

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FERNANDO CESAR TONIAZZI LISSA

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DA COFILINA EM PACIENTES
COM CÂNCER GÁSTRICO

CRICIÚMA, JULHO DE 2010

FERNANDO CESAR TONIAZZI LISSA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DA COFILINA EM PACIENTES
COM CÂNCER GÁSTRICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

CRICIÚMA, JULHO DE 2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

L772a Lissa, Fernando Cesar Toniuzzi.
Avaliação prognóstica da cofilina em pacientes com
câncer gástrico / Fernando Cesar Toniuzzi Lissa ;
orientador : Felipe Dal Pizzol - Criciúma : Ed. do Autor,
2010.

29 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Criciúma, 2010.

1. Estômago - Câncer. 2. Cofilina. 3. Câncer –
Prognóstico. I. Título.

CDD. 21ª ed. 616.99433

Bibliotecária Eliziane de Lucca – CRB 1101/14ª -
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Dissertação de MESTRADO apresentado pelo candidato Fernando César Toniazzi Lissa sob o título “Avaliação prognóstica da cofilina em pacientes com câncer gástrico” para obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e argüido o candidato, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Dissertação, com conceito A.

Criciúma, SC, 27 de julho de 2010.


Profa. Dra. Fabricia Petronilho
Membro Interno


Prof. Dr. Marcos Marques da Silva Paula
Membro Relator


Prof. Dr. Silvio Avila junior
Membro Externo


Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
Orientador


Prof. Dr. João Luciano de Quevedo
Coordenador do PPGCS

RESUMO

A estimativa de novos casos de câncer em todo o mundo para 2007 foi de 12 milhões, sendo 5,4 milhões dos casos diagnosticados nos países desenvolvidos, e 6,7 milhões nos países em desenvolvimento. O número de mortes relacionado ao câncer foi de 7,6 milhões, sendo 2,9 milhões nos países desenvolvidos e 4,7 milhões em países em desenvolvimento. As neoplasias malignas ocupam o segundo lugar (12,5%) em causas de morte em todo o mundo, sendo superada pelas causas cardiovasculares (19,6%). O Câncer Gástrico (CG) ocupa o quarto lugar como a causa mais frequente de câncer em todo mundo, com 1 milhão de novos casos em 2007, atrás do câncer de pulmão, mama e cólon e reto. 70% destes novos casos ocorrem em países em desenvolvimento. Atualmente, ainda é a segunda causa mais comum de morte por câncer, sendo responsável por 800.000 óbitos anualmente. No Brasil, as estimativas para 2010 apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer, com o CG ocupando o quinto lugar em frequência com 21.500 novos casos. A aquisição do comportamento migratório pelas células cancerosas é um pré-requisito para romper estruturas teciduais organizadas, invadir e metastatizar. Recentemente, a expressão de proteínas que bloqueiam a actina vem sendo associada ao comportamento invasor dos tumores. A cofilina é uma proteína bloqueadora da actina, a qual regula o citoesqueleto actina por manter e despolimerizar filamentos de actina. O interesse pela cofilina e sua cascata têm crescido por causa da sua relação com a invasão tumoral, metástases e ser um potencial fator prognóstico no câncer. Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico. Foram utilizados todos os laudos anatomopatológicos de pacientes submetidos a gastrectomias por adenocarcinoma no período de junho de 2002 a junho de 2009, totalizando 130 casos. Destes, foram selecionados 44 casos de forma aleatória. A idade média dos pacientes foi de 68 anos. Prevaleceu o sexo masculino com 63,6%. Na avaliação da profundidade do tumor, as lesões avançadas com comprometimento além da submucosa corresponderam com 72,7% dos casos. O tipo difuso na classificação de Laurén foi o mais prevalente com 68,1%. A bactéria *H. pylori* esteve positiva em 72,7% dos carcinomas. O acometimento linfonodal correspondeu a 70,4% dos casos. Ao final do estudo 56,8% dos pacientes estavam vivos. Quando aplicado os testes estatísticos para a avaliação da relação da cofilina com as outras variáveis independentes, somente a profundidade da invasão do tumor e a presença de linfonodo positivo para neoplasia foram estatisticamente significativas. Em conclusão, a cofilina esta presente em tumores localmente avançados e com metástases linfonodais, porem pelo pequeno número de pacientes na amostra, não podemos concluir que a mesma possa ser usada como um fator prognóstico.

