



L'utilizzo della chirurgia radioimmunoguidata nella nostra esperienza

Maria Antonietta Gioffrè Florio, Fausto Famà, Grazia Gullo, Sergio Mazzei, Andrea Pollicino, Paola Scarfò, Angelo Vindigni

Chirurgia Generale, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Personal experience using Radioimmunoguided surgery (RIGS)

Radio Immuno Guided Surgery (RIGS) is a technique that has numerous uses in oncology. It is characterised by a multidisciplinary approach by nuclear physician and surgeon for diagnosis and treatment; it uses colloid radiotracers, monoclonal antibodies or non-immunological tracers. We adopted this technique in 281 patients: 256 (91,9%) (range 26-82) with breast disease (breast cancer or occult breast lesions) and 25 (8,9%) (range 42-84) with colorectal cancer localized or recurrent.

We used monoclonal antibodies (ArcitumoMab® 99mTc-labelled) for colorectal carcinomas and aggregates of human serum albumin 99mTc-labelled for Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) and Sentinel Lymph-Node Biopsy (SLNB). All patients were studied preoperatively by routine blood tests, instrumental exams and tumoral markers. Amongst patients with breast disease, 142 breast cancers and 114 occult breast lesions were found. Among patients with colorectal disease, 8 cases had localized colorectal cancer and 17 cases had locoregional recurrence and/or metastasis. In all cases pathologic sites were detected by probe during surgery.

The RIGS is indicated for ROLL and SLNB; nevertheless it is also suggested for pre- and intraoperatively staging of primary and recurrent colorectal cancers. This method gives a chance for a radical surgical and oncologic treatment in localized and recurrent cancer.

Prospective studies are needed in order to estimate survival and usefulness of this methodology.

KEY WORDS: Colorectal cancer, Radio Immuno Guided Surgery (RIGS), Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL), Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB).

Introduzione

La chirurgia radioimmunoguidata RIGS (Radio Immuno Guided Surgery) è la metodica che permette l'identificazione, mediante somministrazione preoperatoria di radio-traccianti, di lesioni neoplastiche di piccole dimensioni offrendo la possibilità di realizzare una chirurgia oncologicamente soddisfacente^{1,2}.

L'approccio multidisciplinare diagnostico-terapeutico tra il medico nucleare ed il chirurgo consente, al primo di valutare l'organo-distribuzione del radiofarmaco e di interpretare le immagini di iperattività radiologica ed al secondo, di asportare accuratamente, in sede intraoperatoria, tutte le sedi di iperaccumulo ritenute patologiche. I principali radiocomposti sono rappresentati da traccianti colloidali, traccianti oncotropi di natura non

immunologia e traccianti oncotropi di natura immunologia^{3,4}.

I benefici della chirurgia radioimmunoguidata sono rappresentati dalla corretta identificazione e localizzazione di piccoli foci neoplastici difficilmente studiabili con le comuni tecniche di imaging, dalla ricerca di una radicalità oncologica intraoperatoria e dalla possibilità di valutazione del coinvolgimento linfonodale e della diffusione metastatica⁵⁻¹⁰.

La tecnica radioguidata RGS (Radio Guided Surgery) ha indicazione nella detezione di lesioni non palpabili della mammella ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) e per la ricerca del linfonodo sentinella (LS) prevalentemente in occasione di carcinoma mammario, vulvare, del cavo orale e di melanoma.

La metodica RIGS (Radio Immuno Guided Surgery) trova indicazione ed applicazione in un elevato numero di patologie neoplastiche, in particolar modo nel carcinoma del colon-retto, nel carcinoma ovarico e nei tumori neuroendocrini.

Avendo utilizzato la chirurgia radioimmunoguidata per qualche anno, ci è sembrato utile riferire la nostra esperienza.

Pervenuto in Redazione Gennaio 2007. Accettato per la pubblicazione Aprile 2007.

Per corrispondenza: Prof.ssa Maria Antonietta Gioffrè Florio, Residenza del Parco Int. C/6 Complesso Residenziale "Mito", 98151 Camaro Superiore (Messina).

