

## Imunoscintigrafija

**Zlatko Hrgović, Richard P. Baum i Gustav Hör**

Stručni rad  
UDK 616-006-07:612.017  
Prispjelo: 4 srpnja 1989.

Ginekološka klinika i Zavod za radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta »Johann Wolfgang Goethe« u Frankfurtu / Majni

**Imunoscintigrafija je nova metoda u nuklearnoj medicini, a sastoji se u primjeni monoklonskih protutijela obilježenih  $^{131}\text{J}$ ,  $^{111}\text{In}$  ili  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Protutijela su specifična za antigene malignih tumora ili za tkivne bjelancevine nastale u zloćudno promijenjenim stani-**

**cama za vrijeme patoloških procesa (na primjer: anti-myosin). Za rutinske svrhe koristi se  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .**

**Imunoscintigrafija zauzima sve značajnije mjesto u onkologiji za dokazivanje tumorskih recidiva ili za dijagnozu srčanog infarkta.**

**Ključne riječi:** imunoscintigrafija

Već 1953. godine preporučili su Pressmann i Korngold<sup>44</sup> radioaktivno obilježena antitijela za lokalizaciju in vivo i terapiju tumora.

Primjenu pročišćenih poliklonskih protutijela obilježenih  $^{131}\text{J}$  (131 J) prvi put su opisali 1965. godine Gold i Freedman,<sup>13</sup> a karcinoembrijski antigen iskoristili su kao ciljni antigen 1974. godine različiti autori za scintigrafsko prikazivanje gastrointestinalnih tumora u pokusima sa životinjama.<sup>14, 20, 35</sup>

Prva iskustva dobivena primjenom poliklonskih protutijela bila su, međutim, često razočaravajuća<sup>15, 45</sup> budući da je tom metodom bilo ponekad nemoguće jasno razlikovati tumor od nespecifičnog nagomilavanja radioaktivnosti u netumorskom tkivu.

Razvivši tehniku proizvodnje monoklonskih protutijela, Köhler i Milstein<sup>31</sup> otvorili su nove mogućnosti radioimunodetekcije i nove putove u stvaranju monoklonskih protutijela s predodređenom specifičnošću.

Mach i suradnici<sup>39</sup> su među prvima primijenili monoklonska protu-CEA-protutijela za scintigrafsko otkrivanje humanih kolorektalnih tumora. Koprowski i suradnici<sup>28, 29</sup> otkrili su CA 19-9 specifičan obilježavač za gastrointestinalne tumore u čovjeka<sup>32, 34, 33</sup> a osobito za karcinom pankreasa,<sup>22, 23, 24, 25, 26</sup> te ga preporučili kao antigen povezan sa tumorom za dijagnostiku u bolesnika sa karcinomom želuca i kolona<sup>23</sup> komplementaran s karcinoembrijskim antigenom (CEA).

Kao klinički relevantno dijagnostičko pomoćno sredstvo razvijen je poseban nuklearno-medicinski postupak pregleda nazvan **imunoscintigrafija**. To je, dakle, nuklearno-medicinski postupak pregleda u kojem se koristi više radioaktivno obilježenih monoklonskih protutijela (»koktel«) protiv tumorskih antigena. Takvi su pregledi pokazali osobitu vrijednost prije svega u dijagnostici recidiva kolorektalnih i genitalnih karcinoma, te za isključivanje ili potvrđivanje ekstrahepatičkih metastaza.<sup>6</sup>

Općenito se može reći da nuklearno-medicinska dijagnostika zloćudnih tumora počiva na tri temelja:

1. Na povećanom nakupljanju radioaktivnih tvari u malignoj stanici kao znaku abnormalno povećanog metabolizma stanice (engleski »hot spot«), primjer

su maligni melanomi i njihove metastaze koje nakupljaju  $^{67}\text{Ga}$  ili  $^{201}\text{Tl}$ .<sup>6</sup>

