

⁵⁷Co-BLM을 이용한 종양진단 신틸그라피에 관한 연구

원자력병원 핵의학연구소

유 용 운 · 김 장 휘 · 이 진 오

— Abstract —

Clinical Evaluation of ⁵⁷Co-labelled Bleomycin for Tumor Localization

Young Wun Ryu, Ph.D., Jang Hee Kim, B.S. and Jhin Oh Lee, M.D. Ph.D.

Laboratory of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital

Investigation with ⁵⁷Co-Bleomycin in patients with the various cancers and in tumor bearing animals are described. In the patients, ⁵⁷Co-Bleomycin appears to be one of the useful tumor-seeking radiopharmaceuticals, and worth applicable to clinical uses. Labelled yield of ⁵⁷Co-Bleo was about 97 % by thin layer chromatography. The pyrogen free tests were performed to meet U.S.P. critical ranges. In clinical studies with ⁵⁷Co-Bleo, 4 cases out of 5 patients with lung cancer., 2 cases among 3 thyroid cancer patients, and all 3 hepatoma patients showed positive tumor scans. The patients with stomach cancer, and the esophageal cancer showed false negative scintigraphy. A case with pulmonary tuberculosis showed a positive scan while liver abscess showed a negative picture. The merits of ⁵⁷Co-Bleomycin scintigraphy seems to be its relatively high affinity to tumors and low radiation hazard in spite of long physical half life.

서 론

최근에는 암의 조기발견을 위해 종양조직에 특이성을 가진 방사성표지 화합물로서 널리 알려져 있는 ⁶⁷Ga-Citrate가 많이 사용되고 있다¹⁻³).

그러나 ⁶⁷Ga은 종양조직 이외에도 염증병소⁴⁻⁶)나 수유유선⁷)등에도 축적됨이 보고되고 있어 이들 ⁶⁷Ga 섭취 및 그 선택적 축적 기전연구가 많이 수행되고 있다^{8,9}).

한편 *Streptomyces verticillus*에서 분리 정제된 Bleomycin은 Cu을 함유한 항암제로서 이 약제에 8-Hydroxyquinoline으로 처리하면 금속 이온을 제거할 수 있게해 준다^{10,11}).

1971년 Nouel 등¹²)은 ⁵⁷Co 방사핵종을 BLM에 표지하여 ⁵⁷Co-BLM을 제조하여 간암¹³) 및 뇌암진단의¹⁴) 가능성을 시사하였다. 그러나 Moret 등^{15,16})은 악성흑색종 및 피부암의 종양 편재화가 이루어지지 않았다고 보고하였다.

또한 ⁵⁷Co핵종의 물리적 반감기가 너무 길어서 (270일) 이로 인한 방사능 물질의 환경오염 우려 때문에 널리 이용되지 못하다가¹⁷) 최근에 ⁵⁷Co-BLM의 종양 대 조직내의 방사능 분포가 매우 높으며 ⁵⁷Co-BLM의 투여 실험에서 체외 배설이 용이하여 실제로 환자에게 주는 방사능 장애는 적다는 실험 성적이 보고되고서 부터 새로이 관심을 끌게 되었다¹⁸).

이에 저자들은 Bleomycin에 수종의 방사핵종을 표지 제조한 후에 종양을 유발시킨 실험동물군에 투여하여 종양조직에 이 표지화합물이 축적되는 결과를 비교하여 ⁵⁷Co-BLM가 핵의학이 목표로 하는 종양조직의 선택적 편재 및 종양의 영상진단화와 임상적 유용성이 타표지화합물보다 나은지를 평가하였으며, 또한 본 병원에 내원한 환자 중 17명을 대상으로 ⁵⁷Co-Bleomycin 신틸스캔을 실시하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

실험동물로는 체중이 20~25 gm 내외의 Swiss Webster계의 웅성마우스에 암세포를 접종하여 각각 5마리씩 구분하여 대퇴부에 Sarcoma 180 암세포를 5×10^6 (cells/마리)씩 이식시킨 후 7일이 경과하여 종양 직경이 1 cm 되는 복수육종암을 만든 후 표지제조된 ^{67}Ga -Citrate, ^{67}Ga -Bleomycin 및 ^{57}Co -Bleomycin을

