

Die präoperative peritumoral-interstitielle Doppelnuklid-Doppelcompound-Lymphoszintigraphie (PIDDL) zum nicht-invasiven Nachweis von Lymphknotenmetastasen: Prinzip und klinische Einsatzmöglichkeiten

D. L. Munz, H. Jung, P. Altmeyer

Zusammenfassung

Das Prinzip einer neuentwickelten nicht-invasiven zweiphasigen lymphoszintigraphischen Technik, der peritumoral-interstitiellen Doppelnuklid-Doppelcompound-Lymphoszintigraphie (PIDDL), zur Identifizierung der einen umschriebenen Primärtumor drainierenden Lymphknotengruppe(n) mit nachfolgendem direkten Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Positivkontrast wird beschrieben. Klinische Einsatzmöglichkeiten des PIDDL-Verfahrens werden umrissen.

Schlüsselwörter

Lymphoszintigraphie, Tc-^{99m}-Kolloid, tumorspezifisches Radiopharmazeutikum, Lymphknotenmetastasen

Summary

The principle of a newly developed non-invasive two-phase lymphoscintigraphic approach, i. e. peritumoral interstitial double-nuclide double-compound lymphoscintigraphy (PIDDL), for identification of lymph node drainage group(s) of a primary tumor followed by direct visualization of lymph node metastases in positive contrast is described. Potential clinical indications for the PIDDL technique are outlined.

Das nicht-invasive Verfahren der präoperativen peritumoral-interstitiellen Lymphoszintigraphie (PIL) zur Identifizierung der regionären Lymphknotengruppe(n) eines umschriebenen Primärtumors ist beim malignen Melanom der Haut im Stadium I im Frankfurter Universitätsklinikum zu einem festen Bestandteil der klinischen Routinediagnostik geworden [1, 3, 4, 5, 6]. Auch bei Malignomen in Mundhöhle und Rachenraum gewinnt die PIL zunehmend an Bedeutung, insbesondere zur Klärung der Frage uni- oder bilateraler Lymphabfluß und damit der Ausdehnung einer erforderlichen Lymphadenektomie [2, 7].

Der PIL-Befund dokumentiert die Lymphknotengruppe(n) mit dem höchsten Risiko für eine – möglicherweise bereits erfolgte – metastatische Besiedlung. Zur Beantwortung der Frage, ob in der/den identifizierten Lymphknotengruppe(n) bereits lymphogene Metastasen angesiedelt sind, kann die PIL allerdings wenig beitragen: Speicherdefekte in den dargestellten Lymphknoten sind keine verlässlichen Indikatoren für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, da diese auch bei Lymphadenitis, Atrophie oder Vernarbung sowie anlagebedingt vorkommen. Darüber hinaus wird interstitiell injiziertes Radiokolloid in den drainierenden Lymphknoten sektoral verteilt, und eine Füllungslücke („Speicherdefekt“) kann somit einfach daraus resultieren, daß der Ort des Primärtumors für „ausgefallene“ Sektoren

der Einzellymphknoten nicht tributär ist [3, 4]. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß metastatische Speicherdefekte infolge Überlagerung durch normal speichernde Lymphknoten(anteile) verdeckt sind.

Diese Erkenntnisse haben uns veranlaßt, die einphasige PIL zu einem zweiphasigen Verfahren zu erweitern: zur peritumoral-interstitiellen Doppelnuklid-Doppelcompound-Lymphoszintigraphie (PIDDL) [8].