2. Na smanjenom ili odsutnom primitku radioaktivnosti nastalom gubitkom funkcije tumorske stanice ili potiskivanjem normalnog tkiva (engl. »cold lesion«). Kao primjer navodimo smetnje nakupljanja koloida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  u jetrenim stanicama u slučaju postojanja metastaza u jetri.<sup>6</sup>

3. Na dokazivanju oštećene funkcije organa, to jest u slučaju lokaliziranog povećanog ili smanjenog primitka radioaktivnosti, te pri promjeni kinetike transporta (sekrecije ili ekskrecije) (engl. »functional imaging«). Primjer je pozitronska emisijska tomografija sa zračenjem kratkoživućim pozitronima kod zloćudnih tumora mozga (na primjer: glioblastomi).<sup>6</sup>

Tehnika scintigrafije se posljednjih godina stalno poboljšava, navlastito zbog tehničkog razvoja aparature (na primjer: »single photon emissions computer tomography«), te zbog revolucionarnog napretka na području kompjutorske tehnologije, kao i zbog poboljšanja i novog razvoja na području radiofarmaka i metoda obilježavanja. Međutim, usprkos svim tim nastojanjima, do danas se nije uspjelo postići specifično prikazivanje tumora nuklearnomedicinskom tehnikom, a kamoli drugim medicinskim postupcima prikazivanja slikom, kao što su na primjer kompjutortomografija i sonografija. Glavni problem koji se i dalje nameće jest specifičnost, to jest, razlikovanje malignog tkiva od benignog, odnosno razlučivanje tumora od upale i ožiljka.

### IMUNSKE SCINTIGRAFIJE

#### Patofiziološki principi

Funkcionalno prikazivanje slike tumora s radioaktivno-obilježenim monoklonskim protutijelima počiva na:

1. Opuštanju tumorskih antigena od primarnog tumora (engl. »shedding«) Prijelaz tumorskih antigena u krvotok može dovesti do mjerljivog povišenja koncentracije tumorskih biljega u perifernoj venskoj krvi (in vitro radioimunotest).

2. Lokalizaciji tumorskog procesa preko njegovih stalnih staničnih epitopa (in vivo radioimunoscintigrafija). Pri scintigrafiji tumora, injicirana radioaktivno-obilježena monoklonska protutijela prepoznaju tumorske antigene na stanici, vežu se na njih i tako se mogu prikazati gamakamerom priključenom na kompjutor. Pri tom se vitalno prikazuju prefundirane tumorske mase, dok se nekrotični tumorski dijelovi, koji su isključeni iz krvotoka, ne oslikavaju.<sup>6</sup>

Prvi izvještaji o primjeni radioaktivno-obilježenih protutijela u dijagnostici in vivo potječu od Pressmana i Geighleya.<sup>43</sup> Oni su 1948. godine opisali jodiranje molekule protutijela s <sup>131</sup>J i akumulaciju takvih obilježenih molekula u organu (bubreg) protiv kojeg je protutijelo bilo usmjereno.

Isti autori su 1954. godine prvi put iskoristili specifičnost protutijela protiv tumora u pokusima na životinjama, kada su scintigrafski prikazali limfosarkom, upotrijebivši <sup>131</sup>J obilježena protutijela na limfosarkom.<sup>27</sup> Daljnje širenje ove metode se ipak izjalovilo zbog visoke nespecifične akumulacije iniciranih protutijela u netumorskom tkivu. Akumulacija u tumoru bila je često uzrokovana fibrinom, antigenom u netumorskom tkivu, koji se zbog upalnih procesa povećano taložio na tumorskom području.

Na temelju tih spoznaja Spar i suradnici<sup>2, 46</sup> su pokušali u dijagnostiku uvesti protutijelo fibrin, ali ni ta metoda nije dovela do poboljšanja u prikazivanju tumora scintigrafijom.

Bale i suradnici<sup>2</sup> su 1960. godine pokušali eksperimentalno obraditi tumore unutrašnjim zračenjem koje potječe od <sup>131</sup>J i obilježenih protutijela specifičnih za fibrin.