Table 1. The Patient History

No.	Sex	Age	Diagnosis
1	F	54	Pulmonary tuberculosis
2	F	43	Thyroid cancer
3	F	55	Thyroid cancer
4	F	37	Thyroid cancer
5	M	57	Lung cancer
6	M	63	Lung cancer
7	F	46	Stomach cancer
8	M	51	Stomach cancer
9	F	63	Esophagus cancer
10	M	58	Lung cancer
11	M	51	Liver abscess
12	M	65	Hepatoma
13	M	57	Lung cancer
14	M	45	Hepatoma
15	M	42	Hepatoma
16	F	60	Lung cancer
17	F	67	Stomach cancer

Table 2. Comparison of Tumor/Organ Ratio for Radio-labelled Bleomycin in Sarcoma-180 Tumor Bearing Mice

Organ	^{67}Ga -citrate 48hrs	^{67}Ga -bleomycin 48hrs	^{57}Co -bleomycin 48hrs
Liver	0.35	0.59	3.25
Lung	1.86	1.04	16.21
Spleen	0.78	0.67	8.60
Kidney	0.70	0.72	1.48
Stomach	0.79	0.59	14.40
Muscle	3.11	2.04	5.65
Bone	0.30	0.66	32.50
Blood	7.16	2.46	65.00

복강내 주사하여 장기분포 상태를 관찰하였다.

한편 1986년 3월부터 1986년 9월까지 원자력 병원 내과에 내원하여 조직검사를 포함한 각종 검사로 그 진단이 확정된 각종 암환자 17예에 ^{57}Co -Bleomycin을 주사한 후 본 실험을 실시하였다.

이들의 성별분포는 남자가 10명이었고, 여자가 7명이었다. 또한 연령 분포는 30대에서 60대까지였다(Table 1).

2. 연구방법

1) 본 실험에 사용된 블레오마이신은 Nihon Kayaku사에서 구입하여 양이 1 mg/ml가 되도록 증류수에 희석하고, $^{67}\text{Ga}-\text{Cl}_3$ (New England Nuclear Company) 및 $^{57}\text{Co}-\text{Cl}_2$ (Amersham Company)은 0.1M HCl로 희석하여 5 mCi/ml 농도가 되도록 조정한 후 ^{67}Ga -BLM와 ^{57}Co -BLM 표지 화합물 제조, 사용시 0.5N NaOH를 첨가하여 pH 8.5가 되게 만든 후 각 실험 동물당 2~4 μCi 씩 복강내 주사하여 48시간후의 장기별 분포를 측정하였다.

2) ^{57}Co -BLM 표지화합물의 순도를 알아보기 위하여 방사핵종 표지 블레오마이신을 제조후 Merck사 제품 SiO_2 plastic sheet(0.2 mm thick)에 2 μl 를 점적하여

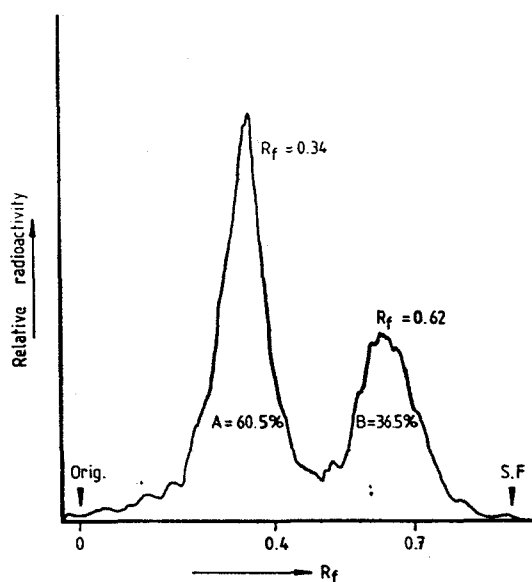
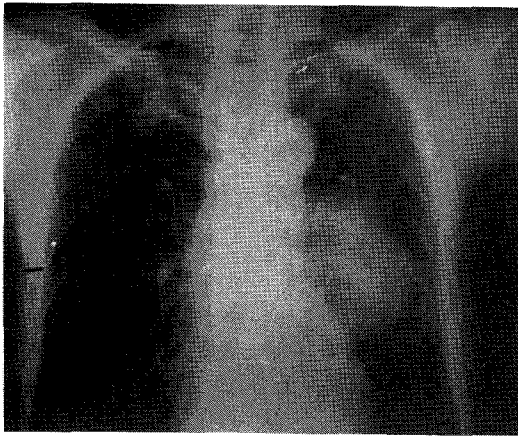
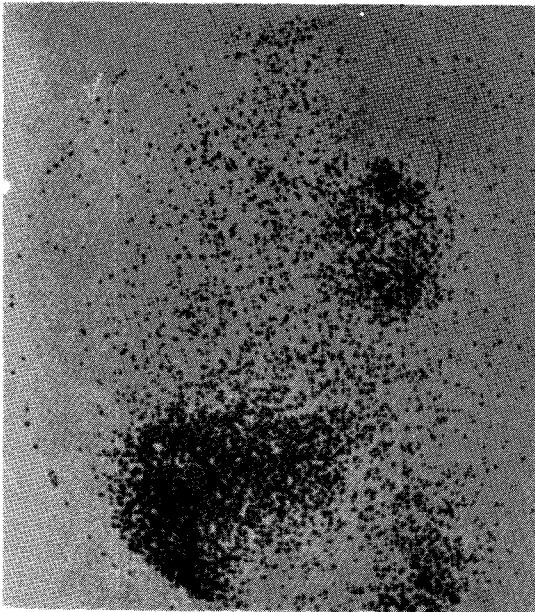


