

단일 폐병변에서 Tl-201 SPECT를 이용한 악성 종양의 감별진단

경북대학교병원 핵의학과, 내과¹, Mt. Sinai 의과대학²

안병철 · 이재태 · 천경아 · 김동환¹ · 손상균¹
김창호¹ · 박재용¹ · 정태훈¹ · 이규보 · 김천기²

= Abstract =

Thallium-201 SPECT in Differential Diagnosis of Malignancy from Benign Pathology in Patients with a Solitary Pulmonary Lesion

Byeong Cheol Ahn, M.D., Jaetae Lee, M.D., Kyung Ah Chun, M.D.

Dong Hwan Kim, M.D.¹, Sang Kyun Sohn, M.D.¹, Chang Ho Kim, M.D.¹

Jae Yong Park, M.D.¹, Tae Hoon Jeong, M.D.¹, Kyu Bo Lee, M.D. and Chun K. Kim, M.D.²

Departments of Nuclear Medicine and Internal Medicine¹, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea and Mount Sinai School of Medicine², N.Y., USA

Purpose: Tl-201 SPECT has been used in differentiating benign and malignant pulmonary lesions. While its sensitivity may be high, the specificity and predictive values are reported to be variable depending on the type of benign lung lesion. The purpose of this study was to prospectively assess the efficacy of Tl-201 SPECT for differentiating benign and malignant single pulmonary lesion in a population with a high prevalence of benign pulmonary lesion, especially, tuberculosis. **Materials and Methods:** One-hundred thirty-three patients, having 89 malignant and 44 benign lesions(23 active tuberculosis, 5 inactive tuberculosis, 3 aspergilloma, 3 focal pneumonia, 2 thymoma, and 8 others), were imaged using a dual-headed system at 15 minute(early) and 3 hour (delayed) following administration of 111MBq Tl-201. The images were read visually and lesion-to-background ratios(L/B) were obtained from transverse tomographic slices. Retention index was expressed as [(delayed L/B- early L/B) ÷ early L/B]. **Results:** 82/89(92%) and 83/89(93%) of the malignant lesions were visually positive on the early and delayed images, and 27/44(61%) and 26/44(59%) of the benign lesions were also visually positive on both images. Although a statistically significant difference was found between the mean L/B's of the malignant and benign lesions, L/B was not useful for differentiating the two due to a large overlap. There was no difference in retention indices. **Conclusion:** Despite of its high sensitivity, the specificity of Tl-201 SPECT was unacceptably low in patients with active benign lesions. The positive and negative predictive values for lung cancer in a population with a high prevalence of the benign single pulmonary lesion was only marginal. (Korean J Nucl Med 1998;32:143-50)

Key Words: Thallium-201 SPECT, Lung cancer

Corresponding Author: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Samduk 2-Ga 50, Taegu, 700-721 Korea,
Tel: (053) 420-5586, 422-0864, Fax: (053) 426-3206,
E-mail: jaetae@bh.kyungpook.ac.kr

서 론

일반적으로 폐종괴를 가진 환자는 컴퓨터 단층촬영 후 조직검사로 병변을 진단하나, 병변의 위치나 환자의 상태에 따라 조직학적 검사가 불가능하거나 검사가 매우 위험한 경우도 있다. 폐종괴에서 악성과 양성 감별은 임상적으로 중요하여 위험이 따르더라도 침습적인 검사를 시행 하여야 할지를 조기에 결정하여야 하며, 정확한 진단 여부는 환자의 향후 치료방침 결정이 달라 질 수 있다. Tonami 등^{1,2)}은 폐암이 의심되는 환자들을 대상으로 하여 Tl-201 SPECT를 시행하여 악성종양 모두에서 비정상적인 섭취를 관찰할 수 있었고, 폐암의 종격동 림프절 전이도 84%에서 발견하였다고 보고 하였으며, Matsuno 등³⁾은 원발성 악성폐병변은 100%에서 그리고 종격동 및 폐문의 임파절 전이는 92%에서 찾을 수 있다고 보고하는 등, 폐종괴를 가진 환자에서 종양추적자를 이용한 폐 SPECT를 시행하여 악성과 양성 감별 및 악성정도의 예측에 관한 예비적 연구가 활발히 시도되고 있다. 그러나 종양추적자를 이용한 폐암의 진단에 관한 연구는 현재 보고가 많지 않은 상태이며, 특히 한국과 같이 결핵을 비롯한 활동성 염증병변의 발생빈도가 높은 인구군을 대상으로 한 연구는 제한적이다. 본 연구는 악성과 양성 폐병변의 감별진단에서 Tl-201 SPECT의 진단적 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