Palavras-chave Adenocarcinoma, Câncer, Gástrico, Estômago, Cofilina

ABSTRACT

The estimated new cancer cases worldwide in 2007 were 12 million, with 5.4 million cases diagnosed in developed and 6.7 millions in developing countries. The number of cancer-related deaths was 7.6 million, 2.9 million in developed and 4.7 million in developing countries. Malignant neoplasm ranks second (12.5%) as causes of death worldwide, surpassed by cardiovascular causes (19.6%). Gastric Cancer (GC) ranks fourth as the most frequent cause of cancer worldwide, with one million new cases in 2007, behind lung, breast and colon and rectum. 70% of new cases occur in developing countries. Currently, GC is the second most common cause of cancer deaths, accounting for 800,000 deaths annually. In Brazil, estimates for 2010 point to the occurrence of 489,270 new cases of cancer, and the GC occupying fifth place in attendance with 21,500 new cases. The acquisition of the migratory behavior of cancer cells is a prerequisite to break up organized tissue structures, invade and metastasize. Recently, the expression of proteins that block actin has been associated with the invasive behavior of tumors. The Cofilin is an actin-blocking protein, which regulates the actin cytoskeleton to maintain and depolymerize actin filaments. The interest for cofilin and its cascade have increased because of its relationship with tumor invasion, metastasis and be a potential prognostic factor in cancer. We conducted a retrospective study, observational, descriptive and analytical. We used all the pathological reports of patients undergoing gastrectomy for adenocarcinoma between June 2002 and June 2009, totaling 130 cases. Of these, 44 cases were selected randomly. The average age of patients was 68 years, with 63.6% of male sex. In assessing the depth of invasion, advanced lesions with involvement beyond the submucosa corresponded with 72.7% of cases. The diffuse type in Lauren's classification was the most prevalent with 68.1%. The bacterium *H. pylori* was positive in 72.7% of carcinomas. Lymph nodes involvement accounted for 70.4% of cases. At the end of the study 56.8% of patients were alive. When applied statistical tests to assess the relationship of cofilin with the other independent variables, only the depth of tumor invasion and the presence of positive lymph node were statistically significant. In conclusion, despite the cofilin is present in locally advanced tumors and lymph node metastases, and the small number of patients in the sample, we cannot conclude that it can be used as a prognostic factor.

Keywords Adenocarcinoma, Cancer, Gastric, Stomach, Cofilin

SUMÁRIO

PARTE I - INTRODUÇÃO	06
1. Epidemiologia.....	06
2. Fatores prognósticos	08
3. Cofilina	10
4. Objetivos	11
4.1 Objetivo Geral	11
4.2 Objetivo ESpecífico	11
PARTE II – MATERIAL E MÉTODOS	12
1. Metodologia.....	12
2. População e amostra	12
3. Variáveis estudadas	12
3.1 Variáveis dependentes.....	12
3.2 Variáveis independentes	12
4. Instrumento de coleta de dados	12
5. Análise dos resultados	13
6. Aspectos éticos	13
PARTE III - RESULTADOS.....	14
PARTE IV - DISCUSSÃO.....	17
PARTE V - CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS.....	22
ANEXOS	31

PARTE I - INTRODUÇÃO

1. EPIDEMIOLOGIA

A estimativa de novos casos de câncer em todo o mundo para 2007 foi de 12 milhões, sendo 5,4 milhões dos casos diagnosticados nos países desenvolvidos, e 6,7 milhões nos países em desenvolvimento. O número de mortes relacionado ao câncer foi de 7,6 milhões (cerca de 20.000 por dia), sendo 2,9 milhões nos países desenvolvidos e 4,7 milhões em países em desenvolvimento. Para 2050 as estimativas são de 27 milhões de novos casos com 17,5 milhões de mortes relacionadas ao câncer (Garcia et al., 2007).

As neoplasias malignas ocupam o segundo lugar (12,5%) em causas de morte em todo o mundo, sendo superada pelas causas cardiovasculares (19,6%). Nos países desenvolvidos representam 26,2% das mortes, estando apenas 2,4% atrás das doenças cardíacas. Já nos países em desenvolvimento ocupa a terceira posição com 10,2%, atrás das doenças cardíacas (18,1%) e diarreicas (16,1%) (Garcia et al., 2007).

Apesar do declínio na incidência mundial em alguns países desenvolvidos, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, o Câncer Gástrico (CG) ainda ocupa o quarto lugar como a causa mais frequente de câncer em todo mundo, com 1 milhão de novos casos em 2007 (8,3%), atrás do câncer de pulmão, mama e cólon e reto. 70% destes novos casos ocorrem em países em desenvolvimento (Garcia et al., 2007).

A frequência do CG varia de acordo com a distribuição geográfica, existindo regiões de alto risco como o Leste da Ásia (Japão e China), Europa Oriental e partes da América Central e do Sul; e regiões com menores taxas de

incidência como América do Norte, Austrália, Nova Zelândia (Garcia et al., 2007). Especial interesse pela afecção é notado no Japão, pois houve um aumento de novos casos de CG após a década de 50, se tornado, a partir de 1981, como a principal causa de óbitos por câncer (Hisamichi et al., 1993). Segundo Tominaga (1992), o CG contribui com 20 a 30% de novos casos de câncer neste país.

No âmbito mundial, há uma maior frequência nos homens do que nas mulheres, apresentando uma relação de 2:1 e a faixa etária com maior incidência esta entre 50 a 70 anos de idade (Rustgi, 2005; Garcia et al., 2007).