Fig. 1. Thin layer chromatography of ^{57}Co -BLM after labeling.



A

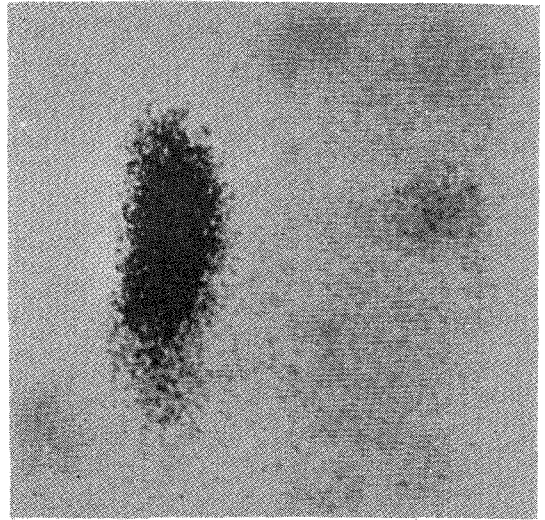


B

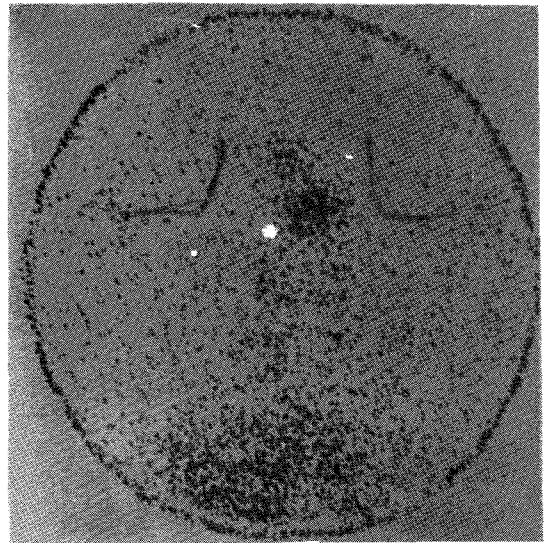
Fig. 2. Patient with lung cancer.
(A) Chest X-ray
(B) ^{57}Co -BLM lung scintigraphy.

전개용매 10% $\text{NH}_4\text{Ac} : \text{MeOH}(1 : 1)$ 혼합 용액에 약 40분동안 상승 전개시킨 후 건조시켜 Aloka TLC-2B 주사 장치로 각각의 방사능 Peak의 R_f 값을 측정하여 표지 수율을 계산하였다.

3) ^{57}Co -BLM Scintigram의 영상 성적의 소견을 비교하고자 먼저 환자의 X-선 사진과 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 주사를 실시



A



B

Fig. 3. Patient with thyroid cancer.
(A) Thyroid scan with $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
(B) ^{57}Co -BLM thyroid scintigraphy

한 후 신티그램을 촬영하였다. 즉 환자를 양위로 눕히고 약 1mCi/0.1ml의 ^{57}Co -BLM을 주입하고 48시간 경과 후 촬영을 실시, 방사능의 집적상을 분석하였다.

