

## روش‌های نوین در پزشکی هسته‌ای برای تشخیص تومورها

دکتر ارمغان فرد - دکتر محمد افتخاری - دکتر ارسلان وکیلی

دکتر محسن ساغری

مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

مطالعات گسترده در زمینه تشخیص تومورها منجر به معرفی روش‌هایی با حساسیت بالا برای تشخیص تومورهای نهفته و کوچک و خصوصاً افتراق توده‌های بدخیم و خوش‌خیم شده است. تصویربرداری تومورها بوسیله نشاندار کردن آنتی‌بادی‌های اختصاصی تومور و یا عوامل بیوشیمیایی اختصاصی یافت با مواد رادیواکتیو و خصوصاً تصویربرداری فیزیولوژیک با استفاده از رادیوداروهای ساطع‌کننده پوزیترون (PET) عرصه نوینی را در تشخیص تومورها در پزشکی هسته‌ای گشوده‌اند.

### مقدمه

انکولوژی همیشه جزء مهمی از مطالعات پزشکی هسته‌ای را تشکیل داده است و کاربرد و نیز تحقیقات بر روی آن هنوز هم در حال افزایش است. انواع مختلف رادیوداروها شامل رادیوداروهای اختصاصی نظیر  $^{99m}\text{Tc}$  - MDP برای تومور استخوان،  $^{123}\text{I}$  و  $^{131}\text{I}$  برای تومور تیروئید،  $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanidine (I-131 MIBG)  $^{131}\text{I}$  6-B-iodomethyl-12-norcholesterol (I-131 NP-59) برای تومورهای آدرنال و نیز رادیوداروهای غیراختصاصی نظیر  $^{201}\text{Tl}$ ،  $^{67}\text{Ga}$ ،  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi و  $^{99m}\text{Tc}$  Tetrofosmin مورد استفاده قرار گرفته‌اند و بحث زیادی روی آنها صورت گرفته است. در این مقاله روش‌های جدیدتر تشخیص

تومور در پزشکی هسته‌ای که عمدتاً در مرحله تحقیقاتی هستند و شاید بحث کمتری روی آنها صورت گرفته است شامل رادیو ایمنوسینتی‌گرافی، اسکن رسپتورهای تومور و PET مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

### رادیوایمنوسینتی‌گرافی بوسیله آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی تومور

پس از استفاده اولیه از آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال برای تعیین محل تومور، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به نحو اختصاصی‌تری قادر به تجمع در ناحیه تومور می‌باشند، مورد استفاده قرار گرفتند (۱ و ۲). این آنتی‌بادی‌ها، عمدتاً منشاء موشی دارند (۳ و ۴) اکثر آنها توسط تکنسیم  $^{99m}\text{Tc}$  (۹۹mTc) یا سلات رادیومنتال

روش‌های نوین در پزشکی هسته‌ای برای تشخیص تومورها

(۱۰). روش دیگر، تقویت آنتی‌ژن توموری (Tumor Antigen Augmentation) به وسیله قرار دادن تومور در معرض سیتوتوکسین‌هایی نظیر اینترفرون است (۱۱ و ۱۲).

یک روش پیچیده خاص، که در دانشگاه میلان تحقیق زیادی روی آن صورت گرفته است، استفاده از تکنیک‌های ایمونولوژیک در زمینه بالینی است (۱۳). در این روش، آنتی‌بادی مونوکلونال ابتدا با بیوتین (که تمایل زیادی برای آویدین که یک پروتئین چهار ظرفیتی است دارد)، نشاندار می‌شود. پس از تزریق، زمان لازم داده می‌شود تا آنتی‌بادی از بدن پاک شده و یک نسبت مناسب از آنتی‌بادی متصل به بافت، به آنتی‌بادی در گردش به وجود آید. سپس آویدین سرد تزریق می‌شود و قسمت غیرمتصل اجازه پاک شدن بیشتری می‌یابد. در این زمان، بیوتین نشاندار با  $^{111}\text{In}$  تزریق می‌شود که سریعاً بوسیله آویدین متصل به آنتی‌بادی متصل به بافت جذب می‌شود. تصویربرداری بعد از کلیرانس سریع بیوتین آزاد صورت می‌گیرد (۱۴ و ۱۵). روش دیگر در دست تحقیق استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با دو ویژگی (Bispecific)، که دارای یک محل اتصال برای تومور و یک محل برای شلات رادیو ایزوتوپ است، می‌باشد (۱۶).

