

# IMUNOCINTIGRAFIA ANTI-MELANOMA

ANA ISABEL SANTOS, FERNANDO GODINHO

Instituto de Medicina Nuclear. Faculdade de Medicina de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

A Medicina Nuclear, desde o seu início, tem contribuído para o estudo de várias neoplasias. A imunocintigrafia, uma das técnicas mais recentes nesta área, consiste no estudo da distribuição corporal de anticorpos marcados com radionúclidos e dirigidos contra antígenos da célula tumoral. Esta técnica tem vindo a demonstrar um interesse particular nalguns dos quadros oncológicos. Foi utilizada pela primeira vez em 1983 no caso do melanoma maligno da pele. O anticorpo que tem vindo a ser mais utilizado, e aquele a que se tem recorrido no Instituto de Medicina Nuclear (IMN) da Faculdade de Medicina de Lisboa, é o 225.28S, uma IgG<sub>2a</sub> que se dirige contra um antígeno de elevado peso molecular presente na célula neoplásica. No IMN, iniciámos a realização de imunocintigrafia anti-melanoma em Fevereiro de 1992. Em cerca de dois anos, realizámos 67 exames, 44 dos quais em situações de melanoma maligno da pele e 23 em casos de lesão na úvea. Verificámos taxas de verdadeiros positivos e de verdadeiros negativos iguais, respectivamente, a 87,5% e 90% no caso de melanoma maligno da pele, e 94% e 83% no caso de patologia da úvea. Tem-se verificado que o principal contributo clínico da imunocintigrafia no melanoma maligno da pele consiste sobretudo no estudo da invasão loco-regional e à distância, nomeadamente na detecção de metástases ocultas e no diagnóstico diferencial de uma lesão. No caso do melanoma maligno da úvea, aceita-se que a imunocintigrafia poderá auxiliar, sobretudo, no estudo da lesão primária, nomeadamente no diagnóstico diferencial com outras lesões intra-oculares ocupando espaço.

## SUMMARY

### Immunoscintigraphy in Malignant Melanoma

Nuclear Medicine has always contributed to the study of oncologic diseases. Immunoscintigraphy, one of its more recent developments, consists of the evaluation of the biodistribution of antibodies, directed against tumoral antigens and labelled with radionuclides. This technique, which has proven of special interest in some neoplasias, was used for the first time in 1983 in malignant melanoma of the skin. The antibody that has been more frequently used and which is used in the Instituto de Medicina Nuclear (IMN) of the Faculdade de Medicina de Lisboa, is antibody 225.28S, an IgG<sub>2a</sub> directed against a high molecular weight antigen present in the melanoma cell. In the IMN, we started immunoscintigraphy anti-melanoma in February 1992. During these two years, we have performed 67 exams, 44 on patients with malignant melanoma of the skin and 23 on uveal melanoma. We have obtained true positive rates and true negative ones, respectively, of 87.5% and 90% in melanoma of the skin, and 94% and 83% in uveal melanoma. It has been shown that the main clinical contribution of immunoscintigraphy for malignant melanoma of the skin is the study of loco-regional and distant metastases, namely those clinically unsuspected, as well as in the differential diagnosis of a lesion already known. In uveal melanoma, it is accepted that immunoscintigraphy may be useful in the evaluation of the primary lesion, namely in the differential diagnosis with other intra-ocular lesions.

## IMUNOCINTIGRAFIA NO MELANOMA MALIGNO DA PELE

### Introdução

O melanoma maligno da pele, cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos<sup>1,2</sup>, é, como se sabe, uma neoplasia com comportamento altamente agressivo, associada a uma elevada mortalidade. Quando a doença ultrapassa as cadeias ganglionares de drenagem da lesão primária, torna-se praticamente inevitável a sua progressão para a metastização sistémica e para a morte. A imunocintigrafia, ao contribuir para a detecção desta invasão loco-regional, mesmo quando ainda não existe evidência clínica, pode contribuir significativamente para a melhoria do prognóstico, na medida em que pode orientar para o esvaziamento ganglionar precoce.

### Anticorpos Utilizados

O estudo da distribuição corporal de anticorpos monoclonais, marcados com radionúclidos, dirigidos contra antígenos presentes na célula tumoral, ou seja, a imunocintigrafia, foi iniciada nos finais dos anos 70, por Goldenberg<sup>3</sup>.

A imunocintigrafia anti-melanoma foi realizada pela primeira vez no ser humano por Larson et al<sup>4</sup>, em 1983. Estes autores utilizaram um anticorpo dirigido contra o antígeno p97, uma glicoproteína existente na membrana celular das células de melanoma. Este anticorpo tinha sido descrito três anos antes por Woodbury<sup>5</sup> e Brown<sup>6</sup>.

Quase simultaneamente, Buraggi et al começaram a utilizar o anticorpo 225.28S, uma imunoglobulina da classe IgG2a, estudada por Ferrone e Natali<sup>7-9</sup> a partir de 1980 e empregue no ser humano a partir de 1983<sup>10,11</sup>. Este anticorpo é dirigido contra um antígeno de elevado peso molecular (*Human High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen*: HMW-MAA), presente na membrana da célula neoplásica e constituído por dois glicopéptidos, ligados por ligação não covalente, com pesos moleculares de 280 e mais de 440 kDa, respectivamente<sup>13</sup>.