Otkrivanje takozvanih antigena udruženih s tumorima bilo je veliki napredak, ali tek su oni u većim količinama bili proizvedeni od određenih tumora i mogli biti dokazani radioimunoesejom. Osim toga, prvi put se pružila mogućnost da se karcinoembrijski antigen (CEA), koji su opisali Gold i Freedman, iskoristiti kao cilj za radioaktivno-obilježena tumorska protutijela.<sup>12, 13</sup> Mach i suradnici,<sup>35</sup> Goldber i suradnici,<sup>15</sup> Hoffer i suradnici<sup>20</sup> pisali su o specifičnoj lokalizaciji <sup>131</sup>J obilježenih poliklonskih protutijela na CEA in vivo ksenotransplantata tumora i kod ljudskih karcinoma koji stvaraju CEA.

Za imunoscintigrafsku dijagnostiku tumora korištena su u slučaju čovjeka, pored poliklonskih protutijela na CEA, također i protutijela na koriogonadotropin (hCG) i alfa-fetoprotein.<sup>6</sup>

Nakon primjene poliklonskih protutijela, razlikovali su se rezultati od istraživača do istraživača. Dok je Goldenberg<sup>16</sup> opisao pozitivno scintigrafski tumorski kontrast kod 35/41 kolorektalnih, 21/24 ovarijskih i 12/17 plućnih karcinoma, rezultati Macha<sup>28</sup> bili su nešto nepovoljniji (samo 22/53 kolorektalnih tumora sa pozitivnim kontrastom). Već tada je bilo jasno da uspješnost imunoscintigrafskog prikazivanja tumora u glavnoj mjeri ovisi od čistoće primijenjenog protutijela.

## KLINIČKA IMUNOSCINTIGRAFIJA

Prve kliničke studije o radioimunodetekciji tumora monoklonskim protutijelima obavljene su 1983. godine. Pored protutijela CEA,<sup>36</sup> primijenjen je čitav niz različitih monoklonskih protutijela protiv tumor-asocirajućih antigena. Međutim, do danas se nisu ispunila očekivanja da se dobiju specifična protutijela

protiv antigena koji se nalaze u staničnoj membrani tumora. Naprotiv, pokazalo se da su imunizacijom miša i štakora ljudskim tumorskim stanicama, dobivena protutijela relativno uske specifičnosti, ali ne i apsolutne na jedan jedini tip tumora. Primjerice, od mnogobrojnih monoklonskih protutijela protiv melanomskog antigena — u međuvremenu ih je karakterizirano preko 30<sup>6</sup> — njih nekoliko križno reagira i sa astrocitima.<sup>30</sup>

U kliničkim studijama za scintigrafsko prepoznavanje metastaza melanoma korišteno je monoklonsko protutijelo protiv melanom-asocirajućeg antigena p97.<sup>6</sup> Monoklonsko protutijelo 971 T/26 reagira sa širokim spektrom kolorektalnih karcinoma<sup>1</sup> sa osteosarkomima,<sup>6</sup> kao i tumorima ovarijske dojke.<sup>40</sup>

Za limfoscintigrafsko prikazivanje metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima kod karcinoma dojke primijenjeno je <sup>123</sup>J protutijelo obilježeno protiv ljudskih mliječnosnih kapljica (<sup>123</sup>J-HMFG 2).<sup>11</sup> Ista su protutijela primijenjena u dijagnostici ovarijskih karcinoma obilježena <sup>123</sup>J.<sup>41</sup>

