

Nuklearmedizinische Diagnostik mit radioaktiv markierten Antikörpern in der Onkologie

R. BARES

**Klinik für Nuklearmedizin der RWTH Aachen
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. U. Büll)**

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Injektion radioaktiv markierter Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene ist eine szintigraphische Tumorlokalisation durch Bindung des Antikörpers an Antigen exprimierende Tumorzellen möglich (Immunszintigraphie). Größere klinische Erfahrungen wurden mit ^{99m}Tc bzw. ^{111}In markierten Antikörpern gegen CEA oder CA 72-4 bei der Diagnostik kolorektaler Karzinome gesammelt. Die erreichten Sensitivitäten betragen je nach Tumorlokalisation 60 bis 80%. Diagnostische Vorteile gegenüber konventionellen Verfahren ergaben sich bei der Differentialdiagnose zwischen Lokalrezidiv nach Rektumresektion und benignen präsakralen Raumforderungen. Eine Beteiligung des Knochenmarks (Metastasen/Infiltration) kann durch Verdrängung *in vivo* markierter sessiler Granulozyten erkannt werden. Methodische Verbesserungen sind in Zukunft durch Entwicklung von 2-Schritt-Techniken (Biotin-Avidin/bispezifische Antikörper) und Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie zu erwarten.

SUMMARY

Localization of malignant tumors can be achieved by use of intravenously administered radiolabeled antibodies against tumor-associated antigens (immunoscintigraphy). Clinical studies using ^{99m}Tc or ^{111}In labeled antibodies against CEA or CA 72-4 in colorectal cancer patients revealed sensitivities between 60-80% depending on tumor localization. Diagnostic advantages compared to conventional procedures were demonstrated in differentiating local recurrences of rectal cancer from benign presacral masses. Bone marrow involvement (metastases, infiltration) can be detected by displacement of *in vivo* labeled sessile granulocytes. Further improvement of immunoscintigraphy is feasible by application of 2-step techniques (biotin-avidin/bispecific antibodies) or positron-emission tomography.

I. EINLEITUNG

Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene haben seit Jahren einen festen Platz in der onkologischen In-vitro-Diagnostik erlangt (Immunoassays zur Bestimmung sog. Tumormarker im Patientenserum, immunhistochemische Techniken zum Antigennachweis in Gewebeschnitten). Ihre In-vivo-Anwendung zur szintigraphischen Tumorlokalisation (Immunszintigraphie) ist dagegen relativ neu und erst in begrenztem Umfang klinisch er-

probt. In der folgenden Übersichtsarbeit soll daher der gegenwärtige Entwicklungsstand dieses im Vergleich zu herkömmlichen Methoden von der Tumormorphologie unabhängigen Untersuchungsverfahrens dargestellt werden, wobei besondere Aufmerksamkeit den immunologischen und pharmakologischen Grundlagen gewidmet wird. Den Abschluß bildet, fußend auf einer Analyse der bisherigen klinischen Ergebnisse, eine Diskussion des Stellenwerts der Immunszintigraphie für die onkologische Diagnostik und etwaiger Verbesserungsmöglichkeiten.

II. IMMUNOLOGISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Maligne Tumoren exprimieren verschiedene Antigene, die teils membranständig, teils intrazellulär lokalisiert sind und mit Hilfe von Antikörpern immunhistochemisch dargestellt werden können (Abb. 1). Diese Antigene sind jedoch nicht tumorspezifisch, sondern lassen sich in geringen Konzentrationen auch in Normalgeweben nachweisen, so daß sie als tumorassoziierte Antigene bezeichnet werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Vorkommen einer Auswahl klinisch wichtiger Antigene in malignen Tumoren und Normalgeweben. Bei den zugehörigen Antikörpern handelt es sich um heterologe Immunglobuline, die seit Einführung der 1975 von KÖHLER und MILSTEIN entwickelten Hybridom-Technik als murine monoklonale Antikörper in größeren Mengen gewonnen werden können. Humane monoklonale Antikörper sind in Entwicklung und dürften in absehbarer Zeit für den In-vivo-Einsatz zur Verfügung stehen.

Die pharmakokinetischen Vorgänge nach intravenöser Antikörperinjektion lassen sich schematisch in drei Phasen unterteilen (Abb. 2). Zunächst (Phase I) tritt eine Gleichverteilung im Blut und Äquilibration mit dem Extravaskulärraum entsprechend der regionalen Gefäßpermeabilität ein [9]. Es schließt sich eine auf Konvektion und Diffusion beruhende Passage des Interstitiums an, die in Abhängigkeit von den herrschenden Druckverhältnissen Stunden bis Tage dauern kann (Phase II) und mit der Bindung an Antigen-positive Tumorzellverbände endet (Phase III). Die resultierende inhomogene Antikörperverteilung (Abb. 3) ist Ausdruck der für maligne Tumoren typischen Variabilität von Durchblutung, passiven Transportmechanismen und Antigenexpression. Die Antikörperaufnahme in Normalgeweben folgt denselben Mechanismen. Tritt bei Fehlen des Zielantigens eine Bindung nicht ein, kommt es zum Abtransport des Antikörpers über lymphatische Drainage bzw. Rückdiffusion in die Blutbahn. Zusätzlich finden in Leber und Nieren Metabolisierungsvorgänge mit Exkretion kleiner Antikörperfragmente über Galle/Fäzes bzw. Urin statt [9, 16].

