

APLICACIONES DIAGNOSTICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES MARCADOS

Ignasi Carrió, Lluís Berná, Montserrat Estorch, Gustavo Torres.

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCION

Los anticuerpos son proteínas (inmunoglobulinas) que se encuentran en el suero y en los líquidos intersticiales de todos los mamíferos, constituyendo un elemento del sistema inmunitario adaptativo. Su producción es inducida cuando las células plasmáticas entran en contacto con sustancias extrañas inmunogénicas (antígenos). Actualmente es posible producir anticuerpos altamente específicos y homogéneos, dirigidos contra antígenos humanos diferenciados, en cantidades prácticamente ilimitadas. Los anticuerpos pueden ser utilizados como transportadores de diversas sustancias, como fármacos, toxinas o materiales radiactivos, hacia dianas específicas en el organismo.

La producción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos humanos se basa en la inmunización de animales (habitualmente ratas o ratones). Una vez el animal ha producido una respuesta inmunológica contra el antígeno inmunizante, se extrae su bazo y se prepara una suspensión celular. Estas células se fusionan con una línea celular de mieloma mediante la adición de polietilenglicol, que favorece la fusión de las membranas celulares. La mezcla celular fusionada (hibridoma) se cultiva en un medio adecuado y se comprueba que produzca el anticuerpo deseado. Si los resultados son satisfactorios se procede a clonar cada célula por separado. Así comienza la fabricación de anticuerpos monoclonales, que se continuarán produciendo mientras se mantenga el cultivo (1).

Cada molécula de anticuerpo consta de 2 cadenas ligeras idénticas y 2 cadenas pesadas idénticas (Fig. 1). La estructura es simétrica y cada mitad consta de una cadena ligera y una cadena pesada. Las mitades están unidas entre sí por fuerzas débiles y por puentes disulfuro. Cada molécula de

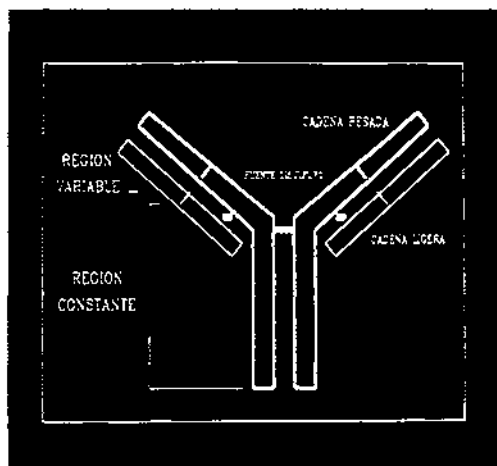


Fig 1. Representación esquemática de una molécula de anticuerpo.

anticuerpo es esencialmente bifuncional. Una región de la molécula (región Fab) interviene en la unión específica con el antígeno. La otra (región Fc) es la responsable de la unión del anticuerpo a los tejidos y moléculas del huésped.

Actualmente los anticuerpos monoclonales o sus fragmentos marcados con isótopos radiactivos se pueden utilizar para detectar necrosis miocárdica, diversos procesos tumorales, focos inflamatorios y/o infecciosos y trombosis venosa profunda. Mediante la administración de estos anticuerpos marcados y la obtención de imágenes gammagráficas de su distribución en el organismo, es posible delinear con precisión estos procesos patológicos. Los estudios que se describen a continuación constituyen ejemplos de estas aplicaciones clínicas de los anticuerpos monoclonales.

¹¹¹In – ANTIMIOSINA EN PATOLOGIA MIOCÁRDICA

El anticuerpo monoclonal antimiosina es un fragmento Fab de un anticuerpo murino, altamente específico, ligado con el ácido dietilén-triamino-pentaacético (DTPA) y que, marcado con ¹¹¹In-cloruro, puede ser detectado con gammacámara. Este fragmento de anticuerpo se une específicamente a la miosina cardíaca intracelular expuesta como consecuencia de disrupción de la membrana celular del miocito (2).

La miosina miocárdica es una estructura proteica intracelular, normalmente separada de los componentes extracelulares por la membrana celular. La antimiosina circulante marcada con ¹¹¹In-cloruro no tiene, en condiciones normales, acceso a la miosina miocárdica, y por lo tanto no detecta tejido miocárdico normal. Sin embargo, después de daño celular irreversible, la membrana celular pierde su integridad y se hace permeable a diversas macromoléculas;

es entonces cuando se produce interacción entre el anticuerpo monoclonal antimiosina-¹¹¹In inyectado previamente y la miosina miocárdica, siendo posible la detección del tejido miocárdico lesionado (Fig. 2).

Procedimiento

Se inyectan por vía intravenosa lenta 0.5 mg de R11D10-Fab-DTPA marcados con 2 mCi de cloruro de ¹¹¹In.

Se obtienen imágenes gammagráficas planares a 24 – 48 horas postinyección en diferentes proyecciones utilizando una gammacámara convencional de campo grande, provista de un colimador de alta resolución para energías medias, con ventana del 20% sobre los fotopicos de 247 y 173 Kev. Se obtienen imágenes analógicas y digitales (matriz de 128×128), adquiridas a tiempo de 10 minutos, recogiendo un mínimo de 500.000 cuentas.



Fig 2. Captación de antimiosina en un infarto anteroseptal extenso. Obsérvese la visualización de dicha región miocárdica en las diferentes proyecciones.

Los estudios se interpretan determinando si hay o no captación de antimiosina en el miocardio (Fig. 3). Para analizar cuantitativamente la captación de antimiosina se utiliza la imagen digital, en proyección AP obtenida a las 48 horas postinyección. Se ajustan áreas de interés al miocardio y un área de interés a cada pulmón. Las áreas pulmonares son lo más extensas posibles, evitando la región esternal, las estructuras

óseas de los hombros y el hígado (Fig. 3). Para obtener un índice de captación de antimiosina se dividen las cuentas promedio pixel en el miocardio por las cuentas promedio pixel en los pulmones.

