

《原 著》

 **^{111}In 標識抗 CEA モノクローナル抗体 (ZCE-025) による
大腸癌のイムノシンチグラフィに関する臨床的検討**

片山 通章* 中村佳代子* 橋本 禎介* 塚谷 泰司*
 藤井 博史* 橋本 順* 久保 敦司* 橋本 省三*
 小平 進** 寺本 龍生**

要旨 大腸癌が疑われる患者 5 例に ^{111}In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体 ZCE-025 によるイムノシンチグラフィを試み、その後の手術結果とイムノシンチグラフィの結果を比較し、その有用性について検討した。手術の結果、4 例が大腸癌で 1 例が術後良性直腸狭窄であった。また大腸癌患者 2 例に肝転移が認められた。イムノシンチグラフィでは原発巣については 4 病巣すべてに明らかな陽性像が得られた。術後良性直腸狭窄では ^{111}In 標識 ZCE-025 の集積は認められなかった。肝転移巣では 2 病巣中 1 病巣に陽性像が得られた。また 1 例でシンチグラフィ上リンパ節への強い集積が認められたが、手術の結果リンパ節には腫瘍細胞がなく偽陽性を示した。

なお ZCE-025 投与後 4 週間以内にヒト抗マウス抗体 (HAMA) が全例に検出されたが、5 症例すべてについて他の副作用は認められなかった。以上の結果から ZCE-025 によるイムノシンチグラフィは再発腫瘍と術後の変化との鑑別については有用性が高いと考えられるが、リンパ節転移の診断については偽陽性である可能性があり注意を要する。

I. はじめに

近年、腫瘍関連抗原に対する抗体を放射性核種で標識して投与し、悪性腫瘍のイメージングを行うイムノシンチグラフィが新しい方法として注目されている。さらに本法を応用して悪性腫瘍を治療するミサイル療法が期待されている。

Köhler と Milstein によりモノクローナル抗体の作成方法が開発されて以来、本法は一層の発展が期待され、特に carcinoembryonic antigen (CEA) に対するモノクローナル抗体を用いた大腸癌のイメージングは 1981 年 Mach らが報告して

以来多数の臨床例が報告されている^{1,2)}。

われわれは帝人株式会社を通じて米国 Hybritech 社より入手した ^{111}In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体 ZCE-025 によるイムノシンチグラフィの臨床治験 (第 2 相治験) をほかの施設と協同して行う機会を得た³⁾。本論文は特にわれわれの施設における ZCE-025 によるイムノシンチグラフィの成績をまとめて報告するものである。

II. 対象および方法

大腸癌が疑われる 18 歳以上で 20 日以内に手術を予定している患者 5 例を対象とした。患者の年齢は 45 歳から 70 歳 (平均 59 歳) であった。患者の性別は男性 3 例、女性 2 例であった。大腸癌の診断は注腸造影、X 線 CT 検査、超音波検査、血管造影、結腸鏡等によって行った。また、この治験の実施に先立ち、患者に治験内容を説明し文書による同意を得た。

* 慶應義塾大学医学部放射線科

** 同 外科

受付: 3 年 2 月 18 日

最終稿受付: 3 年 5 月 20 日

別刷請求先: 東京都新宿区信濃町 35 (☎ 160)

慶應義塾大学医学部放射線科

片 山 通 章

1) ^{111}In 標識抗体投与液の調製

室温にて塩化インジウム (^{111}In) 1.5 mI (111 MBq (3 mCi)) および標識用緩衝溶液 (0.26 M クエン酸水溶液, pH 1.5) 1 mI をゆるやかに混合する。この ^{111}In 混合溶液を DTPA 結合抗体溶液 (DTPA 結合 ZCE-025 2 mg, ヒト血清アルブミン (HSA) 1.1 mg) 2 mI とゆるやかに混合し、室温にて 30 分間インキュベートする。次に中和用緩衝溶液 (0.13 M クエン酸ナトリウム水溶液, pH 8.5) 4 mI を加え、均一に混合する。この段階で DTPA 結合抗体への ^{111}In の標識率を薄層クロマトグラフィによって測定し、標識率 80% 以上であることを確認してから使用した。また、この ^{111}In 標識抗体溶液は使用時まで 2~8°C の冷暗所に保存し、調製後 24 時間以内に使用した。生理食塩水 100 mI に抗体溶液 (ZCE-025 40 mg, HSA 44 mg) 40 mI および上記の ^{111}In 標識抗体溶液 (8.5 mI) を均一に混合し、最終投与液とした。

