

## Experiência em 12 casos de melanoma com anticorpos monoclonais

AMAURY BARBOSA DA SILVA, JOSÉ ULISSES M. CALEGARO, NIVALDO MARCELINO, ÊNIO DE FREITAS GOMES, ANTONIO CARLOS MACEDO DE CARVALHO, ELY DOS SANTOS PINHEIRO

Trabalho realizado no Hospital de Base do Distrito Federal e Hospital UNIMED - Brasília, DF. Apresentado no XII Congresso Brasileiro de Cancerologia, 10-14 novembro 1991, Fortaleza, CE.

### Resumo

*Os autores apresentam o resultado do estudo cintilográfico em 12 pacientes com melanoma. Os 12 pacientes, oito do sexo masculino, sendo nove leucodermos e três faiodermos, com idade média de 51,5 anos, portadores de melanoma em localizações variáveis, foram divididos em dois grupos: Grupo I - cinco casos, para estadiamento; Grupo II - sete casos, para preservação. O estudo cintilográfico foi realizado 2, 6, 10 e 24 horas após injeção endovenosa de 50 mCi (1850 MBq) de <sup>99m</sup>Tc marcando anticorpos monoclonais antimelanoma (Tecnemab da Sorin). Os exames foram úteis na localização de lesões de pele (5x), linfonodos (4x); ocular, cerebral e tecidos moles uma vez cada, independente da finalidade do estudo (estadiamento ou preservação). Permitiu as seguintes conclusões: 1 - pequenos gradientes de concentração devem ser valorizados; 2 - é necessário o estudo de corpo inteiro sistematicamente; 3 - a rotina deve empregar um estudo precoce (2-4 horas) e um tardio (12-24 horas); 4 - há limitações na detecção de metástases pulmonares.*

**Unitermos:** melanoma; anticorpos monoclonais; estadiamento; seguimento

### Introdução

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais trouxe uma importante contribuição na investigação do câncer, seja no aspecto diagnóstico como no terapêutico. Embora a reação antígeno-anticorpo tenha sido apontada por Pasteur a partir de 1860, como oportunamente assinala DeLand [1] em revisão do assunto, foi somente a partir de 1975 que a produção de anticorpos monoclonais foi viabilizada tecnicamente pela cultura contínua de tecidos desenvolvida por Köhler [2]. Os vários problemas práticos pertinentes, que vão desde as questões farmacológicas e imunológicas [3] à marcação com traçadores radioativos [4], até sua aplicação efetiva na imunocintilografia e imunoterapia, demandaram vários anos [5].

Tivemos a oportunidade de iniciar seu emprego diagnóstico em melanomas recentemente, através do conjunto de reativos produzidos pela SORIN européia. Como seu emprego em nosso meio de prática médica ainda é limitado, nos propomos a divulgar a experiência inicial observada, enfatizando aspectos técnicos da metodologia em questão, junto com algumas ob-

servações clínicas acerca do material humano utilizado.

### Material e Métodos

Foram estudados 12 pacientes, oito do sexo masculino, sendo nove leucodermos e três faiodermos, com idade média de 51,5 anos, portadores de melanoma em localizações variáveis. O diagnóstico sempre foi estabelecido pelo estudo histológico. Deles, cinco foram submetidos a estadiamento pelo sistema TNM [6] e sete a critério de reavaliação. A avaliação clínica e propedêutica foi a habitual para as circunstâncias em questão.

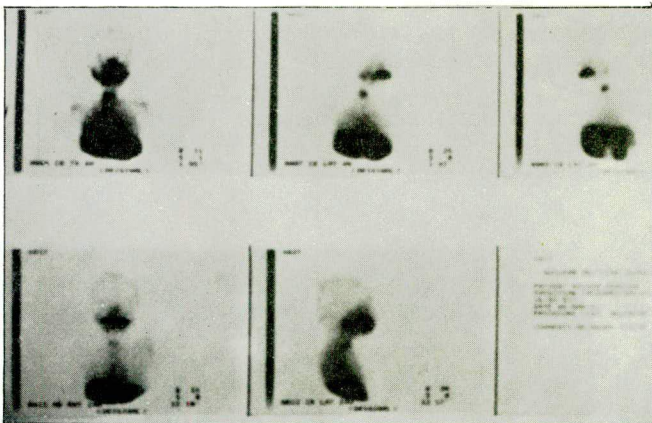
O estudo cintilográfico foi efetuado 2, 6, 10 e 24 horas após administração endovenosa de 50 mCi (1850 MBq) de <sup>99m</sup>Tc marcando o Tecnemab (SORIN): são fragmentos de anticorpo monoclonal murino antimelanoma. Foram obtidas imagens planares de corpo inteiro em gama-câmara com amplo campo de visão, sendo estocadas em sistema de computação dedicado que permitiu suas posteriores manipulações e análise.