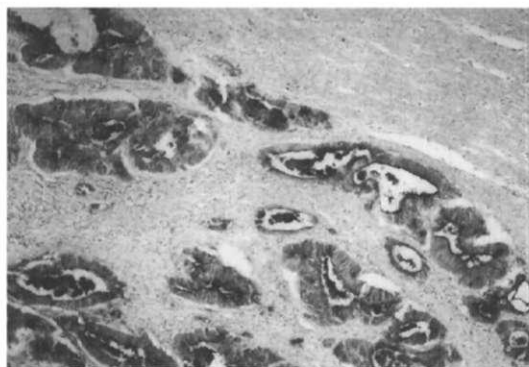


Abb. 1: Immunhistochemischer Nachweis CEA-positiver Zellen eines Adenokarzinoms des Rektums. Drüsenbildende Tumorteile sowie intraluminaler Schleim sind dunkel angefärbt.

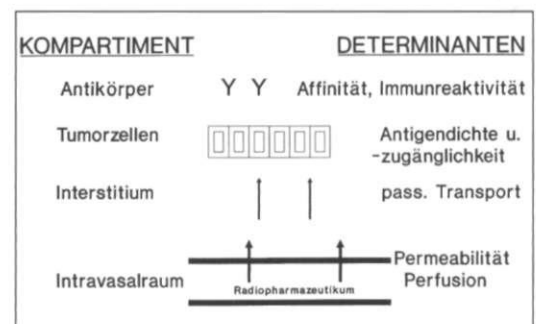


Abb. 2: Mechanismen und Determinanten der Antikörperanreicherung in malignen Tumoren.

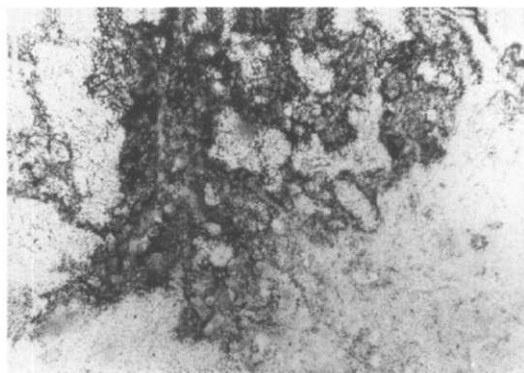


Abb. 3: Autoradiographische Darstellung der Antikörperverteilung in einem Rektumkarzinom (Operation 7 Tage nach diagnostischer Applikation ^{131}J markierter anti-CEA Antikörper). Die höchste Silberkomdichte findet sich in den drüsenbildenden Tumoranteilen (vgl. Abb. 1).

Tabelle 1 Vorkommen tumorassoziierter Antigene in Tumor- und Normalgewebe

Antigen	Tumor	Normalgewebe
CEA	Adenokarzinome, insbes. kolorektal, C-Zell-Karzinome	Kolonmukosa, Polypen, Adenome, Kolitis
CA 72-4	Adenokarzinome, insbes. kolorektal/ovarial	Endometrium, Speicheldrüsen
CA 12-5	seröse Ovarialkarzinome, Pankreaskarzinome	Pankreas, Ovarien, Tuben, Uterus, Vagina
CA 19-9	gastrointestinale Adenokarzinome, insbes. Pankreas-, Ovarialkarzinome	Pankreas-, Gallenwege, Speicheldrüsen, Tuben, Ovar
AFP	hepatozelluläre Karzinome, Keimzellkarzinome	embryonale Gewebe

Abkürzungen:

CEA karzinoembryonales Antigen
CA 72-4, tumorassozierte Antigene
CA 12-5, CA 19-9
AFP α_1 -Fetoprotein