2) 投与方法

被験者に 60 分かけて最終投与液 (^{111}In 標識 ZCE-025 111 MBq (3 mCi) 145 mI) を点滴静注した。

3) 撮像およびデータの収集

撮像にはプラナー像に中エネルギー用コリメータを装着した東芝製ガンカメラ GCA 901A を使い、データ処理装置は東芝製 550 U を使用した。

投与 24 時間後にプラナー像、投与 72 時間後にプラナー像および SPECT 像を撮像した。また手術後、摘出標本の撮像も行った。

4) ^{111}In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体 ZCE-025 (以下 ^{111}In -ZCE-025 と記す) のイメージングの評価

集積度の判定基準は以下のごとくである。

ー：バックグラウンドと変わらず異常集積なし、
＋：軽度の異常集積、
++：明らかな異常集積とした。

また術後の摘出標本については正常と思われる組織 (主に正常の腸または肝) とともに適当な大きさに分割し秤量した後ウェルカウンタにて標本への ^{111}In 取り込み量を測定し、正常組織に対する

腫瘍への ^{111}In 摂取の割合 radiolocalization index (RLI) = (放射能/g-腫瘍)/(放射能/g-正常組織) を求めた。

5) 抗マウス抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA) の測定

ZCE-025 投与前、投与 2 週間後、投与 4 週間後に患者血清各 1 mI を採取し、凍結保存する。その後、HAMA を帝人バイオサイエンス・ラボラトリーにより開発された方法を用いて測定した。その方法は 96-ウェルプレートに抗体 ZCE-025 を固相化した後、各ウェルに段階的に希釈した患者血清を加え反応させた。これにアルカリフォスファターゼを結合させた羊の抗ヒト IgG 抗体を加え反応後、p-ニトロフェニルフォスフェートで発色させて、抗・抗体の力価を測定した。

6) 副作用のモニタリング

ZCE-025 投与開始後患者の症状を常に監視し、原則として開始前、開始後 15, 30, 60, 120 分に血圧、体温、心拍数、呼吸数をチェックした。血圧低下、一過性の発熱または悪寒、発疹等副作用が出現した時のため ZCE-025 点滴投与開始前にエピネフィリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド等の注射液を用意した。

III. 結 果

注腸造影で 5 例に大腸癌が疑われ手術によってそのうち 4 例に大腸癌の存在が確認された。その内訳は横行結腸癌 2 例、上行結腸癌 1 例、S 状結腸癌 1 例であった。残りの 1 例は直腸癌手術後の患者で注腸造影にて直腸癌再発が疑われたが、手術にて良性直腸狭窄と確認された。CT 検査、超音波検査、血管造影にて 2 例に肝転移が疑われ手術にて確認された。また手術にて 1 例にリンパ節転移が腫瘍近傍に見られたがその他には認められなかった。また血中 CEA 値は 3 例が正常、残り 2 例が異常高値を示した。異常高値を示した 1 例は術後良性直腸狭窄であった。 ^{111}In -ZCE-025 のシンチグラフィの結果は Table 1 に示す。

1. 原発巣

大腸癌 4 例の原発巣はプラナー像および SPECT

Table 1 Findings in patients undergoing In-111 ZCE-025 imaging

No.	Age	Sex	Final diagnosis	Tumor size (cm)	Serum CEA (ng/ml)	Scintigraphic result			In-111 uptake (%ID/g)
						Planar	SPECT	Tissue (RLI)*	
1	45	M	transverse colon ca.	5.5	3.0	+	+	++ (5.73)	0.018
2	64	F	ascending colon ca.	7.5	3.1	+	++	++ (6.75)	0.014
3	46	M	benign rectal stenosis	8.0	5.0	—	—	— (0.63)	0.0011
4	68	F	sigmoid colon ca.	2.5	10.5	+	+	++ (4.58)	0.0116
			liver metastasis			++	++	++ (1.69)	0.033
5	70	M	transverse colon ca.	3.8	3.0	+	+	++ (2.81)	0.0284
			liver metastasis			—	—	++ (9.76)	0.0120

*RLI: radiolocalization index=(radioactivity/g—tumor)/(radioactivity/g—normal tissue)