O HMW-MAA apresenta as seguintes características<sup>8-10,12-17</sup>:

1. Encontra-se presente, em elevada concentração, em pelo menos 90% das lesões de melanoma maligno da pele;
2. Não é detectável nos tecidos normais, excepto nos folículos pilosos e em áreas limitadas da camada Malpighiana;
3. No soro, surge só em quantidades vestigiais, mesmo em casos de doença em fases avançadas;
4. É menos heterogéneo na sua expressão do que os outros tipos de antígenos associados ao melanoma.

Embora tenham sido descritos posteriormente outros anticorpos (*Quadro 1*), o anticorpo 225.28S, dado encontrar-se comercializado (*kit* fornecido por Sorin Biomedica), continua a ser o mais frequentemente utilizado. É precisamente este anticorpo que, como dissemos, tem sido empregue no IMN.

### Quadro 1 – Anticorpos descritos para o Melanoma Maligno da Pele

Anticorpos contra antígeno p97 (marcação com <sup>131</sup> I e <sup>111</sup> In)	
*ac 8.2 (IgG1)	
*ac 96.5 (IgG2a)	Larson et al, 1983
Anticorpos dirigidos contra HMW-MAA (GP 240) (marcação com <sup>131</sup> I, <sup>111</sup> In e <sup>99m</sup> Tc)	
*ac 225.28S (IgG2a)	Ferrone et al, 1980
*ac 9.2.27 (IgG2a)	Reisfeld et al, 1987
Anticorpos dirigidos contra Gangliósidos GD3 e GD2 (marcação com <sup>131</sup> I)	
*(IgG <sup>3</sup> )	

Adaptado de Dvigi et al<sup>12</sup> e de Buraggi et al<sup>13</sup>

### Reacções Adversas

Não têm sido descritas reacções adversas à administração do anticorpo marcado, quer no que diz respeito a reacções imunológicas quer à toxicidade sobre os diferentes órgãos, nas doses habitualmente utilizadas para diagnóstico<sup>12,13,16-22</sup>. Na nossa casuística não houve evidência de efeitos acésórios após a administração do anticorpo marcado.

Dado tratar-se de um anticorpo de origem murina, não é de excluir a possibilidade de se formarem anticorpos humanos anti-murino (*Human Anti-Murine Antibody*: reacção HAMA), os quais podem interferir na biodistribuição do anticorpo marcado, e como tal, reduzir a sensibilidade do método. No entanto, tal fenómeno não se tem verificado nas séries publicadas<sup>22</sup>, inclusivé com realização do exame até quatro vezes ao mesmo doente. No IMN repetiu-se o exame num doente, sendo os dois estudos distanciados no tempo de cerca de um ano, não se verificando nenhuma alteração na biodistribuição que fizesse suspeitar da ocorrência de reacções HAMA.

### Imunorreactividade

Um outro problema que tem sido posto é o de a marcação com radionúclido afectar a imunorreactividade do anticorpo. Verificou-se, através de incubação do anticorpo marcado com cultura de células humanas de melanoma Colo38, que esta imunorreactividade não se encontra afectada<sup>17,19,20,23</sup>.

### Dosimetria

Uma preocupação constante dos médicos e doentes que recorrem a exames de Medicina Nuclear, é a da dose de radiação associada aos mesmos.

O *kit* habitualmente utilizado consiste numa mistura de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> e Fab da imunoglobulina. Estes fragmentos são marcados *in vitro* com Tecnécio-99m, tendo Buraggi demonstrado, através de um estudo piloto<sup>19</sup> que este radionúclido era o que se associava a melhores resultados da técnica (*Quadro 2*).

Quadro 2 – Sensibilidade na detecção das lesões em função do radionúclido

	Iodo*		<sup>99m</sup> Tc		<sup>111</sup> In		Total	
	pos/tot	%	pos/tot	%	pos/tot	%	pos/tot	%
Lesões totais	13/23	56,5	18/21	85,7	23/30	76,7	54/74	73
Nº de doentes	12		14		16		42	

\* <sup>131</sup>I-AcMo, <sup>131</sup>I-F(ab')<sub>2</sub>, <sup>123</sup>I-F(ab')<sub>2</sub>  
Adaptado de Buraggi et al<sup>19</sup>

Imediatamente após a administração intravenosa do anticorpo marcado, verifica-se uma desmarcação parcial *in vivo*, ou seja, cerca de 10% do <sup>99m</sup>Tc liberta-se dos fragmentos da imunoglobulina e permanece livre em circulação ou ligado a péptidos menores<sup>16</sup>, os quais, à semelhança dos próprios F(ab')<sub>2</sub> e Fab, são eliminados pelo organismo por via renal, donde resulta que o rim seja o órgão sujeito a maior dose de radiação (Quadro 3).