با وجود انواع روش‌های ایمینوسنتی‌گرافی و ترکیبات در حال تحقیق، تاکنون فقط دو عامل در ایالات متحده جهت استفاده بالینی تأیید شده است:

In Satumomab Pentetide (CYT - 111 - Oncoscint CR/OV Kit - cytogen) 103

که یک کنژوگه شلاتور (DTPA) و یک آنتی‌بادی موشی مونوکلونال (Mab B72.3) اختصاصی برای آنتی‌ژن گلیکوپروتئین (TAG-72) است که به طور شایع در

ایندیوم 111 ( $^{111}\text{In}$ ) نشاندار می‌شوند (۵). این عوامل به علت سهولت تهیه، مناسب بودن انرژی آنها برای تصویربرداری با دوربین گاما، و نیز نیمه عمر مطابق با زمان کلیرانس آنتی‌بادی در داخل بدن (in-vivo) مطلوب هستند. آنتی‌بادی‌های کامل و فراگمان‌های بزرگ، با توجه به کلیرانس آهسته‌تر، بهتر است با  $^{111}\text{In}$  که نیمه عمر طولانی‌تری دارد نشاندار شوند، اگرچه این عامل به علت کلیرانس بالای کبدی، تصویربرداری از کبد و نواحی مجاور آن را دچار اشکال می‌کند. فراگمان‌های کوچکتر آنتی‌بادی Fab سریعتر از بدن پاک می‌شوند، لذا امکان نشاندار کردن موفقیت‌آمیز آنها با  $^{99\text{mTc}}$  که نیمه عمر کوتاه‌تری دارد، وجود دارد. تکنسیم عمدتاً از طریق کلیه‌ها پاک می‌شود، و کلیرانس سریع بیولوژیک فراگمان آنتی‌بادی و دفع سریع کلیوی ماده نشاندار منجر به کاهش هر چه بیشتر فعالیت زمینه‌ای می‌شود (۶).

علیرغم اینکه در تئوری ممکن است آسان به نظر آید، در عمل مشکلاتی نظیر خون‌رسانی ضعیف تومور، کم بودن آنتی‌ژن توموری در سطح سلول، ناهمگنی آنتی‌ژن و جذب غیراختصاصی وجود دارد (۵ و ۷). یک روش برای کاهش تأثیرات مغشوش‌کننده ناشی از فعالیت زمینه‌ای بالا، استفاده از تکنیک‌های تفریق زمینه، با استفاده همزمان آلبومین نشاندار با  $^{99\text{mTc}}$  همراه با فراگمان آنتی‌بادی نشاندار با  $^{99\text{mTc}}$  است (۸). روش جدیدتری که برای افزایش ویژگی تشخیصی وجود دارد، ترکیب (Fusion) اسکن استخوان یا تصاویر توموگرافی کامپیوتری (CT) با تصاویر SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) مربوط به اسکن رادیو آنتی‌بادی است (۹). البته تجربه محدودی در این زمینه وجود دارد

بازار وارد شده است. مشخص شده که انجام ایمینوسیتنگرافی با این آنتی‌بادی نقش عمده‌ای در تشخیص کارسینوم پروستات Occult دارد. در بیماران با کانسر پروستات که تحت پروستاتکتومی قرار گرفته‌اند و تیترا PSA (Prostatic Specific Antigen) افزایش یافته است، اما سایر بررسی‌ها شامل MRI و CT منفی بوده است، این روش محل تومور Recurrent و یا Residual را مشخص کرده است (۱۸ و ۱۹).