여기에 사용된 장치는 Siemens사의 Scintiview II를 사용하였으며, pyrogen 오염검사를 위하여 제조된 각 영

Table 3. ⁵⁷Co-Bleomycin Scintigraphy

	No. [†]	Positive	Negative
Lung cancer	5	4	1
Hepatoma	3	3	
Thyroid cancer	3	2	1
Gastric cancer	3		3
Esophageal cancer	1		1
Pulmonary tuberculosis	1	1	
Liver abscess	1		1
	17	10	7

Table 4. Evaluation of ⁶⁷Ga and ⁵⁷Co-BLM Scintigraphy

Scintigraphic Findings	⁵⁷ Co-BLM	* ⁵⁷ Co.	* ⁶⁷ Ga
True-pos. (TP)	10	68	25
True-neg. (TN)		48	21
False-pos. (FP)		2	1
False-neg. (FN)	7	23	13
Total	17	141	60
Sensitivity [(TP/TP+FN)X100]	59%	75% (65-83)	66% (49-80)

* 95% confidence limits are shown in brackets.

상약제를 121°C, 15 psi에서 15분동안 Autoclave 및 0.22 millipore여과지에 통과시킨 후 표지수율의 안전도 여부와 체온변화를 관찰하고 나서 임상에 실시하였다.

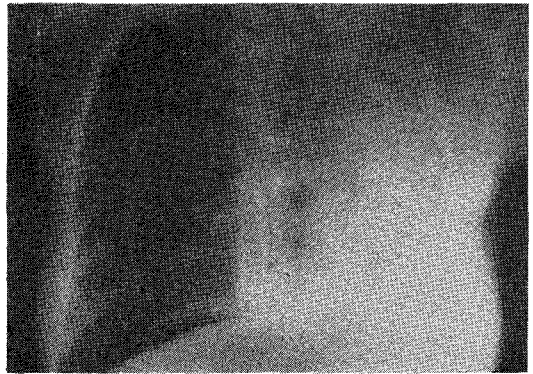
결 과

1. ⁶⁷Ga-Citrate와 ⁶⁷Ga 및 ⁵⁷Co 표지 BLM복강 투여 후 Sarcoma 180 이식마우스의 장기별 분포 비교

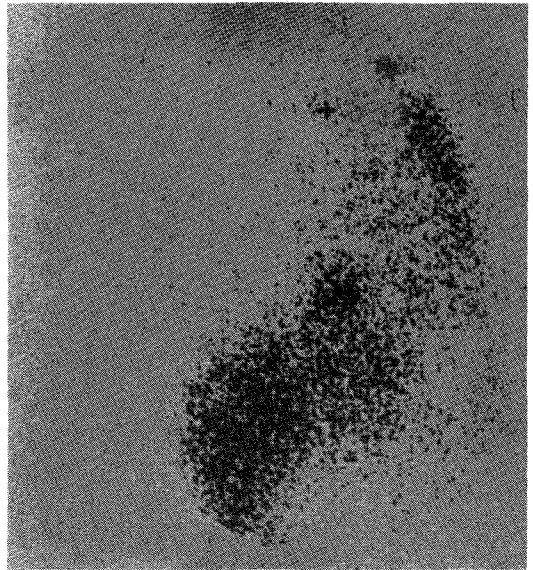
Sarcoma 180 암세포를 마우스의 대퇴부에 이식한 후 종양직경이 약 1cm될 때 동물당 ⁶⁷Ga-Citrate, ⁶⁷Ga-Bleomycin 및 ⁵⁷Co-Bleomycin을 각각 2~5 μCi씩 복강내 주사하여 48시간 후 장기별 분포를 측정된 결과는 Table 2와 같다.

⁶⁷Ga-Citrate의 장기별분포는 집적율이 종양 대 장기 집적율비가 근육이 3.11, 폐가 1.86의 값을 보였다.

그리고 ⁶⁷Ga-Bleomycin의 장기별분포는 종양 대 장



A



B

Fig. 4. Patient with pulmonary tuberculosis.
(A) Chest X-ray
(B) ⁵⁷Co-BLM lung scintigraphy

기집적율비가 근육이 2.04, 폐가 1.04의 값을 보여 ⁶⁷Ga-Citrate에 비교하여 다소 저하되므로 종양영상제로서의 가치성이 없는 것으로 생각되었다.

한편 ⁵⁷Co-Bleo의 표지 수율은 A₂가 60.5%, B₂가 36.5%로써 총표지 수율은 97%로써 높은 표지 수율을 나타내었으며 (Fig. 1) 근육은 5.65, 폐가 16.21이었으며, 그 밖의 장기인 간, 비장, 신장, 위 및 뼈와 혈액에서의 종양 대 장기집적율비가 1.48~65.00사이였다.