경북대학교 병원 호흡기 내과, 중앙내과에서 컴퓨터 단층촬영상 단일 폐병변으로 진단된 환자 가운데, 조직검사로 확진이 된 환자 133명을 대상으로 하였다. 이들 중 89명이 폐암(편평상피암 44, 선암 22, 소세포암 17, 대세포암 2, 림프종 4명)으로 진단이 되었으며, 44명은 양성질환(활동성 폐결핵 23, 비활동성 폐결핵 5, 국균종 3, 국소성 폐렴 3, 흉선종 2, 과오종 1, 폐농양 1, 폐섬유증 1, 무기폐 1, 낭종 1, 경색 1, 신경종 1, 늑막농양 1명)으로 진단되

었다.

2. 방법

Thallium-201 111 MBq을 정맥주사한 후 저에너지 범용조준기가 장착된 이중 헤드 SPECT 카메라 (Prism 2000, Picker, USA)를 이용하여 15분에 초기영상을 얻고, 3시간에 지연영상을 획득하였다. 먼저 대상환자를 검사테이블에 눕히고 매 3° 간격으로 총 120개의 25초 투사영상을 획득하였다. 각 투사영상은 step-and-shoot 방식으로 각각 20초간 획득하였다. 재구성은 Odyssey 프로그램(Picker, USA)을 이용하여 3.7 mm 간격으로 횡단(transverse), 시상(sagittal), 및 관상(coronal) 영상을 만들었으며, 판독은 두명의 핵의학전문의가 육안으로 이상집적이 보이는 경우를 양성으로 판독하였다. 육안적으로 이상이 보인 경우는 병변부위와 반대쪽 정상 폐에 동일한 크기의 관심영역을 정하고 정상부위에 대한 병변부의 Tl-201의 섭취량(섭취비)을 정량화하였고(Fig. 1), 또한 Tonami 등¹⁾의 방법에 따라 초기와 지연영상에서의 섭취비를 이용하여 병변의 Tl-201 정체지수(retention index)를 구하였다. 통계학적 분석은 t-test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

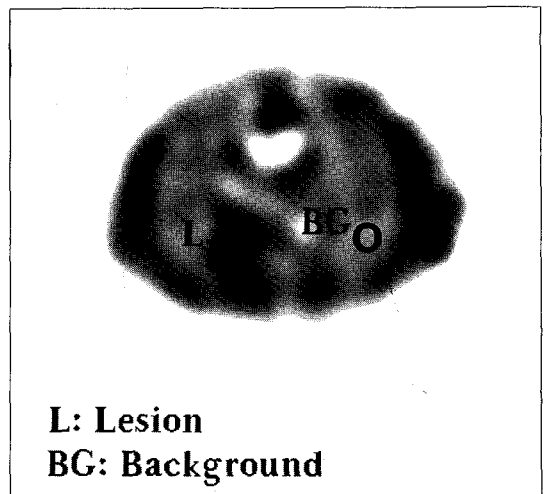


Fig. 1. Semiquantitative measurement of regional Tl-201 uptake from transverse slice of thorax.(L: lesion, BG: background).

$$\text{Tl-201 섭취비} = \frac{\text{병변의 섭취계수}}{\text{반대편 정상폐의 섭취계수}}$$

$$\text{Tl-201 정체지수} = \frac{\text{지연섭취비} - \text{초기섭취비}}{\text{초기섭취비}} \times 100$$