### تصویربرداری رسپتور تومور

سوماتواستاتین یک پلی‌پپتید با ۱۴ اسید آمینه است که در هیپوتالاموس، هیپوفیز، ساقه مغز، سیستم گوارشی و پانکراس تولید می‌شود (۱۷). سوماتواستاتین بوسیله جلوگیری از آزاد شدن انواع زیادی از نوروترانس‌میت‌های آمینی و پپتیدی و هورمون‌ها، شامل هورمون‌های هیپوفیز قدامی، سروتونین و هورمون‌های گاستروانتروپانکراتین نظیر انسولین و گلوکاگون، اکتیویته متابولیک را مهار می‌کند (۲۰). هدف اولیه آن سلول‌های با منشأ تیغه عصبی است که پلی‌پپتیدهای فعال هورمونی یا نوروترانس‌میت تولید می‌کنند. اینها قبلاً به سلول‌های (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) APUD معروف بودند. خوشبختانه امروزه سلول‌های نورواندوکرین نامیده می‌شوند که منعکس‌کننده فونکسیون آنها و نیز گسترش آنها در سیستم‌های عصبی و درون‌ریز است. در واقع، سلول‌های باگیرنده سوماتواستاتین در اغلب بافت‌های بدن یافت شده‌اند. از پنج تیپ گیرنده‌ای که تاکنون شناخته شده است، تیپ ۲ در بسیاری از بدخیمی‌ها یافت شده است (۲۱ و ۲۲). بنظر می‌رسد که توانایی سوماتواستاتین برای مهار

کارسینوماهای کولورکتال و تخمدان یافت می‌شود. البته آنتی‌ژن TAG-72 به این بدخیمی‌ها محدود نیست و جذب آنتی‌بادی در غدد بزاقی، اندومتر در مرحله بعد از تخمک‌گذاری و تومورهای خوش‌خیم استخوان دیده می‌شود. انکوسینت برای تصویربرداری کانسر کولون و تخمدان توسط FDA (Food & Drug Administration تأیید شده است و نقش آن خصوصاً در جستجو برای تشخیص محل عود بیماری در بیماری که تومور مارکرها افزایش دارند، ولی از لحاظ بالینی علائم ندارد و سایر روش‌های معاینه فیزیکی و تصویربرداری نیز قادر به تعیین محل بیماری نبوده‌اند، حائز اهمیت است.

از آنجایی که Mab-72 یک آنتی‌بادی کامل (Intact) با نیمه عمر (کلیرانس) ۹۶-۴۸ ساعت است، 111-In با نیمه عمر ۶۷ ساعت، بهترین نیمه عمر را با در نظر گرفتن زمان کلیرانس آنتی‌بادی دارد. لذا با توجه به کاهش فعالیت زمینه، بهترین قدرت جداکنندگی (Resolution) را ایجاد می‌کند (۱۶). جذب غیراختصاصی زمینه‌ای در کبد آنچنان شدید است که FDA تأکید دارد فقط برای تعیین گرفتاری خارج کبدی تومورهای کولورکتال و تخمدان از آن استفاده شود. جذب غیراختصاصی در طحال و مغز استخوان نیز نظیر سیستم گوارشی و سیستم ادراری - تناسلی قابل ملاحظه است. جذب غیراختصاصی کانونی در کولستومی‌ها، آنوریس‌ها، چسبندگی‌ها و نواحی التهاب خصوصاً مفاصل بیمار دیده می‌شود (۱۷).

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگری که اخیراً به صورت تجاری نیز در دسترس قرار گرفته است 111 - In - CYT - 356 است که با نام Proscint (111In Capromab Pentetide) در

خفیف دیده می‌شود. کیسه صفرا و مثانه نیز قابل تشخیص هستند (۲۷).

نسبت‌های مناسب تومور به بافت زمینه در ۲۴ تا ۴۸ ساعت به دست می‌آید که همزمان با اندوسیتوز کمپلکس‌های گیرنده لیگاند به داخل لیزوزوم‌های داخل سلولی است، در حالی که رادیوداروهایی که در داخل بافت وارد نشده‌اند، به میزان زیادی پاک شده‌اند (۲۸). با استفاده از روش‌هایی می‌توان کیفیت اکترواسکن را بهبود داد. Dorr و همکاران ابتدا اکتروتاید غیر نشاندار تجویز کردند و سپس اکترواسکن را انجام دادند. به این ترتیب فعالیت زمینه کبد، کلیه و طحال کاهش یافت. این روش احتمال تشخیص متاستازهای کبدی را افزایش داد (۲۹).