Materiali e metodi

La chirurgia radioimmunoguidata è stata utilizzata in 281 pazienti: 256 affette da patologia mammaria (91,1%) e 25 affetti da patologia coloretale (8,9%) (Tab. I). Abbiamo utilizzato in patologia mammaria aggregati colloidali di albumina umana mentre in patologia coloretale un frammento anticorpale monoclonale (ArcitumoMab); in entrambi i casi il tracciante radioisotopico adottato è stato il Tecnezio (^{99m}Tc). In patologia mammaria sono state reclutate per la chirurgia radioguidata RGS (Radio Guided Surgery) 256 pazienti, tutti di sesso femminile, di età media 54 anni (range 26-82) per la ricerca del linfonodo sentinella e delle lesioni non palpabili della mammella. Le 142 pazienti affette da carcinoma mammario sono state studiate con mammografia, ecografia mammaria ed epatica, R_x del torace, scintigrafia ossea ed esame citologico e/o agobiopsia; in 45 casi la neoplasia era stadio T_{1a} N₀ M₀, in 76 T_{1b} N₀ M₀, in 21 T₂ N₀ M₀. Le 114 pazienti affette da lesioni mammarie non palpabili, sottoposte ad esame mammo-ecografico, si sono rivelate portatrici di microcalcificazioni o di aree nodulari iperecogene a margini sfumati nell'ambito di mammelle displastiche. La metodica del linfonodo sentinella è stata realizzata come da noi già descritto⁸, ovvero previa iniezione in corrispondenza della lesione di particelle colloidali (diametro variabile da 50nm Lymphoscint ad 80nm Nanocoll) di albumina umana marcate con 0,2 mCi di ^{99m}Tc (10-15 MBq) e successivo massaggio della sede d'inoculo favorente il drenaggio linfatico del preparato marcato. La linfo-scintigrafia è stata eseguita dopo circa 1 ora dall'iniezione del radiotracciante, dopo 12 ore ed al momento dell'intervento chirurgico.

La radiolocalizzazione delle lesioni occulte ROLL ha previsto l'inoculo eco-guidato di macroaggregati di albumina umana del diametro variabile da 10 a 150µm marcati con 0,1 mCi di ^{99m}Tc (3-10 MBq), la sera prima dell'intervento, in prossimità della lesione o delle microcalcificazioni e la successiva rilevazione delle radiazioni mediante γ-camera. Le rilevazioni pre- ed intraoperatorie della chirurgia radioimmunoguidata sono state realizzate con sonda BGO metallo-cilindrica interfacciata ad un apparecchio tipo GDP (Gamma Detection Probe) Sorin-Biomedica (C-Trak®, Care Wise Medical Products, Morgan Hill, CA) capace di emettere un segnale acustico di intensità e frequenza proporzionali alla radioattività rilevata. In sala operatoria, dopo aver stabilizzato la sonda per 20 minuti, si è proceduto alla detezione delle zone ipercaptanti sulla cute integra, sul sito d'incisione, sulla lesione e sul pezzo asportato (Fig. 1).

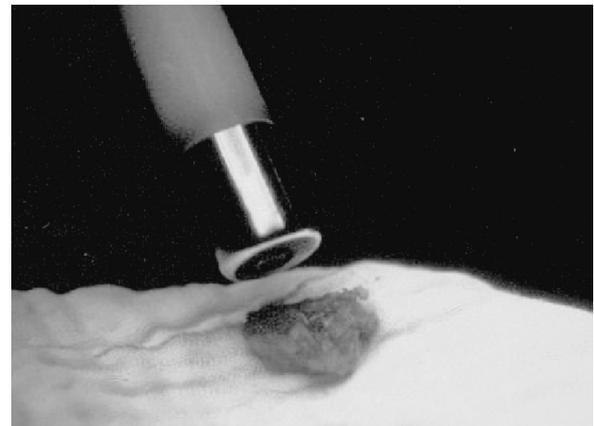
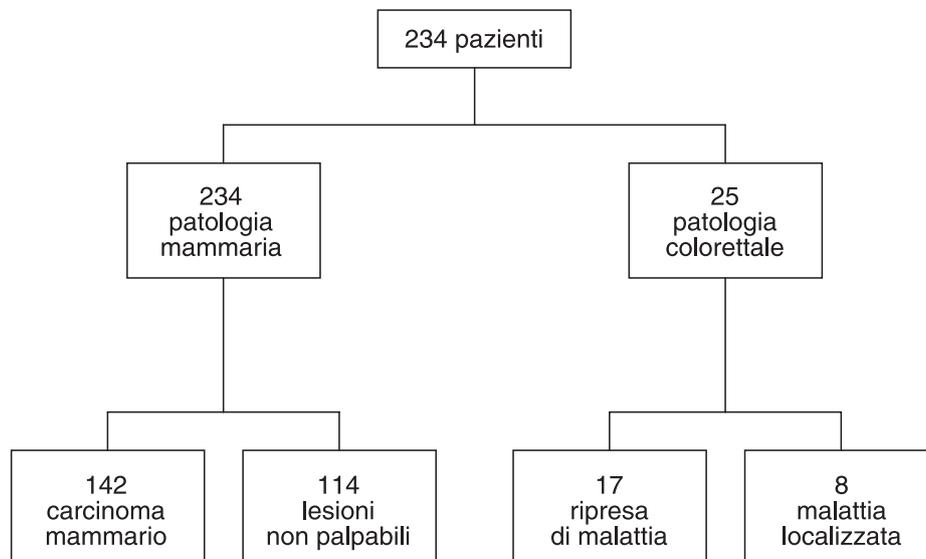


