup>.

Evidências indicam que a perda da função da caderina-E está relacionada com o processo de diferenciação e metástases no carcinoma de mama e de esôfago<sup>(22, 26)</sup>.

A perda da imunexpressão da caderina-E e das cateninas foi associada com mecanismo de invasão tumoral e metástases à distância, sugerindo um potencial fator prognóstico no carcinoma colorretal em trabalhos de Ghadimi *et al.*<sup>(7)</sup> e Gofuku *et al.*<sup>(8)</sup>.

Por outro lado, Kitadai *et al.*<sup>(19)</sup> não evidenciaram relação estatística da perda da imunexpressão da caderina-E com metástases hepáticas no carcinoma colorretal, e Leme *et al.*<sup>(21)</sup> não relacionaram a imunexpressão da proteína caderina-E com o estadiamento TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase) e o prognóstico.

A diversidade de resultados – até controversos – em literatura específica motivou esta investigação no sentido de procurar estabelecer a relação entre a imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC, consideradas vias distintas participantes do processo de adesão celular, com variáveis histopatológicas nos carcinomas colorretais localizado (estádio I) e avançado (estádio IV).

## Objetivo da pesquisa

Verificar a associação entre a imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC e o grau de diferenciação celular e o estadiamento TNM (estádios I e IV) do adenocarcinoma colorretal.

## Material e métodos

Este estudo de natureza retrospectiva foi desenvolvido nos departamentos de Cirurgia Oncológica e Anatomia Patológica do Hospital do Câncer de Barretos – Fundação Pio XII. As amostras biológicas foram coletadas do arquivo do Laboratório de Patologia da Fundação Pio XII e os dados clínicos, coletados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME).

O protocolo de pesquisa foi enviado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação Pio XII de Barretos e pela comissão de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sem restrições, sob o número 0333/04, em 18-6-2004.

A amostra foi constituída de cem pacientes portadores de carcinoma colorretal tratados no Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, no período de 1993 a 2004, divididos em dois grupos de estadiamento segundo as normas do TNM<sup>(1)</sup>: 44 pacientes estágio I (pT1 ou pT2 N0 M0) e 56 pacientes estágio IV (qualquer T, qualquer N, M1).

### Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes admitidos no hospital para tratamento pertencentes apenas aos estádios I e IV, classificados de acordo com o sistema TNM, que possuíam, arquivados no departamento de Patologia, prontuário médico e blocos de parafina representando o tumor primário ou a lesão metastática.

Para definir o diagnóstico e o estadiamento foram utilizados: biópsia do tumor colorretal, exames de imagem (raios X [RX], tomografia computadorizada [TC] e ultrassonografia [US]), biópsia da lesão metastática, achado intra-operatório e laudo do exame anatomopatológico. No grupo considerado estágio I, seis pacientes dos casos selecionados receberam tratamento pré-operatório com radioterapia e quimioterapia e dois apenas radioterapia neo-adjuvante, num total de oito (18%) pacientes em 44 casos.

### Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: indisponibilidade de dados clínicos e/ou anatomopatológicos, estadiamentos TNM II e III, pacientes portadores de polipose familiar, outros tipos histológicos e tumores metacrônicos.

### Características da amostra

Em relação ao sexo dos pacientes, ficou assim distribuído: 18 (41%) do feminino e 26 (59%) do masculino no grupo estágio I; e 28 (50%) do feminino e 28 (50%) do masculino no estágio IV. O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma clássico tubular.

Quanto ao grau de diferenciação celular para o estágio I: nove tumores (20,4%) grau I; 33 (75%) grau II e dois (4,5%) grau III. Nos pacientes em estágio IV, um (1,8%) tumor foi classificado como grau I; 46 (82,1%) eram grau II e nove (16%) grau III.

Uma síntese dos resultados das variáveis está disposta na **Tabela 1**.

### Técnica imuno-histoquímica e avaliação dos resultados

Para avaliação da imunexpressão das proteínas DCC e caderina-E pelo método de imuno-histoquímica foram usados anticorpos primários monoclonais: a) DCC Novocastra NCL-DCC, clone D M 51, diluição de 1/200; b) E-cadherin Novocastra NCL E-cad, clone 3 6 B 5, diluição de 1/100.