Os casos submetidos à imunoterapia o foram por poliimunoterapia inespecífica, envolvendo uso oral de levamisol e aplicações subcutâneas de BCG metanólico: *C. parvum* e glucana.

## Resultados

A Tabela 1 permite apreciar os resultados dos cinco pacientes submetidos a estadiamento. Nos três primeiros casos, as imagens obtidas foram concordantes com os dados clínicos e auxiliares. Vale ressaltar, deles, a lesão ocular existente que acumulou discreto gradiente do anticorpo (Fig. 1). No caso 4, a radiologia de tórax mostrou metástase pulmonar não detectada pelo estudo cintilográfico. Em contrapartida, no caso 5 foram evidenciadas metástases inguinais direitas não suspeitadas anteriormente (Fig. 2).

## Resultados

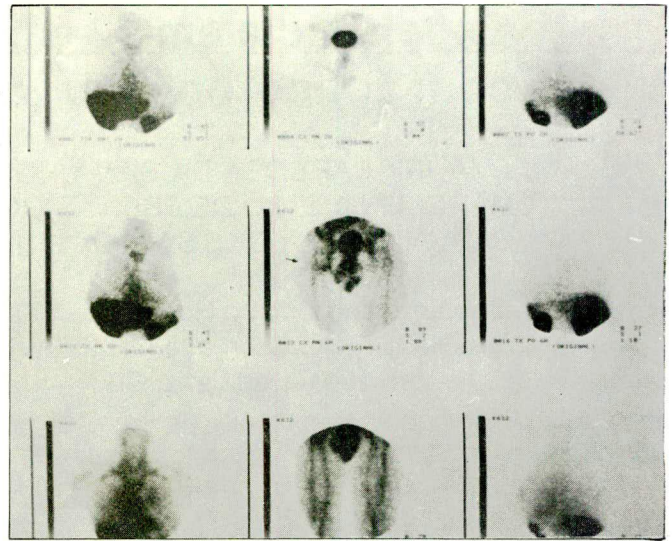


**Figura 1.** Caso 2, Grupo I - Seqüência de imagens do segmento cefálico, mostrando discreto aumento de concentração do material na projeção do globo ocular direito (primeira imagem superior esquerda).

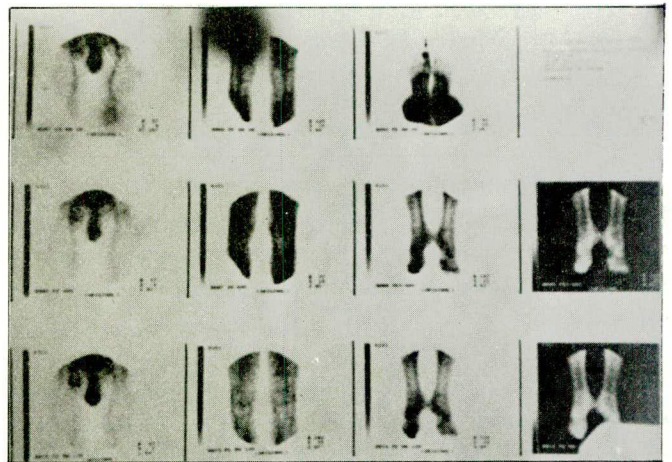
A Tabela 2 contempla os casos submetidos à reavaliação. Os casos 3, 5 e 7 não mostraram lesões ao estudo cintilográfico ou a outras modalidades de investigação. Os casos 1 e 6 mostraram lesões residuais nos sítios primários no estudo com anticorpos, quando havia dúvidas quanto à sua persistência ou não (Fig. 3). O caso 2 teve concordância na avaliação procedida; no de número 4 as imagens cintilográficas mostraram menor número de locais metastáticos que o próprio exame clínico, em especial no tronco (Fig. 4).

As imagens foram úteis na caracterização de lesões de pele (5x), gânglios (4x), ocular (1x), cerebral (1x) e tecidos moles (1x) na presente amostragem.