Fig. 1: Controllo della positività del linfonodo ascellare asportato (LS).

TABELLA I – Pazienti trattati con la chirurgia radioimmunoguidata.



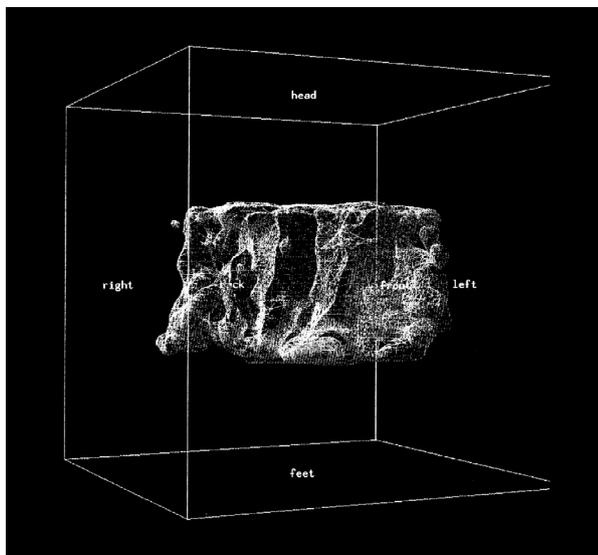


Fig. 2: Immunoscintigrafia tridimensionale preoperatoria (ricidiva pelvica).

Le procedure chirurgiche sono state realizzate secondo i dettami della F.O.N.Ca.M. sia per l'asportazione del carcinoma mammario che per le lesioni non palpabili.

Una volta asportata la lesione, sia che si tratti del linfonodo sentinella che della lesione non palpabile, l'assenza di attività residua è stata facilmente verificata con la sonda sul letto della pregressa lesione.

Abbiamo trattato 25 pazienti affetti da carcinoma coloretale (16 M e 9 F range d'età 42-84). Tutti sono stati studiati e stadati preoperatoriamente con esami ematochimici di routine, dosaggio dei markers tumorali (CEA, α -FP, Ca 19-9), pancoloscopia con prelievo biotico, ecografia epatica, R_x del torace ed esame tomografico addomino-pelvico.

La metodica radioimmunoguidata, è stata utilizzata in 8 pazienti alla diagnosi (2 carcinomi del retto inferiore, 1 del retto medio, 1 del retto superiore, 2 dell'ansa sigmoidea, 1 del colon sinistro ed 1 del colon destro) ed in 17 (4 a livello epatico, 7 peritoneale-pelvico, 5 retroperitoneale ed 1 parietocolico destra) in fase di ripresa di malattia e/o metastasi. Previa somministrazione endovenosa preoperatoria (il giorno prima dell'intervento chirurgico) di un frammento anticorpale (Fab') monoclonale murino purificato (ArcitumoMab o CEA-Scan[®]) marcato con ^{99m}Tc, capace di fissarsi alle superfici cellulari neoplastiche esprimenti l'Antigene Carcino-Embrionario (CEA), sono state realizzate rilevazioni immunoscintigrafiche (planari e SPECT) delle radiazioni γ alla 2^a e 4^a ora (elettivamente dopo 150 minuti) utilizzando una γ -camera PICKER[®] a doppia testata con collimatori a fori paralleli specifici per le basse energie e le alte risoluzioni (Fig.2).

