

TÉCNICA DE ASSINATURA DIGITAL NO CÂNCER DE RETO

MÁRIO ANTONELLO ROSITO - TSBCP
DANIEL DE CARVALHO DAMIN
LUIS FERNANDO MOREIRA
VINÍCIUS DUVAL DA SILVA
CAROLINA RECH
CLÁUDIO TARTA
PAULO CONTU
JOÃO CARLOS PROLLA

ROSITO MA, DAMIN DC, MOREIRA LF, SILVA VD, RECH C, TARTA C, CONTU P, PROLLA JC. Técnica de Assinatura Digital no Câncer de Reto. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(1):38-40.

RESUMO: A análise das alterações morfológicas e densimétricas nucleares das células neoplásicas malignas tem sido investigada em diferentes tumores. A técnica conhecida como assinatura digital se baseia na obtenção de imagens de núcleos celulares que são computadorizadas e traduzidas graficamente em histogramas representativos do conjunto de características cariométricas e de cromatina da célula investigada. Estudos têm demonstrado o potencial de aplicação da assinatura digital no diagnóstico e definição de prognóstico em diferentes tipos de câncer. Neste artigo, relatamos nossa experiência no emprego da técnica em pacientes com adenocarcinoma primário de reto.

Unitermos: câncer de reto, análise de imagem, cariometria, cromatina nuclear.

INTRODUÇÃO

Cerca de 40% dos tumores colorretais malignos localizam-se no reto. Noventa e cinco por cento destes tumores são adenocarcinoma^{1,2}. Atualmente, o método de estadiamento empregado baseia-se nos critérios clínico-patológicos estáticos propostos na classificação de Dukes³ e em suas modificações^{4,5,6}, ou, alternativamente, no sistema TNM⁷.

Estes sistemas de classificação, no entanto, falham muitas vezes em prever com precisão a evolução clínica de casos específicos, o que evidencia a necessidade de definição de parâmetros adicionais a serem incluídos no estadiamento do câncer de reto.

Apesar da intensa investigação científica nas áreas de genética e biologia molecular, as novas descobertas ainda não se traduziram em variáveis aplicáveis à prática clínica ou em aumento da sobrevida média dos pacientes, que ainda permanece em torno de 50% em cinco anos⁸.

Há, portanto, necessidade de se buscar novos parâmetros prognósticos, preferencialmente na fase pré-operatória, que orientem a melhor opção terapêutica para cada caso. Neste sentido, a análise de imagem digital obtida de núcleos celulares tem demonstrado potencial para utilização no diagnóstico e avaliação prognóstica de tumores humanos^{9,10}. Basicamente, a chamada assinatura digital representa o registro de um conjunto de características cariométricas e de distribuição da cromatina nuclear, inicialmente transformado em padrões de características numéricas definidas,^{11,12} que serão traduzidas graficamente em histogramas. A análise destes histogramas permite a identificação de variáveis prognósticas específicas de potencial utilização na prática clínica.

Trabalho realizado nos Serviços de Coloproctologia e Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Recebido em 14/01/2005

Aceito para publicação em 17/03/2005

Nossa experiência inicial com o emprego deste novo método no adenocarcinoma primário de reto, encontra-se publicada em dois artigos científicos^{13,14}. Em resumo, através da análise de imagem digital analisamos blocos de parafinas de 51 espécimes de câncer de reto, classificados conforme o estadiamento de Dukes/Turnbull⁴, e de 22 espécimes de retos normais (controles). A obtenção de imagens digitais foi realizada através de sistema de captura de imagem (videofotômetro) que contava de microscópio de imersão com fototubo com amplificação de resolução final de 200 e 500 X e videocâmara acoplada. As imagens eram transmitidas à placa digitalizadora e, subsequentemente, gravadas em disco rígido e CD-room. A partir das imagens gravadas, eram selecionados núcleos das camadas basais dos casos de câncer e dos controles. Em cada um destes núcleos eram analisadas 93 características cariométricas do Sistema TICAS (Taxonomic Intra-Cellular Analytic System)¹¹. Neste ponto, o método estatístico de Kruskal-Wallis¹⁵ era utilizado para

selecionar as 11 características nucleares mais distintas entre os núcleos normais e os núcleos dos adenocarcinomas. O resultado final da análise digital das características verificadas era então graficamente apresentada sob a forma de histogramas representativos.

A Figura-1 ilustra o resultado final da técnica através do histograma de assinatura nuclear digital de um caso normal em comparação aos diferentes estágios de Dukes/Turnbull do câncer de reto. Nota-se que o valor z médio está próximo do valor zero no controle normal, ao contrário do que ocorre no câncer. As características nucleares mais distintas entre o normal e os casos de câncer foram as de número 1, 5 e 11, que correspondem respectivamente a Granularidade Nuclear, a Densidade Ótica Total e Área Nuclear.