Como observação, é oportuno assinalar que os pacientes com perfil imunológico responsivo (Tabela 2) -



**Figura 2.** Caso 5, Grupo I - Seqüência de imagens de corpo inteiro mostrando maior acúmulo do material na região inguinal direita (imagem central, assinalada).



**Figura 3.** Caso 6, Grupo II - Seqüência de imagens, sendo a coluna superior de 2 horas, a do meio de 6 horas e a inferior de 12 horas após. Observar a lesão plantar residual (assinalada), ao nível do 1º dedo direito, pós-ressecção cirúrgica.

casos 2, 3, 5 e 7 - tiveram boa resposta à imunoterapia, tendo inclusive controle da doença até oito anos a despeito do estágio inicial avançado.

## Discussão

A técnica mais apropriada para a produção de anticorpos monoclonais é a utilização de clones celulares humanos, o que ainda se situa no campo de investigação [3].

Na prática atual, dispõe-se de anticorpos murino, como referido inicialmente, que proporcionam índices variáveis de sensibilidade e especificidade e cuja utili-

**Tabela 1.** Estadiamento de pacientes com melanoma (Grupo 1).

Identificação	Lesão inicial	Cintilografia	Outros	Estadiamento	Tratamento
1. AMS, f, br, 72 anos	Lesão face posterior e medial perna esquerda; satelitose local; Clark IV	Lesão localizada	CT abdômen e tórax = normais	Estádio IV	Amputação 1/3 média coxa + QT; óbito 1 ano após disseminação + imunoterapia
2. NP, m, pd, 3 anos	Lesão da esclerótica direita	Lesão localizada	RX tórax e crânio = normais Perfil imunológico anérgico		exérese local
3. MAS, m, pd, 65 anos	Lesão hálux direito: Clark III inguinais	Lesão local e metástases	RX tórax = normal	Estádio IV	Ressecção local + esvaziamento inguinal
4. BSL, m, br, 52 anos	Lesão plantar anterior esquerda; Clark IV	Lesão residual + metástases inguinais	ECO + CT abdominal = normais. RX tórax = metástases	Estádio IV	QT
5. EL, m, br, 62 anos	Lesão no dorso esquerdo; Clark III	Metástases inguinais direita	RC tórax = normal	Estádio IV	QT

m = masculino

f = feminino

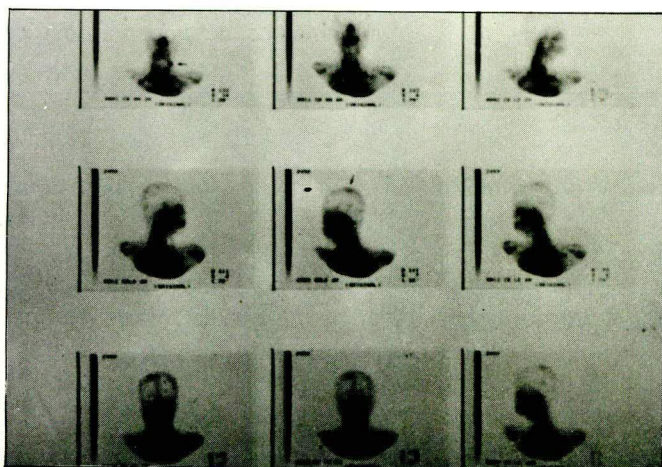
br = branco

pd = pardo

CT = Tomografia computadorizada

ECO = estudo ultra-sonográfico

QT = quimioterapia



**Figura 4.** Caso 4, Grupo II - Imagens com destaque para lesão cervical caracterizada em tempo precoce (2 horas) - primeira da coluna superior, - bem como para metástases cerebrais (segunda da coluna do meio). Neste caso, as metástases pulmonares só foram detectadas pelo estudo radiológico de tórax.

dade mais definitiva será dada pelo acúmulo de trabalhos a respeito [7].

O material ainda circulante impõe limitações na caracterização de lesões, especialmente em regiões anatómicas como o tronco. Por isso, e pelo fato de que pequenas lesões apresentam-se com discreto gradiente de concentração, o melanoma ocular constitui-se numa das localizações em que sua detecção torna-se bastante efetiva por não haver interposição com outras estruturas captantes [8-10], como pode ser apreciado na Figura 1. Este aspecto leva à freqüente porém sistemática necessidade de prolongar o estudo até 24 horas, com o objetivo de se obter imagens com menor quantidade de material circulante para melhor analisar o tronco; mesmo assim lesões pulmonares ou mesmo de linfonodos axilares podem não ser detectadas (ver Figura 4 - consultar tabela).