각 실험군에 사용된 마우스는 5마리씩으로서 ⁵⁷Co-

Bleomycin의 종양 특이도는 매우 예민하였으며, 종양 검출 예민도에 있어서도 ^{67}Ga -Citrate와 ^{67}Ga -Bleomycin보다 높은 것이 동물실험에서도 확인되었다.

2. ^{57}Co -BLM 신티그라피의 임상적 평가

^{57}Co -Bleomycin의 종양영상제로서의 임상적 유용성을 검토하기 위하여, 현재까지의 일반적 방법으로 진단이 확정된 환자 17인을 대상으로 ^{57}Co -Bleo검사를 실시하여 그 진단율을 비교 분석하였다(Table 3).

폐암 환자의 5예중 4예에서 ^{57}Co -Bleomycin 신티그램에서 병소의 이상소견이 나타났다. Fig. 2는 폐암 환자의 흉부 X-선 사진상의 소견과 ^{57}Co -Bleomycin 신티그램의 영상이다.

Fig. 3은 갑상선 암환자의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 스캔닝과 ^{57}Co -Bleomycin 신티그램을 촬영한 결과로서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 에서는 병변부위가 방사능의 축적율이 떨어지는 냉소로 나타나지만, ^{57}Co -Bleomycin에 의한 검사에서는 방사능의 축적율이 매우 높아 병소의 위치를 정확히 영상화하였다.

Fig. 4는 폐결핵 환자의 흉부 X-선 사진 소견과 ^{57}Co -Bleomycin 폐 신티그램상에 나타나는 이상소견이다.

^{57}Co -Bleomycin 신티그램의 종양조직 영상화의 양성율은 폐암의 경우 80%, 간암의 경우는 100%, 갑상선암의 경우는 66%이었고, 위암 및 식도암의 경우에는 종양의 영상이 나타나지 않았다.

한편 폐결핵에서도 그 병소가 양성으로 나타났으며, 간농양의 경우는 음성으로 나타났다.

고 찰

방사성핵종을 이용한 화학적 연구는 1949년 ^{67}Ga 의 생체내 장기분포 실험이 실시된¹⁸⁾ 이후 동물암의 局在化와 림프신티그라피 시도되었다²⁰⁾. 그후 1969년 Edward와 Hayes^{1,2)}에 의해 ^{67}Ga -Citrate가 Hodgkin씨 병의 종양조직 부위에 축적됨이 보고된 이래 ^{67}Ga -Citrate는 각종 진단이 어려운 잠재암, 전이암 및 암치료 후의 경과, 관찰 등 임상진단에 널리 이용되고 있다²¹⁻²³⁾.

그러하여 ^{67}Ga 를 정맥주사하면 24시간내 조직분포가 이루어지나²⁴⁾ 조직세포형에 따라 축적율의 차이를 나타내며, 같은 환자라도 종양이 존재하는 기관에 따라 차이를 달리하며, 또한 괴사된 조직보다 살아있는 조직에 더

욱 고농도로 집적된다^{2,5)}. 이처럼 ^{67}Ga -Citrate의 조직분포에 영향을 주는 인자로²⁶⁾는 종양 또는 염증의 존재여부, 연령, 성호르몬의 상태 및 주입양에 따라 다르며, 특히 종양세포의 활성도, 혈관분포의 변화, 종양세포의 분화도, 종양세포벽의 투과성 증가와 종양탐식세포에의 endocytosis²⁷⁾로 추정되며, 그의 ^{67}Ga -Transferrin과 종양의 함유하는 lactoferrin과의 교환에 따라 영향을 받고 있다²⁸⁻³⁰⁾. Daudley 등³⁰⁾은 실험동물에 방사선을 전신 조사후 ^{67}Ga 집적율이 감소됨을 관찰하고, ^{67}Ga 감소, 집적과 세포증식 억제와 관계가 있음을 주장하였다.

인간의 암세포 증식은 동물의 종양증식에 비교하여 비교적 느리며 방사핵종의 대사과정도 상이한 것으로 생각된다.

저자들은 방사성 핵종을 이용하여 종양병소의 크기 및 형태를 영상화 할수 있는 종래의 ^{67}Ga -Citrate보다 방사능 검출이 용이하고, 예민도가 높은 Tumor Seeker개발의 일환으로, 항암제인 Bleomycin을 사용하고, 수종의 방사성 핵종을 표지하여 종양조직에 대한 특이성을 높이며, 암의 조기진단의 가능성을 높이려는 개발목적에 ^{67}Co -Bleomycin을 제조하여, 실험을 수행하였다.