 Quadro 3 – Dosimetria em relação a <sup>99m</sup>Tc-F(ab')<sub>2</sub> do Ac 225.28S

ORGÃO	rad/mCi	Gy/MBq
Rim	97 x 10 <sup>-3</sup>	35,89 x 10 <sup>-3</sup>
Baço	30 x 10 <sup>-3</sup>	11,1 x 10 <sup>-3</sup>
Fígado	10 x 10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>
Medula Óssea	2 x 10 <sup>-3</sup>	7,4 x 10 <sup>-4</sup>
Ovário	9 x 10 <sup>-4</sup>	3,33 x 10 <sup>-4</sup>
Testículo	4 x 10 <sup>-5</sup>	1,48 x 10 <sup>-5</sup>
Corpo Inteiro	3 x 10 <sup>-5</sup>	1,11 x 10 <sup>-5</sup>

Adaptado de Buraggi et al<sup>16</sup>

Por outro lado, verifica-se que existe uma ligação inespecífica do anticorpo marcado à medula óssea, fígado e baço. O mecanismo desta ligação não está ainda esclarecido. Uma explicação possível será a formação de imunocomplexos com o HMW-MAA circulante<sup>24</sup>. Pensa-se, também, que o sistema monocito-macrofágico seja o local de catabolismo destes fragmentos de IgG.

Contudo, este tipo de imunocintigrafia não põe grandes problemas quanto à dose de radiação recebida pelo doente. Por um lado, o facto de se utilizarem fragmentos em vez do anticorpo completo, permite uma depuração plasmática mais rápida e, como tal, uma semi-vida biológica mais curta<sup>12</sup>, nomeadamente, entre 20 minutos e 3 horas para os fragmentos Fab (média de 83 minutos) e entre 7 e 15 horas para os fragmentos F(ab')<sub>2</sub> (média de 12 horas). Por outro lado, o <sup>99m</sup>Tc é um radionúclido com características físicas muito favoráveis, ou seja, baixa energia de radiação gama (140 keV), semi-vida física curta (6 horas) e sem emissão de partículas.

### Indicações Clínicas

A utilidade clínica da imunocintigrafia, no caso do melanoma maligno localizado na pele, tem sido demonstrada nas seguintes situações<sup>17,20,21</sup>:

- \* Para detecção de metástases clinicamente ocultas;
- \* Apoio ao diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas.

Dos 43 doentes estudados até ao momento no IMN, numa totalidade de 44 imunocintigrafias, este exame foi, na sua grande maioria (32/44=72,7%) realizado para despicte de metastização oculta, quando a lesão era de nível superior ou igual a II, na Classificação de Clark. Num destes doentes, identificou-se uma fixação anómala na axila esquerda (Figura 1), tendo havido posteriormente confirmação anatomo-patológica de metastização, após esvaziamento ganglionar.

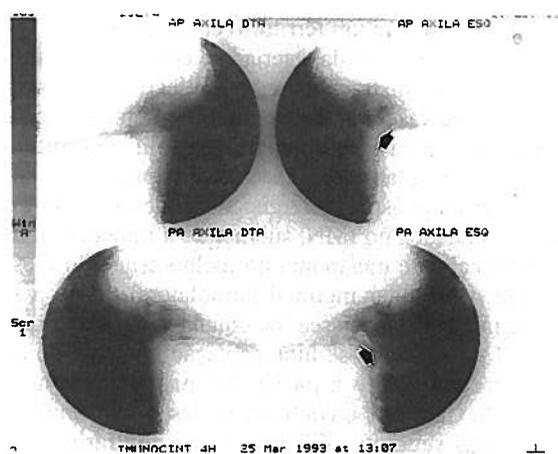


Fig. 1 - Fixação anómala do anticorpo marcado na região axilar esquerda.

Realizámos, ainda, 4 exames (9,1%) para diagnóstico diferencial, nomeadamente de três adenopatias e de uma lesão óssea, tendo sido confirmada a natureza benigna das lesões nos quatro casos, posteriormente validados durante o *follow-up*. Em 18,2% (8/44 estudos), a imunocintigrafia foi realizada para confirmação pré-terapêutica da natureza melanómica das lesões.

Outras situações em que o recurso a esta metodologia tem sido proposto, mas nas quais a sua utilidade ainda não está demonstrada, por não serem conhecidos estudos controlados, são:

- \* Avaliação do doente após perfusão hipertérmica;
- \* Avaliação de outras terapêuticas.

### Metodologia

Após a administração do anticorpo, a colheita das imagens deve ser feita no momento em que se espera um

maior contraste a nível das lesões, ou seja, quando existe uma relação máxima entre o anticorpo fixo no tumor e o que se encontra nos espaços vasculares circundantes. Este valor máximo da relação tumor/fundo é atingido a tempos variáveis, sendo diferente de doente para doente e, no mesmo doente, de lesão para lesão<sup>16</sup>. Tendo em conta o valor médio, sabe-se que os melhores resultados são obtidos quando a aquisição da imagem é feita cerca de 6 e de 24 horas após a injeção<sup>16,17,19</sup>. No IMN, temos optado por fazer uma avaliação sempre em dois tempos, ou seja, entre as 4 e as 6 horas e cerca de 24 horas após a administração.

Tendo em conta que, com este exame, se pretende não só esclarecer a natureza de algumas lesões previamente conhecidas, como também detectar zonas de metastização oculta, deve ser sempre efectuado um varrimento de corpo inteiro, complementado quando necessário com imagens adicionais, incidindo em localizações suspeitas e por vezes, recorrendo a estudos tomográficos (tomografia de emissão computadorizada).