Apesar do declínio da mortalidade nas últimas décadas, atualmente, ainda é a segunda causa mais comum de morte por câncer, sendo responsável por 800.000 óbitos anualmente (Ries et al, 2005; Qiu, 2006; Garcia et al, 2007).

No Brasil, as estimativas para 2010, apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer, sendo 55% dos casos no sexo feminino. O CG ocupa o quinto lugar em frequência com 21.500 novos casos, sendo 13.820 novos casos nos homens e 7.720 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos para 100.000 homens e 8 para cada 100.000 mulheres. Em Santa Catarina é esperado aproximadamente 900 casos, atrás apenas de próstata, mama, pulmão e cólon e reto (INCA – Instituto Nacional do Câncer, 2010).

No mundo ocidental a maioria dos casos é detectada em estágio avançado, com invasão da muscular própria ou serosa, apresentando um prognóstico ruim. Nos EUA e Europa a sobrevida global em 5 anos é de 20% (Sant 2003; Ries 2005) . A análise de 50.169 casos de CG pela National Cancer Data Base dos EUA mostrou que na coorte de 1985-1996 apenas 25% dos casos foram diagnosticados com doença localizada, e 27% em estágio IV (HUNDAHL et al, 2000).

A sobrevida em países em desenvolvimento é ainda muito baixa (< 15%) em comparação com países desenvolvidos. No Japão, a sobrevida é consideravelmente melhor (>40%) do que no mundo ocidental, mesmo em séries populacionais. (SANKARANARAYANAN, 1998).

Pacientes que não podem ser submetidos à ressecção, têm sobrevida variando entre 3 a 11 meses (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*, 2002).

2. FATORES PROGNÓSTICOS

A ferramenta prognóstica mais usada e validada para todos os tipos de câncer, inclusive o CG, é a classificação por estágio TNM, a qual é promulgada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 2002). Esta classificação usa a profundidade do tumor (T), o comprometimento linfonodal (N) e a presença ou não de metástase à distância (M) (Kikwood et al., 1997; Buonadonna et al., 2003; Una, 2009). Pacientes com CG em estágio I tem sobrevida de aproximadamente 70%, contra 7% em estágio IV (Hundahl et al., 2000).

Além do TNM, o tipo histológico do adenocarcinoma, também conhecido como classificação de Laurén (Laurén, 1965), influencia na sobrevida. O tipo intestinal é associado com uma taxa de sobrevida de 5 anos maior que a do tipo difuso (Wanebo et al., 1993; Hermanek & Wittekind, 1995; Carneiro et al., 1995).

Outra classificação usada para prognosticar é a de Borrmann. Usa a característica macroscópica da lesão e é dividida em 4 tipos (Borrmann, 1926). Borrmann tipo I é caracterizado como um tumor protuído, tipo II protuído e ulcerado, tipo III ulcerado e penetrante, e tipo IV difuso (linitis plástica). Borrmann IV está associado a um pior prognóstico (Zhang, 2004).

Similarmente acontecem com a presença de pouca diferenciação, anormalidades no DNA (p.ex. aneuploidia), índice mitótico, invasão vascular, infiltração linfática (Fuchs & Mayer, 1995; Setala et al., 1996; Pourhoseingholi, 2007). Tumores distais (antro) apresentam um melhor prognóstico que os proximais (corpo e fundo) com ou sem linfadenopatia (Rustgi, 2005; Park, 2010).

Os marcadores tumorais tem ganhado espaço na avaliação do prognóstico e no seguimento desses pacientes. Estas substâncias podem aparecer aumentadas em fluidos corporais ou em tecidos tumorais, sendo produzidas pelo próprio tumor ou por tecidos sadios invadidos pelo câncer. Recentes avanços no estudo da biologia molecular têm levado a descobertas de novos marcadores de tumorigênese, angiogênese, crescimento, invasão e metástase. Isso tem ocorrido pela continua expansão do conhecimento em relação às expressões genéticas (Dicken et al., 2005). Uma grande quantidade de estudos tem sido realizada para associar estes marcadores a um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficiente com ou sem o uso de terapias alvo. Alguns exemplos destes marcadores tumorais são o p53, p27, E-caderina, bcl-2, CD-34, c-ErbB2, CA72-4, CEA e CA19-9 (Sgambato, 2000; AJCC – *American Joint Committee on Cancer*, 2002; Dicken et al., 2005).

3. COFILINA

A aquisição do comportamento migratório pelas células cancerosas é um pré-requisito para romper estruturas teciduais organizadas, invadir e metastatizar. A motilidade celular requer o recrutamento de várias proteínas que operam no citoesqueleto de actina (Gosh, 2004).

Recentemente, a expressão de proteínas que bloqueiam a actina vem sendo associada ao comportamento invasor tumoral, dentre estas esta a família Rho ATPase. Estão cada vez mais relacionadas como fatores prognósticos, sendo estudadas em blocos de parafina de tumores malignos (Kleer et al., 2005; Yan et al., 2006; Ding et al., 2008).