한편 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{169}Yb , ^{57}Cr 및 ^{57}Co -Bleomycin을 Sarcoma 180 종양조직 이식 실험동물군에 투여하여 종양조직에 대한 특이성을 비교하여 보았다³¹⁾.

1975년 Paulous 등³²⁾은 종양영상 약제로서 ^{57}Co -Bleomycin의 임상적 평가가 ^{67}Ga -Citrate보다 Sensitivity가 좋은 것으로 보고하였다. 그리고 1983년 Frederiksen 등¹⁸⁾도 각종 암환자를 대상으로 실시한 연구에 있어서도 ^{57}Co -Bleomycin 신티그램이 ^{67}Ga -Citrate 신티그램 결과보다 그 성적이 우수하다고 보고하였다.

그러나 ^{57}Co 핵종의 물리적 반감기가 270일인 고로 이 방사능 물질이 환자에게 주는 장해와 환경오염화가 단점이되어 임상에서의 종양진단 이용이 기피되어 왔으나 1975년 Rasker 등³³⁾은 인체에 ^{57}Co -Bleomycin 1mCi/ml을 정맥 주사하여 24시간 이내에 82%가 소변으로 배설되며, 혈액농도는 5시간 후 1.9%로 급격히 감소하였으며, 선량율의 측정 결과 24시간 사이에 81.7%에서 6.8%로 감소하는 것을 알았으며, 72시간 후에는 1.5%로 되어, 실제적으로 ^{57}Co -Bleomycin의 방사능이 인체장해에 미치는 영향은 물리적 반감기가 긴데에 비하여 생물학적 반감기는 짧았기 때문에 크게 우려할 정도는 아니이 알려졌다.

즉 ⁵⁷Co 핵종표지 Bleomycin에 의한 전신 피폭은 Nouel의 경우 0.5 rads, Grove는 0.03 rads^{34,35}로 보고하여 종래 사용되는 ⁶⁷Ga-Citrate와 비교하여 생체내 오염은 심한 방사선 장애를 주는 것이 아님을 시사하고 있다(⁶⁷Ga-Citrate 3mCi 투여시 전신 피폭 0.73 rads의 전신 피폭)³⁶.

⁶⁷Ga-Citrate(반감기 3.2일, 93 kev 40%, 184 kev 24%, 196 kev 22%)의 방사성표지 화합물이 인체에 투여될 때 투여량의 25%가 24시간 이내에 신장을 통하여, 배설되고, 65%가 각 장기에 분포되며, 나머지 10%가량은 1주일 내내 장으로 배출되면서 종양조직에 집적된다³⁷.

그러므로 ⁶⁷Ga-Citrate를 촬영제로 사용시 촬영전까지의 전 처치시간이 48시간 내지 72시간이 경과한 다음에 임상적 종양 스캔을 하게 된다.

이것에 비교하여 ⁵⁷Co-Bleomycin은 ⁶⁷Ga-Citrate보다 체내 배설이 신속하여 ⁵⁷Co-Bleomycin의 종양 친화성은 본 연구의 장기별 분포에서 종양 대 장기조직 비율이 1보다 훨씬 큰 것으로 보아 임상적 이용이 오히려 요망된다고 하겠다.

이러한 이유로 Nouel등은 1,000명의 환자에게 사용하여 ⁵⁷Co-Bleomycin의 유용성을 보고하였다.

그러나 ⁵⁷Co-Bleomycin은 체내에서 잘 분리되지 않는 착화합물이며 주로 핵과 결합하는 결점이 더욱 추시해야 할 문제이다.

저자들의 실험에서 pyrogen free검사에 사용된 정상 토끼의 체온은 38.8±0.65°C로써 이는 U.S.P.의 표준검사 방법과 비교하여 체온변화가 0.5°C이며, 3마리 토끼에 체온변화의 합이 1.3°C로서 pyrogen free판정 범위 이내에 있었다.

종양조직의 선택적 병소의 영상화 및 예민도 연구 결과 Table 4에서와 같이 59%밖에 양성율을 나타내지 않고 있어 ⁶⁷Ga-Citrate의 신티그람 66%나, Frederiksen의 75%에 비교하여 다소 못한 성적이지만 저자들의 연구 증례가 겨우 17예로서, 보다 많은 수의 증례가 필요하다고 하겠다.