Infarto agudo de miocardio (IAM)

Khaw y cols., en estudios experimentales, demostraron que la captación de anti-

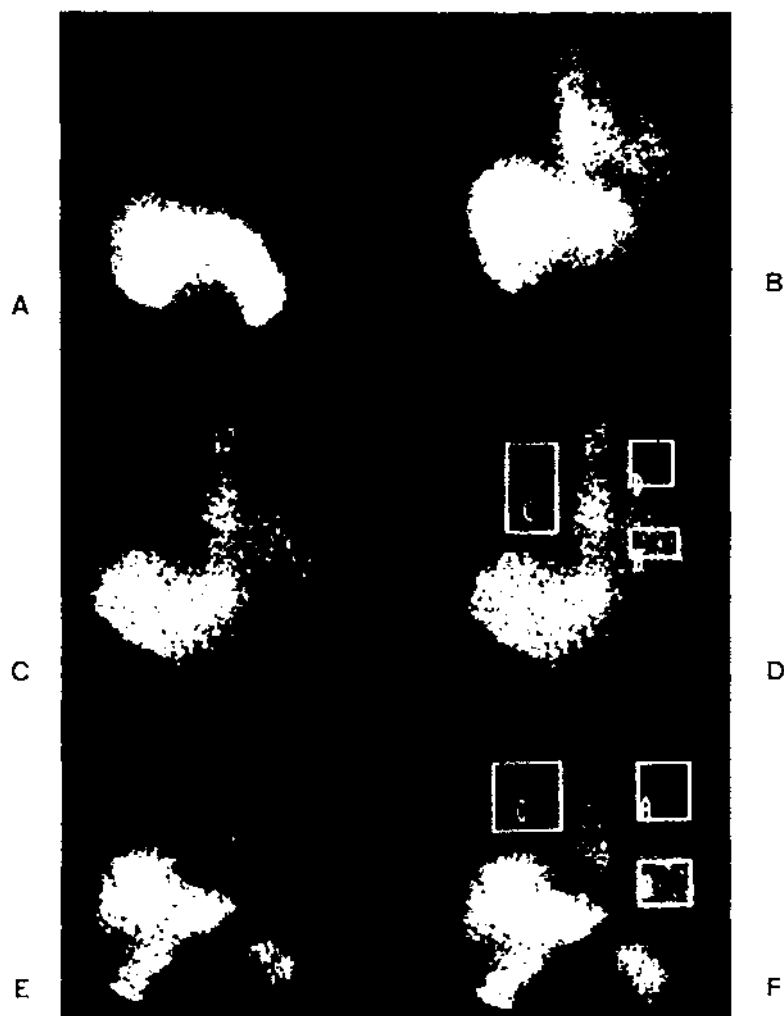


Fig 3. A. Estudio de antimiosina normal; ausencia de captación en la región miocárdica. B. Estudio en un paciente con rechazo; captación intensa y difusa en el miocardio. C,E. Estudios en pacientes con miocarditis. D,F. regiones de interés en corazón y pulmones utilizadas para cuantificar la captación miocárdica en relación a la actividad circulante pulmonar.

cuerpo monoclonal antimiosina es específica de muerte del miocito. Los mismos autores, en estudios clínicos, mostraron la utilidad de dicho anticuerpo para detectar y localizar necrosis miocárdica en humanos (3). En pacientes afectados de infarto agudo de miocardio, la detección gammagráfica se practica, habitualmente, a las 24 horas postinyección (Fig. 2).

La sensibilidad de la exploración en infartos agudos de miocardio transmurales es muy alta, oscila entre el 92% y el 96%. En necrosis no transmurales la sensibilidad baja al 78%. La especificidad para ambos grupos es superior al 95%. Asimismo, existe una muy buena relación entre la localización de la captación miocárdica de antimiosina y la localización de la necrosis estudiada por electrocardiografía y/o angiografía.

Se ha relacionado el grado de captación de antimiosina con diversos parámetros indicativos de mejor o peor pronóstico. Bass y cols. (4), en 24 pacientes afectados de IAM, estudiaron los que presentaron mayor captación visual de antimiosina (respecto a hígado y esternón) y mayor grado de alteración de la motilidad miocárdica (estudiada por ecografía). Bob van Vlies y cols. (5), en 38 pacientes afectados de IAM, cuantificaron la captación miocárdica de antimiosina a nivel de la región necrosada y la relacionaron con la motilidad regional estudiada por ecografía. Los pacientes con hipoquinesia mostraron, de forma significativa, un menor índice de captación de antimiosina respecto de los pacientes con aquinesia y disquinesia. Los mismos autores, en 21 pacientes afectados de IAM y tratados con estreptoquinasa, practicaron un estudio ecográfico y una exploración con antimiosina a las 12 horas del ingreso en la unidad coronaria, repitiendo el estudio ecográfico al abandonar dicha unidad. Los pacientes que presentaron mejoría de su contractilidad miocárdica tenían, de forma significativa, un índice de captación de antimiosina menor que los pacientes que no mejoraban su contractilidad. Así pues, el índice de captación de antimiosina obtenido en las primeras 12 horas post-IAM parece tener valor predictivo en cuanto a determi-

nar qué pacientes tratados con agentes trombolíticos presentarán una mejoría de la función de contractilidad miocárdica.

En conclusión, la exploración con ^{111}In -antimiosina es una técnica altamente sensible y específica para la detección de necrosis miocárdica aguda, que tendría su lugar en los casos en los que el diagnóstico de infarto fuera equivoco. El papel que pueda jugar en la determinación del pronóstico tras un episodio de IAM, precisa de estudios más amplios y con un seguimiento a largo plazo.

Miocarditis aguda

La miocarditis aguda se caracteriza, histológicamente, por producir infiltrados inflamatorios adyacentes a células miocárdicas necróticas o degenerativas, con o sin fibrosis intersticial. La identificación de miocarditis activa es de gran importancia, pues estos pacientes pueden beneficiarse potencialmente de un tratamiento inmunosupresor. La exploración definitiva para el diagnóstico de miocarditis aguda es la biopsia endomiocárdica, si bien constituye un método de escasa sensibilidad debido probablemente a una dificultad de muestreo de suficientes zonas de miocardio. Debido a que la necrosis miocárdica es un componente obligado de miocarditis, parece lógico que en estas situaciones sea posible identificar daño miocárdico mediante ^{111}In -antimiosina, que se va a ligar a la miosina expuesta tras pérdida de la integridad de la membrana celular.