A cofilina (cofilin-1; non-muscle isoform; Gene ID: 1072 em Gosh, 2004) é uma proteína bloqueadora da actina, a qual regula o citoesqueleto actina por manter e despolimerizar filamentos de actina (Maciver, 1998). A atividade da cofilina é regulada pela fosforilação, pH, bloqueio dos fosfoinositídeos, e compartimentalização subcelular, sendo ativada pelo EGFR (fator de crescimento epitelial) em resposta á quimiotaxia (van Rheenen et al., 2007). O interesse pela cofilina e sua cascata têm crescido por causa da sua relação com a invasão tumoral e metástases (Wang et al., 2006, 2007). A super expressão de cofilina aumenta a motilidade em vários tipos celulares “in vitro” (Yap et al., 2005; Dang et al., 2006), assim como em células que exibem fenótipo invasivo (Wang et al., 2004; Dowling et al., 2007).

Expressão aumentada de cofilina vem sendo relatada em diversos tipos de tumor como adenocarcinoma seroso de ovário, carcinoma epidermóide bucal e carcinoma de células claras de rim (Martoglio et al., 2000; Unwin et al., 2003; Turhani et al., 2006).

A cofilina parece ser um potencial fator prognóstico de atividade da invasão tumoral e metástases.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Determinar a relação entre cofilina e câncer gástrico.

4.2 Específicos

Avaliar a relação entre cofilina e variáveis clínicas relevantes em pacientes com câncer gástrico.

Avaliar a relação entre cofilina e o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico.

PARTE II - MATERIAL E MÉTODOS

1. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico.

2. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram utilizados todos os laudos anatomopatológicos (AP) de pacientes submetidos a gastrectomias por adenocarcinoma no período de junho de 2002 a junho de 2009, totalizando 130 casos. Destes, foram selecionados 44 AP de forma aleatória. Os blocos de parafina destes pacientes foram encaminhados para reação de imunohistoquímica.

3. VARIÁVEIS ESTUDADAS

3.1 Variáveis Dependentes

Diagnóstico endoscópico e histopatológico de Adenocarcinoma Gástrico.

3.2 Variáveis Independentes

Idade, Sexo, Profundidade da invasão (até submucosa, após submucosa), Classificação de Lauren (intestinal, difuso), *H pylori*, Linfonodos (negativo, positivo), Desfecho (vivo ou óbito), Coflina.

4. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O instrumento de coleta foi um formulário. Este, foi criado para que de forma objetiva fossem coletados dados dos laudos anatomopatológicos e da imunohistoquímica.

5. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram inseridos em planilha eletrônica, para posterior análise estatística. Após a digitação dos dados, houve um procedimento de checagem em duplicata de uma amostra aleatória de 10% do total de pacientes incluídos. As comparações de variáveis categóricas foram feitas com os testes exato de Fisher e do qui-quadrado (com a correção de Yates quando indicado). As variáveis contínuas são apresentadas na forma de média \pm desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil) e comparadas com o teste *t*-Student ou o teste U de Mann-Whitney *Rank-sum* conforme indicado. A correlação entre as variáveis contínuas foi feita com teste de Pearson. Em todas as análises, será adotado como nível para significância estatística um p-valor $< 0,05$ bicaudado.

6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente Projeto de Mestrado foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNESC (Universidade do Extremo Sul Catarinense).

No decorrer da pesquisa ficou garantido o sigilo das informações e os dados colhidos utilizados apenas para pesquisa.

PARTE III - RESULTADOS

Quarenta e quatro laudos anatomopatológicos de adenocarcinoma gástrico operados foram avaliados neste estudo. A idade média dos pacientes foi de 68 anos , com idade mínima de 39 e máxima de 84. Prevaleceu o sexo masculino com 63,6%. Na avaliação da profundidade, as lesões avançadas com comprometimento além da submucosa corresponderam com 72,7% dos casos. O tipo difuso na classificação de Laurén foi o mais presente com 68,1%. A bactéria *H. pylori* esteve positiva em 72,7% dos carcinomas. O acometimento linfonodal correspondeu a 70,4% dos casos. Ao final do estudo 56,8% dos pacientes estavam vivos (Tabela 1).