As lesões de melanoma maligno são, habitualmente, muito vascularizadas, captando o anticorpo marcado muito rapidamente, e como tal, permitindo a sua visualização logo nos primeiros minutos após a injeção<sup>16</sup>. Devido a este comportamento, quando já existe suspeita de metastização para um território conhecido, é por vezes útil obter imagens rápidas, seriadas, com início simultâneo com a administração, ou seja, efectuar o chamado estudo da fase vascular, assim como uma imagem precoce, cerca de 1 hora após a administração. Este estudo em três fases (vascular, precoce e tardio) pode, inclusivé, auxiliar no diagnóstico diferencial das lesões. Num dos doentes estudados no IMN, submetido a imunocintigrafia após ressecção de melanoma no joelho esquerdo e esvaziamento ganglionar inguinal homolateral, havia a suspeita de metastização óssea na coluna vertebral, ao nível de D12-L1. Verificou-se hipercaptação anómala do anticorpo marcado logo a partir das primeiras imagens (Figura 2). Contudo, o contraste da lesão foi diminuindo nas imagens seguintes (Figura 3), ao contrário do que seria de suspeitar numa lesão melanómica. Foi realizada



Fig. 2 - Imagem obtida cerca de 1 hora após a administração do anticorpo, evidenciando fixação anómala na região dorso-lombar.

uma gamagrafia óssea, que confirmou a presença de metastização óssea múltipla (Figura 4). No entanto, a evolução clínica do doente não foi, igualmente, sugestiva de se tratarem de lesões secundárias a um melanoma.

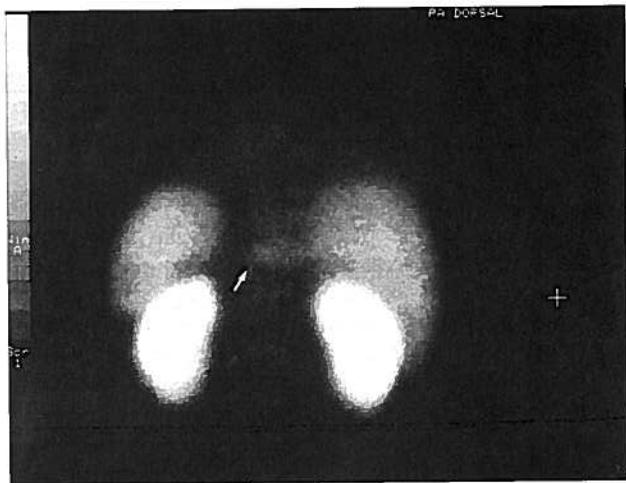


Fig. 3 - Imagem obtida, no mesmo doente, cerca de 6 horas após a administração do anticorpo, continuando a evidenciar captação anómala, embora com menor contraste.

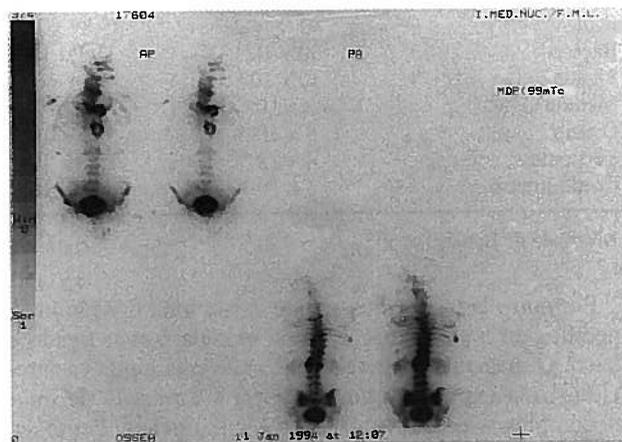


Fig. 4 - Gamagrafia óssea sugestiva de metastização óssea múltipla.

## Resultados

Siccardi<sup>17</sup> publicou, em 1986, os resultados de um estudo multicêntrico, que envolveu dez centros italianos de Medicina Nuclear, e que teve como objectivo determinar os factores que interferiam nos resultados da imunocintigrafia anti-melanoma.

Verificaram que a técnica era reprodutível, apresentando sensibilidades sobreponíveis nos diferentes centros envolvidos. Estas foram, globalmente, iguais a 74%. Nos casos estudados até ao momento no IMN, e em que os resultados da imunocintigrafia já foram validados, verificou-se, como já foi referido, uma taxa de verdadeiros positivos igual a 87,5% e de verdadeiros negativos igual a 90%.

Siccardi et al concluíram, ainda, que a sensibilidade dependia essencialmente dos seguintes factores: estágio

clínico da doença, dimensões das lesões, localização das mesmas e sua expressão no antigéneo HMW-MAA.

Quanto ao estágio da doença, verificaram que o número de falsos negativos era superior no estágio IV (21%) do que no estágio III (11%), sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

A sensibilidade é menor para lesões inferiores ou iguais a 2cm (59%), do que para diâmetros superiores (82%), sendo praticamente igual a 100% em lesões superiores a 8 cm<sup>16</sup>.

Quanto à sua localização, os piores resultados encontram-se nas metástases no fígado, enquanto que a sensibilidade é mais elevada para as lesões localizadas no cérebro, gânglios linfáticos e osso (*Quadro 4*).

