

# 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

*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 delect in colon cancer (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.*

### key words

*E-cadherin*  
*DCC*  
*Colon neoplasia*  
*Colon*  
*Rectum*

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 heterozi-

got), 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 – Erviegal.

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

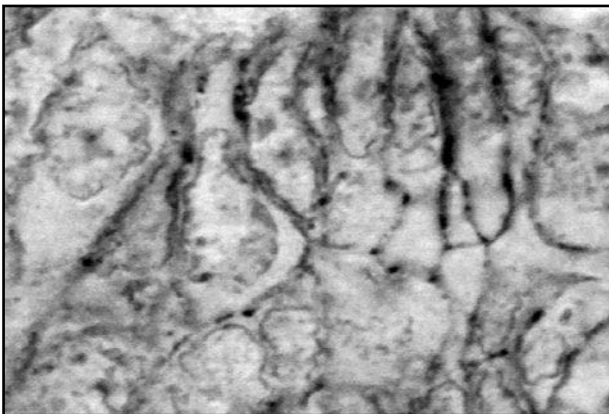
obtidos da imunexpressão das proteínas DCC e caderina-E, adotando como nível de significância  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

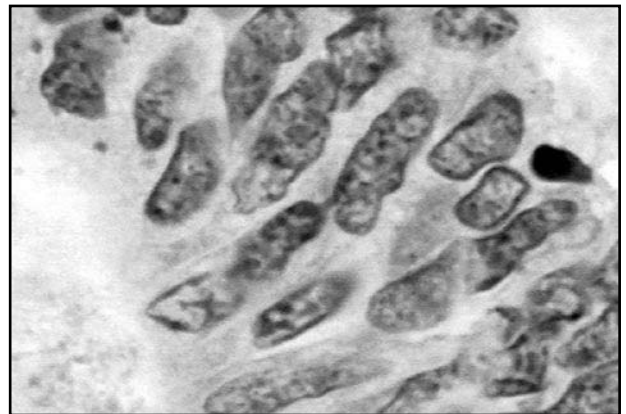
### Imunexpressão das proteínas caderina-E e DCC no estadiamento TNM

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 ( $p = 0,37$ ).

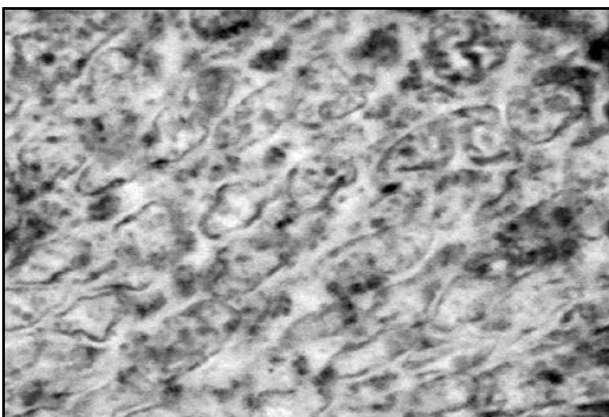
Em relação à proteína DCC, verificaram-se 19/44 (43,1%) pacientes com imunexpressão positiva e 25/44 (56,8%) com negativa para o estágio I. Para o estágio IV: 28/56 (50%) pacientes com imunexpressão positiva e 28/56 (50%) com negativa, não havendo diferença significativa ( $p = 0,5$ ).



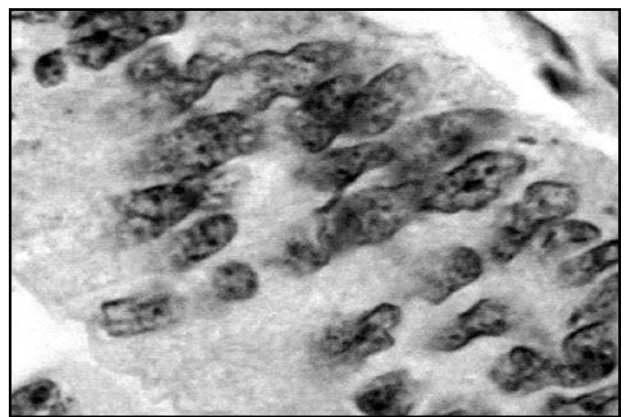
**Figura 1** – Fotomicrografia do carcinoma colorretal com imunexpressão positiva na membrana celular da proteína caderina-E (400x)



**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)

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

Para os tumores grau I, imunoposição 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 imunoposição 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: imunoposição positiva em 4/10 (40%) casos e negativa em 6/10 (60%) casos para os tumores grau I; imunoposição 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, imunoposição positiva em 6/11 (54,5%) casos e negativa em 5/11 (45,4%) casos de carcinoma colorretal. Não houve diferença significativa ( $p = 0,8$ ).

### Imunoposição 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 imunoposição positiva para a proteína caderina-E e 32% de imunoposição negativa. Houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre esses dados. Para a proteína DCC, os resultados foram os seguintes: 47% de imunoposição 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 imunoposição da caderina-E. Alguns consideram positiva a imunoposição 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 imunoposição negativa para a proteína caderina-E e 68% de imunoposição 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 imunoposição 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 imunoposição 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 imunoposição da proteína caderina-E e o estadiamento TNM, ou seja, a perda da imunoposição 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 imunohistoquímica, quanto na comparação com os estadiamentos do sistema TNM, não havendo, portanto, uma padronização adotada. Esse fato pode interferir na análise quando se comparam 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 imunohistoquímica 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 imunohistoquímica, 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 – Barretos-Prata  
CEP 14784-400 – Barretos-SP  
Tel.: (17) 3321-6600  
e-mail: mfdenadai@uol.com.br