Woltering و همکاران یک دوز آزمایشی ۱۰۰ میکروگرم از اکتروتاید غیر نشاندار تجویز کردند و سطوح پیتید در حال گردش قبل و بعد از تجویز را مشخص کردند. آنها متوجه شدند که در گروهی از بیماران که مهار بیش از ۵۰٪ وجود داشت، تومورهای آنها همیشه جذب با اکترواسکن را نشان می‌داد. مشاهده تومور در بیماران با سطوح پیتید مهار نشده غیر محتمل بود (۳۰). نشان داده شده است که اکترواسکن حساسیت بسیار بالایی در تشخیص محل اولیه کانسر ریه با سلول کوچک دارد. تشخیص بیماری باقیمانده در بیمارانی که به نظر می‌رسد در رمیشن کامل هستند از اهمیت بیشتری برخوردار است (۳۱). این تمایل برای کانسر ریه با سلول کوچک دور از انتظار نیست، چراکه منشاء آن نورواندوکراین است.

اکترواسکن در تشخیص نواحی دارای تومور زنده (Viable) در بیماری هوجکین نیز کمک‌کننده است. در مطالعه Bong و همکاران، حساسیت ۹۱٪ برای

آنژیوتنز به این گیرنده وابسته باشد (۲۳). در واقع در تومورهای با منشاء نورواندوکراین، نه تنها در انسولینوما و VIPomaها، بلکه در فئوکروموسیتوم، کارسینوم مدولاری تیروئید و کارسینوماهای ریوی با سلول کوچک نیز تعداد زیادی گیرنده سوماتواستاتین یافت شده است (۲۴). سایر تومورهای دارای گیرنده سوماتواستاتین شامل تومورهای هیپوفیز، کارسینوئید، سیستم عصبی مرکزی (منژیوما، آستروسیتوما)، کانسر پستان و لنفوما می‌باشد (۱۷).

سوماتواستاتین و مشابه‌های آن برای کاربردهای تشخیصی و نیز درمانی مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته‌اند. از آنجا که محصولات طبیعی نیمه عمر بیولوژیک فقط حدود ۲ دقیقه دارند، مشابه‌های با نیمه عمر درازتر که کاربرد عملی‌تری دارند، تولید شده‌اند. ۲ مشابه اکتناپتید، به نام‌های اکتروتاید (Octreotide) و لرتوتاید (Lanreotide)، استفاده کلینیکی زیادی دارند. اکتروتاید با نیمه عمر ۹۰-۱۲۰ دقیقه، برای کنترل اسهال ناشی از تومورهای مترشحه VIP و کارسینوئیدها، و نیز کنترل هورمون رشد بیماران با آکرومگالی در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته است (۲۵ و ۲۶). ترکیب

(Octreoscan) In-111 DTPA Pentereotide از اکتروتاید برای تصویربرداری در دسترس است. ترشح اکترواسکن عمدتاً از طریق کلیه است و فقط ۲٪ از طریق کبد ترشح می‌شود. از آنجایی که در حدود ۲۴ ساعت اول فعالیت قابل توجهی در روده وجود ندارد، مشاهده خوب قسمت فوقانی شکم در طی این مدت میسر است. طحال و کلیه‌ها فعالیت شدیدی نشان می‌دهند که مانع تصویربرداری مناسب در این نواحی می‌شود. در کبد و تیروئید، همیشه فعالیت یکنواخت و

(۳۵). در گزارش دیگری این روش حساسیت ۷۷٪ و Positive Predictive Value معادل ۷۸٪ داشته است (۳۶). مطالعات امیدوارکننده‌ای در مورد استفاده از RIGS در زمینه کانسر پروستات نیز وجود دارد (۳۷).  
مهمترین استفاده بالقوه RIGS به نظر می‌رسد که در جراحی Staging ملانوم و احتمالاً کانسر پستان باشد. این روش با استفاده از TC-99m Antimony Sulfur Colloid با نقشه‌برداری از درناز لنفوای ملانوم‌های بدخیم و مشخص نمودن گره نگهبان (Sentinel node)، دیسکشن گره را به نحو بسیار دقیق‌تر و با ریسک کمتر امکان‌پذیر می‌کند (۳۸ و ۳۹).