III. ANTIKÖRPERMARKIERUNG UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK

Die Antikörpermarkierung mit radioaktiven Isotopen hat mehreren Anforderungen zu genügen. Sie muß einerseits stabil sein und die immunologischen Eigenschaften des Antikörpers (Immunreaktivität, Affinität) nicht verändern, andererseits soll sie eine optimale szintigraphische Bildqualität und Herderkennbarkeit ermöglichen. Letztere hängt vom Kontrast zwischen Tumor und Normalgewebe ab, der parallel zum Verlauf der Blutclearance des Antikörpers zunimmt. Um die Pharmakokinetik des Antikörpers in idealer Weise ausnutzen zu können, sollte daher die physikalische Halbwertszeit des Markierungsnuklids der Bluthalbwertszeit des Antikörpers möglichst nahekommen. Praktisch bewährt haben sich die Jodisotope ^{131}J und ^{125}J sowie ^{111}In . $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erschien aufgrund seiner kurzen physikalischen Halbwertszeit zunächst nur für die Markierung von Antikörperfragmenten geeignet, klinische Erfahrungen zeigten jedoch, daß eine erfolgreiche Immunszintigraphie auch mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierten intakten Antikörpern möglich ist [7]. Dies sowie die Entwicklung zuverlässiger Markierungskits für ^{111}In und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ öffnete den Weg für die Anwendung der Immunszintigraphie in der nuklearmedizinischen Routine.

Die praktische Durchführung einer immunszintigraphischen Untersuchung beginnt mit der intravenösen Antikörperinjektion, an die sich die Aufzeichnung planarer Szintigramme der interessierenden Körperabschnitte zur Darstellung des regionalen Blutvolumens anschließt. Abhängig von der Art (intakt, Fragment) und Markierung des verwendeten Antikörpers werden zu mehreren Zeitpunkten Spätaufnahmen in planarer bzw. tomographischer Technik (SPECT) angefertigt. In Tabelle 2 sind Akquisitionsprotokolle für die derzeit erhältlichen An-

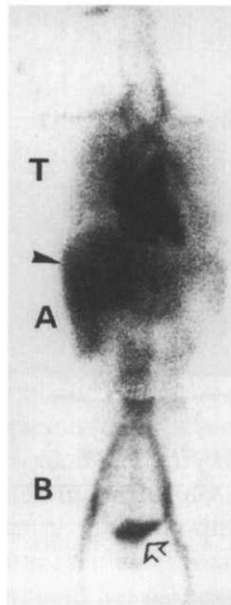


Abb. 4: Normalverteilung (anteriore Sicht) eines mit ^{99m}Tc markierten, intakten anti-CEA Antikörpers (BW 431/26, Behringwerke Marburg) im Bereich von Thorax (T), Abdomen (A) und Becken (B). Eine deutliche Anreicherung findet sich im Parenchym der Leber (Pfeilspitze; bedingt durch Metabolisierung des Fc-Anteils des Antikörpers) und in der Harnblase (offener Pfeil; Exkretion renal gebildeter Metabolite).

Tabelle 2 Akquisitionsprotokolle für verschiedene kommerziell erhältliche Antikörperpräparate

Antikörper	CEA ¹	225.28S ²	B72.3 ³
Proteindosis (mg)	1–2	0.25	1
Markierung	^{99m}Tc	^{99m}Tc	^{111}In
Radioaktivität (MBq)	700–1100	500–750	111–185
planare Szintigraphie:			
Zeitpunkt (h.p.i.)	0,5/5/24	0.5/4/24	48/120
Technik	analog und digital (256x256 Matrix)		
Zählrate (kCts.)	1000–500	1000–500	750–500
Tomographie (SPECT)			
Zeitpunkt (h.p.i.)	5/24	5	48/120
Technik	360° Rotation, 64x64 Matrix		
Zählrate (kCts./view)	100–250	100–200	70–150
Zeit (Sek./view)	10–30	20–30	30–120

Abkürzungen:

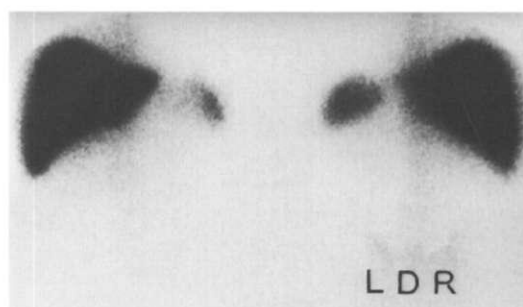
h.p.i.	Stunden nach Injektion	
kCts.	1000 Counts	
1	BW 431/26	(Behringwerke, Marburg)
2	Tecnemab	(Sorin Biomedica, Düsseldorf)
3	Oncoscint CR 103	(Eurocetus, Frankfurt)

tikörperpräparate zusammengefaßt. Die Interpretation der Szintigramme erfolgt durch Vergleich mit der bekannten Normalverteilung des jeweiligen Antikörpers (Beispiel Abb. 4). Von dieser abweichende, herdförmige Anreicherungen werden pathologisch eingestuft und als Zielantigen-positive Gewebeformationen gewertet.