Od Koprowskog i suradnika<sup>30</sup> prvi put je opisano monoklonsko protutijelo 1116NS19 koje prepoznaje antigen CA 19-9, a koji se nalazi u gastrointestinalnim karcinomima. Ovakvo protutijelo posjeduje sija-liziranu lakto-N-fukopentozu II, koja je sastavni dio jednog gangliozida ekstrahiranog od ljudske kolonkarcinomske stanične linije,<sup>39</sup> a kasnije je otkriveno da je vezan na glukoproteine<sup>40</sup> i mucine. Asocirajući oblik s mucinima je u serumu dokazljivi CA 19-9,<sup>39</sup> koji se može odrediti komercijalnim radioimunotestom i našao je široku upotrebu prilikom kontrastnih pregleda, te dijagnostike gastrointestinalnih karcinoma.<sup>24, 34</sup>

Za imunoscintigrafiju prvi put je primijenjeno protutijelo 19-9 od Chatala i suradnika,<sup>8</sup> kada je bilo dokazano njegovo vezanje u 66% slučajeva kolorektalnih karcinoma ili njihovih recidiva i metastaza.

Nešto manje specifično bilo je protutijelo 17-1A, koje ne prepoznaje nijedan karakterističan antigen kolorektalnih tumorakih stanica koje se nalaze u serumu, nego samo antigen na površini stanice.

Monoklonsko protutijelo OC 125, koje su opisali Bast i suradnici,<sup>3</sup> prepoznaje antigen CA 125 pretežno prisutan kod serozno papilarnih adenokarcinoma ovarijske, a isto se tako može u serumu odrediti s pomoću komercijalnog RIA. Prve kliničke studije s ovim protutijelom<sup>5</sup> otkrile su vrlo visoku senzitivnost u bolesnika s visokim serumskim vrijednostima CA 125 u dijagnostici recidiva ovarijskih karcinoma.

Još jedan veliki broj monoklonskih protutijela je u fazi pretkliničkih istraživanja, a njihova količinska vrijednost mora se tek dokazati.

Primjenom više monoklonskih protutijela (radio-immuncocktails) mogla bi se povećati senzitivnost imunoscintigrafije. Pilot studije su pokazale da su rezultati imunoscintigrafije korektniji ako se prate slijedeći kriteriji:

- povišena koncentracija tumorskih biljega (CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125);
- primjenom više protutijela i
- ograničenje na kolorektalne karcinomske recidive.

Principijelno se u kliničkoj imunoscintigrafiji daje prednost primjeni fragmenta protutijela (Fab) nasuprot intaktnim protutijelima, budući da se izbjegavanjem nespecifičnog vezivanja preko Fc-dijela treba povisiti specifična akumulacija u tumoru.<sup>45, 47</sup> Brzi

klirens iz krvi i brza ekskrecija fragmenata protutijela iz netumorskih tkiva omogućuje bolje i brže prikazivanje tumora.<sup>45</sup> Ovo se, međutim, ne odnosi na sva protutijela, primjerice, primjena fragmenata monoklonskih protutijela 791 T/36 nije dovela do željenog rezultata.<sup>6</sup>

Brižljivi pregledi na bolesnicima moraju pokazati koji je oblik primjene najpodesniji za svako protutijelo.

Do sada je za obilježavanje protutijela najčešće primijenjen 131 J, ali on nije za imunoscintigrafiju optimalan. Njegova gama-energija s 364 keV leži u nepovoljnom području za gamakameru, a poluvrijeme raspadanja od 8 dana je relativno dugo. Jeftin je i vrlo lako se čuva i bez problema veže na proteinske strukture protutijela (na primjer: jodogene metode).

123 J čini se bolje podesnim s gama zračenjem od uglavnom 159 keV, sa kratkim vremenom raspadanja od cirka 13 sati, ali je još vrlo skup. Prilikom primjene F(ab)-fragmenta protiv CEA, koji su bili obilježeni sa 123 J i prikazani emisijskom kompjutertomografijom, Delaloye i suradnici<sup>10</sup> su dokazali retrospektivnom studijom na 30 bolesnika gotovo sve primarne tumore i recidive već 6 sati posije injiciranja visokom kvalitetom imunoscintigrafske slike.