Yasuda et al. (6) estudiaron 28 pacientes con sospecha clínica de miocarditis aguda. A todos ellos se les practicó cateterismo derecho e izquierdo, biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho y exploración gammagráfica con ^{111}In -antimiosina. Todos los pacientes presentaron normalidad del árbol coronario en el estudio hemodinámico. La biopsia fue diagnóstica de miocarditis en 9 pacientes (32%), mostró cambios no específicos (hipertrofia de miocitos e infiltrados intersticiales) en 13 (47%) y fue normal en 6 (21%). En la exploración con ^{111}In -antimiosina, 17 pacientes (61%) mostraron acúmulo de trazador y 11 pacientes

(39%) presentaron un estudio sin captación. Todos los pacientes con biopsia positiva para miocarditis tenían estudio con antimiosina positivo. Además, 8 pacientes sin evidencia histológica de miocarditis presentaron un estudio isotópico positivo. Ninguno de los 11 pacientes con antimiosina negativa tuvo evidencia de miocarditis en la biopsia.

En nuestro centro hemos obtenido resultados similares (7). Estudiamos un grupo de pacientes afectados de miocarditis aguda y los comparamos con un grupo control sano. Estos últimos presentaron, a las 48 horas postinyección, un "score" visual de 0 y un índice de captación corazón/pulmón de 1.46 ± 0.04 . En los pacientes con sospecha clínica de miocarditis, 5 casos (31%) presentaron un "score" visual 0-1 y un índice de captación de 1.54 ± 0.11 , todos ellos tenían biopsia negativas para miocarditis. En los restantes 11 casos (69%) se objetivó un "score" visual de 2-3 y un índice de 2.17 ± 0.44 . De estos 11 casos con antimiosina positiva, tan sólo 4 tenían biopsia positiva. Ninguno de los 5 casos con antimiosina negativa tuvo biopsia positiva.

De estos estudios parece desprenderse que la exploración con ^{111}In -antimiosina es más sensible que la biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho para poner de manifiesto la existencia de daño celular (necrosis) indicativo de miocarditis. Si series más amplias confirman estos resultados, podríamos concluir que un estudio con antimiosina positivo indicaría la necesidad de practicar biopsia para establecer el diagnóstico histológico, y no estaría indicada una biopsia ante una exploración negativa con el anticuerpo.

Miocardopatía dilatada idiopática crónica

El curso clínico de dicha entidad es muy variable. Un reducido número de pacientes presenta una enfermedad que se resuelve espontáneamente o con tratamiento inmunosupresor, en otros el curso clínico evoluciona rápidamente hacia la muerte a menos que el paciente pueda ser transplantado. El curso natural de la miocardio-

patía dilatada es el de un deterioro mantenido de la clase funcional; las curvas de supervivencia muestran un descenso progresivo de la misma, especialmente durante el primer año tras el diagnóstico.

Con el objeto de identificar daño miocárdico activo en pacientes con miocardopatía dilatada idiopática crónica, hemos estudiado un grupo de 17 de estos pacientes, y los hemos comparado con un grupo de controles sanos ($n=8$) y con un grupo de controles afectados de dilatación ventricular izquierda no debida a miocardopatía dilatada idiopática crónica ($n=12$, 10 pacientes coronarios y 2 pacientes valvulares) (8). Practicamos detección gammagráfica a las 48 horas postadministración del trazador y evaluamos los estudios tal como hemos descrito anteriormente. En los pacientes afectados de miocardopatía dilatada obtuvimos una alta prevalencia, tanto visual como cuantificada, de captación miocárdica de ^{111}In -antimiosina (12/17, 70%), tan sólo un paciente mostró infiltrados inflamatorios en la biopsia endomiocárdica. El índice de captación del anticuerpo monoclonal marcado fue significativamente mayor en el grupo de pacientes afectados de miocardopatía dilatada crónica respecto de ambos grupos control.

El hecho de que sólo los pacientes afectados de miocardopatía dilatada idiopática crónica presenten captación de ^{111}In -antimiosina, y no los pacientes dilatados del grupo control, da fuerza a la definición de considerar a la miocardopatía dilatada idiopática crónica como una enfermedad muscular idiopática de origen desconocido, no secundaria a coronariopatía, enfermedad valvular o enfermedad cardíaca congénita.

Miocardopatía y fármacos

Los derivados de la antraciclina son efectivos en el tratamiento del carcinoma de mama avanzado. Diversas pautas de quimioterapia, incluyendo adriamicina u otras antraciclinas, son usadas en los últimos estadios de la enfermedad. Debido a que la toxicidad cardíaca limita la administración prolongada de dichos fármacos, es necesi-

ria la monitorización cuidadosa durante el tratamiento para detectar toxicidad e identificar pacientes con riesgo de presentar insuficiencia cardíaca.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar 20 pacientes afectas de cáncer de mama en estadio avanzado (9). Dichas pacientes fueron tratadas con una pauta de 10 ciclos de quimioterapia que incluía ciclofosfamida, 5-fluoracilo y doxorubicina (dosis total acumulativa de doxorubicina 500 mg/m²). Se practicó determinación de la FE, mediante ventriculografía isotópica, al inicio de los 10 ciclos de quimioterapia, y determinación de la fracción de eyección y un estudio con ¹¹¹In-antimiosina al finalizar los 10 ciclos. Se observó una caída de la fracción de eyección $\geq 5\%$, en valores absolutos, en 8 de 20 pacientes (40%). Se objetivó captación de antimiosina en miocardio en 17 de las 20 pacientes (85%). El índice de captación de antimiosina fue de 1.86 ± 0.25 . Los pacientes con caída de la fracción de eyección presentaron una captación más intensa de antimiosina, 2.11 ± 0.10 versus 1.70 ± 0.16 ($p < 0.01$) (Fig. 4).