IV. STRAHLENEXPOSITION, RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN

Die durch die Immunszintigraphie bedingte Strahlenexposition des Patienten hängt von Markierungsnuklid und Pharmakokinetik des verwendeten Antikörpers ab. Nach ROEDLER [22] beträgt die effektive Ganzkörperdosis für die Immunszintigraphie mit ^{99m}Tc (550–750 MBq) bzw. ^{111}In (120 MBq) markierten Antikörpern 7–15 bzw. 26 mSv und ist damit größenordnungsmäßig mit der ^{67}Ga bzw. ^{151}J -MIBG Szintigraphie vergleichbar. Neben-

Abb. 5: Immunszintigraphie (Abdomen, anteriore und posteriore Sicht) 72 Stunden nach Injektion von 1mg F(ab')₂-Fragmenten gegen CA 12-5 markiert mit ¹¹¹In (Wiederholungsuntersuchung 6 Monate nach Erstapplikation desselben Antikörpers). Die gesamte Radioaktivität konzentriert sich infolge Immunkomplexbildung bei HAMA-positivem Patienten auf Leber und Milz, so daß diagnostisch verwertbare Antikörperanreicherungen nicht nachweisbar sind.



wirkungen im Sinne von Unverträglichkeitsreaktionen sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden und beschränken sich auf Übelkeit, Schwächegefühl, Fieber sowie Lokalreaktionen an der Injektionsstelle [24]. Weitaus häufiger kommt es dagegen zu einer Immunantwort auf den injizierten, murinen Antikörper, die in der Bildung sog. humaner anti-Maus Antikörper (HAMAs) besteht. Diese führen zwar nach den bisherigen Erfahrungen zu keiner klinischen Symptomatik, können jedoch bei wiederholter Applikation die Entstehung von Immunkomplexen zwischen injiziertem Antikörper und HAMA bewirken, die in Leber, Milz und Knochenmark phagozytiert werden. Diagnostisch verwertbare Szintigramme sind in solchen Situationen nur noch ausnahmsweise möglich (Beispiel Abb. 5). Eine Bestimmung des HAMA-Titers im Serum ist daher bei geplanten Wiederholungsuntersuchungen anzuraten.

V. KLINISCHE ERGEBNISSE

Die Immunszintigraphie wurde bisher überwiegend bei der Diagnostik kolorektaler Karzinome eingesetzt. Diese exprimieren regelhaft (85-95 %) die tumorassoziierten Antigene CEA und TAG 72-4, so daß auch bei normwertigen Serumspiegeln eine erfolgreiche Immunszintigraphie möglich ist. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse größerer klinischer

Tabelle 3 Ergebnisse der Immunszintigraphie bei der Diagnostik kolorektaler Karzinome

Autor	Jahr	MAK	Nuklid (%)	n	Prävalenz (%)	Sensitivität (%)	Spezifität ¹ (%)	
BAUM	[6]	1988	CEA/19.9 ²	131 _J	70	100	89	k.A.
RIVA	[21]	1988	CEA ⁵	111 _{In}	70	93	57	k.A.
BARES	[2]	1989	CEA ⁵	111 _{In}	47	85	38	89
BISCHOF-DELALOYE	[8]	1989	CEA ⁴	123 _J	57	81	82	k.A.
HÖLTING	[15]	1989	CEA/19.9 ²	131 _J	42	62	57	71
CHETANNEAU	[11]	1990	CEA/19.9 ²	111 _{In}	92	75	76	88
BAEW-CHRISTOW	[1]	1990	CEA ⁵	99m _{Tc}	57	k.A.	77	k.A.
LIND	[17]	1991	CEA ⁵	99m _{Tc}	141	53	91	94
BARES	[3]	1991	CEA ⁵	99m _{Tc}	92	91	67	80
BARZEN	[5]	1992	CEA ⁵	99m _{Tc}	75	84	64	88
HACH	[14]	1992	CEA ⁵	99m _{Tc}	74	k.A.	56	k.A.
COLLIER	[12]	1992	B72.3 ⁶	111 _{In}	155	93	69	77

Abkürzungen:

MAK monoklonaler Antikörper
n Zahl der untersuchten Patienten
k.A. keine Angaben

¹ Bezogen auf Ergebnisse bei tumorfreien Patienten

² Gemisch aus F(ab')₂-Fragmenten gegen CEA und CA 19-9

³ F(ab')₂-Fragmente gegen CEA

⁴ F(ab')₂- bzw. Fab'-Fragmente gegen CEA

⁵ intakte Antikörper gegen CEA

⁶ intakte Antikörper gegen CA 72-4

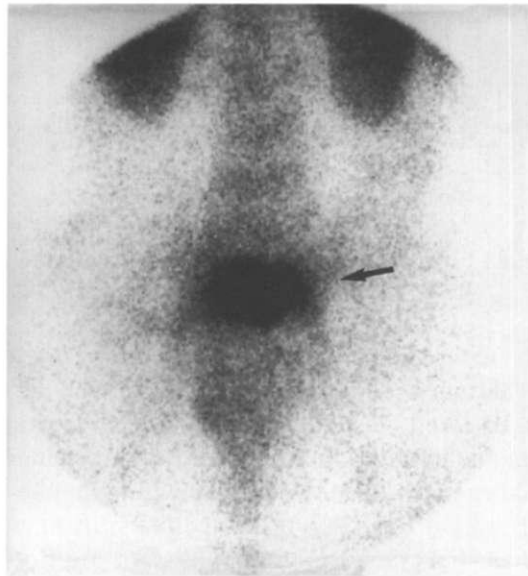


Abb. 6: Immunszintigraphie (Becken, posteriore Sicht) 24 Stunden nach Injektion von 2mg anti-CEA Antikörper markiert mit 1100 MBq ^{99m}Tc . Fokale Antikörperanreicherung (Pfeil) in einem Lokalrezidiv eines nachbestrahlten Rektumkarzinoms.

Studien. Die z. T. erheblichen Unterschiede hängen von dem verwendeten Markierungsnuklid, der Tumorlokalisation, und insbesondere dem untersuchten Patientenkollektiv (Prävalenz!) ab. So wurden bei der Diagnostik lokaler Tumorrezidive Nachweisraten von 80 bis 95 % erzielt [2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 17] (Beispiel Abb. 6), während die Sensitivität für Lebermetastasen zwischen 40 und 95 % angegeben wird [2, 3, 6, 8, 12, 14, 15]. Als besonders geeignet erwiesen sich mit ^{125}J markierte Antikörperfragmente [13], da es durch Dejodierung des Antikörpers im normalen Leberparenchym zu einem erhöhten Kontrast zwischen Tumor und Umgebung kommt, während dies bei mit ^{111}In oder ^{99m}Tc markierten Antikörpern nicht der Fall ist (Beispiel Abb. 7 a, b). Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen gelang nur in 20 bis 65 % der Fälle, wobei diese Angaben nur Herde einer Größe über 1,5 cm berücksichtigen [3, 12, 14]. Systematische Vergleiche zwischen Immunszintigraphie und etablierten Untersuchungsmethoden wie der Computertomographie sind nur vereinzelt durchgeführt worden. BARZEN [5] und CHETANNEAU [10] fanden bei Anwendung mit ^{99m}Tc bzw. ^{111}In markierter anti-CEA Antikörper bessere Resultate für die Diagnostik lokaler Tumorrezidive, insbesondere nach Rektumexstirpation (Differenzierung Narbe-Entzündung-Tumorrezidiv), während die Computertomographie im Nachweis von Lebermetastasen überlegen war.

Günstige Ergebnisse wurden auch bei der Diagnostik des Ovarialkarzinoms erzielt. Zwar erwies sich eine zuverlässige präoperative Klassifizierung (benigne – maligne) ovarieller Primärtumoren als unmöglich, bei der Rezidivdiagnostik erreichte die Immunszintigraphie jedoch eine Sensitivität von bis zu 75 % und war insbesondere im Nachweis einer Peritonealkarzinose der Computertomographie überlegen [4, 13]. Ob auf diese Weise diagnostische Second-Look Operationen in Zukunft überflüssig oder nur noch in Problemfällen notwendig sein werden, bedarf der Überprüfung durch kontrollierte prospektive Studien. Ein weiteres Einsatzgebiet der Immunszintigraphie stellt die Ausbreitungsdiagnostik, insbesondere die Suche nach Lymphknotenmetastasen maligner Melanome dar [23]. Diagnostische Vorteile können sich hier dadurch ergeben, daß eine Antikörperanreicherung in Lymphknoten bei Ausschluß entzündlicher Ursachen stets pathologisch zu bewerten ist, somit auch Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten festgestellt werden können. Über erfolgreiche Pilotstudien wurde bei Patienten mit Bronchial-, Blasen-, Prostata- und Mammakarzinomen sowie verschiedenen Hirntumoren und malignen Lymphomen berichtet [Übersicht bei 16].

In Ergänzung zur Immunszintigraphie ist auch die Durchführung einer intraoperativen Im-