Radionuklidi koji stvaraju komplekse, kao 111-In (gama-energija 173 i 247 keV, T 1/2 2,8 dana) ili 67-Ga, nude najveće izgleda za uspjeh. Oni nisu direktno vezani na molekulu antitijela već se vežu preko helata kao DIPA. Upotrebljivost 111-In za imunoscintigrafiju dokazana je u više studija korištenjem različitih protutijela.<sup>6</sup> Ovdje najveći problem predstavlja visoka akumulacija, odnosno spori klirens 111-In obilježenih protutijela u retikuloendotelnom sustavu i u bubrezima.

### SPECT ili planarna scintigrafija

Pozitivna iskustva sa SPECT-Singl photon emission computer i tomography- dobivena su primjenom 123 J obilježenih F(ab) 2-odn. F(ab)-fragmenta,<sup>10</sup> 99m Tc-protutijelnim fragmentima protiv melanomskog antigena,<sup>5</sup> kao i 111-In obilježenim protutijelima.<sup>40</sup>

Razočaravajuće rezultate su dali ECT (Emission computer tomography) pregledi kod primjene F(ab)<sub>2</sub>-fragmenta obilježenih s 123 J do 48 sati p. i.<sup>19</sup> Međutim, do danas su gotovo sve veće studije izvedene planarnom scintigrafijom, sa osjetljivošću od 70-90%<sup>7</sup>

Prednosti ECT mogu se očekivati kod primjene 111 In obilježenih protutijela ili drugih nuklida s relativno kratkim vremenom raspada.

Kod ovih je moguće značajnije i točnije topografsko razvrstavanje i upečatljivija kvaliteta slike imunoscintigrafije. Jedan značajniji aspekt u kliničkoj rutini predstavljaju jasno kraći planirani vremenski pregledi, te izostavljanje nužnosti upotrebe dvostrukog trasaera i tehnike izokontura.<sup>6</sup>

### KLINIČKO ZNAČENJE I NOVI VIDICI

Specifično scintigrafsko prikazivanje tumora radioaktivno obilježenim monoklonskim protutijelima mora se još poboljšati prije nego se upotrijebi za ključne kliničke procjene.

Monoklonska protutijela su se u relativno kratkom vremenskom razmaku pokazala kao podesna za imunoscintigrafsku detekciju tumora. U nekoliko

studija je imunoscintigrafija već sada pokazala da je jednako vrijedna konkurentskim metodama, a u pojedinim slučajevima čak i bolja.

Potrebne su i opsežne kliničke studije prije nego što se postave čvrsti temelji indikacija za imunoscintigrafske preglede. Za sada najznačajnije područje primjene je dokazivanje recidiva i metastaza u postoperativnoj kontroli bolesnika, s rastućim koncentracijama serumskih asocirajućih antigena, protiv kojih postoje specifična monoklonska protutijela. Imunoscintigrafija nalazi svoje mjesto u obradi kirurško-onkoloških problema, kao što su: rano otkrivanje recidiva karcinoma rektuma ili metastaza kolorektalnih karcinoma u jetri; u identificiranju primarnog tumora kod prisutnosti metastaza u jetri ili limfnim čvorovima, te u isključivanju jetrenih metastaza prije primjene regionalne terapije (na primjer: prije implantacije medikamentalne pumpe za interarterijalnu kemoterapiju jetrenih metastaza), a i kod ranog otkrivanja karcinoma pankreasa i pravodobnog prepoznavanja recidiva ili metastaza ginekoloških karcinoma (dojka, ovariji). U takvim slučajevima prijašnji dijagnostički postupci često zakazuju.

Druge indikacije za imunoscintigrafiju su određivanje stadija (staging) tumora, osobito pri zahvaćenosti limfnih čvorova, terapijska kontrola poslije kemoterapije ili zračenja, kao i kvantitativna kontrola učinka citotoksičkih supstanci in vivo (»imunoscintometrija«).<sup>5</sup>

U skoroj budućnosti daljnji uspjesi se očekuju otkrivanjem novih specifičnih protutijela, napretkom u tehnici obilježavanja i standardizacije protutijelnih fragmenata, te ujednačavanja i poboljšanja vrednovanja rezultata.