像にて4例とも、RI集積像を示した。術後良性直腸狭窄と診断された1例(症例3)はRI集積陰性例で結果として真陰性であった。RLIは大腸癌の4例でいずれも1.5以上を示した。

2. 肝転移

手術にて2例に肝転移を認め、そのうち1例(症例4)はシンチグラフィにてRI集積像を指摘できた。他の1例(症例5)はシンチグラム上は肝転移部を指摘できなかったが、摘出標本の測定からはRLIは9.7を示し強いRIの集積が認められた。この例の肝転移はCT検査および手術所見よりび慢性の転移であった。

3. リンパ節転移

1例(症例4)に結腸壁在リンパ節に転移を認めたが、腫瘍直下に存在していたためシンチグラフィでは腫瘍と一塊となり分離して描出はできなかった。一方、同症例にてシンチグラフィ上、上胆管リンパ節(12b₁)、下胆管リンパ節(12b₂)へのRIの異常集積を認めたが、手術後の組織診にてこのリンパ節にはいずれにも大腸癌の転移は認められずシンチグラフィの結果は偽陽性であった。

4. ヒト抗マウス抗体(HAMA)について

用いたモノクローナル抗体はマウス由来のため

Table 2 The titer of HAMA in patients

No.	HAMA (titer) weeks after administration	
	2 weeks	4 weeks
1	0	40
2	20	10
3	40	160
4	10	40
5	40	40

The titer was defined as the dilution ratio required to obtain a cut off absorbance value.

投与抗体に対する抗体(HAMA)が出現する可能性がある。HAMAの生成についての結果をTable 2に示す。4週間後では全例の血中にHAMAを検出した。

5. 副作用について

投与前後で体温、脈拍数、呼吸数、血圧、末梢血、血液生化学、尿などを含め自覚症状に全例有意な変動を認めなかった。

IV. 症例呈示

1. 原発巣へ強い集積を示した症例

[症例2] 64歳 女性 (Fig. 1)

便潜血陽性にて注腸造影施行したところ上行結

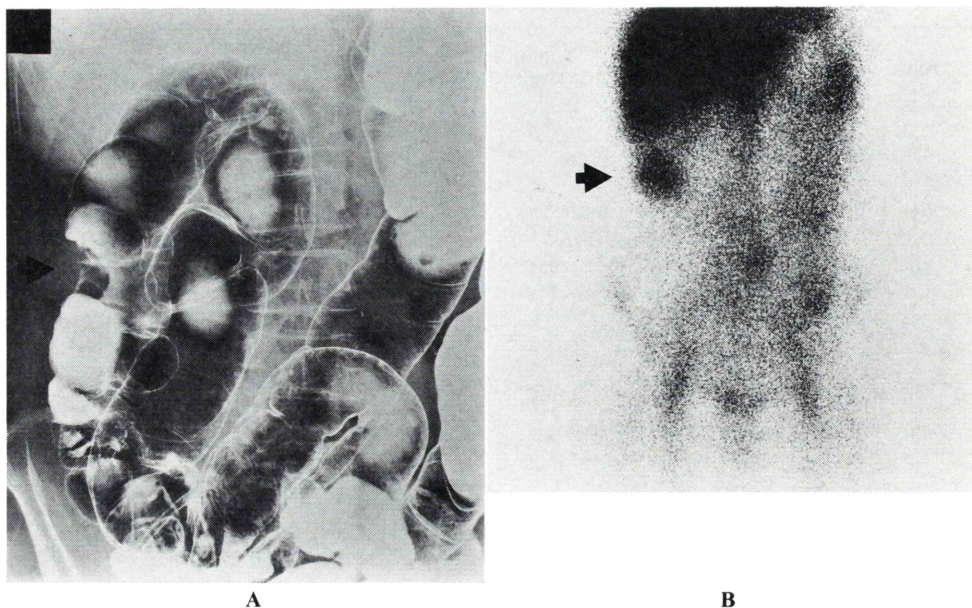


Fig. 1 64-year-old woman with adenocarcinoma of the ascending colon. The anterior image of the abdomen (B) showed the accumulation of ^{111}In in the ascending colon (arrow) which corresponded to the stenotic lesion in the barium enema (A arrow).