Os blocos de parafina foram recortados em micrótomo rotativo, obtendo-se cortes histológicos de 2 a 3 micras de espessura e depositados em lâminas previamente tratadas com silano (3-aminopropyl-triethoxilane, SIGMA A-3648, USA) com a reação utilizando o complexo avidina-biotina-peroxidase (ABC)/estreptavidina-biotina-peroxidase (StreptABC), Kit Universal Super ABC – Ervial.

A avaliação das proteínas foi realizada por leitura das lâminas histológicas em microscópio ótico (40x lente objetiva) por três médicos patologistas que desconheciam o estadiamento do material.

**Tabela 1** Distribuição dos pacientes quanto a sexo, média das idades e grau de diferenciação celular, segundo os estádios I e IV

Estadiamento		TNM I n = 44	TNM IV n = 56
Sexo	Masculino	26 (59%)	28 (50%)
	Feminino	18 (41%)	28 (50%)
Média das idades (anos)		61	55
Grau de diferenciação celular	grau I	9 (20,4%)	1 (1,8%)
	grau II	33 (75%)	46 (82,1%)
	grau III	2 (4,5%)	9 (16%)

TNM: T: tumor, N: linfonodo, M: metástase.

O critério adotado foi o seguinte: foram considerados positivos os achados quando se detectou a presença da proteína caderina-E na membrana celular em 50% ou mais das células tumorais; e negativos quando se verificou ausência da proteína, localização no citoplasma, menos de 50% de células com imunexpressão caderina-E.

Para a proteína DCC foi adotado o mesmo método: 50% ou mais de imunexpressão da proteína foi considerado positivo e menor que 50%, negativo. Os resultados foram obtidos em consenso entre os patologistas, aplicando-se o método quantitativo.

As **Figuras 1 a 4** representam a imunexpressão dessas proteínas pelo método imuno-histoquímico.

Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico com a finalidade de determinar se existe correlação entre a imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC com o estadiamento e com o grau de diferenciação tumoral no carcinoma colorretal.

O teste de qui-quadrado de Pearson foi empregado para a comparação dos dados coletados com os resultados

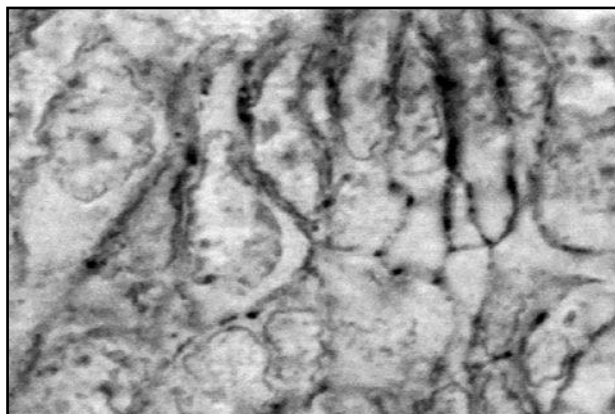
obtidos da imunexpressão das proteínas DCC e caderina-E, adotando como nível de significância  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

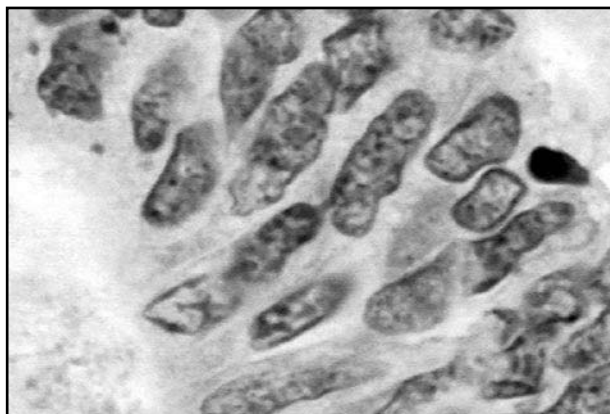
### Imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC no estadiamento TNM

Em relação à caderina-E para o estadiamento I: imunexpressão positiva em 32/44 (72,7%) pacientes e imunexpressão negativa em 12/44 (27,2%). Para o estágio IV: imunexpressão positiva em 36/56 (64,2%) pacientes e negativa em 20/56 (35,7%). Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,37$ ).