Quando aplicado os testes estatísticos para a avaliação da relação da cofilina com as outras variáveis independentes, somente a profundidade da invasão do tumor e a presença de linfonodo positivo para neoplasia foram estatisticamente significativas (Tabela 2)

Tabela 1 – Características dos pacientes

N 44 pacientes	
Idade(anos, média)	68
Sexo	
Masculino (%)	28 (63,6)
Feminino (%)	16 (36,4)
Profundidade invasão	
AS ¹ (%)	12 (17,3)
ASM ² (%)	32 (72,7)
Laurén	
intestinal (%)	14 (31,9)
difuso (%)	30 (68,1)
<i>H pylori</i>	
positivo (%)	32 (72,7)
Negative (%)	12 (17,3)
Linfonodos	
positivo (%)	31 (70,4)
Negative (%)	13 (29,6)
Desfecho	
vivo (%)	25 (56,8)
óbito (%)	19 (43,2)

¹ AS (até submucosa)

² ASM (após submucosa)

Table 2 – Variáveis

Variáveis	Cofilina (média ± DP)	Valor ρ
<i>H. pylori</i>		0,1
Postivo	0,116 ± 0,047	
Negativo	0,144 ± 0,054	
Profundidade		0,04
Até submucosa	0,098 ± 0,049	
Após submucosa	0,133 ± 0,047	
Lauren		0,08
Intestinal	0,121 ± 0,053	
Difuso	0,124 ± 0,049	
Linfonodo		0,0
Negativo	0,072 ± 0,044	
Positivo	0,143 ± 0,037	
Desfecho		0,06
Vivo	0,122 ± 0,048	
Óbito	0,129 ± 0,050	

PARTE IV – DISCUSSÃO

Apesar do declínio na incidência mundial em alguns países desenvolvidos, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, o Câncer Gástrico (CG) ainda ocupa o quarto lugar como a causa mais frequente de câncer em todo mundo, com 1 milhão de novos casos em 2007 (8,3%), atrás do câncer de pulmão, mama e cólon e reto. 70% destes novos casos ocorrem em países em desenvolvimento (Garcia et al., 2007)

A doença é frequente no Brasil (Medrado-Faria et al., 2001; Lourenço & Hamada, 2001) e apresenta variações regionais. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer para 2010 mostram incidência de 14 e 8 casos para cada 100.000 habitantes nos sexos masculino e feminino, respectivamente. Estima-se em 21.500 o número de casos novos da doença, sendo a segunda causa de óbitos por câncer no país (INCA – Instituto Nacional do Câncer, 2010).

Raramente ocorre antes da terceira década de vida, sendo que a partir dessa idade (40 anos) aumenta gradativamente, com maior incidência na sétima década de vida (Mincis & Mincis, 2007). Nos estudos de base de dados norte americanos e japoneses, a idade média foi de 67 e 68 anos, respectivamente (Hundahl et al., 2000). Na nossa amostra, a idade média dos pacientes foi de 68 anos, com idade mínima de 39 e máxima de 84, corroborando com os dados da literatura pesquisada.

O carcinoma gástrico é mais comum no sexo masculino do que no sexo feminino, tendo uma proporção de 2:1 no Brasil (Mincis & Mincis, 2007). Esta relação também é observada nos demais países ocidentais, porém nos países asiáticos a

relação homem-mulher é de 1,2:1 (Hundahl et al., 2000). O sexo masculino com 63,6% foi o mais frequente, mantendo a relação brasileira homem/mulher de 2:1.

Na avaliação da profundidade da lesão na parede gástrica, as que comprometiam além da submucosa corresponderam por 72,7% dos casos, demonstrando claramente um diagnóstico tardio do carcinoma gástrico na nossa amostra. Nos Estados Unidos, o diagnóstico precoce do CG foi de apenas 10%, enquanto que no Japão foi de 15% (Hundahl et al., 2000). Esta diferença diagnóstica de tumores precoces na nossa amostra pode ser explicada pelo pequeno n da mesma. Na relação com a cofilina foi observada uma significância estatística ($p < 0,05$), a qual pode ser explicada pelo estágio mais avançado das lesões.

Diversas são as classificações do CG. Do ponto de vista epidemiológico, a mais útil é a proposta por Laurén (Laurén, 1965). Os adenocarcinomas do tipo intestinal estão mais relacionados aos tumores do corpo e antro. São mais comuns em homens, negros e pacientes com mais idade e ocorrem principalmente em áreas de alta incidência desta doença. O adenocarcinoma do tipo difuso são mais frequente entre pacientes jovens e sem preponderância de gênero (Hermanek & Wittekind, 1995; Kokkola & Sipponen, 2001). Diversas mudanças epidemiológicas são relatadas nos últimos anos. Diminuição das lesões distais e do tipo intestinal, aumento dos tumores proximais e do tipo difuso (Jacob et al., 2007). Na presente amostragem o tipo difuso foi o mais comum com 68,1%. Este resultado discorda da literatura no que diz respeito à idade na nossa amostra (idade média 68 anos), mas demonstra uma similaridade com as atuais mudanças na epidemiologia deste câncer (Jacob et al., 2007). A correlação com a cofilina não foi estatisticamente significativas ($p 0,08$).