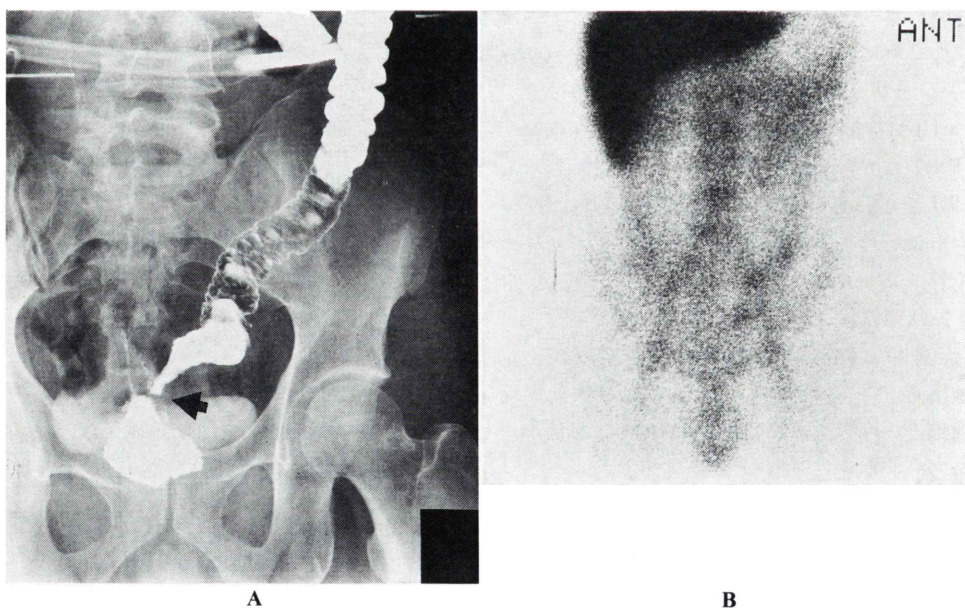


Fig. 2 46-year-old man with history of rectosigmoid adenocarcinoma resected 1 year ago. The anterior image of abdomen (B) did not show distinct focal uptake at the site corresponding to the stenosis of the sigmoid colon in the barium enema (A)

腸に Borrmann 2 型の大腸癌が認められた。標識抗体投与 72 時間後の ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィでは原発巣に集積像を認めた。なお脾彎曲への集積はその翌日のシンチグラフィにて消失しており腸管内便への集積と思われた。

2. 真陰性であった症例

[症例 3] 46 歳 男性 (Fig. 2)

直腸癌で低位前方切除術施行し、その 1 年後注腸造影施行したところ吻合部口側に狭窄が認めら

れた。また CT でも腫瘍形成を認め直腸癌の再発が疑われた。 ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィでは同部に RI の集積は見られず、また摘出標本の撮像にても RI の集積を認めなかった。術後、病理組織学的に悪性細胞は全く認められず再発でないことが確認された。術後局所再発の有無の診断については CT 検査、注腸造影等の他検査法でしばしば困難なことがあり、 ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィの有用性が示唆された。