Dois resultados obtidos têm importância clínica potencial. O primeiro diz respeito à diferença estatisticamente significativa no padrão de assinatura digital dos casos de câncer em relação aos controles normais. Ou seja, através da assinatura digital obtida

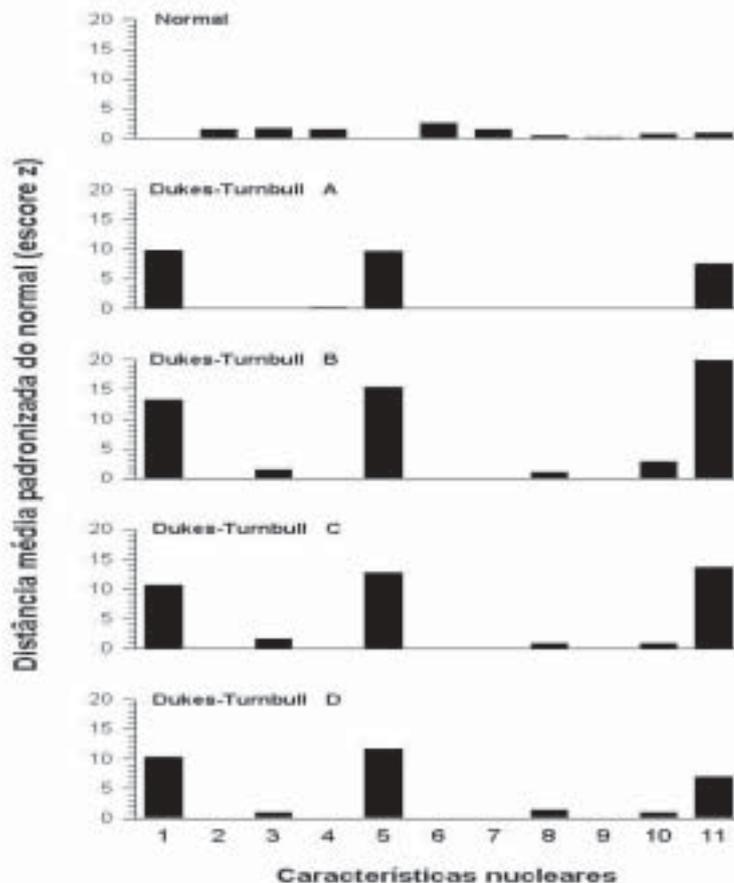


Figura 1 – Assinatura digital nuclear do tecido de reto normal e do câncer de reto, nos estágios de Dukes-Turnbull.

de um determinado espécime é possível dizer se se trata de um caso de câncer de reto ou não. O segundo diz respeito à sobrevida em 5 anos de acompanhamento de acordo com a assinatura digital obtida. Observouse que, à análise multivariada dos valores da assinatura digital em relação ao estadiamento das lesões, três características nucleares representam fatores prognósticos independentes do estágio tumoral para previsão de morte por câncer de reto.

Em conclusão, nossos estudos^{13,14} representaram a primeira investigação da técnica da análise de assinatura digital no câncer de reto. Os resultados sugerem que essa nova técnica possa ser útil na avaliação prognóstica e individualização da terapia a ser empregada nos pacientes com este tipo de tumor. Novos estudos, entretanto, deverão ser realizados para a confirmação de nossos resultados e da verificação da aplicabilidade da técnica ao manejo clínico destes pacientes.

SUMMARY: Nuclear density and morphometry of the malignant nuclei have been investigated in different tumors through the so-called digital signature. The technique consists of acquiring and processing nuclear images into digital histograms displaying the most important nuclear features. Several studies have demonstrated a potential role of the nuclear digital signature to establish the diagnosis of certain types of cancer and to evaluate the clinical evolution of specific lesions. In the present article, we summarize our initial experience with this innovative technique in patients with primary rectal carcinoma.

Key words: rectal cancer, kariometry, image analizys, nuclear chromatin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcello PW, Schoetz DJ Jr. Surgery for colonic carcinoma. In: Nicholls JR and Dozois RR, eds. Surgery of the colon & rectum. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 1997. p. 411–26.
2. Shepherd NA. Pathology. In: Nicholls JR and Dozois RR, eds. Surgery of the colon & rectum. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 1997. p. 349–63.
3. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35: 323–32.
4. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420–27.
5. Astler VA, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846–52.
6. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278–92.
7. UICC - União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação dos tumores malignos. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas 4º ed. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1989: 47-9.
8. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH and Nivatvongs S, eds. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 2nd ed. St.Louis, Missouri: **Quality Medical Publishing Inc**; 1999. p. 575-717.
9. Rahman DM, Itakura H. Morphometry in histopathology. An image analysis workstation for the pathology laboratory. *Analyt Quant Cytol Histol* 1996; 18: 471–80 .
10. Burns TR, Underwood RD, Greenberg SD, Teasdale TA, Cartwright J Jr. Cytomorphometry of large cell carcinoma of the lung. *Analyt Quant Cytol Histol* 1989; 11: 48–52.
11. Wied GL, Bartels PH, Bahr GF, Oldfield DG. Taxonomic intra-cellular analytic system (TICAS) for cell identification. *Acta Cytol* 1968;12: 180-204.
12. Bartels PH, Montironi R, Hamilton PW, Thompson D, Vaught L, Bartels HG. Nuclear chromatin texture in prostatic lesions. I. PIN and adenocarcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20: 389-96.
13. Rosito MA, Moreira LF, da Silva VD, Damin DC, Prolla JC. Nuclear chromatin texture in rectal carcinoma. Relationship to tumor stage. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25: 25-30.
14. Rosito MA, Damin DC, Moreira LF, da Silva VD, Prolla JC. Nuclear chromatin texture in rectal carcinoma. Prognostic value. *Quant Cytol Histol* 2003; 25: 215-20.
15. Kramer MS. Life table(survival) analysis. In: Kramer MS, ed. Clinical epidemiology and biostatistics. 1st ed. Verlang, Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1988. p. 236-53.

Endereço para correspondência:

MÁRIO ANTONELLO ROSITO

Av. Gen. Barreto Viana, 265 - Bairro Chácara das Pedras
91.330-630 - Porto Alegre (RS)

E-mail: mrosito.ez@terra.com.br