Moguće je da se pored radioimunske terapije primijene citotoksičke tvari, koje mogu zahvatiti tumorsku stanicu putem povezivanja specifičnih mjesta protutijela. U kontroli tumorskog rasta ovaj nuklearno-medicinski postupak još nema sigurno mjesto.

### LITERATURA

1. Armitage NC, Perkins AC, Pimm MV et al. Imaging of primary and metastatic colorectal cancer using an 111 In-labelled antitumor monoclonal antibody. Nucl Med 1985; 6:623-9.
2. Bale WF, Spar IL, Goodland RL. Experimental radiation therapy of tumor with J 131-carrying antibodies to fibrin. Cancer Res 1960;20:1488-93.
3. Bast RC, Klug TL, John ES, Jenisin E. i suradnici. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N. Engl J Med 1983;309:883-7.
4. Baum RP, Maul FD, Klapdor R, Senekowitsch R, Lorenz M. i suradnici. Immunoscintigraphie kolorektaler Tumoren mit 131 J-markierten monoklonalen Antikörpern (19-9/anti-CEA). Nuc Compact 1985;16:121-6.
5. Baum RP, Chantal JF, Saccavini JC, Senekowitsch R, Happ J, Manegold K, Berthold F, Hör G. Radioimmunotherapy with J 131 labeled monoclonal antibodies 19-9/anti-CEA and OC 125. J Nucl Med 1986;27:1019-25.
6. Baum RP, Hör G. Immunoscintigraphie. Nuklearmedizin. 1986;25:157-61.
7. Baum RP, Maul FD, Senkowitsch R, Lorenz M, Hottenrott Ch, Happ J, Standke R, Chatal JF, Saccavini JC, Kriegl H, Hör G. Radioimmunoscintigraphy of CA 19-9/CEA producing tumors using J 131 labeled F(ab) 2 fragments of monoclonal antibodies (19-9/Anti-CEA radioimmunococktail). In: Nuclear Medicine in Clinical Oncology. Springer, Berlin-Heidelberg 1986.
8. Chatal JF, Saccavini JC, Fumoleu P, Douillard JY, Curtet C i suradnici. Immunoscintigraphy of coloncarcinoma. J Nucl Med 1984;25:307-14.
9. Chatal JF, Saccavini JC, Lorenz M, Happ J i suradnici. Radioimmunoscintigraphy and radioimmunotherapy with monoclonal antibodies. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Band 17, 1. Teil, (R. Höfer H. Bergmann, Eds.) p. 443, Egermann, Wien 1986.
10. Delaloye B, Bischof-Delaloye A, Grob JP i suradnici. J 123 labeled F(ab)<sub>2</sub> 2 fragments of monoclonal anti CEA antibodies for the