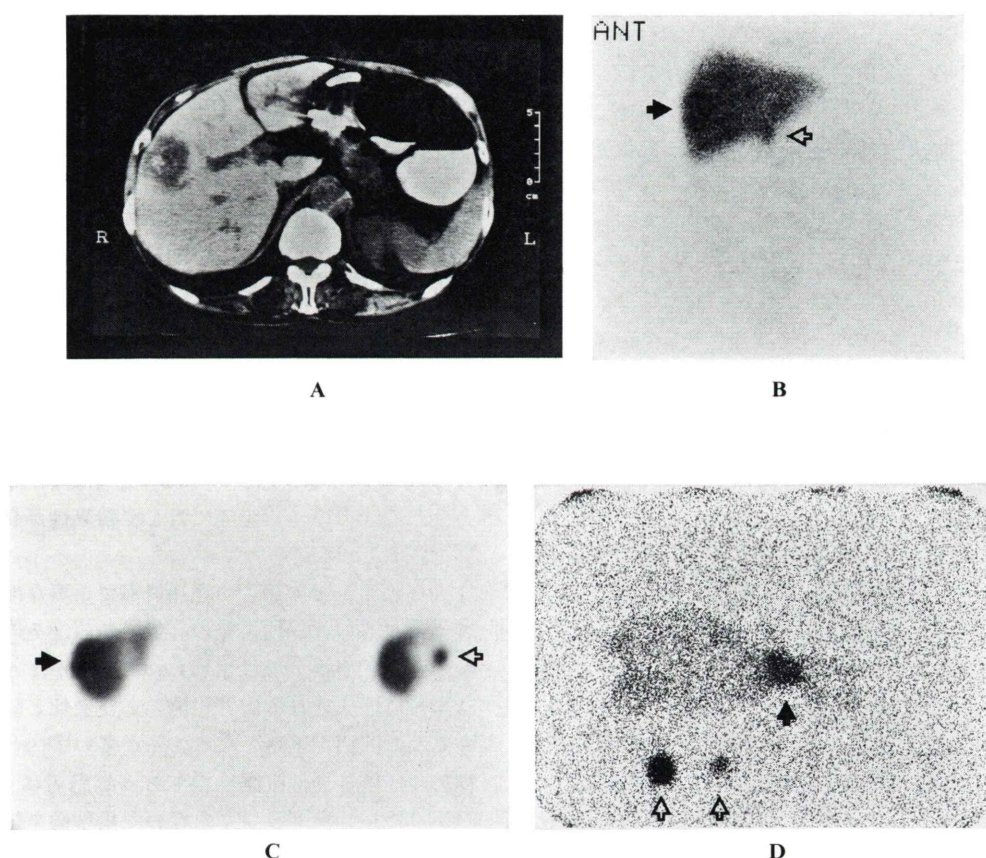


Fig. 3 68-year-old woman with adenocarcinoma in the sigmoid colon. The planar image (B) revealed the intense accumulation in the lymph node (12b₁ and 12b₂, open arrow) and in the right lobe of the liver (arrow) corresponding to the liver metastasis in the CT scan (A). Selected SPECT image (C) showed the better definition of the lymph node (open arrow) and the liver metastasis (arrow). Gamma-camera image of the resected specimens from this patient (D) showed increased uptake in the region of the known primary tumor (arrow) and in the lymph nodes (12b₁ and 12b₂, open arrows). These lymph nodes were not malignant histologically.

3. 肝転移巣陽性およびリンパ節偽陽性を示した症例

[症例4] 68歳 女性 (Fig. 3)

腹痛・腹満感にて発症し、CT検査施行したところ肝右葉に low density area を認めた。また注腸造影施行したところS状結腸での狭窄が見られ、S状結腸癌肝転移と診断された。

^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィのプラナー像にて原発巣、肝転移巣ともに RI の集積を認めた。また肝転移巣は SPECT 像にてさらに明瞭に描出された。

一方、同プラナー像にて肝下面に RI の集積、同 SPECT 像ではより鮮明に同部位の RI 集積像が描出された。これは上・下胆管リンパ節に該当し原発巣の摘出標本の撮像と同時に同部摘出リンパ節の撮像を行ったところ切除リンパ節にも RI の強い集積を認めた。しかし組織学的診断では全く悪性像を認めなかった。イムノシンチグラフィが偽陽性を示した症例で、リンパ節転移の診断に関しては ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィは十分注意を要することを示唆していた。

V. 考 察

大腸癌の局在診断および病期決定は注腸造影、X線CT検査、超音波検査、血管造影によって行われているが、新しい診断分野の一つとして最近 RI で標識した CEA に対する抗体を用いたイムノシンチグラフィが注目されている。1978年 Goldenberg らが初めて臨床で ^{131}I で標識した抗 CEA ポリクローナル抗体を用いた大腸癌のシンチグラフィを行い、本法が高い特異性と感度を有すると報告している⁴⁾。その後1981年 Mach らが抗 CEA モノクローナル抗体を用いたイムノシンチグラフィを報告し、その後さまざまな抗 CEA モノクローナル抗体を臨床に用いた報告がされている^{2,5-7)}。

ZCE-025 は Buchegger らが作った抗 CEA マウスモノクローナル抗体で、そのアイソタイプは IgG₁ である。この抗体は他の多くの抗 CEA 抗体と比べて顆粒球と交叉性を示さず CEA との親和