A bactéria *Helicobacter pylori*, identificada em 1983 (Marshall & Warren, 1984), ajudou no entendimento da etiopatogenia da doença. A infecção por *Helicobacter pylori*, foi classificada pela Organização Mundial da Saúde em 1984 como carcinógeno e como fator de risco para o carcinoma gástrico. Ainda que cerca de 60 a 80% da população do mundo seja portadora dessa bactéria, apenas 1%, desenvolverá este tipo de câncer após longo período de infecção. Os portadores de *Helicobacter pylori*, apresentam riscos de três a seis vezes maiores para desenvolverem o carcinoma gástrico (Huang et al., 2003; Muller et al., 2007). Não existem estudos tentando demonstrar a relação direta desta com o prognóstico da doença, mas como esta mais relacionada ao tipo intestinal de Laurén, acredita-se que os pacientes com CG com estas características devam ter uma melhor sobrevida (Ming & Hirota, 1998; Uemura et al., 2001). A bactéria *H. pylori* esteve positiva em 72,7% dos carcinomas, demonstrando uma relação estreita com os dados da literatura mundial. Não houve uma relevância estatística na relação com a cofilina ($p > 0,1$), ou seja, os tumores positivos para esta bactéria não parecem ser mais agressivos, e sim, potencialmente de melhor prognóstico.

O uso da classificação por estágio TNM ainda é o fator prognóstico mais relevante. Quanto mais avançado o estadiamento, menor a sobrevida global (Kikwood et al., 1997; Hundahl et al., 2000; Buonadonna et al., 2003; Una, 2009). Pacientes com CG em estágio I tem sobrevida de aproximadamente 70%, contra 7% em estágio IV (Hundahl et al., 2000). Quando usamos apenas a subclassificação N para avaliarmos o sobrevida dos pacientes operados por CG, aqueles com linfonodos negativos apresentaram uma sobrevida global em 5 anos de 77% contra 31,1% dos que tiveram comprometimento linfonodal, demonstrando significância estatística ($p < 0,001$) (Kim et al., 2006). O acometimento linfonodal nos nos pacientes

deste estudo correspondeu a 70,4%. O cruzamento de dados com a cofilina demonstrou um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$), podendo estar relacionado à característica metastática, precoce ou não, destes tumores.

Ao final do estudo, 56,8% dos pacientes estavam vivos. Considerando o estágio avançado do CG em nossa amostra, a sobrevida global parece estar de acordo com a literatura mundial (Hundhal et al., 2000). Quando aplicado os testes estatísticos para a avaliação da relação da cofilina com a sobrevida dos pacientes, não houve significância estatística ($p 0,06$). O principal viés deste resultado pode ser explicado, em parte, pela falta de dados no prontuário para caracterizarmos a causa das mortes, principalmente pela falta de seguimento dos mesmos. Outro ponto importante é o baixo número de pacientes neste estudo.

PARTE V – CONCLUSÃO

O câncer é a segunda causa mais frequente de morte no mundo, sendo superada pelas causas cardíacas. O câncer gástrico continua sendo a segunda causa de morte por câncer anualmente. Várias características dos tumores são usadas como fatores prognósticos no adenocarcinoma do estômago. Quando aplicado os testes estatísticos para a avaliação da relação da cofilina com as outras variáveis independentes, somente a profundidade da invasão do tumor e a presença de linfonodo positivo para neoplasia foram estatisticamente significativas. Apesar destes resultados, não podemos concluir que a cofilina possa ser usada como fator prognóstico, pois não apresentou significância estatística no cruzamento com a sobrevida. Este desfecho pode ser explicado, em parte, pela falta de dados no prontuário para caracterizarmos a causa das mortes e pelo baixo número de pacientes neste estudo.

REFERÊNCIAS

AL-REFAIE WB, GAY G, VIRNIG BA, TSENG JF, STEWART A, VICKERS SM, TUTTLE TM, FEIG BW. Variations in gastric cancer care. **Cancer** 116(2): 465-475. 2010

AJCC – American Joint Committee on Cancer. **Manual de Estadiamento do Câncer**. 6ª ed. São Paulo, SP: Artmed. 2002.

BORRMANN R. Geschwulste des magens und duodenums. En: HENKE F, LANBARSCH O. **Handbuch der speziellen pathologischen anatomie and histologie**. 1st ed. Berlin: Julius Springer. 1926.

BUONADONNA A, LOMBARDI D, DE PAOLI A, BIDOLI E, FRUSTACI S. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analyses of factors associated with survival. **Suppl Tumori** 2(5): 31-34. 2003.

CARNEIRO F, SEIXAS M, SOBRINHO-SIMOES M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. **Pathol Res Pract** 191: 571-584. 1995.

DANG D, BAMBURG JR, RAMOS DM. Alphavbeta3 integrin and cofilin modulate K1735 melanoma cell invasion. **Exp Cell Res** 312: 468-477. 2006.

DICKEN BJ, BIGAM DL, CASS C, MACKEY JR, JOY AA, HAMILTON SM. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. **Annals of Surgery** 241(1): 27-36. 2005.