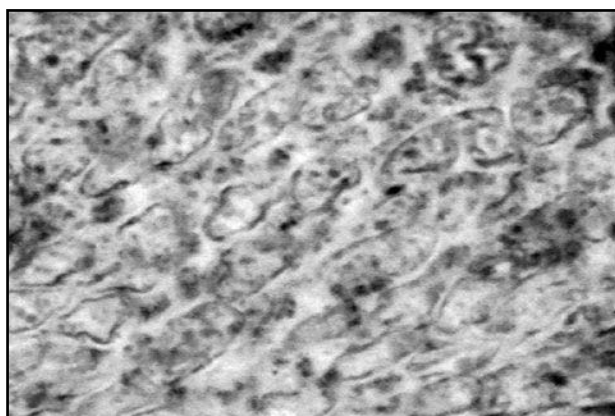
Em relação à proteína DCC, verificaram-se 19/44 (43,1%) pacientes com imunexpressão positiva e 25/44 (56,8%) com negativa para o estágio I. Para o estágio IV: 28/56 (50%) pacientes com imunexpressão positiva e 28/56 (50%) com negativa, não havendo diferença significativa ( $p = 0,5$ ).



**Figura 1** – Fotomicrografia do carcinoma colorretal com imunexpressão positiva na membrana celular da proteína caderina-E (400x)



**Figura 2** – Fotomicrografia do carcinoma colorretal com imunexpressão negativa da proteína caderina-E (400x)



**Figura 3** – Fotomicrografia do carcinoma colorretal com imunexpressão da proteína DCC classificada como positiva (400x)



**Figura 4** – Fotomicrografia do carcinoma colorretal com imunexpressão da proteína DCC classificada como negativa (400x)

## Imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC e grau de diferenciação celular

Para os tumores grau I, imunexpressão da caderina-E positiva em 7/10 (70%) casos e negativa em 3/10 (30%). Nos de grau II, os achados positivos totalizaram 54/79 (68,3%) casos e 25/79 (31,6%) negativos; e nos tumores grau III, 7/11 (63,6%) casos com imunexpressão positiva e 4/11 (36,3 %) com negativa. Não houve diferença significativa observada entre os grupos ( $p = 0,94$ ).

Em relação à proteína DCC, os dados encontrados foram: imunexpressão positiva em 4/10 (40%) casos e negativa em 6/10 (60%) casos para os tumores grau I; imunexpressão positiva em 37/79 (46,8%) casos e negativa em 42/79 (53,1%) casos de tumores grau II; e para os tumores grau III, imunexpressão positiva em 6/11 (54,5%) casos e negativa em 5/11 (45,4%) casos de carcinoma colorretal. Não houve diferença significativa ( $p = 0,8$ ).

## Imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC no total de casos estudados

Analisando os resultados das variáveis (DCC e caderina-E) no total de pacientes estudados ( $n = 100$ ), verificaram-se 68% de imunexpressão positiva para a proteína caderina-E e 32% de imunexpressão negativa. Houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre esses dados. Para a proteína DCC, os resultados foram os seguintes: 47% de imunexpressão positiva e 53% de negativa. Não houve diferença significativa ( $p = 0,56$ ) nessa assimetria de dados.

Os resultados das variáveis estudadas nos pacientes selecionados para esse trabalho estão dispostos na **Tabela 2**.

## Discussão

A identificação da caderina-E pelo método imuno-histoquímico foi realizada pela detecção da coloração marrom localizada na membrana celular.

Na literatura há variação dos critérios que determinam a positividade da imunexpressão da caderina-E. Alguns consideram positiva a imunexpressão da caderina-E quando 90% das células tumorais encontram-se coradas pelo método, enquanto que, para outros, o critério de positividade situa-se entre 25% e 50% das células coradas<sup>(12, 17)</sup>.