性 ($5.8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$) が高いという特徴を持っている⁸⁾。このため ZCE-025 は CEA を産生する大腸癌を診断するのに他の抗 CEA モノクローナル抗体よりも優れた抗体の一つと考えられている。今回われわれは ^{111}In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体 ZCE-025 を手術を予定している大腸癌患者に投与してイムノシンチグラフィを行い、手術後の摘出標本の病理学的所見と比較することで ^{111}In -ZCE-025 の有効性を検討した。

^{111}In 標識の同じ抗体を用いた Abdel-Nabi らは16例についてプラナー像で 56%、SPECT 像で 62% の検出率であったと報告している⁹⁾。彼らは ZCE-025 の投与量を 20 mg, 40 mg (ともに ^{111}In 標識抗体は 1 mg) という二つの群でシンチグラフィを行っているが、投与抗体の量とイメージングの質との相関関係はなかったと報告している。また Beatty らは他の抗 CEA マウスモノクローナル抗体を ^{111}In で標識して大腸癌患者に投与し 78% の原発巣への検出率を得たと報告している¹⁰⁾。われわれの場合は症例こそ少ないが、腫瘍の確認された全例で陽性所見が得られた。また摘出標本の撮像では腫瘍の部位に一致して ^{111}In の集積があり、しかも摘出標本上ほかの部位に存在していた良性ポリープには全く ^{111}In の集積はなかったことは、ZCE-025 が大腸癌に対して特異性が高いことを証明している。

大腸癌手術後の患者の経過観察で重要な問題の一つとなるのは局所再発の有無である。その検出には CT 検査が一般に用いられているが、しばしば術後に形成される肉芽組織および炎症と腫瘍の再発との区別が困難となることが多い¹¹⁾。今回われわれは術後良性直腸狭窄であった患者に ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィを行い、集積像を認めず真陰性の結果を得た。摘出標本のシンチカメラによる撮像でも全く ^{111}In の集積は認められず、ZCE-025 の大腸癌への特異性の高さを示していた。同じ抗体を用いている他施設でも真陰性の症例が1例報告されている⁸⁾。 ^{111}In -ZCE-025 シンチグラフィは CT 検査・注腸造影の診断が困難な大腸癌局所再発に対してきわめて有効な診断手段となる

ことが期待される¹²⁾。

大腸癌患者にとって肝転移は予後を左右する因子であり肝転移の有無を早期に診断する必要がある。¹¹¹In を用いたイムノシンチグラフィでは¹¹¹In の正常肝への集積が強く、肝転移巣のイメージングに対して大きな欠点となっている¹³⁾。Beatty らは¹¹¹In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体によるイメージングを行い肝転移巣は欠損像としてしか得られなかったと報告しており、その時の切除標本では正常肝組織は肝転移巣の 5 倍もの放射能集積を示していた⁵⁾。そのため正常肝組織への集積を減少させようとする試みがあり、Halpern らは¹¹¹In-ZCE-025 0.5 mg に非標識抗体を 2.5 mg 混合して投与した場合標識抗体単独で投与した時より肝への非特異的集積は減少したと報告している¹⁴⁾。また Yehuda Z. Patt らは¹¹¹In-ZCE-025 1 mg に対して非標識 ZCE-025 の量を変えて肝転移巣のイムノシンチグラフィを検討し、2.5–20 mg の間では肝転移巣が欠損像を示し 40 mg では集積像を示したと報告している¹⁵⁾。われわれは 1 mg の¹¹¹In 標識抗体に 40 mg の非標識抗体を同時投与してイメージングを行い、肝転移巣について 1 例で陽性像を得た。他の 1 例は肝転移巣がびまん性に存在していたためシンチグラム上では周囲正常肝組織への¹¹¹In の非特異的集積との区別が困難であった。以上より¹¹¹In-ZCE-025 シンチグラフィでは周囲との境界明瞭な肝転移巣は陽性像として得られるが、周囲との境界が不明瞭な肝転移巣では偽陰性になってしまう可能性が高い。一方、F(ab)₂ および Fab 等のフラグメントおよび¹²³I の使用により肝転移に対して高い検出率を示したとの報告がなされており、これらの利用によりなお一層の検出率の向上が期待される^{12,16)}。

また大腸癌を手術する上でリンパ節転移の有無は重要な問題である。今回の検討ではリンパ節転移があった症例は 1 例だけであり、そのリンパ節は原発巣に近接していたため、原発巣への¹¹¹In の集積と一塊となり証明ができなかった。同一症例でさらに上・下胆管リンパ節への¹¹¹In の異常