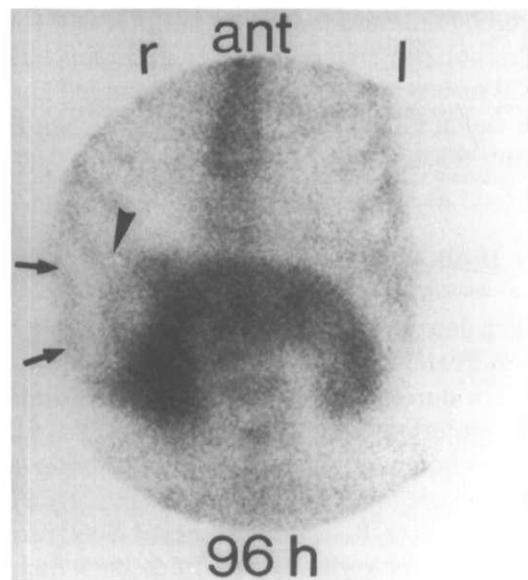
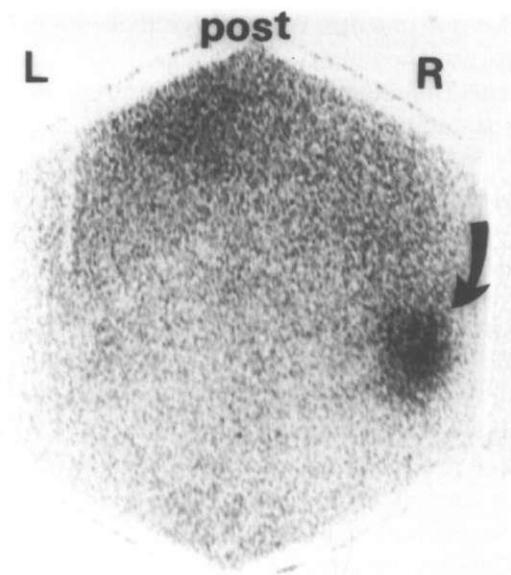


Abb. 7a

Abb. 7b

Abb. 7 a, b: Immunscintigraphische Darstellung von Lebermetastasen. Positiver Kontrast nach Applikation eines mit ^{131}J markierten anti-CEA Antikörpers (Abb. 7a, gebogener Pfeil), dagegen negativer Kontrast nach Injektion ^{111}In markierter F(ab')_2 -Fragmente eines CEA-Antikörpers (Abb. 7b, Pfeile).

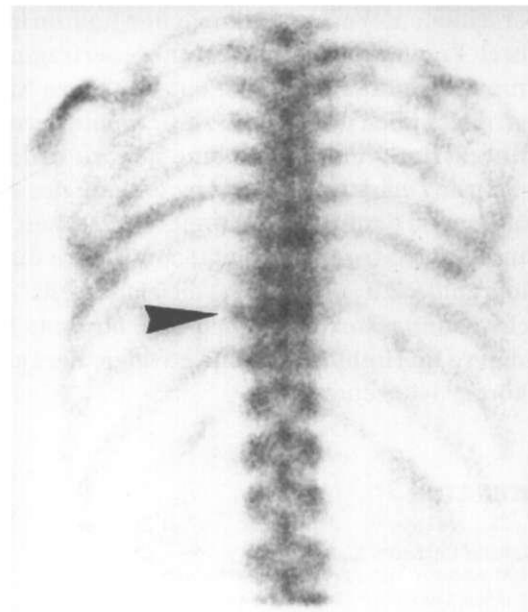
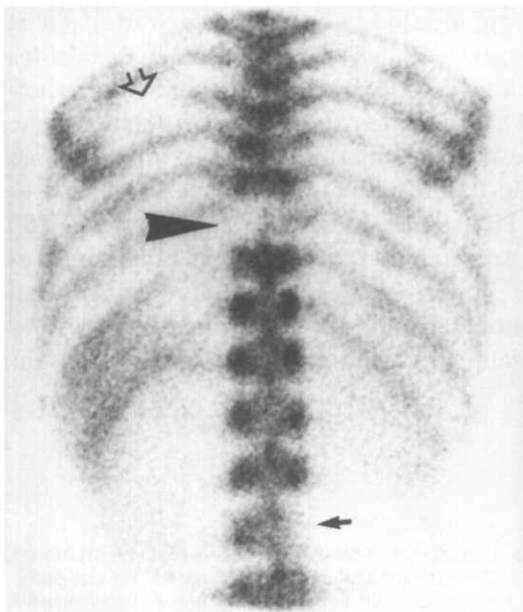


Abb. 8a

Abb. 8b

Abb. 8 a, b: Ossäre Manifestationen eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Aufgrund des medullären Ausbreitungstyps ist die Befundausprägung in der Knochenmarksimmunscintigraphie nach i. v. Injektion von 0.2 mg anti-NCA95 Antikörper (BW 250/183; Behringwerke, Marburg) markiert mit 300 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (a) wesentlich ausgedehnter (multiple Defektbildungen) als in der Skelettszintigraphie (inhomogenes Speichermuster, (b)).

munszintimetrie möglich, bei der mit Hilfe einer kollimierten Meßsonde die Antikörperverteilung in situ direkt durch den Operateur gemessen werden kann und somit die Möglichkeit zur gezielten Probenentnahme aus makroskopisch unauffälligem Gewebe besteht [20]. Ein ähnliches Vorgehen wird in Zukunft auch im Rahmen einer endoskopischen Lymphadenektomie möglich sein.