No total dos cem pacientes estudados, o resultado encontrado foi de 32% de imunexpressão negativa para a proteína caderina-E e 68% de imunexpressão normal, estando esse valor dentro dos parâmetros detectados pelos trabalhos da literatura<sup>(6, 8)</sup> e com diferença estatística significativa ( $p < 0,001$ ).

Do mesmo modo como ocorre com a proteína caderina-E, não existe um consenso na literatura sobre o critério adotado para classificar a imunexpressão da proteína DCC como normal (positiva) ou alterada (negativa), encontrando-se resultados discordantes.

Wu et al.<sup>(32)</sup> consideraram o ponto de corte para a imunexpressão positiva em 50% ou mais de células expressando a proteína DCC, sendo também adotado esse mesmo parâmetro de classificação neste estudo.

Neste estudo não se identificou correlação entre a imunexpressão da proteína caderina-E e o estadiamento TNM, ou seja, a perda da imunexpressão não se relacionou com o estágio mais avançado da doença.

**Tabela 2** Resumo dos resultados verificados na avaliação da relação das proteínas caderina-E e DCC com o estadiamento TNM e o grau de diferenciação celular

Proteína	Estadiamento		Grau de diferenciação		
	TNM I	TNM IV	Grau I	Grau II	Grau III
Caderina-E positiva	32/44 72,7%	36/56 64,2%	7/10 70%	54/79 68,3%	7/11 63,6%
Caderina-E negativa	12/44 27,2%	20/56 35,7%	3/10 30%	25/79 31,6%	4/11 36,3%
DCC positiva	19/44 43,1%	28/56 50%	4/10 40%	37/79 46,8%	6/11 54,5%
DCC negativa	25/44 56,8%	28/56 50%	6/10 60%	42/79 53,1%	5/11 45,4%

DCC: deleted in colon cancer; TNM: T: tumor, N: linfonodo, M: metástase.

Outros trabalhos também revelam resultados semelhantes, não encontrando relação da imunexpressão da caderina-E com o estadiamento, como apresentado por Karatzas *et al.*<sup>(17)</sup>; Hugh *et al.*<sup>(10)</sup>.

Porém, na literatura existem estudos que identificam correlação entre a imunexpressão da caderina-E e o estadiamento TNM, como os de Mohri *et al.*<sup>(23)</sup>, Ikeguchi *et al.*<sup>(11)</sup> e Kaihara *et al.*<sup>(16)</sup>, 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 imuno-histoquímica, quanto na comparação com os estadiamentos do sistema TNM, não havendo, portanto, uma padronização adotada. Esse fato pode interferir na análise quando se compararam o resultados da literatura.

Os trabalhos de Leme *et al.*<sup>(21)</sup> e Jesus *et al.*<sup>(14)</sup> são equivalentes quanto à metodologia em relação ao TNM, comparando todos os estádios da doença com a imunexpressão da proteína caderina-E e não encontrando relação estatística, o que reforça a hipótese de que essa proteína não participa do processo de progressão tumoral.

No presente estudo também não se evidenciou correlação entre a imunexpressão da proteína DCC e o estadiamento TNM para o carcinoma colorretal.

Shibata *et al.*<sup>(31)</sup>, estudando 132 casos de carcinoma colorretal nos estádio II e III, não encontraram relação entre a imunexpressão da proteína DCC e o estadiamento.

Para Aschele *et al.*<sup>(2)</sup>, o estudo de 42 pacientes portadores de carcinoma colorretal com doença metastática (M1) revelou 45% de tumores com imunexpressão positiva e 55% com negativa para DCC (sem relação estatística).

Wu *et al.*<sup>(32)</sup>, utilizando o método de imuno-histoquímica para detecção da imunexpressão da DCC em pacientes estádios II e III, também não encontraram relação estatística entre os dois grupos.