A experiência aqui referida diz respeito à administração endovenosa do material. Preconiza-se, principalmente para o melanoma de membros inferiores, que a

Tabela 2. Acompanhamento de pacientes com melanoma (Grupo II).

Identificação	Lesão inicial	Tratamento	Lesões atuais	Cintilografia	Outros	Evolução
1. SJF, m, br 79 anos	Lesão coxa esquerda com metástases inguinais; Clark V	Ressecção local com esvaziamento inguinal em monobloco + QT	?	Tumor residual (1 mês após)	Perfil imunológico = anergia	Óbito 8 meses após, com disseminação
2. GP, m, br, 62 anos	Lesão no dorso há 4 anos	Ressecção local + esvaziamento axilar esquerdo; imunoterapia + QT	Lesão na pele cotovelo esquerdo	Lesão no cotovelo esquerdo	Perfil imunológico = reagente	Satelitose local (tronco e braço esquerdo); sob imunoterapia
3. BB, f, br, 50 anos	Lesão supra-clavicular esquerda há 8 anos; Clark IV	Ressecção local ampla; imunoterapia	Sem lesões	Normal	Perfil imunológico = reagente	Satelitose pele tronco; sob imunoterapia
4. MJF, f, br, 50 anos	Lesão no dorso há 1,5 anos; Clark II	Ressecção local ampla; imunoterapia	Nódulos cabeça, pescoço; tórax e axila direita	Metástases cerebrais e cervical		Óbito 3 meses após, com disseminação
5. RB, m, br, 70 anos	Lesão no escalpo há 10 meses; Clark V	Ressecção local; imunoterapia + QT	Sem lesões	Normal	Perfil imunológico = reativo	Sob imunoterapia
6. DGN, m, pd, 36 anos	Lesão plantar direita com metástases inguinais há 7 meses	Ressecção local + esvaziamento inguinal + QT	?	Tumor residual plantar	ECO + ECT abdominal = normais. Rx tórax + ossos = normais. Cint. óssea = acúmulo local	Óbito 5 meses após, com disseminação
7. MS, f, br, 42 anos	Lesão no dorso há 4 anos	Ressecção local ampla + imunoterapia	Sem lesões	Normal	Perfil imunológico = reativo	Sob imunoterapia

imunocintilografia seja mais efetiva na caracterização das várias lesões em linfonodos, visto que a injeção no tecido subcutâneo dos espaços interdigitais tem trajeto preferencial pelo sistema linfático [11]. Este aspecto parece ter maior importância no envolvimento de linfonodos abdominais, visto que naqueles de membros inferiores foi possível sua detecção com a injeção endovenosa, mesmo quando não havia suspeição clínica (Fig. 2).

Outro aspecto que merece consideração diz respeito à ressecção de lesão primária, cuja margem de segurança é proporcionada pelo estudo histológico da peça operatória. Mesmo que as margens cirúrgicas estejam livres, dependendo da profundidade da lesão (critério de Clark) poderá haver recidiva ou eventual lesão resi-

dual na área manipulada. Aqui, novamente o estudo com anticorpos monoclonais revelou sua utilidade como está documentado na Figura 3.

A otimização de tempos para o estudo cintilográfico, particularmente quando se utiliza o  $^{99m}\text{Tc}$  como elemento de marcação, tem exigido atenção dos vários autores [12-14]. De acordo com essas preferências e com o material aqui exposto nos pareceram úteis dois tempos: a) um precoce, 2-4 horas após injeção do material; b) outro tardio, 12-24 horas após. Com o tempo precoce poderão ser registradas lesões com "turn-over" metabólico mais rápido; com o tempo tardio, há diminuição de material circulante ensejando maior detecção de lesões ao nível do tronco. Convém assinalar que este estudo foi efetuado com imagens planares; o estudo por

cortes tomográficos (SPECT) aumentará seguramente a sensibilidade de detecção, em especial no tronco onde há superposição de estruturas captantes.