Así pues, podemos afirmar que la exploración con ¹¹¹In-antimiosina es un método sensible para detectar daño miocárdico producido por derivados de la antraciclina. Futuros estudios deberán demostrar si la exploración con antimiosina puede sustituir con ventaja a la determinación de la fracción de eyección.

Transplante cardíaco

El seguimiento de los pacientes con transplante cardíaco representa un problema clínico, especialmente durante el primer año post-transplante, cuando la incidencia de rechazo es mayor. El diagnóstico de rechazo cardíaco se lleva a cabo mediante análisis de biopsias endomiocárdicas realizadas secuencialmente después de la intervención. La identificación del daño miocárdico mediante microscopia óptica es la variable básica utilizada para el diagnóstico del rechazo y su subsiguiente control.

En nuestro hospital los resultados de la exploración con ¹¹¹In-antimiosina se han

IN111

2MCI



Fig 4. Estudio en una paciente tratada con doxorubicina. Obsérvese la captación miocárdica indicativa de cardiotoxicidad.

correlacionado con los hallazgos de la biopsia. En 18 pacientes con biopsia de rechazo (infiltrado intersticial y necrosis) el índice de captación de antimiosina fue de 1.90 ± 0.34 (Fig. 3). En 23 pacientes cuya biopsia mostró infiltrados inflamatorios sin necrosis, el índice fue de 1.77 ± 0.25 ($p < 0.01$). En 21 pacientes con biopsia normal el índice de captación fue de 1.61 ± 0.20 ($p = 0.001$) (10).

Hemos relacionado la captación de ¹¹¹In-antimiosina y el intervalo de tiempo post-transplante. En 25 estudios realizados entre 1 y 3 meses el índice de captación fue de 1.89 ± 0.35 , en 12 estudios practicados entre 4 y 11 meses el índice fue de 1.76 ± 0.2 , y en 16 estudios practicados más allá de 12 meses post-TC el índice de captación mostró un valor de 1.65 ± 0.2 . La diferencia entre los estudios practicados entre 1 y 3 meses y los estudios practicados más allá de 12 meses fue significativa ($p < 0.01$). Estos resultados son concordantes

con el concepto de que inmediatamente después del trasplante existe una actividad de rechazo incrementada que tiende a disminuir con el tiempo; a medida que el paciente está más tiempo expuesto a los antígenos del donante se tiende a desarrollar una disminución progresiva de la respuesta inmunológica.

Cuando existe persistencia de captación aumentada de antimiosina durante los primeros meses, se observa importante actividad de rechazo en las biopsias y el curso clínico es tormentoso. En nuestra experiencia, de 4 pacientes con este patrón, 3 fallecieron y uno requirió retransplante. De 9 pacientes que al año habían normalizado la captación de antimiosina sólo uno presentó un episodio de rechazo en el seguimiento ulterior. Por el contrario, de 12 pacientes con un índice de captación al año >1.58 , 8 presentaron rechazo (17 episodios) en dicho seguimiento ($p = 0.01$).

Los estudios con antimiosina permiten distinguir distintos patrones evolutivos en la actividad de rechazo después del trasplante cardíaco. Esto permite identificar distintos grupos de riesgo y por lo tanto efectuar un seguimiento más preciso, concentrando los recursos en los pacientes que más lo requieran.

RADIOINMUNOLocalización (RIL) DE CARCINOMAS DIGESTIVOS

Carcinoma Colorrectal

Las estadísticas de supervivencia del Carcinoma Colorrectal han permanecido esencialmente estables durante las 3 últimas décadas; sin mejorar a pesar de la introducción de nuevas formas de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico.

A pesar de que la Fibrocolonoscopia hace más fácil el diagnóstico del tumor primario, la presencia de tumor fuera del lecho quirúrgico sigue representando un problema diagnóstico. Así, la presencia de tumor oculto y/o metástasis silente va a producir la recurrencia de la enfermedad y la muerte en el 90-95% de casos. El aumento progresivo de los niveles de CEA tras cirugía ha conducido a repetir la laparotomía en un intento de conseguir la curación qui-

rúrgica. No obstante las determinaciones de CEA presentan dos importantes limitaciones: la presencia de niveles séricos de CEA normales en pacientes con recurrencia, y la no localización de la misma.

La sensibilidad y especificidad de las nuevas técnicas de imagen dependen del volumen y localización del tumor. Así, el TAC y los ultrasonidos tienen una resolución cercana al cm en lesiones hepáticas pero son menos eficientes para detectar lesiones en peritoneo o locorregionales; por otra parte las recurrencias intraluminares no pueden ser detectadas por estos métodos.

El método diagnóstico ideal debería ser capaz de detectar volúmenes tumorales mínimos, en cualquier lugar de la cavidad abdominal e independientemente de los niveles de CEA. Además, su especificidad debería ser elevada. Desde un punto de vista teórico, los procedimientos de RIL serían los únicos capaces de diagnosticar por sí mismos la presencia de tumor local y/o a distancia, debido a que utilizan un mecanismo específico de la célula tumoral (11).

Procedimiento

Hemos utilizado fragmentos F(ab')₂ de anticuerpos monoclonales anti CA 19.9 y anti CEA marcados con ¹¹³¹I.

Los anticuerpos fueron inyectados por vía intravenosa lenta durante 30 min. en una infusión de 100 ml de solución salina fisiológica. Se obtuvieron imágenes gammagráficas planares a 2, 5 y 7 días post inyección de los anticuerpos, usando una gammacámara convencional de campo grande, con los colimadores apropiados, y conectada a un ordenador dedicado. Cada registro consistió en obtener imágenes (anterior, lateral y posterior) del abdomen, con una ventana del 20% sobre el fotopico de ¹¹³¹I; se recogieron por lo menos 500.000 cuentas por imagen en 5-10 min. Las imágenes analógicas y digitales sobre matriz de 128×128 se guardaron para análisis posterior. A continuación se inyectó Tc^{99m} en diferentes preparaciones (HMDP, Albúmina, DTPA o Sulfuro Coloidal) para obtener referencias anatómicas o para rea-

lizar eventual sustracción. Cuando fue necesario se obtuvieron imágenes del torax, cabeza o esqueleto distal, para descartar metástasis a distancia.