Wie Tabelle 1 ausweist, werden in der Phase 1 der PIDDL die den Primärtumor drainierenden Lymphknotengruppen mit einem ^{99m}Tc -markierten lymphgängigen Kolloid oder Dextran nach peritumorale interstitielle Injektion identifiziert. Die meßtechnische Ausstattung besteht dabei aus einer Großfeld-Gammakamera mit 140 keV Allzweck-Parallelloch-Kollimator. Unmittelbar anschließend wird in der Phase 2 der PIDDL ein tumoraffines (z. B. ^{67}Ga , ^{111}In , welche sich in der Lymphe als Transferrin binden) oder – besser – ein tumorspezifisches lymphgängiges Radiopharmazeutikum (z. B. monoklonale Antikörper bzw. deren $\text{F(ab}')_2$ - oder F(ab) -Fragmente) in derselben Art und Weise wie das ^{99m}Tc -markierte Präparat in Phase 1 peritumoral interstitiell injiziert und mit Hilfe einer Gammakamera und gegebenenfalls (z. B. bei ^{67}Ga , ^{131}I) eines 280 keV Parallelloch-Kollimators nach Metastasen in den drainierenden Lymphknotengruppen gefahndet. Die zur erforderlichen Diskriminierung des in der Phase 2 jeweils verwendeten Radionuklids von ^{99m}Tc („Doppelnuklid“-Verfahren) zu benutzenden Gamma-Peaks sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Die sukzedane peritumorale interstitielle Injektion der beiden Radiopharmazeutika sollte von ein und derselben Person vorgenommen werden, um eine optimale Reproduzierbarkeit der Position der Injektionsdepots zu gewährleisten. Bei Tumoren der Haut injizieren wir die Präparate sowohl intra- als auch subkutan, bei denen der Schleimhäute intra- und submukös, um den Lymphabfluß aus den verschiedenen Schichttiefen zu erfassen. Der Abstand der Einstichstellen sowohl vom Außenrand

Tabelle 1. Die peritumoral-interstitielle Doppelnuklid-Doppelcompound-Lymphoszintigraphie (PIDDL)

Phase 1: Identifizierung der den Primärtumor drainierenden Lymphknotengruppe(n)	^{99m}Tc -markiertes lymphgängiges Kolloid (z. B. Humanserumalbumin-Nanokolloid, Antimontrisulfid-Kolloid) oder ^{99m}Tc -markiertes lymphgängiges Dextran						
Phase 2: Lokalisation von Metastasen in der/den drainierenden Lymphknotengruppe(n)	^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{67}Cu , ^{97}Ru -markiertes lymphgängiges tumoraffines/-spezifisches Radiopharmazeutikum (z. B. Transferrin, monoklonale Antikörper bzw. deren $\text{F(ab}')_2$ - oder F(ab) -Fragmente)						

Tabelle 2. Radionuklide mit Eignung für die PIDDL

	Phase 1			Phase 2			
	^{99m}Tc	^{67}Ga	^{111}In	^{123}I	^{131}I	^{67}Cu	^{97}Ru
Benutzer							
Gamma-Peak (keV)	140	185 300	173 247	159	364	185	216 325
$T_{1/2}$ phys	6.1 h	3.25 d	2.81 d	13.3 h	8.02 d	2.57 d	2.89 d

des Primärtumors als auch voneinander sollte 0,3–0,5 cm nicht überschreiten, damit der Lymphstrom vom Tumor – und nur dieser – exakt erfaßt wird. Die Anzahl der Einstichstellen richtet sich nach dem äußeren Umfang des Primärtumors.

Zur interstitiellen Injektion der Radiopharmazeutika verwenden wir eine Tuberkulinspritze mit dünner Kanüle (≤ 26 Gauge). Die Injektion erfolgt ohne Druck; das pro Injektionsdepot verabfolgte Volumen sollte 0,05 ml nicht überschreiten, um einerseits die Gewebetraumatisierung und damit die Absorptionsbedingungen für das in der zweiten Phase zu injizierende Radiopharmazeutikum möglichst konstant zu halten und das iatrogene Metastasierungsrisiko zu minimieren bzw. auszuschalten und andererseits eine retrograde Lymphströmung (Lymphgefäßklappeninsuffizienz durch zu hohe Gewebedrücke) und kollaterale Lymphabflüsse und damit die Identifizierung „falscher“ drainierender Lymphknoten(gruppen) zu vermeiden.