DING Y, MILOSAVLJEVIC T, ALAHARI SK. Nischarin inhibits LIM kinase to regulate cofilin phosphorylation and cell invasion. **Molecular and Cellular Biology** 3742-3756. 2008.

DOWLING P, MELEADY P, DOWD A, HENRY M, GLYNN S, CLYNES M. Proteomic analysis of isolated membrane fractions from superinvasive cancer cells. **Acta Biochim Biophys** 1774: 93-101. 2007.

FUCHS CS, MAYER RJ. Gastric Carcinoma. **N Engl J Med** 333: 32. 1995.

GARCIA M, JEMAL A, WARD EM, CENTER MM. Global Cancer Facts and Figures 2007. **Atlanta, GA: American Cancer Society** 2007.

GOSH M, SONG X, MOUNEIMNE G, SIDANI M, LAWRENCE D, CONDEELIS JS. Cofilin promotes actin polymerization and defines the direction of cell motility. **Science** 304: 743-746. 2004.

HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. **Journal of the National Cancer Institute – Oxford University** 21: 213-262. 1958.

HERMANEK P, WITTEKIND C. News of TNM and its use for classification of gastric cancer. **World J Surg** 19(4): 491-495. 1995.

HISAMICHI S, FUKAO A, TSUBONO Y. Evaluation of mass screening for stomach cancer. In: NICH M, ICHIKAVA H, NAKAJIMA T, MARUYAMA K, TAHARA E. **Gastric cancer** 16-27. 1993.

HUANG JQ, ZHENG GF, SUMANAC K, IRVINE EJ, HUNT RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. **Gastroenterology** 125(6): 1636-1644. 2003.

HUNDAHL SA, PHILLIPS JL, MENCK HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. **Cancer** 88: 921-932. 2000.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, nov. 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>> Acesso em: 15 jun. 2010.

JACOB CE, GAMA-RODRIGUES JJ, BRESCIANI CJ, ZILBERSTEIN B, PROSCURSHIN I, IRIYA K ET AL. Trends in tumor location in gastric carcinoma over a 28-year period. **Hepatogastroenterology** 54: 1297-1301. 2007.

KIM DY, SEO KW, JOO JK, PARK YK, RYU SY, KIM H, KIM Y, KIM SK. Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: A comparison with node-positive gastric carcinoma. **World J Gastroenterol** 12(8): 1182-1186. 2006.

KIRKWOOD KS, KHITIN LM, BARWICK KW. Prognostic indicators for cancer. Gastric cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 6(3): 495-514. 1997.

KLEER CG; GRIFITH KA; SABEL MS; GALLAGHER G; VAN GOLENKL; WU ZF, ET AL. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. **Breast Cancer Res Treat** 93: 101–110. 2005.

KOKKOLA A, SIPPONEN P. Gastric carcinoma in young adults. **Hepatogastroenterology** 48(42): 1552-1555. 2001.

LAURÉN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. **Acta Pathol Microbiol Scand** 64: 31-49. 1965.

LOURENÇO LG, HAMADA GS. Gastric cancer in Brazil. **Gastric Cancer** 4: 103-105. 2001.

MACIVER SK. How ADF/cofilin depolymerizes actin filaments. **Curr Opin Cell Biol** 10: 140–144. 1998.

MARSHALL BJ, WARREN JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**. 1: 1311-1315. 1984.

MARTOGLIO AM, TOM BD, STARKEY M, CORPS AN, CHARNOCK-JONES DS, SMITH SK. Changes in tumorigenesis- and angiogenesis-related gene transcript abundance profiles in ovarian cancer detected by tailored high density cDNA arrays. **Mol Med** 6: 750–765. 2000.

MEDRADO-FARIA MA, ALMEIDA JWR, ZANETTA DMT. Gastric and colorectal cancer mortality in an urban industrialized area of Brazil. **Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo** 56(2): 47-52. 2001.

MINCIS M, MINCIS R. Câncer gástrico. **Revista Brasileira de Medicina** :78-84. 2008.

MING SC, HIROTA T. Malignant epithelial tumors of the stomach. In: **Pathology of the gastrointestinal tract** (Ming SC, Goldman H, eds). Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 607-650. 1998.

PARK JC, LEE YC, KIM J, KIM Y, LEE SK, SHIN SK, HYUNG WJ, NOH SH, KIM CB. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: A single center, large-volume study in Korea. **Ann Surg Oncol** 17: 829-837. 2010.

POURHOSEINGHOLI MA, MOGHIMI-DEHKORDI B, SAFAEE A, HAJIZADEH E, SOLHPOUR A, ZALI MR. Prognostic factors in gastric cancer using log-normal censored regression model. **Indian J Med Res** 129: 262-267. 2007.

QIU D, TANAKA S: International comparisons of cumulative risk of stomach cancer, from Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. **Jpn J Clin Oncol** 36(2): 123-124. 2006.

RIES LAG, EISNER MP, KOSARY CI, ET AL. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. **Bethesda, Md.: National Cancer Institute** 2005.