### تصویربرداری تومورها با روش PET

توموگرافی ساطع‌کننده پوزیترون (PET) تکنولوژیی است که از رادیوکلایدهایی چون کربن-۱۱، نیتروژن-۱۳، اکسیژن-۱۵ و فلورین-۱۸ که ساطع‌کننده پوزیترون باشند، برای تعقیب پروسه‌های بیوشیمیایی در داخل بدن استفاده می‌کند. هر مولکولی که یکی از این المان‌ها را داشته باشد می‌تواند با رادیونوکلاید ساطع‌کننده پوزیترون همان عنصر، نشاندار شود. به این ترتیب یک نشان رادیواکتیو به دست می‌آید که سرنوشت متابولیک عنصر مذکور را مشخص می‌کند. با استحاله رادیونوکلاید، پوزیترون به داخل بافت رها می‌شود. قبل از این که با یک الکترون در واکنش Annihilation تداخل کند، مسافتی حدود ۲ تا ۷ میلی‌متر را در داخل بافت طی می‌کند. در واکنش Annihilation دو فوتون گاما با انرژی ۵۱۱ Kev تولید می‌شود که در جهات مخالف حرکت می‌کنند. دکتورها به صورت جفت‌های با زاویه ۱۸۰ درجه قرار گرفته‌اند، به نحوی که محل‌های رخداد پدیده مذکور را ثبت نمایند. به‌رحال تفاوت در طول

اکترواسکن، شامل نواحی که توسط CT دیده نشده بود به دست آمد. حساسیت اکترواسکن برای لنفوم غیرهوجکینی، خصوصاً برای لنفوم‌های خاموش (Indolent) و به خصوص برای بیماری داخل شکمی بسیار کمتر است. جذب در روده طبیعی و بافت لنفوئید وابسته به مخاط، سبب کاهش ویژگی تشخیصی می‌شود. در واقع، کلاً، اسکن برای وضعیت‌های غیر بدخیمی که لنفوسیت‌های فعال شده مشاهده می‌شود، نظیر آرتریت روماتوئید، سارکوئیدوز و توبرکولوزیس حساس است (۳۲).

اکترواسکن حساسیت بسیار بالایی برای منژیوماها دارد ولی اطلاعات در مورد حساسیت آن در بدخیمی‌های اولیه سیستم عصبی مرکزی (CNS) متناقض است (۳۳). اگرچه مطالعات اولیه نقشی را در زمینه کانسر پستان برای این روش قائل شده‌اند (۳۴)، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

### Radioimmunoguided Surgery (RIGS)

در جراحی با راهنمایی آنتی‌بادی‌های نشاندار (RIGS) که اخیراً از توجه خاصی برخوردار شده است، از دکتورهای دستی اشعه استفاده می‌شود که در حین جراحی، جراح را به نواحی از بیماری که رادیولوژیست و جراح، هیچکدام قادر به تشخیص آن نشده‌اند، راهنمایی می‌کند.

در مطالعه‌ای که با استفاده از B72.3 Mab و یروپ دستی گاما در دانشگاه ایالت اوهایو صورت گرفت ۸۲٪ از نواحی متاستاتیک کولورکتال شامل برخی نواحی که برای جراح شناخته شده نبود، توسط این روش مشخص شد و نوع جراحی را در ۲۶٪ بیماران تغییر داد

## روش‌های نوین در پزشکی هسته‌ای برای تشخیص تومورها

کبدی با روش PET با وضوح بیشتری نسبت به CT مشخص شد. به نظر می‌رسد این مسئله ناشی از مقادیر بالای گلوکز ۶ فسفاتاز در هیپاتوسیت‌ها باشد که موجب دفسفریلاسیون FDG-6-Phosphate و ایجاد فعالیت زمینه‌ای خیلی کمتر از قلب یا مغز می‌شود (۴۵). البته تومورهای اولیه کبدی که افتراق خوبی دارند و لنفوم‌های با درجه پایین این افزایش جذب را نشان ندادند. ضمناً مطالعات مثبت کاذبی در ضایعات التهابی خوش خیم دیده شد.