**Quadro 4** – Sensibilidade na detecção das lesões secundárias em função da localização

Localização	≤ 2 cm		> 2 cm		Total	
	pos/tot	%	pos/tot	%	pos/tot	%
Fígado	3/7	43	7/13	54	10/20	50
Pulmão	12/24	50	14/20	70	26/44	59
Osso	9/11	82	19/24	79	28/35	80
Cérebro	9/10	90	4/4	100	13/14	93
Gânglios Linfát.	37/58	64	70/76	92	107/134	80
Pele	28/56	50	34/44	77	62/100	62

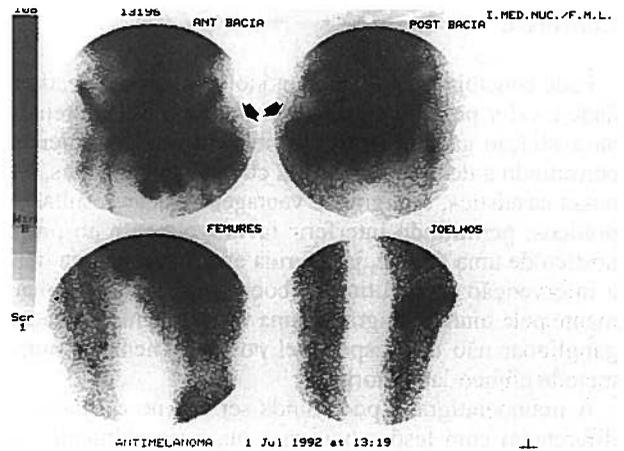
Adaptado de Siccardi et al<sup>17</sup>

No IMN foi estudado apenas um doente com suspeita de localizações secundárias no fígado, não tendo estas sido visualizadas na imunocintigrafia, nem mesmo com estudo tomográfico. Este facto poderá ser explicado por se tratarem de lesões pequenas, com diâmetros avaliados ecograficamente em 7 e 12 mm, sem contraste suficiente com a marcada fixação inespecífica do anticorpo ao parênquima hepático.

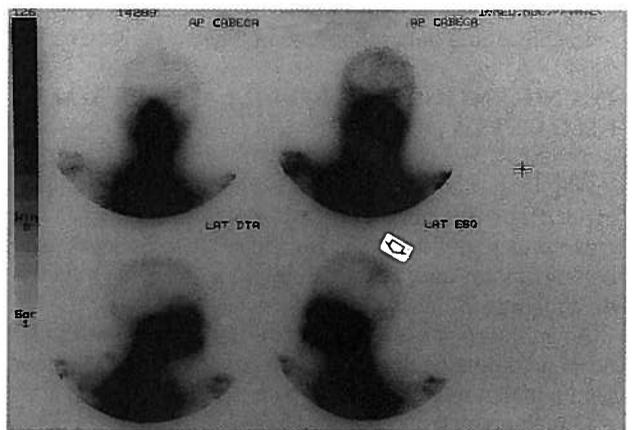
Foram avaliados três doentes com suspeita de metástases ósseas, dos quais apenas num a lesão correspondia a localização secundária do melanoma, visualizada por imunocintigrafia (*Figura 5*). Numa outra doente, estudada após um episódio de epilepsia Jacksoniana e com lesão cerebral ocupando espaço, que nos antecedentes pessoais referia excisão de *naevus* na região maleolar, a imunocintigrafia confirmou tratar-se de metástase de melanoma (*Figura 6*).

Quanto à expressão do antigéneo nas lesões, como já foi referido anteriormente, sabe-se que este se encontra em mais de 90% das mesmas. Na casuística do IMN, o único falso negativo de lesão ganglionar, apesar de a lesão metastática apresentar melanina, correspondia a neoplasia primária amelanótica: a não visualização da adenopatia poderá ter sido devida a uma menor expressão do antigéneo a que se dirige o anticorpo 225.28S.

Por outro lado, sabe-se que as condições anatómicas regionais que envolvem a vascularização do tumor constituem um outro factor que também pode interferir nos resultados, ou seja: um mau aporte sanguíneo, que no entanto não é frequente no melanoma, pode condicionar uma menor chegada do anticorpo às lesões, podendo daí resultar a sua não visualização<sup>16</sup>.



**Figura 5** - Fixação anômala do anticorpo marcado na região coxo-femural esquerda, compatível com metastização óssea.



**Figura 6** - Imagem sugestiva de metástase cerebral de melanoma.

Com vista à avaliação da especificidade desta metodologia, Buraggi et al administraram, em 15 doentes, não só os fragmentos do anticorpo específico, como também fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de um anticorpo não específico para o melanoma, ou seja, do anticorpo monoclonal 4C4, dirigido para o antigéneo HBs<sup>17,25,26</sup>. Quando compararam a relação tumor/fundo entre os dois anticorpos, encontraram um valor superior para essa relação no caso do anticorpo específico<sup>26</sup>.

A corroborar também esta elevada especificidade, não se encontraram resultados falsos positivos no estudo piloto. No estudo multicêntrico, verificou-se acumulação inespecífica em dois fibromas uterinos e três cicatrizes de cirurgias recentes que, no entanto, não interferiram nos resultados, não tendo sido interpretados como resultados positivos. Como tal, é muito elevado o valor preditivo positivo associado a uma lesão identificada por esta técnica, que, nos trabalhos do grupo de Buraggi, apresentou uma especificidade de 100%<sup>17,19-21,27</sup>.

Num estudo mais recente, Feggi et al<sup>22</sup> avaliaram 118 doentes com melanoma maligno da pele, tendo reforçado as conclusões retiradas pelo grupo de Buraggi, ao apresentarem valores de sensibilidade e especificidade sobreponíveis.