RUSTGI AK. Neoplasia do Estômago. In: **Cecil: Tratado de Medicina Interna** (Goldman L, Ausielo D). 22^a ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, pp. 1398-1402. 2005

SANKARANARAYANAN R, BLACK RJ, PARKIN DM. Cancer Survival in Developing Countries. **IARC Scientific Publication** No. 145. Lyon, France: IARC; 1998.

SANT M, AARELEID T, BERRINO F, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. **Ann of Oncol** 14(suppl 5): v61-v118. 2003.

SETALA LP, KOSMA VM, MARIN S, LIPPONEN PK, ESKELINEN MJ, SYRJINEN KJ, ALHAVA. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. **Br J Cancer** 74: 766-772. 1996

SGAMBATO A, MIGALDI M, LEOCATA P, VENTURA L, CRISCUOLO M, DI GIACOMO C, CAPELLI G, CITTADINI A, DE GAETANI C. Loss of p27Kip1 expression is a strong independent prognostic factor of reduced survival in N0 gastric carcinomas. **Cancer**. 89(11): 2247-2257. 2000.

TOMINAGA S. Trends in cancer mortality, incidence and survival in Japan. **Cancer & Chemotherapy** 19: 1113-1120. 1992.

TURHANI D, KRAPPENBAUER K, THURNHER D, LANGEN H, FOUNTOULAKIS M, ET AL. Identification of differentially expressed, tumor-associated proteins in oral squamous cell carcinoma by proteomic analysis. **Electrophoresis** 27: 1417–1423. 2006.

UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, MATSUMURA N, YAMAGUCHI S, YAMAKIDO M, ET AL. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. **N Engl J Med** 345: 784-789. 2001.

UICC - International Union Against Cancer. **TNM Classification of Malignant Tumours** (6th edition) Wiley-Liss. 2002.

UNA E. Gastric cancer: predictors of recurrence when lymph-node dissection is inadequate. **World Journal of Surgical Oncology** 7: 69. 2009.

UNWIN RD, CRAVEN RA, HARNDEN P, HANRAHAN S, TOTTY N, KNOWLES M, ET AL. Proteomic changes in renal cancer and co-ordinate demonstration of both the glycolytic and mitochondrial aspects of the Warburg effect. **Proteomics** 3: 1620–1632. 2003.

van RHEENEN J, SONG X, van ROOSMALEN W, CAMMER M, CHEN X, DESMARAIS V, YIP SC, BACKER J, EDDY R, CONDEELIS J. EFG-induced PIP2 hydrolysis release and activates cofilin locally in carcinoma cells. **J. Cell Biol** 179: 1247-1259. 2007

WANEBO HJ, KENNEDY BJ, CHMIEL J, STEELE GJ, WINCHESTRER D, OSTEEEN R. **Cancer** of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. **Ann of Surg** 218: 583-592. 1993.

WANG W, GOSWAMI S, LAPIDUS K, WELLS AL, WYCKOFF JB, SAHAI E, ET AL. Identification and testing of a gene expression signature of invasive carcinoma cells within primary mammary tumors. **Cancer Res** 64: 8585–8594. 2004

WANG W, MOUNEIMNE G, SIDANI M, WYCKOFF J, CHEN X, MAKRIS A, ET AL. The activity status of cofilin is directly related to invasion, intravasation, and metastasis of mammary tumors. **J Cell Biol** 173: 395–404. 2006.

WANG W, EDDY R, CONDEELIS J. The cofilin pathway in breast cancer invasion and metastasis. **Nat Rev Cancer** 7: 429–440. 2007.

YAN B, CHOUR HH, PEH BK, LIM C, SALTO-TELLEZ M. RhoA protein expression correlates positively with degree of malignancy in astrocytomas. **Neurosci Lett** 407: 124–126. 2006.

YAP CT, SIMPSON TI, PRATT T, PRICE DJ, MACIVER SK. The motility of glioblastoma tumour cells is modulated by intracellular cofilin expression in a concentration dependent manner. **Cell Motil Cytoskeleton** 60: 153–165. 2005.

ZHANG XF, HUANG CM, LU HS, WU XY, WANG C, GUANG GX, ZHANG JZ, ZHENG CH. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. **World J Gastroenterol** 10(23): 3405-3408. 2004.

ANEXOS**Anexo 1 – FORMULÁRIO**

NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO/AP:

IDADE:

SEXO

(1) MASCULINO

(2) FEMININO

NÍVEL DE INVASÃO DA PAREDE:

(1) ATÉ SUBMUCOSA

(2) APÓS SUBMUCOSA

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE LAUREN:

(1) TIPO INTESINAL

(2) TIPO DIFUSO

HELICOBACTER PYLORI:

(1) POSITIVO

(2) NEGATIVO

LINFONODOS:

(1) NEGATIVO

(2) POSITIVO

DESFECHO

(1) VIVO

(2) MORTO

COFILINA