Além da falta de padronização para realizar a análise do material e a existência de diferentes grupos do estadiamento TNM comparados com a imunexpressão da proteína DCC, encontramos resultados semelhantes na literatura, reforçando a hipótese de que essa proteína não participa da progressão do adenocarcinoma colorretal.

Em relação ao grau de diferenciação celular, neste estudo houve um predomínio de tumores grau II (moderadamente diferenciados): 75% de tumores estágio I e 83,9% de estágio IV, fato também observado em outros trabalhos da literatura<sup>(12)</sup>.

No presente estudo não foi encontrada correlação entre a imunexpressão da caderina-E e o grau de diferenciação celular. Esse fato pode estar relacionado com o grande número de tumores grau II encontrado e com o reduzido número de tumores grau III nessa amostra, o que pode acarretar alterações na análise estatística.

Guzinska-Ustymowicz *et al.*<sup>(9)</sup>, estudando a imunexpressão da caderina-E em 34 pacientes com carcinoma colorretal, classificados pelo exame anatomopatológico como pT1, por imuno-histoquímica, evidenciaram forte relação entre a perda da imunexpressão e o grau histológico.

Outros estudos, como os citados a seguir, não mostraram relação da caderina-E com a diferenciação celular: Ilyas *et al.*<sup>(12)</sup>, analisando 68 casos de tumor colorretal, não encontraram relação significativa com o grau de diferenciação; Kaihara *et al.*<sup>(16)</sup> e Jesus *et al.*<sup>(14)</sup>, analisando 117 pacientes, não identificaram correlação entre a proteína caderina-E e o grau de diferenciação celular.

Relacionando a imunexpressão da proteína DCC com o grau de diferenciação celular dos tumores neste estudo, não se identificou diferença significativa entre os resultados obtidos. Esse dado também está presente em outros trabalhos na literatura. Shibata *et al.*<sup>(31)</sup>, analisando 132 pacientes, não encontraram relação entre a DCC e o grau de diferenciação celular. Fato semelhante foi demonstrado por Wu *et al.*<sup>(32)</sup>, que, estudando pacientes estádios II e III com carcinoma colorretal, encontraram mais de 90% de tumores grau I em 168 casos estudados.

## Conclusão

Os resultados desta pesquisa permitem concluir que não há relação entre as expressões das proteínas caderina-E e DCC, o estadiamento TNM e o grau de diferenciação celular no carcinoma colorretal.

## Referências

1. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. *Colon and rectum*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002. 113p.
2. ASCHELE, C. *et al.* Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of

- survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, v. 22, p. 3758-65, 2004.
3. CHO, K. R.; FEARON, E. R. DCC: linking tumour suppressor genes and altered cell surface interactions in cancer? *Eur J Cancer*, v. 31A, p. 1055-60, 1995.
  4. FEARON, E. R. *et al.* Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*, v. 247, p. 49-56, 1990.
  5. GAO, X. *et al.* Frequent loss of expression and loss of heterozygosity of the putative tumor suppressor gene DCC in prostatic carcinomas. *Cancer Res*, v. 53, p. 382-7, 1993.
  6. GARINIS, G. A. *et al.* Hypermethylation-associated transcriptional silencing of E-cadherin in primary sporadic colorectal carcinomas. *J Pathol*, v. 198, p. 442-9, 2002.
  7. GHADIMI, B. M. *et al.* Immunohistological analysis of E-cadherin,  $\alpha$ ,  $\beta$  catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling. *Eur J Cancer*, v. 35, p. 60-5, 1999.
  8. GOFUKU, J. *et al.* Expression of E-cadherin and alfa-catenin in patients whith colorectal carcinoma. *AmJ Clin Pathol*, v. 111, p. 29-37, 1999.
  9. GUZINSKA-USTYMOWICZ, K.; CHETNIK, A.; KEMONA, A. Effects of changes at the site of E-cadherin expression as an indicator of colon cancer aggressiveness. *Rocz Akad Med Bialymst*, v. 49, p. 70-2, 2004.
  10. HUGH, T. J. *et al.* Bet-catenin expression in primary and metastatic colorectal carcinoma. *Int J Cancer*, v. 82, p. 504-11, 1999.
  11. Ikeguchi, M. *et al.* Reduced E-cadherin expression and enlargement of cancer nuclei strongly correlate with hematogenic metastasis in colorectal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*, v. 35, p. 839-46, 2000.
  12. ILYAS, M. *et al.* Allele loss, replication errors and loss of expression of E-cadherin in colorectal cancers. *Gut*, v. 40, p. 654-9, 1997.
  13. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *Estimativas de câncer no Brasil 2006*. Rio de Janeiro, 2006. Monografia (on-line) – INCa. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>. Acesso em: 20 fev. 2006.
  14. JESUS, E. C. *et al.* Assessment of staging, prognosis and mortality of colorectal cancer by tumor markers: receptor erbB-2 and cadherins. *Acta Cir Bras*, v. 20, n. 6, p. 422-7, 2005.
  15. JOHNSON, J. P. Cell-cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family and their role in malignant transformation and progression to metastatic disease. *Cancer Metastasis Rev*, v. 10, n. 1, p. 11-22, 1991.
  16. KAIHARA, T. *et al.* Dedifferentiation and decreased expression of adhesion molecules, E-cadherin and ZO-1, in colorectal cancer are closely related to liver metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*, v. 22, n. 1, p. 117-23, 2003.
  17. KARATZAS, G. *et al.* E-cadherin expression correlates white tumor differentiation in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, v. 46, p. 232-5, 1999.
  18. KITADAI, Y. *et al.* Multiparametric *in situ* mRNA hybridization analysis to predict disease recurrence in patients with colon carcinoma. *Am J Pathol*, v. 149, p. 1541-51, 1996.
  19. KUBO, H.; MIHI, C.; KUSUNOKI, M. Evaluation of genetic mutations of tumor suppresser genes in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*, v. 51, n. 55, p. 114-7, 2004.
  20. LEME, M. B. P. *et al.* A relação da caderina-E com o prognóstico do adenocarcinoma colorretal. *Rev Col Bras Cir*, v. 32, n. 4, 2005.
  21. MIYATA, M. *et al.* Relationship between E-cadherin expression and lymph node metastasis in human esophageal cancer. *Int J Oncol*, v. 4, p. 61-5, 1994.
  22. MOHRI, Y. Prognostic significance of E-cadherin expression in human colorectal cancer tissue. *Surg Today*, v. 27, p. 606-12, 1997.
  23. MULERIS, M. *et al.* Consistent deficiencies of chromosome 18 and of the short arm of chromosome 17 in eleven cases of human large bowel cancer: a possible recessive determinism. *Ann Genet (Paris)*, v. 28, p. 206-13, 1985.
  24. NEWLAND, R. C. *et al.* Survival after curative resection of lymph node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients. *Cancer*, v. 76, p. 564-71, 1995.
  25. OKA, H. *et al.* Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and relationship to metastasis. *Cancer Res*, v. 53, p. 1696-701, 1993.
  26. RASHID, A. *et al.* Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut*, v. 44, p. 826-33, 1999.
  27. ROSSI, B. M. *et al.* *Câncer de cólon, reto e ânus*. São Paulo: Lemar e Tecmedd; 2004.
  28. SAITO, M. *et al.* Expression of DCC protein in colorectal tumors and its relationship to tumor progression and metastasis. *Oncology*, v. 56, p. 134-41, 1999.
  29. SHIBATA, D. *et al.* The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, v. 335, p. 1727-32, 1996.
  30. TAKEICHI, M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development*, v. 102, p. 639-55, 1988.
  31. WU, J. T., *et al.* Prognostic significance of DCC and p27<sup>kip1</sup> in colorectal cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, v. 13, p. 45-54, 2005.

#### Endereço para correspondência

Marcos Vinícius Araújo Denadai  
Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos  
Rua Antenor Duarte Villela, 1.331 – Paulo Prata  
CEP 14784-400 – Barretos-SP  
Tel.: (17) 3321-6600  
e-mail: mfdenadai@uol.com.br