بهرحال، روش PET با توجه به قیمت بالای دستگاه‌ها و رادیوداروها، از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه نیست و با در دست بودن سایر روش‌ها هنوز عمدتاً به عنوان روش تحقیقی باقی مانده است. در حال حاضر با امکان تبدیل دوربین‌های گامای SPECT معمولی به PET Coincidence، می‌توان با هزینه کمتری از مزایای این روش نوین استفاده کرد. البته اگرچه حساسیت و توانایی تشخیصی این روش نسبت به سیستم‌های Dedicated PET به علت میزان شمارش کمتر و فقدان تصحیح تضعیف (attenuation correction) کمتر است، نتایج موفقیت‌آمیزی در تشخیص تومورها، خصوصاً تومورهای ریه داشته است (۴۷). در مطالعه Weber و همکاران، برای روش فوق در تشخیص تومورهای ریوی حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۷۵٪ گزارش شده است (۴۷). به نظر می‌رسد با استفاده از این نوع دستگاه و نیز سیکلوترون‌های کوچک (baby cyclotron) و نیز رادیویزوتوپ‌های ساطع‌کننده پوزیترون که توسط ژنراتور تولید می‌شوند و نیازی به سیکلوترون ندارند (نظیر روبیدیم - ۸۲)، امکان استفاده وسیع بالینی از روش PET در آینده نزدیک فراهم گردد.

مسیرهای پیموده شده توسط پوزیترون موجب محدود شدن Resolution (قابلیت جداکنندگی) می‌شود (۴۰). بیشترین تجربه روی PET با استفاده از دزاکسی گلوکز نشاندار با فلونورین 18F-FDG به دست آمده است. از آنجایی که بسیاری از تومورها قدرت گلیکولیتیک بالایی دارند از این ماده استفاده شد. 18F-FDG سریعاً به 18FDG-6-phosphate فسفریله می‌شود، ولی از آنجا که فاقد گروه هیدروکسیل در C-2 است، متابولیسم بیشتری صورت نمی‌گیرد. لذا 18F-FDG و خصوصاً فرم فسفریله آن در سلول‌های تومور تجمع یافته و میزان تغلیظ آنها توسط اسکنر PET اندازه‌گیری می‌شود.

ثابت شده که این روش در افتراق عود تومور از نکروز یا اسکار در بیماران با گلیوم درمان شده که نتایج غیرتشخیصی CT و MRI داشته‌اند، بسیار دقیق است (۴۱). در بیماران با نقص ایمنی اکتسابی AIDS با تشخیص اولیه مشکوک توکسوپلاسموز CNS، از PET FDG به عنوان آلترناتیوی برای بیوپسی استفاده شده است (۴۲). باید در نظر داشت که التهاب بعد از تشعشع، خصوصاً در ۶ ماه اول بعد از درمان، ممکن است جذب قابل ملاحظه FDG را نشان بدهد. بهر حال از آنجایی که نکروز تشعشع در طی چنین زمانی غیرمعمول است این مسئله کمتر از آنچه به نظر می‌آید مشکل‌آفرین است (۴۳).

با توجه به این که FDG PET در مغز فعالیت زمینه‌ای بالایی را ایجاد می‌کند، تحقیقاتی بر روی استفاده از C-11 Metionin صورت گرفته است. این ماده حدود گسترش تومور به ماده خاکستری و نواحی ادم را بهتر مشخص می‌کند (۴۴).