## Conclusão

Pode concluir-se que esta metodologia, com especificidade e valor preditivo positivo elevados, é útil sobretudo na avaliação ganglionar de doentes em estádios iniciais, permitindo a detecção de lesões clinicamente ocultas. Na nossa casuística, esta grande vantagem já teve resultados práticos, permitindo interferir favoravelmente no prognóstico de uma doente, já referida anteriormente, na qual a intervenção terapêutica precoce foi orientada unicamente pela imunocintigrafia, uma vez que a metastização ganglionar não era suspeitável por mais nenhum outro método clínico-laboratorial.

A imunocintigrafia pode ainda ser útil no diagnóstico diferencial com lesões benignas ou, eventualmente, de outra etiologia neoplásica. Como vimos, também no IMN já se detectaram situações semelhantes, nomeadamente etiologia benigna para duas adenopatias e uma lesão óssea, assim como atipia óssea secundária provavelmente a uma outra neoplasia que não o melanoma.

## IMUNOCINTIGRAFIA NO MELANOMA MALIGNO DA ÚVEA

Até agora não foram isolados anticorpos monoclonais específicos dirigidos contra o melanoma da úvea. No entanto, a partir de 1987, Bomanji<sup>28-31</sup> e Scheidhauer<sup>32</sup> demonstraram que, nesta patologia, se verificava fixação do anticorpo 225.28S.

As indicações e utilidade clínica da imunocintigrafia nesta patologia ocular são diferentes das que se verificam para o melanoma maligno da pele.

O melanoma maligno da úvea metastiza por via hematogénea, uma vez que o globo ocular não possui drenagem linfática. O principal local de invasão é o fígado. Como vimos anteriormente, a imunocintigrafia anti-melanoma apresenta uma baixa sensibilidade para a detecção de lesões secundárias nesta localização<sup>17</sup>, e daí ser pouco útil para este efeito. Poderá ter algum papel no estudo de metástases ósseas<sup>17</sup>, segundo local mais frequente de metastização desta neoplasia.

Sendo assim, o principal contributo da imunocintigrafia no melanoma da úvea, ao contrário do que sucede na lesão da pele, não é no estudo das localizações secundárias, mas sim na avaliação de uma possível lesão primária.

Na sua grande maioria, as lesões intra-oculares ocupando espaço são facilmente diagnosticáveis através da oftalmoscopia e dos meios complementares de diagnóstico habituais. No entanto, por vezes, surgem problemas de diagnóstico diferencial entre melanoma e lesões benignas, nomeadamente hemangioma, melanocitoma e *naevus* benignos, ou até mesmo patologia maligna, como sejam as metástases oculares de carcinomas. É precisamente nestes casos, que a imunocintigrafia anti-melanoma tem sido considerada útil.

No IMN, até ao momento, estudámos por imunocintigrafia anti-melanoma, 23 doentes com patologia intra-ocular, dos quais apenas 17 possuíam, no momento da realização do exame, melanoma da úvea comprovado. Verificou-se uma taxa de verdadeiros positivos igual a 94% e de verdadeiros negativos igual a 83%. Doze des-

tes doentes foram ainda submetidos a TC e/ou RMN, não tendo sido o melanoma detectado em 5 casos pela TC e em 3 pela RMN; todas estas lesões foram identificadas por imunocintigrafia.

Nesta patologia, é fundamental o recurso a técnicas tomográficas dadas as reduzidas dimensões das lesões. A sua não utilização reduz significativamente a sensibilidade da metodologia<sup>33,34</sup>. Nos nossos casos, recorrendo apenas às imagens planares de cabeça, verificou-se apenas uma taxa de verdadeiros positivos de 58,8%.

A sensibilidade, embora dependente das dimensões das lesões, é elevada (*Quadro 5*).

Quadro 5 – Sensibilidade da Imunocintigrafia no Melanoma da Úvea de acordo com as dimensões da lesão

	≤ 4 mm	≤ 6 mm	≤ 8 mm	> 8 mm
Sensibilidade	57%	73%	83%	100%

Adaptado de Scheidler et al<sup>34</sup>

A especificidade, embora também elevada, verificou-se ser menor do que para o melanoma da pele. Foi igual a 94%, na maior série até agora publicada<sup>34</sup>, na qual o único falso positivo encontrado correspondia a uma hemorragia sub-retiniana pós-traumática. Nos nossos casos verificou-se um falso positivo, com fixação ténue do anticorpo marcado, que correspondia a uma degenerescência macular associada à idade.

A menor especificidade, que poderá limitar a utilidade da técnica nesta patologia, poderá ser devida ao facto do anticorpo 225.28S não ser dirigido às células de melanoma da úvea. Por outro lado, alguns autores<sup>35</sup> detectaram reactividade cruzada entre os anticorpos monoclonais desenvolvidos contra o melanoma e outras neoplasias, nomeadamente astrocitomas, meduloblastomas e alguns cânceros epiteliais.