Ein völlig anderer methodischer Ansatz liegt der Knochenmarks-Immunscintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierten Antikörpern gegen das Non-Cross-Reacting Antigen 95 zugrunde [19].

Durch Bindung des Antikörpers an sessile Granulozyten und ihre Vorstufen gelingt eine szintigraphische Darstellung des granulopoetischen Knochenmarks. Verdrängende Prozesse und insbesondere Metastasenbildungen können als Defekte erkannt werden und erlauben in vielen Fällen eine der herkömmlichen Skelettszintigraphie überlegene Frühdiagnostik (Abb. 8 a, b).

VI. INDIKATIONEN

Nach den oben zitierten Ergebnissen ist ein Einsatz der Immunszintigraphie bei Verdacht auf Lokalrezidiv kolorektaler Karzinome bzw. unklarem Tumormarkeranstieg zu empfehlen, sofern durch konventionelle Untersuchungsverfahren wie Endoskopie, Sonographie oder Computertomographie eine diagnostische Klärung nicht erzielt werden konnte. Es stehen hierzu kommerziell erhältliche Antikörper-Kits gegen CEA bzw. CA 72-4 zur Verfügung, die zuverlässig mit ^{99m}Tc bzw. ^{111}In markiert werden können. Eine spätere Ausweitung der Indikationen (z. B. Rezidivdiagnostik bei Ovarialkarzinomen) erscheint möglich, kann jedoch aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht ausreichend begründet werden.

VII. AUSBLICK

Verschiedene Verbesserungen der Immunszintigraphie sind in Zukunft zu erwarten. So ist durch Erzeugung kleinerer Antikörperfragmente, die lediglich aus der variablen Region des Immunglobulins bestehen, eine raschere Kinetik und geringere Immunogenität zu erhoffen, die ähnlich der Skelettszintigraphie bereits 3 bis 4 Stunden nach Injektion diagnostische Immunszintigramme und eine nahezu beliebige Wiederholbarkeit erlauben könnte. Auch 2-Schritt Techniken unter Anwendung des Avidin-Biotin-Systems bzw. bispezifischer Antikörper sind denkbar und bereits im Rahmen von Pilotstudien klinisch realisiert worden [18]. Eine Verbesserung der Meßtechnik wäre durch Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie zu erreichen, die einerseits eine höhere Auflösung, andererseits durch Schwächungskorrektur auch eine absolute Quantifizierung ermöglicht. Letztere ist insbesondere im Hinblick auf eine etwaige therapeutische Anwendung radioaktiv markierter Antikörper wünschenswert.

LITERATUR

1. BAEW-CHRISTOW, T., R. P. BAUM, A. HERTEL, M. LORENZ, U. MONDORF, G. HÖR: Prospective clinical trial with Tc-99m labeled monoclonal anti-CEA antibody in recurrent CEA producing tumors. In: Recent results in tumor diagnosis and therapy. Klapdor, R. (ed), Zuckschwerdt 1990, 588 – 592
2. BARES, R., J. FASS, S. TRUONG, U. BUELL, V. SCHUMPELICK: Radioimmunoszintigraphie with ^{111}In labelled monoclonal antibody fragments (BW 451/51) against CEA: radiolabelling, antibody kinetics and distribution, findings in tumour and non-tumour patients. Nucl. Med. Commun. 10 (1989) 627 – 641
3. BARES, R.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität der Immunszintigraphie bei kolorektalen Karzinomen. Habilitationsschrift RWTH Aachen, 1991
4. BARZEN, G., W. FRIEDMANN, W. RICHTER et al.: Stellenwert der Radioimmunszintigraphie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms im Vergleich zur Computertomographie und Second-Look Operation. Nucl. Med. 51 (1992) 16 – 25
5. BARZEN, G., C. ZWICKER, K. NEUMANN et al.: Wertigkeit der Radioimmunszintigraphie im Vergleich zur Computertomographie in der Diagnostik und Rezidivdiagnostik kolorektaler Tumoren. RöFo 156,1 (1992) 5 – 10
6. BAUM, R. P., M. LORENZ, C. HOTTENROTT et al.: The clinical application of immunoscintigraphy: results of a prospective study controlled by surgery, histology, and immunohistochemistry and compared to CT-scan and ultrasonography. In: Nuclear Medicine – new aspects and possibilities in Nuclear Medicine. Schmidt/Scernay (eds), Schattauer 1988, 611 – 615
7. BAUM, R. P., A. HERTEL, M. LORENZ, A. SCHWARZ, A. ENCKE, G. HÖR: ^{99m}Tc labeled anti-CEA monoclonal antibody for tumour-immunoscintigraphy. Nucl. Med. Commun. 10 (1989) 545 – 552
8. BISCHOF-DELALOYE, A., B. DELALOYE, F. BUCHEGGER et al.: Clinical value of immunoscintigraphy in colorectal carcinoma patients: A prospective study. J. Nucl. Med. 50 (1989) 1646 – 1656