در مطالعه‌ای بر روی تومورهای کبدی، متاستازهای

منابع

- 1 - Sandler MP, Coleman RE, Wackers F.J.TH, Diagnostic Nuclear Medicine, 3rd ed, USA, Williams & Wilkins, 1996:1275-1278.
- 2 - Herbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy, USA, Thieme Medical Publishers, 1996:1125-1126.
- 3 - Goldenberg DM, Deland FH, Kim EE, et al. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. N Engl J Med. 1978;298:1384-1388.
- 4 - Larson SM, Lymphoma, melanoma, colon cancer: diagnosis and treatment with radiolabeled monoclonal antibodies. Radiology. 1987;165:297-304.
- 5 - Delaloye AB, Delaloye B. Tumor imaging with monoclonal antibodies. Semin Nucl Med. 1995;25:144-164.
- 6 - Henkin RE, Boles MA, Dillehay GL, et al. Nuclear Medicine, Mosby; 1996:537.
- 7 - Massuger LFAG, Claessens RAMJ, Keneman p, et al. Kinetics and biodistribution in relation to tumor detection with <sup>111</sup>In-labelled OC-TL 3 F(ab) in patients with ovarian cancer. Nucl Med Commun. 1991;12:593-609.
- 8 - Ott RJ, Grey LI, Zivanovic MA, et al. The limitations of the dual radionuclide subtraction technique for the external detection of tumors by radioiodine-labelled antibodies. Br J Radiol. 1993;56:101-108.
- 9 - Loboguerrero A, Perault C, Liehn JC. Volume rendering and biocular scale in double isotope studies: application to immuno-scintigraphy and bone landmarking. Eur J Nucl Med. 1992;19:201-204.
- 10 - Liehn C-C, Loboguerrero A, Perault C, et al. Superimposition of computed tomography and single photon emission tomography immunoscintigraphic images in the pelvis: validation in patients with colorectal or ovarian carcinoma recurrence. Eur J Nucl Med 1992;19:186-194.
- 11 - Rosenblum MG, Lamki Lm, Murray JI, et al. Interferon-induced changes in pharmacokinetics and tumor uptake of <sup>111</sup>In-labeled antimelanoma antibody 96.5 in melanoma patients. J Natl Cancer Inst. 1988;80:15-20.
- 12 - Ghosh AK, Cerny T, Wagstaff J, et al. Effect of in vivo administration of interferon gamma on expression of MHC products and tumor associated antigens in patients with metastatic melanoma. EUR J Cancer Clin Oncol. 1989; 25:1637-1643.
- 13 - Paganelli G, Magnani P, Fazio F, Pretargeting of carcinomas with the avidin-biotin system. Int J Biol Markers. 1993;8:155-159.
- 14 - Modorati G, Brancato R, Paganelli G, et al. Immunoscintigraphy with three-step monoclonal pretargeting technique in diagnosis of uveal melanoma: Preliminary results. Br J Ophthalmol. 1994; 78:19-23.
- 15 - Paganelli G, Belloni C, Magani P, et al. Two-step ovarian cancer patients using biotinylated monoclonal antibodies and radioactive streptavidin. Eur J Nucl Med. 1992;19:322-329.