Verificou-se, igualmente, fixação nalguns *naevus* benignos da coróideia, embora com menor intensidade de captação do que a observada na presença de melanoma<sup>35</sup>. Por este motivo foi sugerido o recurso a técnicas quantitativas<sup>28</sup>, até agora não desenvolvidas.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Na imunocintigrafia, nomeadamente quando aplicada ao estudo do melanoma maligno da pele, o grande problema continua a ser uma não tão boa quanto desejável relação tumor/fundo. Numa tentativa de melhorar esta mesma relação têm sido propostas várias metodologias, algumas já testadas, como sejam as técnicas de subtração<sup>36</sup> e outras ainda em desenvolvimento, nomeadamente a utilização de misturas de anticorpos<sup>24</sup> e a chamada imunocintigrafia de alvo pré-marcado<sup>37</sup>. Esta consiste em administrar o anticorpo, não marcado com o radionúclido; em seguida, quando já houve fixação no tecido alvo com descida dos níveis circulantes, é administrado um composto marcado capaz de se ligar *in vivo* ao anticorpo.

No caso do melanoma da úvea, a utilização de vários anticorpos poderá também auxiliar na redução dos falsos positivos, uma vez que nunca é completa a partilha do antigéneo com as outras lesões com que se verificaram reacções cruzadas<sup>28</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. KOH H K: Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 171-182
2. RODRIGO F G, CORREIA M: Melanoma Maligno. Problema de actualidade. *Acta Med Port* 1992; 5: 485-491
3. GOLDENBERG D M, DELAND F, KIM E et al: Use of radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med* 1978; 298: 1384-1386
4. LARSON S M, BROWN J P, WRIGHT P W, CARRASQUILLO J A, HELSTROM I, HELSTROM K E: Imaging of Melanoma with I-<sup>131</sup>-Labeled Monoclonal Antibodies. *J Nucl Med* 1983; 24: 123-129.
5. WOODBURY R G, BROWN J P, YEH M-Y et al: Identification of a cell surface protein, p97, in human melanomas and certain other neoplasms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980; 77: 2183-2187
6. BROWN J P, NISHIYAMA K, HELSTROM I et al: Structural characterization of human melanoma associated antigen p97 using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1981; 127: 539-546
7. IMAI K, MOLINARO G A, FERRONE S: Monoclonal antibodies to human melanoma-associated antigens. *Transplant. Proc.* 1980; 12: 380-383
8. FERRONE S, GIACOMINI P, NATALI P G et al: A human high molecular weight-melanoma associated antigen (HMW-MAA) defined by monoclonal antibodies: a useful marker to radioimage tumour lesions in patients with melanoma. *Proceedings of the First International Symposium on Neutron Capture Therapy.* 1983: 174-183
9. NATALI P G, GIACOMINI P, BURAGGI G et al: Serological and binding characteristics of a monoclonal antibody to a human high molecular weight-melanoma associated antigen for tumour imaging. *In: Giraldo G, Beth E, Castello G, Giordano G G, Zarilli D eds. From oncogenes to tumour antigens.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1985: 127-134
10. BURAGGI G L, CALLEGARO L, FERRONE S et al: In vivo immunodiagnosis with radiolabelled anti-melanoma antibodies and F(ab')<sub>2</sub> fragments. *Proceedings of the 21 Int. Annu. Meet. SNME* 1983. *In: Schmidt H A E, Adam W E eds. Nuklearmedizin.* Stuttgart: Schattauer Verlag 1984: 713-717
11. BURAGGI G, TURRIN A, FERRONE S et al: Immunodiagnosis with radiolabelled anti-melanoma monoclonal antibodies and F(ab')<sub>2</sub> fragments (abstract). *Eur J Nucl Med* 1983; 5: A-8
12. DIVGI C R, LARSON S M: Radiolabeled Monoclonal Antibodies in the Diagnosis and Treatment of Malignant Melanoma. *Semin Nucl Med* 1989; XIX (4): 252-261
13. BURAGGI G L, GASPARINI M: Immunoscintigraphy of Malignant Melanoma (Cap 12) *In: Chatal J F, ed Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy.* Boca Raton, Florida: CRC Press 1989: 259-273
14. WILSON B S, GIACOMINI P, IMAI K et al: Human Melanoma Associated Antigens identified with monoclonal antibodies: structural profile and potential usefulness in immunodiagnosis and immunotherapy. *Ric Clin Lab* 1982; XII (4): 517-538
15. GIACOMINI P, VEGLIA F, CORDIALI FEI P, REHLE T, NATALI P G, FERRONE S: Level of a membrane-bound High Molecular Weight - Melanoma Associated Antigen and a Cytoplasmic Melanoma-Associated Antigen in Surgically Removed Tissues and in sera from patients with Melanoma. *Cancer Res* 1984; 44: 1281-1287
16. BURAGGI G L, TURRIN A, CASCINELLI N et al: Immunoscintigraphy with Anti-Melanoma Monoclonal Antibodies. *In: Donato L, K Britton eds Immunoscintigraphy.* New York: Gordon and Breach Science Publ 1985: 215-254
17. SICCARDI A G, BURAGGI G L, CALLEGARO L et al: Multicenter Study of Immunoscintigraphy with Radiolabeled Monoclonal Antibodies in Patients with Melanoma. *Cancer Res* 1986; 46: 4817-4822