Os conjuntos de reativos para realização dos exames ainda apresentam custo financeiro elevado, o que limita seu emprego mais universal, como seria desejável. Trata-se, também, de modalidade por imagem em evolução não permitindo seu enfoque definitivo no estadiamento e reavaliação de melanomas. A despeito dessas limitações, constitui um significativo avanço no estudo do melanoma, com a perspectiva terapêutica também delineada.

Como apreciação final, o tratamento adjuvante com estímulo imunológico nos pareceu promissor naqueles pacientes com resposta positiva aos testes cutâneos de imunidade celular (bateria padrão).

### Agradecimentos

*Os autores agradecem ao Sr. Marconio Luiz Alves de Lima pela revisão final do texto, bem como ao CERAV (Centro de Recursos Audiovisuais) da FHDF pela documentação fotográfica.*

### Summary

*The authors present the results of scintigraphic study in 12 patients with melanoma. The twelve patients, eight males, nine white and three black, with a median age of 51.5 years old, with melanoma in various sites, were divided in two groups: Group I - five cases, for disease staging; Group II - seven cases, for disease follow-up. The scintigraphic study was realized 2, 6, 10 and 24 hours after endovenous injection of 50mCi (1850MBq) labelling monoclonal antibodies anti-melanoma (Tecnemab from Sorin). The studies were useful in detecting lesions: skin (5x); lymphnodes (4x). Ocular, brain and soft tissues one time each independent of the scintigraphy objective (if staging or follow-up). Conclusions: 1 - little differences in concentration must be take in mind; 2 - the whole body study is necessary; 3 - the routine must use a precocious*

*(2-4 hours) and a tardious study (12-24 h); 4 - lung metastasis are not detected often.*

**Key words:** *melanoma; monoclonal antibodies; staging; follow-up*

### Referências bibliográficas

1. DeLANDF. A perspective of monoclonal antibodies: past, present and future. *Sem Nucl Med* 1989; 19(3): 158-165.
2. KÖHLER G, MILSTEIN C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
3. ZUCKIERLS, RODRIGUEZLD, SCHARFF MD. Immunologic and pharmacologic concepts of monoclonal antibodies. *Sem Nucl Med* 1989; 19(3): 166-186.
4. BHARGANA KK, ACHARYA SA. Labeling of monoclonal antibodies with radionuclides. *Sem Nucl Med* 1989; 19(3): 187-201.
5. BOGARD WC, DEAM RT, DEO Y et al. Practical considerations in the production, purification, and formulation of monoclonal antibodies for immunoscintigraphy and immunotherapy. *Sem Nucl Med* 1989; 19(3): 202-220.
6. Ministério da Saúde. TNM: Classificação de tumores malignos. 4ª ed., Brasília; Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989: 89.
7. SICCARDI AG, BURAGGI GL, CALEGARO L et al. Multicenter study of immunoscintigraphy with radiolabeled monoclonal antibodies in patients with melanoma. *Cancer Res* 1986; 46:4817-4822.
8. BURAGGI GL, TURILLO A, CASCINELI N et al. Radioimmunodetection: preliminary results of a prospective study. *Int J Biol Markers* 1986; 1: 47-54.
9. BOMANJI J, NIMMOM CC, HUNGERFORD JL et al. Ocular radioimmunoscintigraphy: sensitivity and practical considerations. *J Nucl Med* 1988; 29: 1031-1037.
10. EARY JF, SCHROFF RW, ABRAMS PG et al. Successful imaging of malignant melanoma with technetium-99m-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 1989; 30: 25-32.
11. KEENAN AM. Immunolymphoscintigraphy. *Sem Nucl Med* 1989; 19(4): 322-331.
12. BOMANJI J, HUNGERFORD JL et al. Radioimmunoscintigraphy (RIS) of eye melanomas and their metastases. In: "Nuklear Medizin: New trends and possibilities in Nuclear Medicine, H.A.E. Schmidt, L. Csernay eds. Shattauer Verlag, 1988: 582-589.
13. RIVA P, PAGANELLI G et al. Radioimmunoscintigraphy of tumor lesions by monoclonal antibodies anti-human associated antigens. XI Congreso Nacional de Medicina Nuclear, Santander (Espanha) 1985: 71-82.
14. BURAGHI GL. Tumour radioimmunodetection by anti-melanoma and anti-CEA monoclonal antibodies: pilot and prospective studies. In: Radiolabeled monoclonal antibodies for imaging and therapy, Srivastana ed., Plenum Publishing Corp., New York, 1988.