集積を認めたが、組織学的には癌細胞を認めず正常リンパ節であった。シンチグラフィの偽陽性の原因については様々なことが考えられる。Beatty らも抗 CEA マウスモノクローナル抗体が正常リンパ節へ集積した例を報告している¹⁷⁾。彼らは CEA 産生腫瘍の原発巣または転移巣からリンパ節に CEA が流れ込み、その CEA に対して抗体が集積したためと説明している。われわれの症例も血中 CEA 値は比較的高く肝転移巣から CEA が上・下胆管リンパ節に流れ込んでいると考えることもできる。われわれはこの患者のリンパ節中の CEA 量の測定を行ったところ、上胆管リンパ節には 1 mg の組織蛋白中に 173 ng を含んでいた。この量は同じ患者の他の正常リンパ節である傍大動脈リンパ節および正常肝組織よりは高かったが、原発巣および肝転移巣の CEA 量の約 1/10 に過ぎず、また正常腸よりもわずかに低かった。この結果より、CEA が肝転移巣より上胆管リンパ節に流れ込んでいる可能性も完全には否定できないが、この CEA 量だけでこれほど強い RI の集積を示すことについては説明できない。他にもいくつかの因子が関与していると思われ、この問題については今後も十分検討を加えていく必要がある。

一方 HAMA の生成は頻回のイムノシンチグラフィを行う上で副作用の出現またイメージングの低下等を起こす可能性は高く、将来の治療への応用時に障害となる恐れがある^{18,19)}。われわれは whole IgG を用いているため、全例 HAMA の生成を見た。Fab のようなフラグメントの投与によって HAMA 生成の確率を少なくすることができると言われているが、マウス由来の抗体である以上は HAMA は生成され得るため、今後ヒト型モノクローナル抗体の作成、キメラ抗体の利用等が期待される²⁰⁾。

VI. 結 語

大腸癌が疑われる患者 5 例について、術前に¹¹¹In 標識抗 CEA マウスモノクローナル抗体 ZCE-025 を用いたシンチグラフィを施行し、以下の結果を得た。

1) 大腸癌原発巣は全例、陽性所見が得られた。最終的に大腸癌でなく術後良性狭窄であった1例にはRIの集積は認められず、除外診断に有用であった。

2) 肝転移に関しては、腫瘤を形成する転移巣では描出可能であったが、び漫性に存在する転移巣では描出不可能であった。

3) 1例で転移がないリンパ節にRIの集積が認められた。

4) HAMAの生成は投与2週間後に4例、4週間後に全5例に認められた。

5) 副作用は全例に認められなかった。

以上の結果より¹¹¹In標識ZCE-025によるシンチグラフィはCEA産生腫瘍である大腸癌への集積性が高く有用な情報を得ることができるが、偽陽性も認められ臨床的な有用性についてはさらに症例を増やした検討が必要と思われる。