Las imágenes de RIL fueron interpretadas por consenso entre 2 observadores que desconocían los datos clínicos y/o quirúrgicos. En primer lugar se examinaron visualmente las imágenes de I131 no procesadas obtenidas el 2.º día, para determinar la presencia de focos de captación anormal; y a continuación se examinaron las imágenes del 5.º y 7.º días. Cuando se identificó un foco de captación anormal, se revisaron las imágenes correspondientes obtenidas los otros días, para valorar la evolución y los cambios en la relación-lesión/fondo (Fig. 5).

Seguidamente, se utilizaron las referencias anatómicas obtenidas a partir de las imágenes de Tc99m para localizar con precisión el foco de captación anormal. Esto se hizo de dos formas: 1) Comparando la imagen de I131 con la correspondiente de Tc99m en presentación simultánea. 2) Sobreimponiendo electrónicamente ambas imágenes si fueron obtenidas sin movilizar al paciente. Este último método fue especialmente útil para delinear recurrencias cercanas o adyacentes a la vejiga urinaria. No se realizaron de forma rutinaria otros métodos de mejora de la imagen (suavizado, refuerzo de contraste, etc), y nunca se utilizaron para clasificar un estudio como normal o anormal. Cuando un foco de captación de anticuerpo se consideró definitivamente anormal, se realizó sustracción de una imagen de pool sanguíneo para mejorar el contraste con respecto al tejido normal (sustracción pixel a pixel de una imagen de Albúmina-Tc99m normalizada a cuentas, de la imagen de I131). Esto fue útil para delinear algunas lesiones hepáticas de forma más precisa.

RIL en pacientes con recurrencia o metástasis

En primer lugar se estudiaron 8 pacientes consecutivos con enfermedad metastásica y/o recurrencia (12). Cinco pacientes con metástasis (4 hepáticas y 1 ósea) tuvie-

ron estudios positivos (Fig. 5). Una metástasis pulmonar y una recidiva locorregional no fueron visualizadas. Un paciente con múltiples hemangiomas hepáticos y niveles séricos altos de CEA, y otro paciente con CEA elevado pero sin enfermedad fueron verdaderos negativos. Por lo tanto hubo una buena correlación entre la situación clínica y los hallazgos de RIL en 7 de nueve casos. Resultó llamativo que los niveles altos de CEA no interfirieron la captación tumoral de los anticuerpos.

Estos buenos resultados nos llevaron a diseñar un estudio prospectivo para valorar la utilidad del RIL en dos aspectos importantes del manejo de pacientes con carcinoma colorrectal no avanzado:

1. La contribución del RIL en el estudio preoperatorio.
2. La utilidad del método para localizar la recidiva tras la elevación del CEA en pacientes tras tratamiento radical y seguimiento periódico con determinaciones de CEA.

RIL preoperatorio en pacientes con carcinoma colorrectal

Hemos realizado RIL preoperatorio en 12 pacientes con carcinoma colorrectal sin tratamiento previo, que fueron sometidos a laparotomía para resección intestinal.

La Tabla I muestra las características clínicas y hallazgos operatorios en estos pacientes, agrupados en función de los niveles de CEA plasmático. En resumen, se extirparon 13 tumores en 12 pacientes (8 varones y 4 mujeres): 8 tumores tuvieron localización rectosigmoidea, 3 fueron de localización colónica (Fig. 6) y un caso presentó 2 tumores simultáneos en ambas localizaciones.

Los niveles plasmáticos de CEA fueron de 2.5 mg en 6 casos, entre 2.5 y 5 mg en 4 casos, y dos pacientes tuvieron valores de >30 mg/ml. La clasificación patológica local fue 4 estadios B y 9 estadios C. Dos pacientes presentaron además metástasis hepáticas que no fueron detectadas en el estudio de RIL in vivo.

En el subgrupo de pacientes con niveles de CEA normales, la tasa de detección de

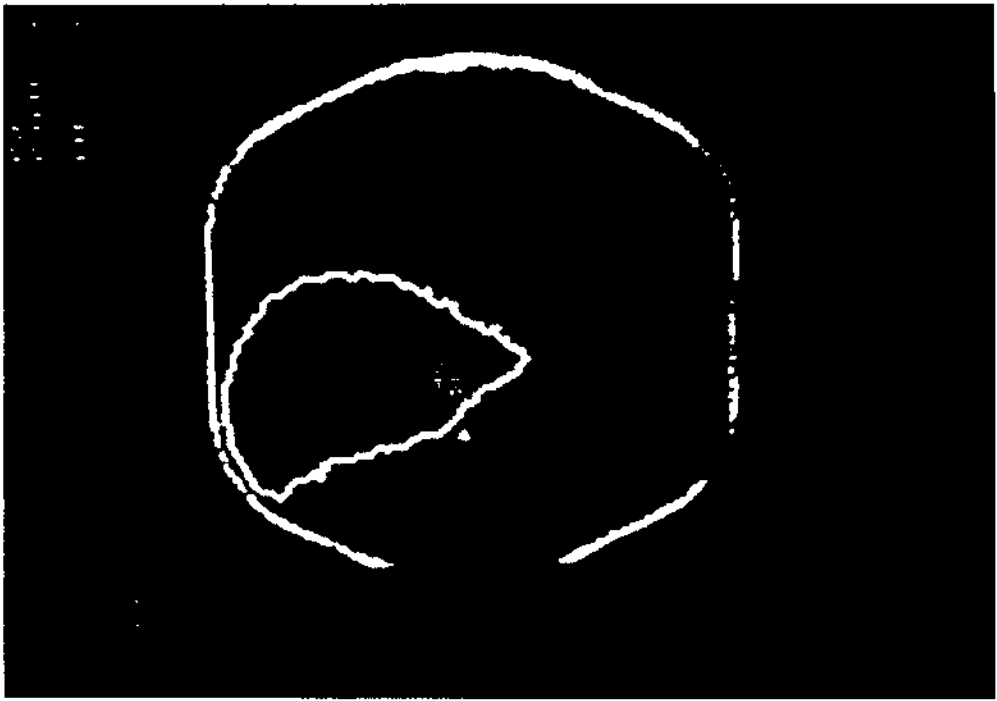


Fig 5. Estudio de radioinmunolocalización en un paciente con una metástasis hepática de carcinoma colorrectal.