한편 저자들은 방사성 동위원소를 이용한 암의 조기 진단의 방법으로 사용되어온 종래의 ⁶⁷Ga-Citrate보다 ⁵⁷Co-Bleomycin이 반감기가 길어 제조, 공급과정에서 오히려 장점이 되고, 방사핵종표지수율 및 화학적 순도가 높은 안전한 유용성이 있음을 발견하였다.

결 론

1984년 이후 KCCH-50 M 싸이크로트론이 설치되어 생산되는 핵종을 이용한 조기 암진단을 위한 연구개발의 일환으로 우선, ⁵⁷Co-Bleomycin의 종양영상 약제로의 유용성을 실험하였다. 최적의 표지조건 및 pyrogen free 판정을 거친후, 1986년 3월부터 1986년 9월까지 원자력 병원 내과에 내원하여 진단이 확정된 환자 17인을 대상으로 임상적 영상 촬영을 실시한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) ⁵⁷Co-Bleomycin의 표지반응 수율은 98%임을 TLC로 확인하였으며,
- 2) 오염검사에서도 U.S.P.표준치 범위의 체온변화 상태를 관찰하였다.
- 3) ⁵⁷Co-Bleomycin의 종양영상화의 양성율은 폐암 환자에서 80%, 간암 환자에서 100%, 갑상선암에서 66%를 나타냈다.
- 4) 위암 환자와 식도암 환자에서는 僞陰性으로 나타났다.
- 5) 결핵 환자에서는 양성이며, 간농양 예에서 음성으로 나타났다.

이상의 결과를 통하여 ⁵⁷Co-Bleomycin이 종래 사용되고 있는 종양성상 약제로서 고가인 ⁶⁷Ga-Citrate보다 우수하거나 동일한 효과를 기대하며, 경제성이 예상되는 Tumor Seeker임을 확인하였다.

REFERENCES

- 1) Edward CL, Hayes RL: *Tumor scanning with ⁶⁷Ga-Citrate*. *J Nucl Med* 10:103, 1970
- 2) Edward CL, Hayes RL: *Scanning malignant neoplasm with ⁶⁷Ga*. *JAMA* 121:1182, 1970
- 3) Vaidya SG, Chandri MA, Morrison R, et al: *Localization of Gallium-67 in malignant neoplasm*. *Lancet* 2:911, 1970
- 4) Gerlrud LG, Arseneau JC, Milder MS, et al: *The use of ⁶⁷Ga-incorporation into inflammatory lesions: Experimental and clinical studies*. *J Lab Clin Med* 83:49, 1974
- 5) Littenberg RL, Takeda RM, Alazaki NP, et al: *Gallium-67 for localization of septic lesion*. *Ann Int Med* 79:403, 1973