9. BURCHIEL, S. W., B. A. KHAW, B. A. RHODES, T. W. SMITH, E. HABER: Immunopharmacokinetics of radiolabeled antibodies and their fragments. In: Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy, S. W. Burchiel, B. A. Rhodes (eds), Elsevier 1983, 125 – 159
10. CHETANNEAU, A., P. A. LEHUR, D. RIPOCHE et al.: Histological correlation of 17 prospective immunoscintigraphies of recurrences of colorectal carcinomas using indium-111 labeled anti-CEA and(or) 19-9 monoclonal antibodies. *Eur. J. Nucl. Med.* 15 (1989) 302 – 306
11. CHETANNEAU, A., R. P. BAUM, P. A. LEHUR et al.: Multi-centre immunoscintigraphic study using indium-111 labeled CEA-specific and(or) 19-9 monoclonal antibody F(ab')₂ fragments. *Eur. J. Nucl. Med.* 17 (1990) 225 – 229
12. COLLIER, B. D., H. ABDEL-NABI, R. J. DOERR et al.: Immunoscintigraphy performed with In-111 labeled CYT-105 in the management of colorectal cancer: comparison with CT. *Radiology* 185 (1992) 179 – 186
13. GRANOWSKA, M., C. C. NIMMON, K. E. BRITTON et al.: Kinetic analysis and probability mapping applied to the detection of ovarian cancer by immunoscintigraphy. *J. Nucl. Med.* 29 (1988) 599 – 607
14. HACH, A., B. WITTIG, R. PIEPENBURG et al.: Klinische Relevanz der anti-CEA Immunszintigraphie mit dem ^{99m}Tc markierten monoklonalen Antikörper BW 451/26. *RöFo* 157,1 (1992) 5 – 10
15. HÖLTING, T., P. SCHLAG, M. STEINBÄCHER, U. KRETZSCHMAR, P. GEORGI, C. HERFARTH: The value of immunoscintigraphy for the operative treatment of colorectal cancer. *Cancer* 64 (1989) 830 – 835
16. KEENAN, A. M.: Radiolabeled monoclonal antibodies: Current status and future outlook. In: *Nuclear Medicine Annual 1988*, L. M. Freeman, H. S. Weismann (eds), Raven 1988, 171 – 207
17. LIND, P., P. LECHNER, K. ARIAN-SCHAD et al.: Anti-carcinoembryonic antigen immunoscintigraphy (Technetium-99m monoclonal antibody BW 451/26) and serum CEA-levels in patients with suspected primary and recurrent colorectal carcinoma. *J. Nucl. Med.* 52 (1991) 1519 – 1525
18. PAGANELLI, G., M. MALCOVATI, F. FAZIO: Monoclonal antibody pretargeting techniques for tumour localization: the avidin-biotin system. *Nucl. Med. Commun.* 12 (1991) 211 – 254
19. RESKE, S. N., J. H. KARSTENS, W. GLOECKNER et al.: Radioimmunoimaging for diagnosis of bone marrow involvement in breast cancer and malignant lymphoma. *Lancet* 1 (1989) 299 – 301
20. REUTER, M. R. MONTZ, K. DEHEER et al.: Detection of colorectal carcinomas by intraoperative RIS in addition to preoperative RIS: surgical and immunohistochemical findings. *Eur. J. Nucl. Med.* 19 (1992) 102 – 109
21. RIVA, P., G. PAGANELLI, L. CALLEGARO et al.: Immunoscintigraphy of adenocarcinomas by means of 111-In labelled F(b')₂ fragments of anti-CEA monoclonal antibody F023C5. *Nucl. Med. Commun.* 9 (1988) 577 – 589
22. ROEDLER, H. D., U. LECHER, E. A. MOSER: Strahlenexposition des Patienten bei der Radioimmunszintigraphie. *Nuklearmediziner* 10 (1987) 289 – 292
23. SICCARDI, A. G., G. L. BURAGGI, L. CALLEGARO et al.: Multi-center study of immunoscintigraphy with radiolabeled monoclonal antibodies in patients with melanoma. *Cancer Res.* 46 (1986) 4817 – 4822
24. VAN DER LINDEN, E. F. H., M. J. P. G. VAN KROONENBURGH, E. K. J. PAUWELS: Side-effects of monoclonal antibody infusions for the diagnosis and treatment of cancer. *Int. J. Biol. Markers.* 5 (1988) 147 – 155

Aus Wissenschaft
und Klinik

R. Bares:
Nuklearmedizinische
Diagnostik mit radioaktiv
markierten Antikörpern
in der Onkologie