Tutti i 25 pazienti presentavano una positività al dosaggio sierico dell'Antigene Carcino-Embrionario (CEA) variabile tra 48 e 187 ng/ml.

Il trattamento chirurgico è stato realizzato dopo 24 ore dall'immunoscintigrafia, utilizzando per la rivelazione

intraoperatoria la medesima sonda BGO, ed è consistito in 4 resezioni anteriori del retto, 2 resezioni del sigma, 1 colectomia sinistra ed una destra per la patologia coloretale localizzata ed in 2 epatectomie destre, 1 sinistra, 1 metastasectomia del VI segmento, 6 ri-resezioni anteriori, 5 colostomie definitive, 1 ri-resezione del colon traverso con asportazione del tessuto cellulo-adiposo retroperitoneale ed 1 peritonectomia nei casi di ripresa di malattia e/o metastasi.

Abbiamo proceduto a rilevare la radioattività preliminarmente alla disinfezione cutanea del paziente (cps medi 196), all'apertura del cavo peritoneale (cps medi 233), nei siti già identificati all'immunoscintigrafia con 3 rilevazioni successive (cps medi 401); nel letto tumorale dopo l'asportazione del pezzo operatorio (cps medi 288) e sul pezzo asportato da inviare all'anatomopatologo (margini di resezione ed anelli della suturatrice meccanica). Tutte le zone ipercaptanti rilevate intraoperatoriamente sono state asportate.

Risultati

Nei 281 interventi chirurgici eseguiti con l'ausilio della chirurgia radioimmunoguidata non abbiamo riscontrato alcuna complicanza postoperatoria immediata, con dimissione di tutti i pazienti tra il 5° ed il 21° giorno.

Nelle pazienti affette da patologia mammaria (256), la metodica è stata utilizzata al fine di identificare il linfonodo sentinella in 142 casi e per la localizzazione delle lesioni non palpabili (ROLL) in 114 casi. Il linfonodo sentinella è stato identificato nella totalità dei casi studiati.

L'immunoscintigrafia preoperatoria nei pazienti affetti da patologia coloretale è risultata essere positiva in 24 casi su 25. In 8 pazienti è stata documentata un malattia localizzata ed in 16 una ripresa di malattia (Fig. 3).

Il solo paziente negativo all'immunoscintigrafia ha dimostrato positività intraoperatoria.

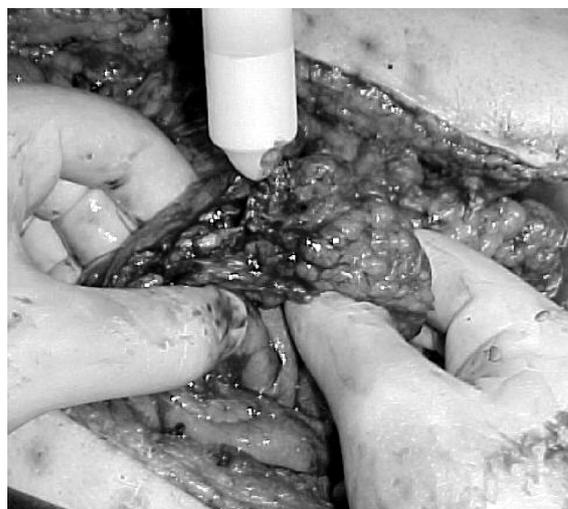


Fig. 3: Rilevazione intraoperatoria per la valutazione della ripresa di malattia (carcinosi peritoneale).

Discussione

La chirurgia radioimmunoguidata è una metodica chirurgica innovativa, implementata solo in anni recenti, che offre al chirurgo la possibilità accertare intraoperatoriamente l'estensione neoplastica locoregionale e linfonodale, sia in occasione di lesioni primitive che secondarie. Nelle lesioni neoplastiche primitive ha per obiettivo la realizzazione di un trattamento oncologicamente radicale, con la detezione dei più piccoli foci neoplastici e di eventuali lesioni ripetitive o sedi di ripresa di malattia.

I tumori neuroendocrini rappresentano il campo d'applicazione preferenziale della metodica¹¹.