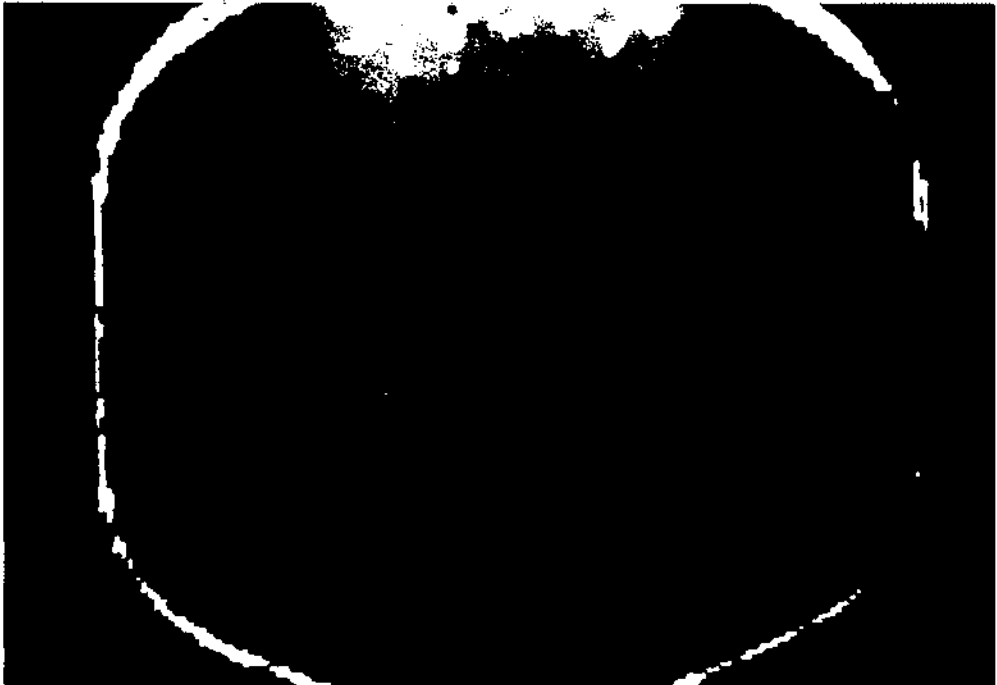


Fig 6. Estudio de radioinmunolocalización en un paciente con recurrencia abdominal de un carcinoma colorrectal. Obsérvense los focos patológicos de captación del anticuerpo marcado.

TABLA I

Grupo con niveles normales de CEA							
n.º	CEA	Ca 19.9	Localización	Tamaño (cm)	Clasificación Astler-Coller	RIL	Pieza
1	<2.5	<	Sigmoide	4×3.5	C2	—*	+
2	<2.5	100	Recto	5×5	C2	+	+
3	<2.5	<	Recto	3.5×3	B1	—	—
4	<2.5	150	Ciego	3×3	B2	+	+
5	<2.5	14000	Recto	7×6	B1	+	+
6	<2.5	6500	Transverso	8×7	C3	+	+
Grupo con niveles elevados de CEA							
7	4.6	<	Transverso	2.6×2	B2	+	—**
8	3	<	Sigmoide	3.2×3	C2	+	@
9	3.7	70	Recto	7×6	C2	+	+
10	3.1	<	Recto	5×3	C2	—	@
11	37	<	Transverso	4×4	C2	—	+
			Recto	7×5	C2	—	+
12	69	76	Recto	10×8	C2	+	+

* Tumor enmascarado por la vejiga.

** Especimen estudiado 16 días post-inyección.

@ Estudio de la pieza no realizado.

primarios fue muy alta. Solamente un paciente tuvo RIL negativo y estudio de la pieza también negativo. En otro caso el RIL fue negativo debido a que la actividad vesical oscurecía el tumor, en el cual se objetivó la captación al estudiar la pieza operatoria.

RIL como procedimiento del "follow-up"

Se estudiaron 7 pacientes que presentaron elevación de los niveles de CEA después de una resección aparentemente curativa de carcinoma colorrectal (Tabla II). La recurrencia se comprobó en 6 de los 7

TABLA II

n.º	CEA	RIL	Otras técnicas de imagen	Localización
1	4	—	—	Hueso, pulmón y cerebro 11 meses más tarde
2	4	+	—	Locorregional (2×2 cm)
3	8	—	—	No recurrencia 6 meses más tarde
4	45	+	+	Recidiva local y metástasis hepática
5	68	—	+	Metástasis hepáticas
6	54	+	+	Metástasis hepáticas sólo en lóbulo derecho
7	15	+	+	Metástasis hepática y siembra epiploica

pacientes. En un caso la laparotomía de "second look" fue negativa y el paciente está bien 6 meses más tarde con niveles de CEA cercanos a los normales. De entre los 4 pacientes con recurrencia tumoral demostrada por RIL, en tres el estudio aportó algún beneficio:

El paciente con una pequeña recidiva (2×2 cm) (n.º 2) solamente observada por el RIL, se sometió a segunda cirugía extirpativa y se encuentra actualmente libre de enfermedad. Los pacientes n.º 6 y n.º 7 vieron modificadas sus decisiones terapéuticas como consecuencia del RIL: mientras el paciente n.º 6 se sometió a hepatectomía parcial y se encuentra libre de enfermedad a 4 meses, el paciente n.º 7 no se sometió a cirugía, debido a la siembra epiploica demostrada por RIL, y fue tratado con quimioterapia.