- localization of colon carcinoma by single photon emission computed tomography. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 16. Band, 2. Teil (R. Höfer, H. Bergmann, Eds), p. 497. Egermann, Wien 1984.
11. *Epenetos AA, Hooker G, Dubrin H et al.* Indium 111-labelled monoclonal antibody to placental alkaline phosphatase in the detection of neoplasms of testis, ovary and cervix. *Lancet* 1985;2:350-8.
  12. *Gold P, Freedman SO.* Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122:467-81.
  13. *Gold P, Freedman SO.* Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological and adsorption technique. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
  14. *Goldenberg DM, Deland F, Kim EE, Bennet S, Primus FJ, Van Nagell JR i sur.* Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Eng J Med* 1978;298:1384-88.
  15. *Goldenberg DM, Kim EE, Deland FH, Bennet S, Primus FJ.* Radioimmuno-detection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980;40:2984-92.
  16. *Goldenberg DM, Kim EE, Bennett SJ, Nelson MO, Deland FH.* Carcinoembryonic antigen radioimmuno-detection in the evaluation of colorectal cancer and in the detection of occult neoplasms. *Gastroenterology* 1983;84:524-32.
  17. *Goldenberg DM, Preston DF, Primus JR, Hansen HJ.* Photoscan localization of GW-39 tumours in hamsters using radiolabeled anti-carcinoembryonic antigen immunoglobulin. *G Cancer Res* 1974;34:1-9.
  18. *Granowska M, Shepard J, Britton KE i sur.* Ovarian cancer: Diagnosis using 123 I monoclonal antibody in comparison with surgical finding. *Nucl Med Comm* 1984;5:485-9.
  19. *Happ J, Baum RP, Maul FD, Loose-Waegnbach I i sur.* Immunoscintigraphy of malignant tumors. Intra-individual comparison on emission computed tomography and planar scintigraphy. *J Nucl Med* 1986;27:1032-6.
  20. *Hoffer PB, Lathorp K, Bekerman G, Fang VS, Refetoff S.* Use of 131 I-CEA antibody as a tumor scanning agent. *J Nucl Med* 1974;15:323-7.
  21. *Hör G, Baum RP, Maul FD, Happ J, Lorenz M. i sur.* Immunoscintigraphie bei Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren Metastasen. *Dtsch Ärzteblatt* 1986;42:2862-8.
  22. *Klapdor R, Klapdor U, Bahlo M, Dallek M, Kremer B, Ackeren H, v. Schreiber HW, Greten H.* CA 125 bei Karzinome des Verdauungstraktes. *Dtsch Med Wschr* 1984;109:1949-54.
  23. *Klapdor R, Klapdor U, Bahlo M, Greten H.* CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms. 2. Mitteilung. *Tumor Diagn u Ther* 1984;5:161-3.
  24. *Klapdor R, Greten H.* Das tumorassoziierte Antigen CA 19-9 in der Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle von Malignomen des Pankreas und des Magen-Darm-Traktes. *Dtsch Med Wschr* 1984;109:1935-9.
  25. *Klapdor R, Lehmann U, Bahlo M, Schmiegel W i sur.* CA 19-9 an CEA in the follow-up of exocrine pancreatic cancer disease. *Gastroenterology* 1984;86:1137-41.
  26. *Klapdor R, Lehmann U, Bahlo M, Greten H i sur.* CA 19-9 in der Diagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms. *Tumor Diagn u Ther* 1983;4:197-201.
  27. *Korngold L, Pressman D.* The localization of antilymphosarcoma antibodies in the Murphy lymphosarcoma of the rat. *Cancer Res* 1954;14:94-9.
  28. *Koprowski H, Steplewski Z, Herlyn D.* Study of antibodies against human melanoma produced by somatic cell hybrids. *Proc Natl Acad Sci* 1978;75:3405-9.
  29. *Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn D, Führer P.* Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979;5:957-71.
  30. *Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF.* Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981;5:212-6.
  31. *Köhler G, Milstein C.* Continuous cultures of fused cells secreting antibodies of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
  32. *Lorenz M, Happ J, Reimann M, Hottenrott C, Maul FD, Encke A.* CEA und CA 19-9 in der Rezidivdiagnostik aus einem chirurgischen Krankengut gastrointestinaler Karzinome. In: Neue tumorassoziierte Antigene — 2 Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. Ergebnisse des 2. Hamburger Symposiums über Tumormarker. (Hrsg.: Greten H, Klapdor R). Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1985.