Nel carcinoma del colon-retto, l'impiego di radiotraccianti immunologici (somministrati per via endovenosa) diretti verso antigeni espressi dalle superfici cellulari tumorali (anti-TAG-72 ed anti-CEA) consente la localizzazione chirurgica e la delimitazione di lesioni primitive e secondarie. L'utilizzo della metodica nei soggetti con sospetto di recidiva, correlata all'aumento del CEA circolante, ha condotto all'identificazione di un numero di recidive superiori a quelli evidenziabili con l'esame tomografico (TC) e con la palpazione chirurgica intraoperatoria, dimostrando che essa può modificare la condotta chirurgica conducendo ad escissioni mirate ed a resezioni macroscopicamente curative¹⁰⁻¹⁵.

Un'ulteriore applicazione della metodica è rappresentata dal tumore mammario, allo scopo di realizzare la ricerca del linfonodo sentinella (ivi compresi i casi nei quali si ritenga necessaria la ricerca del LS nella stadiazione preliminare ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante) ed un'accurata localizzazione intraoperatoria di lesioni non palpabili (ROLL), dopo centraggio eco- o mammo-guidato delle stesse ed utilizzando radiotraccianti colloidali costituiti da aggregati d'albumina marcati con ^{99m}Tc¹⁶⁻¹⁸.

Conclusioni

La chirurgia radioimmunoguidata in patologia mammaria consente la localizzazione di lesioni non palpabili e la ricerca del linfonodo sentinella, riducendo l'incidenza delle complicanze della linfadenectomia ascellare e consentendo di attuare una chirurgia meno invasiva, aumentando la compliance e riducendo il grado di morbidità.

In patologia coloretale, nei pazienti con CEA serico positivo¹⁰, la RIGS si presta alla stadiazione pre- ed intraoperatoria permettendo la rilevazione di piccoli focolai neoplastici, di spread metastatico sul peritoneo, di linfadenopatie metastatiche e di ripresa di malattia. Studi prospettici, tuttavia, sono ancora necessari per valutare in termini di sopravvivenza l'utilità della chirurgia radioimmunoguidata.

Riassunto

La chirurgia radioimmunoguidata (RIGS) è una tecnica che presenta numerosi campi di applicazione in ambito oncologico; è caratterizzata dall'approccio multidisciplinare diagnostico-terapeutico tra medico nucleare e chirurgo e prevede l'utilizzo di radiotraccianti colloidali, immunologici e non-immunologici.

Tale metodica è stata utilizzata in 281 pazienti: 256 (91,9%) (range 26-82) affette da patologia mammaria (carcinoma mammario o lesioni non palpabili) e 25 (8,9%) (range 42-84) affetti carcinoma coloretale primitivo o ripresa di malattia. Abbiamo utilizzato l'anticorpo monoclonale ArcitumoMab marcato con ^{99m}Tc nei carcinomi coloretali ed aggregati colloidali d'albumina marcata ^{99m}Tc nella localizzazione radioguidata delle lesioni occulte (ROLL) e nella ricerca del linfonodo sentinella (LS) in patologia mammaria. Tutti i pazienti sono stati studiati in fase preoperatoria con esami ematochimici e strumentali, dosaggio dei markers tumorali. In patologia mammaria, 142 pazienti erano affette da carcinoma mammario e 114 da lesioni non palpabili. In patologia coloretale, 8 casi presentavano carcinoma coloretale primitivo localizzato e 17 ripresa di malattia locoregionale e/o metastasi. Nel 100% dei casi è stata rilevata attività intraoperatoria con la sonda per RIGS.

La RIGS è una metodica che trova maggior indicazione nella ROLL e nella ricerca del LS; tuttavia permane proponibile per la stadiazione pre- ed intraoperatoria dei tumori coloretali. La metodica offre la possibilità di un trattamento oncologicamente radicale, sia nei casi primitivi che nelle recidive e/o metastasi, indirizzando il chirurgo all'esecuzione di escissioni mirate e macroscopicamente curative.

Studi prospettici, tuttavia, sono ancora necessari per valutare in termini di sopravvivenza l'utilità della chirurgia radioimmunoguidata.