En conclusión, nuestros resultados hasta el momento presente muestran que los estudios de RIL pueden ser útiles en pacientes con carcinoma colorrectal con sospecha de recidiva, para un más preciso diagnóstico de extensión abdominal.

DETECCION DE FOCOS INFECCIOSOS

El manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas se basa en la información que se puede obtener acerca de la etiología específica y de su anatomía. Los procesos inflamatorios y/o infecciosos pueden localizarse en cualquier lugar del organismo y es frecuente que sean difícilmente identificables por medio de la exploración clínica. La eficacia de las técnicas disponibles depende de manera importante de la región anatómica que se estudia, así como de la conservación de las relaciones anatómicas normales. La búsqueda de procesos infecciosos en pacientes intervenidos quirúrgicamente, así como en pacientes con patología que involucre el sistema musculoesquelético o el sistema vascular es más difícil. Cuando las relaciones anatómicas normales se pierden como resultado de traumatismo o cirugía, las imágenes obtenidas mediante las técnicas convencionales pueden ser de difícil interpretación.

Los granulocitos migran desde el torrente

circulatorio a los focos inflamatorios y/o infecciosos. El uso de un anticuerpo monoclonal antigranulocito constituye un nuevo método para marcar "in vivo" los granulocitos y poder visualizar su eventual migración y concentración en focos inflamatorios y/o infecciosos (13).

Procedimiento

Administramos una media de 0.4 ± 0.17 mg de anticuerpo monoclonal antigranulocito BW250/183 en un volumen de 2.5 ml marcado con 20 MCI de Tc99m por vía intravenosa lenta. Las imágenes gammagráficas se obtienen entre 4 y 6 horas después de la inyección mediante una gammacámara equipada con un colimador de alta resolución para bajas energías y conectada a un ordenador dedicado. Las imágenes obtenidas se interpretan en relación con la distribución normal de granulocitos valorando los acúmulos patológicos (Fig. 7).

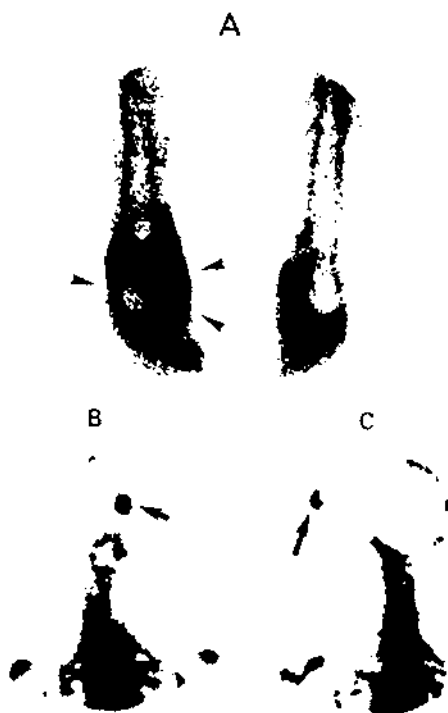


Fig 7. A. Osteomielitis en tobillo izquierdo. B. Osteomielitis frontal. Obsérvese la captación de anticuerpo antigranulocitos en dichas regiones.

Osteomielitis

Los estudios gammagráficos con el anticuerpo antigranulocito realizados en 29 pacientes en los que se pudo confirmar la existencia de infección indicaron infección en 3/3 pacientes con infección esternal, en 3/3 pacientes con infección en prótesis de cadera, en 4/4 pacientes con infección post-quirúrgica de la columna vertebral, en 4/5 pacientes con infección en huesos craneofaciales, en 4/4 pacientes con infección en los huesos de la pelvis y en 10/10 pacientes con infección en las extremidades (14) (Fig. 6).

Infección extraósea

En 14 pacientes con infección extraósea, los estudios con anticuerpo antigranulocito identificaron correctamente el foco en 3/3 con foco en retroperitoneo, en 4/4 pacientes con foco en la cavidad pélvica, en 1/2 pacientes con foco abdominal y en 2/4 pacientes con foco infeccioso en tórax. (15) (Fig. 8).

Estos resultados muestran que los estudios con anticuerpo monoclonal antigranulocito son sensibles y específicos para localizar procesos infecciosos y/o inflamatorios. El mecanismo utilizado permite detectar los focos inflamatorios en una fase precoz de su evolución.

DETECCION DE TROMBOS

El diagnóstico correcto de la trombosis venosa profunda es esencial debido a que tanto el tratamiento (anticoagulación) como los resultados de un tratamiento incorrecto (embolismo pulmonar) pueden tener graves consecuencias clínicas. La utilización de un anticuerpo monoclonal antifibrina marcado puede proporcionar un nuevo método no invasivo para la detección de trombos.

Hemos estudiado 5 pacientes con trombosis venosa profunda de extremidades inferiores después de la administración intravenosa lenta de 0.5 mg de C22-Fab-DTPA-In111. Las imágenes gammagráficas se obtuvieron a las 4 horas de la inyección. En

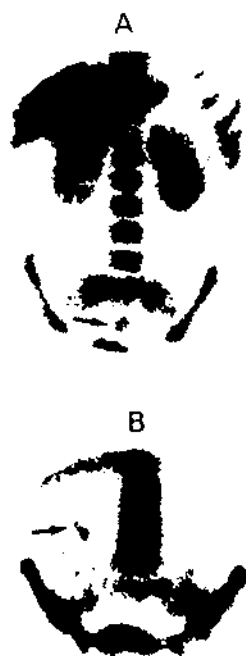


Fig 8. A. Absceso pélvico. B. Absceso perirrenal. Obsérvese la captación de anticuerpo antigranulocitos en dichas regiones.

todos los casos estudiados se visualizaron correctamente los trombos (16) (Fig. 9).

Estos resultados preliminares indican que la trombosis venosa profunda reciente es fácilmente visualizada mediante anticuerpos monoclonales antifibrina marcados.