18. CASCINELLI N, ATTILI A, BELLI F et al: Anti-Melanoma Monoclonal Antibody 225.28S: Evaluation of Toxicity in Man. *Tumori.* 1988; 74: 35-40
19. BURAGGI G L, CALLEGARO L, CASCINELLI N ET AL: Radioimmuno-detection of Malignant Melanoma with Radiolabelled (<sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>111</sup>In and <sup>99m</sup>Tc) Monoclonal Antibodies and F(ab')<sub>2</sub> Fragments. *In: Winkler Verlag C. ed. Nuclear Medicine in Clinical Oncology.* Berlin: Springer-Verlag 1986: :207-214
20. BURAGGI G L, TURRIN A, CASCINELLI N et al: Radioimmuno-detection of melanoma: preliminary results of a prospective study. *Int J Biol Markers* 1986; 1(1): 47-54
21. BURAGGI G L, TURRIN A, CASCINELLI N et al: Clinical Demand on Radioimmuno-detection of Melanoma: The importance of Prospective Trials. *In Schmidt H A E, Emrich D eds Nuklearmedizin.* Stuttgart: Schattauer Verlag 1987: 411-413
22. FEGGI L, INDELLI M, PANSINI G C, SANTINI A, PRANDINI N, VIRGILI A R: Immunoscintigraphy in malignant melanoma: a five-year clinical experience. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 145-148
23. CALLEGARO L, DELEIDE G, DOVIS M ET AL: Purification and labelling of F(ab')<sub>2</sub> fragments from anti-tumour monoclonal antibodies and their conversion to radiopharmaceuticals. *In Donato L, K Britton eds. Immunoscintigraphy.* New York: Gordon and Breach Science Publ 1985: 101-120
24. BURAGGI G L, CALLEGARO L, MARIANI G et al: Imaging with <sup>131</sup>I-Labeled Monoclonal Antibodies to a High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen in Patients with Melanoma: Efficacy of Whole Immunoglobulin and Its F(ab')<sub>2</sub> Fragments. *Cancer Res* 1985; 45: 3378-3387
25. BURAGGI G L, CALLEGARO L, TURRIN A et al: Immunoscintigraphy with <sup>125</sup>I, <sup>99m</sup>Tc and <sup>111</sup>In-labelled F(ab')<sub>2</sub> Fragments of Monoclonal Antibodies to a Human High Molecular Weight-melanoma Associated Antigen. *J Nucl Med All Sci* 1984; 28 (4): 283-295
26. RIVA P, PAGANELLI G, TISON V, FIORENTINI G, LANDI G, AMADORI D: Melanoma Immunoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Labelled Monoclonal F(ab')<sub>2</sub>: Sensitivity and Specificity Studies. *In: Donato L, K Britton eds. Immunoscintigraphy.* New York: Gordon and Breach Science Publ 1985: 267-277
27. BURAGGI G L: Radioimmuno-detection of Malignant Melanoma with the 225.28S Monoclonal Antibody to HMW-MAA. *Nuc Med* 1986; 25: 220-224
28. BOMANJII J, GARNER A, PRASAD J et al: Characterisation of ocular melanoma with cutaneous melanoma antibodies. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 647-650
29. BOMANJII J, HUNGERFORD J L, GRANOWSKA M, BRITTON K: Radioimmuno-scintigraphy of ocular melanoma with <sup>99m</sup>Tc labelled cutaneous melanoma antibody fragments. *Br. J. Ophthalmol.* 1987; 71:651-658
30. BOMANJII J, NIMMON C C, HUNGERFORD J L, SOLANKI K, GRANOWSKA M, BRITTON K: Ocular Radioimmuno-scintigraphy: Sensitivity and Practical Considerations. *J Nucl Med* 1988; 29: 1038-1044
31. BOMANJII J, HUNGERFORD J L, GRANOWSKA M, BRITTON K: Radioimmuno-scintigraphy (RIS) of eye melanomas and their metastases. *In: Schmidt HAE, Csernay L eds. Nuklearmedizin: New Trends and Possibilities in Nuclear Medicine.* Stuttgart: Schattauer Verlag 1988: 582-583
32. SCHEIDHAUER K, SCHEIFFARTH O, STEFANI F H, MARKL, SCHUMACHER U, MOSER E *In: Klapdor R. ed. New Tumour Markers and Their Monoclonal Antibodies. Actual Clinical Relevance for Diagnosis and Therapy of Solid Tumours.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1987: 435-440
33. SCHALING D F, VAN DER POL J P, JAGER M J, VAN KROONENBURGH M J P G, OOSTERHUIS J A, RUITER D J: Radioimmuno-scintigraphy and Immunohistochemistry with melanoma-associated monoclonal antibodies in choroidal melanoma: a comparison of the clinical and immunohistochemical results. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 538-541
34. SCHEIDLER J, LEINSINGER G, KIRSCH C M, SCHEIFFARTH O F, STEFANI F H, RIEDEL K G: Immunoinaging of choroidal melanoma: assessment of its diagnostic accuracy and limitations in 101 cases. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 457-460
35. SEEGER R C, ROSENBLATT H M, IMAI K, FERRONE S: Common antigenic determinants on human melanoma, glioma, neuroblastoma and sarcoma cells defined with monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1981; 41: 2714-2717
36. DE LAND F H, KIM E E, SIMMONS G, GOLDENBERG D M: Imaging approach in radioimmuno-detection. *Cancer Res.* 1980; 40: 3046-3049
37. PERKINS A C, PIMM M V: Future Developments and Clinical Prospects in Immunoscintigraphy. Cap. 8. *In: Perkins A C, Pimm M V eds. New York: Wiley-Liss* 1991: 163-168