  33. *Lorenz M, Hottenrott C, Happ J, Reimann M, Maul FD, Encke A, Hör G.* CEA und CA 19-9 als Verlaufsparemeter bei intraarterieller Therapie von Lebermetastasen. In: Neue tumorassoziierte Antigene — 2 Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. Ergebnisse des 2. Hamburger Symposiums über Tumormarker. (Hrsg.: Greten H, Klapdor R). Thieme Verlag Stuttgart — New York 1985.
  34. *Lorenz M, Happ J, Hottenrott C, Maul FD, Hör G, Encke A.* Klinische Überprüfung eines neuen Tumormarkers (CA 19-9) in der chirurgischen prä- und postoperativen Diagnostik. In Vorbereitung.
  35. *Mach JP, Carrel S, Merenda C, Sordat B, Cerottini JC.* In vivo lokalisation of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen in human colon carcinoma grafted into nude mice. *Nature* 1974;248:704-6.
  36. *Mach JP, Forni M, Ritschard J, Buchegger F, Carrel S, Wildgren S i sur.* Use and limitations of radiolabeled anti-CEA antibodies and their fragments for photoscanning detection of human colorectal carcinomas. *Oncoder. Biol Med* 1980;1:49-54.
  37. *Mach JP, Chatal JF, Lumbroso JD, Buchegger F, Forni M, Ritschard J i sur.* Tumor localization in patients by radiolabeled antibodies against colon carcinoma. *Cancer Res* 1983;43:5593.
  38. *Mach JP, Buchegger J, Forni M i sur.* Use of radiolabeled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinoma by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunol Today* 1981;2:239-49.
  39. *Magnani JL, Brockhaus M, Smith DF, Ginsburg V, Blasczyk M i sur.* A monosialoganglioside is a monoclonal antibody-defined antigen of colon carcinoma. *Science* 1981;212:55-8.
  40. *Perkins AC, Pimm MV, Birch MK.* The preparation and characterisation 111 In-Labeled 971/T 36 monoclonal antibody for tumor immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1985;10:296-9.
  41. *Perkins AC, Pimm MV, Birch MK.* The preparation and characterisation of 111 In-Labeled 791/T 36 monoclonal antibody for tumor immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1985;10:296-9.
  42. *Pressmann D, Kieghley G.* The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers; the zone of a activity of nephrotoxic antikidney serum. *J Immunol* 1984;59:141-4.
  43. *Pressman D, Korngold L.* The in vivo localization of anti-Wagnerosteogenic-sarcoma antibodies. *Cancer* 1953;6:619-22.
  44. *Reif AE, Curtis LE, Duffield R, Schaffner IA.* Trial of radiolabeled antibody localization in metastases of a patient with a tumor containing carcinoembryonic antigen (CEA). *J Surg Oncol* 1974;6:133-47.
  45. *Senekowitsch R, Baum RP, Maul FD, Wenisch HJC i sur.* Biokinetische Studien zur szintigraphischen Darstellung xenotransplantiert menschlicher Pankreaskarzinome mit 131-I-markierten F(ab')<sub>2</sub>-Fragmenten verschiedener monoklonaler Antikörper. *NUC-Comp.* 1985;16:414-8.
  46. *Spar IL.* An immunologic approach to tumor imaging. *Semin Nucl Med* 1976;6:379-83.
  47. *Wahl LR, Parker CW, Philpott GW.* Improved radioimaging and tumor localization with monoclonal F(ab')<sub>2</sub>. *J Nucl Med* 1983;24:316-25.

## Abstract

### IMMUNOSCINTIGRAPHY

Zlatko Hrgović, Richard P. Baum and Gustav Hoer

Medical Faculty of the Johann-Wolfgang-Goethe University, Frankfurt/Main, FRG

Immunoscintigraphy is a new imaging technique in nuclear medicine, based on monoclonal antibodies to various antigens labelled by <sup>131</sup>I, <sup>111</sup>In or <sup>99m</sup>Tc. The

antibodies may be directed against epitopes of malignant tumors (surface antigens) or tissue proteins expressed by a tissue only under pathological conditions (i. e. antimyosin). In routine immunoscintigraphy, <sup>99m</sup>Tc will be the radionuclide of choice. Immunoscintigraphy seems to be of great importance in oncology for imaging tumor relapse and for diagnosing heart infarction.

**Key words:** radionuclide imaging

**Received:** July 4th, 1989