- 6) Lomas E, Wagner HN: *Accumulation of ionic ^{67}Ga in empyema of gall bladder. Radiology 105:689, 1972*
- 7) Larson SM: *Mechanism of localization of ^{67}Ga -Citrate in tumor. Seminar of Nucl Med 8:193, 1978*
- 8) Dudley HC, Imrie GW Jr, Ostock JT: *Deposition of radiogallium in proliferating tissue. Radiology 55:571, 1950*
- 9) Bichel IP, Hausen HH: *The incorporation of ^{67}Ga in normal and malignant cells and its dependence on growth rate. Brit J Radio 45:182, 1972*
- 10) Umezawa H, Suhara Y, Takita T, et al: *Purification of bleomycins. J Antibio (Tokyo) 19A:210-215, 1966*
- 11) Takita T, Muraoka Y, Yoshioka T, et al: *The chemistry of bleomycin, IX. The Structures of bleomycin and phleomycin. J Antibio (Tokyo) 25:755-757, 1972*
- 12) Nouel TP, J Robert HW, et al: *Le diagnostic des tumeurs malignes et de leur extension par la bleomycine marquee ^{57}Co . Radioaktive Iso Klin Forschung 10:504-512, 1972*
- 13) Maeda T, Tanaka M: *Uptake of ^{57}Co -bleomycin by liver tumor scanning with ^{57}Co -bleomycin, Radioisotopes 22:311, 1973*
- 14) Mamo L, Houdart R, Rey A: *Interet de l'exploration a la bleomycin marquee dans le detection des processus expansifs malins intracranien. Rev Neurol 120:577-582, 1972*
- 15) Robert J, Nouel JP, Renault H: *Le diagnostic topographique des naevocarcinomes et de leurs metastases a paide de la bleomycine marquee. Bull Soc Franc Derm Syph 81:166-171, 1972*
- 16) Moret R, Ortonne JP, Perrot H, et al: *Exploration a la bleomycin inarquee endermatologic Sa valeur et ses limits dans le diagnostic des epitheliomas cutanes des melanomes malins et de leurs metastrases, Nouv presse Med 3:193-195, 1974*
- 17) Lilien DL, et al: *A clinical evaluation of indium-111 bleomycin as a tumor imaging agent. Cancer 35:1036, 1975*
- 18) Frederiksen PB, Rasmussen JW, et al: *The place of ^{57}Co -bleomycin in the evaluation of tumors. Nucl Med Band XXII/Heft 5, 219, 1983*
- 19) Dudley HC, Maddox GE, Ra Rue HC: *Studies of metabolism of Gallium. J Pharmaco Exp Ther 96:135, 1949*
- 20) Bruner HD, perkinson Jr JD, King ER, et al: *Distribution studies on Gallium in rat. Radiology 61:555, 1953*
- 21) Greenlaw RH, Weinstein MB, Brill AB, McBain JK, Merphy L, Kniseley RM: *^{67}Ga -citrate imaging in untreated malignant lymphoma. Preliminary report of cooperative group. J Nucl Med 15:404, 1974*
- 22) Johnston G, Benua RS, Teates CD, Edward CL, Kniseley RM: *^{67}Ga -citrate imaging in untreated Hodgkins disease: Preliminary report of coopertive group. J Nucl Med 15:399, 1974*
- 23) Winchel HS, Sanchez PS, Watanabe CK, et al: *Visualization of tumors in humans using ^{67}Ga -citrate and the Anger whole body scanner scintillation camera and tomographic scanner. J Nucl Med 11:459, 1970*
- 24) Lang FR: *A study of the use of radioactive Gallium in medicine. Am Int Med 33:1237, 1951*
- 25) Nelson B, Hayes RL, Edward CL: *Distribution of Gallium in human tissues after intravenous administration. J Nucl med 13:92, 1972*
- 26) Larson SM, Shall GL: *Gallium-67 Co-ncentration in human breast milk, Letter to the editor. JAMA 218:271, 1971*
- 27) Hammaplarch D, Morgan EH: *The role of endocytosis in transferrin uptake by reticulocytes and bone marrow cells. Brit J Hematol 36:85, 1977*
- 28) Harris AW, Septon RG: *Transferrin promotion of ^{67}Ga and ^{67}Ga uptake by cultured mouse myeloma cells. Cancer Res 37:3634, 1977*
- 29) Hoffer PB, Hubert J, Khayan BH: *The association of Gallim-67-Lactoferrin. J Nucl Med 18:713, 1977*
- 30) Dudley WP, Anderson PO, Eddelman WC: *^{67}Ga tumor uptake in animals after whole body irradiation. J Nucl Med 19:204, 1978*
- 31) Kang TW, Ryu YW, Kim JH: *Studies on tumor with cyclotron produced Radionuclides, KAERI/RP 450-11, 1984*
- 32) Paulose KP, Watkins AE, Reba RC, Eckelman WC, Goodyerar M: *Cobalt-labeled bleomycin, A new radiopharmaceutical for tumor localization A comparative clinical evaluation with gallium citrate J Nucl Med 16:839-841, 1975*
- 33) Rasker JJ, Van de Poll MAPC, Beekhuis H, Woldring MG, Nieweg HO: *Some experience with ^{57}Co -Labelled bleomycin as a tumor seeking agent. J Nucl Med 16:1058, 1975*
- 34) Bruner HD, Jr Perkinson JD, King ER, et al: *Distribution Studies on Gallium in Rat. Radiology 61:555,*

- 1953
- 35) Grove RB, Reba RC, Eckelman WC, et al: *Clinical evaluation of radiolabelled bleomycin for tumor detection J. Nucl Med 15:386-390, 1974*
- 36) Cloutier RJ, Watson EE, Hayes RL, et al: *Dose estimate report No 2 J Nucl Med 14:775-766, 1973*
- 37) Br Ner HD, Gray J, Root SW, et al: *Studies of the urinary excretion of ^{67}Ga in man. Radiology 61:588, 1953*
-