CONCLUSION

Los estudios con anticuerpos monoclonales marcados constituyen un nuevo método diagnóstico cuyo principal valor reside en la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo y en su capacidad de identificar expresiones bioquímicas (antigénicas) de las diferentes patologías independientemente de las alteraciones anatómicas que produzcan. La identificación de antígenos específicos de otras patologías va a ampliar en el futuro este nuevo campo diagnóstico.

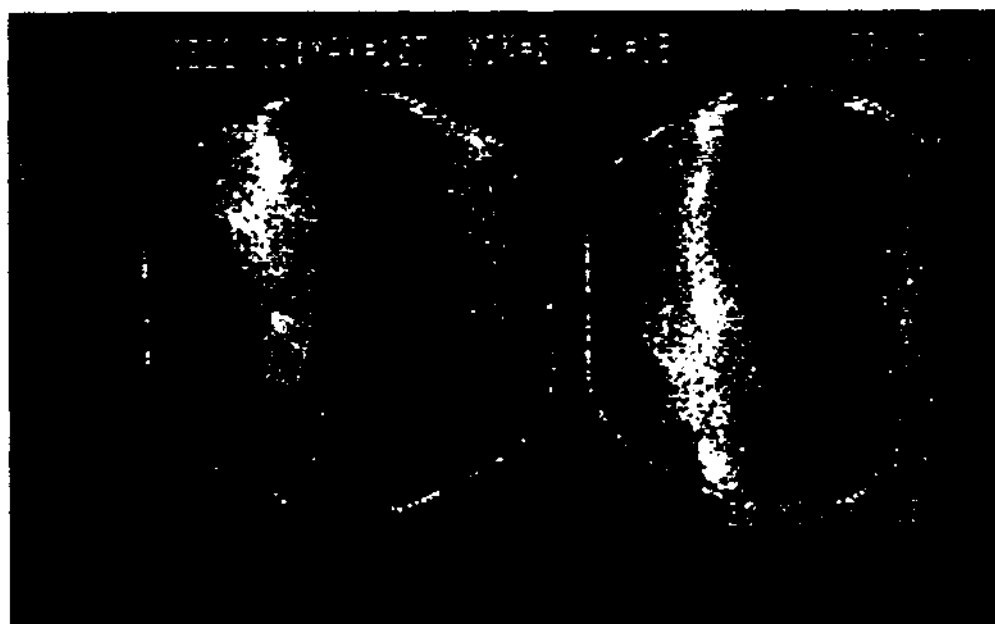


Fig 9. Captación del anticuerpo antifibrina en una trombosis fémoro-poplíteica izquierda extensa.

BIBLIOGRAFIA

1. **Milstein C.** Anticuerpos monoclonales. En: *Inmunología*. Scientific American. Prensa Científica. Segunda Ed. España. 1984: 100-109.
2. **Khaw BA., Gold HK., Yasuda T. et al.** Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* 1986; 74: 501-508.
3. **Khaw BA., Strauss HW., Moore R. et al.** Myocardial damage delineated by Indium-111 antimyosin Fab and Technetium-99m Pyrophosphate. *J. Nucl. Med.* 1987; 28: 76-82.
4. **Baas J., Van Vlies B., Van Royen E., Visser CA., Van der Schoot JB.** Correlation of Indium-111 labeled monoclonal antimyosin FAB scintigraphy and regional asynergy in myocardial infarction (abst). *J. Nucl. Med.* 1988; 29 (suppl.): 806.
5. **Bob Van Vlies, Jim Baas, Cees A. Visser, Eric van Royen, Ben J. Delemarre, Hans Bot, Arend J. Dunning.** Early Quantitative Indium-111 Antimyosin Scintigraphy for Assessment of Regional Wall Motion Asynergy on Discharge after Myocardial Infarction. En *Bob Van Vlies: Indium-111 Antimyosin Scintigraphy in Acute Myocardial Infarction*.
6. **Yasuda T., Palacios IF., Dec GW. et al.** Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987; 76: 306-311.
7. **Carrió I., Berná L., Ballester M., Estorch M., Obrador D., Cladellas M., Abadal L., Ginjaume M.** 111-Indium-Antimyosin Scintigraphy to Assess myocardial Damage in Patients with Suspected Myocarditis and Cardiac Rejection. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 1893-1900.
8. **Obrador D., Ballester M., Carrió I., Berná L., Pons-Lladó G.** High Prevalence of Myocardial Monoclonal Antimyosin Antibody Uptake in Patients with Chronic Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J. Am. Coll Cardiol* 1989; 13: 1289-1293.

9. **Estorch M., Carrió I., Berná L.** et al. ¹¹¹In-Antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with breast cancer. *J. Nucl. Med.* 1990, in press.
10. **Ballester M., Carrió I., Abadal L., Obrador D., Berná L., Caralps JM.** Patterns of evolution of myocyte damage after human transplantation detected by ¹¹¹Indium monoclonal antimyosin. *Am J. Cardiol* 1988; 62: 623-627.
11. **Begent R., Keep P., Searle F.** et al. Radioimmunofocalization and selection for surgery in recurrent colorectal cancer. *Br. J. Surg* 1986; 73: 64-67.
12. **J. R. Germá, I. Alvarez, I. Carrió y cols.** Aplicación clínica de la radioinmumolocalización en el cancer colorrectal. *Med. Clin. (Barc.)* 1990; 94: 325-328.
13. **Joseph K., Hoffken H., Bosslet K.** et al. In vivo labelling of granulocytes with ^{99m}Tc anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur J. Nucl. Med.* 1988; 14: 367-373.
14. **C. Martínez-Duncker, I. Carrió, L. Berná y cols.** Valoración de la patología ósea de origen infeccioso en 38 pacientes adultos con el anticuerpo monoclonal antigranulocitos BW250/183. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 1989; 8: 77-78.
15. **C. Martínez-Duncker.** En Radioinmumodiagnóstico de la inflamación infección e invasión medular tumoral mediante el anticuerpo antigranulociti BW250/183. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona 1990.
16. **I. Carrió, L. Berná, M. Estorch y cols.** In ¹¹¹-antifibrina monoclonal para la detección de trombosis venosa profunda. *Rev. Esp. Nucl.* 1988; 7: 17-18.