本論文の要旨は第29回日本核医学会総会(大津)および第49回日本放射線学会総会(神戸)において発表した。

謝辞: ZCE-025を提供して頂いた帝人株式会社ならびに撮像にご協力頂いた三宮敏和氏をはじめとする放射線技師諸氏に深謝いたします。

文 献

- Köhler G, Milstein C: Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**: 495-497, 1975
- Mach JP, Buchegger F, Forni M, et al: Use of radiolabeled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunology today* **2**: 239-249, 1981
- Oyamada H, Hojo K, Kubo A, et al: Phase 1/2 trial of In-111-ZCE-025 in diagnosis of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* (In press)
- Goldenberg DM, Deland F, 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* **298**: 1384-1388, 1978
- Beatty JD, Duda RB, Williams LE, et al: Preoperative imaging of colorectal carcinoma with ¹¹¹In-labeled anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody. *Cancer Res* **46**: 6494-6502, 1986
- Abdel-Nabi HH, Schwartz AN, Higano CS, et al: Colorectal carcinoma: Detection with indium-111 anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody ZCE-025. *Radiology* **164**: 617-621, 1987
- Chetanneau A, Lehur PA, Ripoché D, 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**: 302-306, 1989
- Buchegger F, Schreyer M, Carrel S, et al: Monoclonal antibodies identify a CEA crossreacting antigen of 95 kD (NCA-95) distinct in antigenicity and tissue distribution from the previously described NCA of 55 kD. *Int J Cancer* **33**: 643-649, 1984
- Abdel-Nabi HH, Schwartz AN, Goldfogel G, et al: Colorectal tumors: scintigraphy with In-111 anti-CEA monoclonal antibody and correlation with surgical, histopathologic, and immunohistochemical findings. *Radiology* **166**: 747-752, 1988
- Beatty JD, Williams LE, Yamauchi D, et al: Presurgical imaging indium-labeled anticarcinoembryonic antigen for colon cancer staging. *Cancer Res* **50**: 922s-926s, 1990
- Husband JE, Hodson NJ, Parsons CA: The use of computed tomography in recurrent rectal tumors. *Radiology* **134**: 677-682, 1980
- Bischof-Delaloye A, Delaloye B, Buchegger F, et al: Clinical value of Immunoscintigraphy in colorectal carcinoma patients: A prospective study. *J Nucl Med* **30**: 1646-1656, 1989
- Halpern SE, Hagan PL, Garver PR, et al: Stability, characterization, and kinetics of ¹¹¹In-labeled monoclonal antitumor antibodies in normal animals and nude mouse-human tumor models. *Cancer Res* **43**: 5347-5355, 1983
- Halpern SE, Haindel W, Beauregard J, et al: Scintigraphy with In-111-labeled monoclonal antibodies: Kinetics, biodistribution, and tumor detection. *Radiology* **168**: 529-536, 1988
- Patt YZ, Lamki LM, Haynie TP, et al: Improved tumor localization with increasing dose of indium-111-labeled anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody ZCE-025 in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **6**: 1220-1230, 1988
- Lamki LM, Patt YZ, Rosenblum MG, et al: Metastatic colorectal cancer: Radioimmunoscintigraphy with a stabilized In-111-labeled F(ab')₂ fragment of an anti-CEA monoclonal antibody. *Radiology* **174**: 147-151, 1990
- Beatty JD, Philben VJ, Beatty BG, et al: Imaging of colon with 111-indium labeled anti-CEA mono-

- clonal antibodies (INDACEA) prior to surgery. *J Surg Oncol* **36**: 98–104, 1987
- 18) Pimm MV, Perkins AC, Armitage NC, et al: The characteristics of blood-borne radiolabels and the effect of anti-mouse IgG antibodies on localization of radiolabeled monoclonal antibody in cancer patients. *J Nucl Med* **26**: 1011–1023, 1985
- 19) Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al: Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* **45**: 879–885, 1985
- 20) Morrison SL: Transfectomas provide novel chimeric antibodies. *Science* **229**: 1202–1207, 1985

Summary

Immunoscintigraphy of Colorectal Cancer with ¹¹¹In Labeled Anti-CEA Monoclonal Antibody (ZCE-025)

Michiaki KATAYAMA*, Kayoko NAKAMURA*, Teisuke HASHIMOTO*,
Yasushi TSUKATANI*, Hirofumi FUJII*, Jun HASHIMOTO*, Atsushi KUBO*,
Shozo HASHIMOTO*, Tatsuo TERAMOTO** and Susumu KODAIRA**

**Department of Radiology, **Department of Surgery, School of Medicine, Keio University*

Clinical trials with ¹¹¹In labeled anti-CEA monoclonal antibody (ZCE-025) was initiated. Five patients with colorectal cancer suspected were given an intravenous injection of 1 mg of ¹¹¹In labeled ZCE-025. Planar and SPECT images were obtained 24 and 72 hours after injection. Surgical operation was performed on all patients between 7 and 10 days post injection. Of 4 primary sites, all were clearly visualized. Intrahepatic metastasis was visualized as higher activity than normal liver in one of two patients. In one patient whose imaging was negative, no residual cancer was found at surgery. Persistent accumulation of

¹¹¹In in the lymph nodes was also observed in one patient. Surgical exploration of these lymph nodes showed no gross or microscopic evidence of metastases of colon cancer. No side effects were encountered, although HAMA were detected in all 5 patients by 4 weeks after the administration of ZCE-025. Immunoscintigraphy appears useful in distinguishing recurrent tumor from postoperative granuloma. Further investigation directed to the causes of ¹¹¹In accumulation in tumor-free lymph nodes is required.

Key words: Immunoscintigraphy, Monoclonal antibody, CEA, Indium labeled, Colorectal cancer.