- 16 - Simasundaram C, Matzku S, Schuhmacher J, et al. Development of a bispecific monoclonal antibody against a gallium-67 chelate and the human melanoma-associated antigen p97 for potential use in pretargeted immunoscintigraphy. *Cancer Immunol Immunother.* 1993;36:337-345.
- 17 - Thrall JH, Ziessman HA. *Nuclear Medicine the Requisites*, Mosby, 1995:186-188.
- 18 - Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, et al. <sup>111</sup>In-Capromab pentetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostatic cancer. *J-urol.* 1998;159(6):2041-6.
- 19 - Gregorakis AK, Holmes EH, Murphy GP. Prostate-specific membrane antigen: current and future utility. *Semin-Urol-Oncol.* 1998;16:2-12.
- 20 - Brazeau P, Vale W, Burgers R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science.* 1973;179:77.
- 21 - Reichlin S. Somatostatin: historical aspects. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21:1-10.
- 22 - Reubi JC, Krenning, Lamberts SW, et al. In vitro detection of somatostatin receptors in human tumors. *Digestion.* 1993;54(suppl 1):76-83.
- 23 - Barrie R, Woltering EA, Hajarizadeh H, et al. Inhibition of angiogenesis by somatostatin and somatostatin-like compounds is structurally dependent. *J surg Res.* 1993;55:447.
- 24 - Reubi JC, Krenning EP, Lamberts SWJ, et al. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990; 37:1073.
- 25 - Mozell E, Stenzel P, Woltering EA, et al. Functional endocrine tumors of the pancreas: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Curr Probl Surg.* 1990; 27:303.
- 26 - Melmed S, Octreotide stimulates insulin-like growth factor binding-protein: a novel mechanism of drug action on acromegaly. *Semin Oncol.* 1994;21(suppl):65.
- 27 - Olsen JO, Pozaderac RV, Hinkle G, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetate (OctreoScan). *Semin Nucl Med.* 1995; 25:251-261.
- 28 - Yu SS, Lefkowitz RJ, Hausdroff WP, Beta-adrenergic receptor sequestration. *J Biol Chem.* 1993;267:337.
- 29 - Dorr U, Rath U, Sautter-Bihl ML, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetate scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:431.
- 30 - Woltering EA, O'Dorisio TM. The role of radiolabeled somatostatin analogs in the management of cancer patients. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and practice of Oncology.* Philadelphia, Pa: Lippincott Raven; 1995:1-16.
- 31 - O'Byrne KJ, Ennis JT, Freyne PJ, et al. Scintigraphic imaging of small cell lung cancer with In-111 pentetate, a radiolabeled somatostatin analogue. *Br J Cancer.* 1994;69:762.



- 32 - Bong SB, Vander JG, Lann H, et al. Clinical experience with somatostatin receptor imaging in lymphoma. *Semin Oncol.* 1994;21(suppl 13):46.
- 33 - Luyken C, Hildebrandt G, Scheidhauer K, et al. 111-In(DTPA-Octreotide) scintigraphy in patients with cerebral gliomas. *Acta Neurochir(wien).* 1994;127:60.
- 34 - Van Eijck CHJ, Krnning EP, Bootsma A, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet.* 1994;343:640.
- 35 - Tuttle SE, Jewell SD, Mojzisk CM, et al. Intraoperative radioimmunolocalization of colorectal carcinoma with a hand-held gamma probe and Mab B72.3: comparison of in vivo gamma probe counts with in vitro Mab radiolocalization. *Int J cancer.* 1998;42:352-358.
- 36 - Cohen AM, Martin EW, Lavery I, et al. Radioimmunoguided surgery using iodine-125 B72.3 in patients with colorectal carcinoma. *Arch surg.* 1991;126:349-352.
- 37 - Badalament RA, Burgers JK, Petty LR, et al. Radioimmunoguided radical prostatectomy and lymphadnectomy. *Cancer.* 1993;71:2268-2275.
- 38 - Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127:392-399.
- 39 - Berman C, Norman J, Curse CW, et al. Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg.* 1992;28:29-32.
- 40 - Wolf AP, Fowler JS, Positron emission tomography: biomedical research and clinical application. *Neuroim Clin North Am.* 1995;5:87-101.
- 41 - Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, et al. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med.* 1991;32:616-622.
- 42 - Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesion in patients with AIDS. *J Nucl.* 1993;34:567-575.
- 43 - Larson SM, Editoriaial: cancer of inflammation? A holy grail for nuclear medicine. *J Nucl Med.* 1994; 35:1653-1655.
- 44 - Leskinen-Kallio S. Positron emission tomography in oncology. *Clin Physio.* 1994;14:329-335.
- 45 - Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of (18F)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978;19:1154-1161.
- 46 - Delbeke D, Sandler MP, Al-Sugair A, Martin WH, Coleman RE, Comparison of FDG in patients with Focal Pulmonary Lesions, Abstract *J Nucl Med.*1998;39(5):108.
- 47 - Weber W, Young DO, Abdel-Dayem H, Sfakianakis G, Wier G, Shreve P, Swaney C, Gates M, Girardeau MO, Parker A, Valk P, Seung A, Caputo G, Sollito R, Hines H, Wagner H, Assesment of pulmonary lesions with 18FDG positron imaging using a gamma camera operated in coincidencemode. Abstract *J Nucl Med.* 1998; 39(5):108.