Bibliografia

- 1) Martin EW jr, Thurston MO: *The use of monoclonal antibodies (MAbs) and the development of an intraoperative hand-held probe for cancer detection*. Cancer Invest, 1996; 14(6):560-71.
- 2) Dimitrov G, Iovchev I, Nikolov S: *Radioimmunoguided surgery - a new stage of therapeutic management of oncological patients*. Khirurgiia (Sofia), 2000; 56(5-6):68-70.
- 3) Epenetos AA, Kosmas C: *Monoclonal antibodies for imaging and therapy*. Br J Cancer, 1989; 59(2):152-55.
- 4) Kim JC, Roh SA, Koo KH, Cho YK, Kim HC, Yu CS, Oh SJ, Ryu JS, Bicknell DC, Bodmer WF: *Preclinical application of radioimmunoguided surgery using anti-carcinoembryonic antigen biparatopic antibody in the colon cancer*. Eur Surg Res, 2005; 37(1):36-44.
- 5) Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC: *Human anti-murine immunoglobulin response in patients receiving monoclonal antibody therapy*. Cancer Res, 1985; 45:879-85.

- 6) Martin EW jr, Thurston MO: *Intraoperative radioimmunodetection*. Semin Surg Oncol, 1998; 15(4):205-08.
- 7) Schneebaum S, Troitsa A, Haddad R, Avital S, Kashtan H, Baratz M, Brazovsky E, Papo J, Skornick Y: *Immunoguided lymph node dissection in colorectal cancer: a new challenge?* World J Surg, 2001; 25(12):1495-498. discussion 1499.
- 8) Gioffrè-Florio MA, Famà F, Pillitteri M, Pollicino A, Giacobbe G, Venuti A: *Radioimmuno-guided surgery (R.I.G.S.) in breast disease*. Chirurgia Italiana, 2001; 53(1):19-22.
- 9) Gioffrè-Florio MA, Baldari S, Famà F, Giacobbe G, Pollicino A: *Radioimmunoguided surgery (R.I.G.S.) in colorectal cancer. Preliminary results*. Chirurgia Italiana, 2002; 54(3):323-29.
- 10) Gioffrè-Florio MA, Baldari S, Famà F, Giacobbe G, Pollicino A: *La chirurgia radioimmunoguidata (R.I.G.S.) nel carcinoma del colon-retto. Valore del CEA*. Tumori, 2002; 1(3):S114.
- 11) Martinez DA, Barbera-Guillem E, LaValle GJ, Martin EW Jr: *Radioimmunoguided Surgery for Gastrointestinal Malignancies: An Analysis of 14 Years of Clinical Experience*. Cancer Control, 1997; 4(6):505-16.
- 12) LaValle GJ, Martinez DA, Sobel D, DeYoung B, Martin EW Jr: *Assessment of disseminated pancreatic cancer: a comparison of traditional exploratory laparotomy and radioimmunoguided surgery*. Surgery, 1997; 122(5):867-71; discussion 871-73.
- 13) Avital S, Haddad R, Troitsa A, Kashtan H, Brazovsky E, Gitstein G, Skornick Y, Schneebaum S: *Radioimmunoguided surgery for recurrent colorectal cancer manifested by isolated CEA elevation*. Cancer, 2000; 89(8):1692-698.
- 14) Hladik P, Vizda J, Bedrna J, Simkovic D, Strnad L, Smejkal K, Voboril Z: *Immunoscintigraphy and intra-operative radioimmunodetection in the treatment of colorectal carcinoma*. Colorectal Dis, 2001; 3(6):380-86.
- 15) Haddad R, Avital S, Troitsa A, Chen J, Baratz M, Brazovsky E, Gitstein G, Kashtan H, Skornick Y, Schneebaum S: *Benefits of radioimmunoguided surgery for pelvic recurrence*. Eur J Surg Oncol, 2001; 27(3):298-301.
- 16) Gu J, Zhao J, Li Z, Yang Z, Zhang J, Gao Z, Wang Y, Xu G: *Clinical application of radioimmunoguided surgery in colorectal cancer using 125I-labeled carcinoembryonic antigen-specific monoclonal antibody submucosally*. Dis Colon Rectum, 2003; 46(12):1659-666.
- 17) Burak WE Jr, DePalatis L, Masic JL, Soble D, Hinkle G, Hitchcock CL: *Radioimmunoguided breast surgery using radiolabeled antibody NR-LU-10 FAB: a pilot study*. Tumori, 2001; 87(3):142-46.
- 18) Procaccini E: *Radioimmunoguided surgery (RIGS) in breast disease*. Chirurgia Italiana, 2001; 53(3):431.