Klinische Erfahrungen konnten wir bisher mit der PIDDL-Kombination ^{99m}Tc -Kolloid/ ^{67}Ga -Zitrat sammeln, und zwar bei 54 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Mundhöhlen- und Gesichtsbereich. Einzelheiten hierzu sind dem Beitrag Jung und Munz in diesem Band zu entnehmen. Wie zu erwarten, hatte sich ^{67}Ga nicht nur in Lymphknotenmetastasen, sondern auch in (chronisch) entzündlich veränderten Lymphknoten angereichert. Bemerkenswert ist aber, daß mit ^{67}Ga bisher keine falsch negativen Lymphknotenbefunde beim Plattenepithelkarzinom erhoben wurden. Dennoch sollten zukünftig in der Phase 2 der PIDDL, d. h. zum direkten Metastasennachweis im Positivkontrast, tumorspezifische Radiopharmazeutika eingesetzt werden, z. B. monoklonale Antikörper bzw. deren F(ab')_2 - oder F(ab) -Fragmente.

Einsatzmöglichkeiten für die PIDDL zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen gibt Tabelle 3 wieder.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß im Anschluß an die PIDDL das tumorspezifische Radiopharmazeutikum intravenös injiziert werden kann, um möglicherweise bereits vorliegende Fernmetastasen bzw. generalisierte Tumormanifestationen zu lokalisieren.

Tabelle 3. Einsatzmöglichkeiten für die PIDDL

1. Karzinome im Kopf-Hals-Bereich (Haut, Schleimhaut)	8. Bronchialkarzinom
2. Malignes Melanom (Haut, Schleimhaut)	9. Ösophaguskarzinom
3. Portiokarzinom	10. Magenkarzinom
4. Vulvakarzinom	11. Kolonkarzinom
5. Peniskarzinom	12. Blasenkarzinom
6. Prostatakarzinom	13. Mammakarzinom
7. Hodentumoren (z. B. Seminom)	(gut umschriebene, oberflächlich lokalisierte Tumoren)

Literatur

1. Altmeyer P, Munz D, Steinhoff W, Hör G, Holzmann H (1981) Szintigraphische Identifizierung der Lymphdrainage maligner Rumpfmelanome. *Akt Dermatol* 7: 127–130
2. Jung H, Munz DL, Hör G, Frenkel G (1983) Lymphabflußuntersuchungen mit ^{99m}Tc -Antimontrisulfid-Kolloid und ^{67}Ga -Zitrat bei Malignomen im Gesichtsschädel- und Mundhöhlenbereich. *Dtsch Z Mund-, Kiefer- u Gesichtschir* 7: 445–450

3. Munz DL (1983) Experimentelle und klinische Untersuchungen über die regionäre Lymphdrainage der Haut mit ^{99m}Tc -markiertem Antimontrisulfid-Kolloid: Bedeutung für das maligne Hautmelanom. Habilitationsschrift, Frankfurt (Main)
4. Munz DL (1984) Experimentelle und klinische Untersuchungen über die regionäre Lymphdrainage der Haut mit ^{99m}Tc -markiertem Antimontrisulfid-Kolloid: Bedeutung für das maligne Hautmelanom. R. G. Fischer, Frankfurt (Main)
5. Munz DL, Altmeyer P, Holzmann H, Encke A, Hör G (1982 a) Der Stellenwert der Lymphszintigraphie in der Behandlung maligner Melanome der Haut. Dtsch Med Wschr 107: 86–91
6. Munz DL, Altmeyer P, Sessler MJ, Hör G (1982b) Axillary lymph node groups – The center in lymphatic drainage from the truncal skin in man: Clinical significance for management of malignant melanoma. Lymphology 15: 143–147
7. Munz DL, Brandhorst I, Altmeyer P, Jung H, Hör G (1984a) Lymphoscintigraphy in malignant tumors of the skin and mucous membrane of the oral cavity: Identification of the regional lymph node drainage group(s) in 146 patients. In: Schmidt HAE, Adam WE (eds) Nuclear Medicine: Imaging of Metabolism and Organ Function. Schattauer, Stuttgart New York, pp 696–699
8. Munz DL, Jung H, Altmeyer P, Hör G (1984b) Peritumoral-interstitial double-nuclide double-compound lymphoscintigraphy (PIDDL): A promising approach for non-invasive detection of lymph node metastases. J Cancer Res Clin Oncol 107 (Suppl): 98