결 과

1) Tl-201을 투여후 15분에 실시한 초기 Tl-201 SPECT의 악성 폐질환의 진단적 예민도는 92%이고

Table 1. Diagnostic Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Thallium-201 SPECT by Visual Interpretation

	Early image	Delayed Image
Sensitivity	92%	93%
Specificity	39%	41%
Positive PV	75%	75%
Negative PV	71%	75%

PV: predictive value

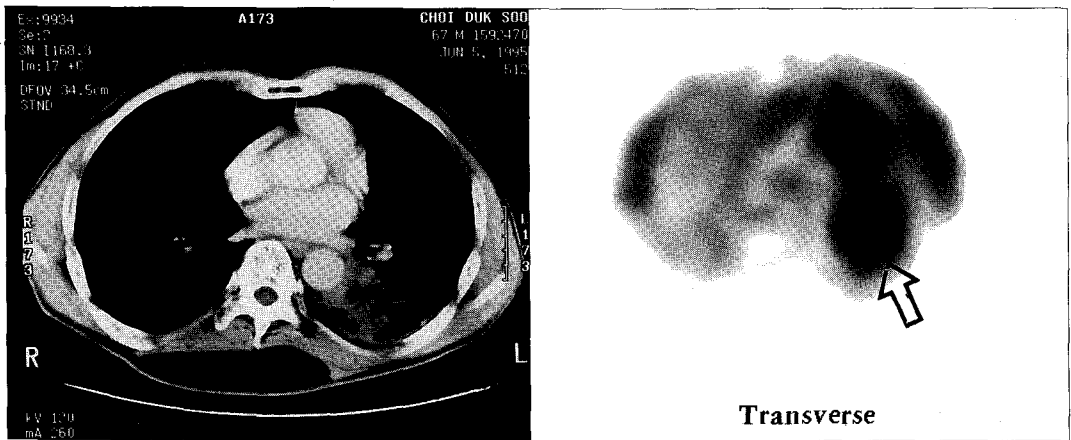


Fig. 2. Chest CT(left) and Tl-201 SPECT(right) of squamous cell carcinoma of lung. Abnormal uptake(arrow) was seen in Tl-201 SPECT and lesion-to-background ratio was 2.3.

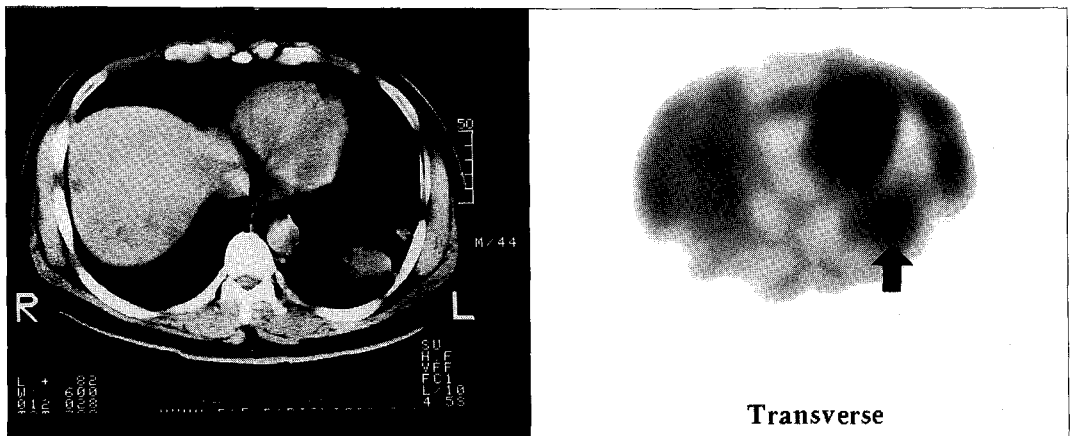


Fig. 3. Chest CT(left) and Tl-201 SPECT(right) of active pulmonary tuberculosis in left lung. Abnormal uptake (arrow) was seen in posterior left lung and lesion-to-background ratio was 1.8.

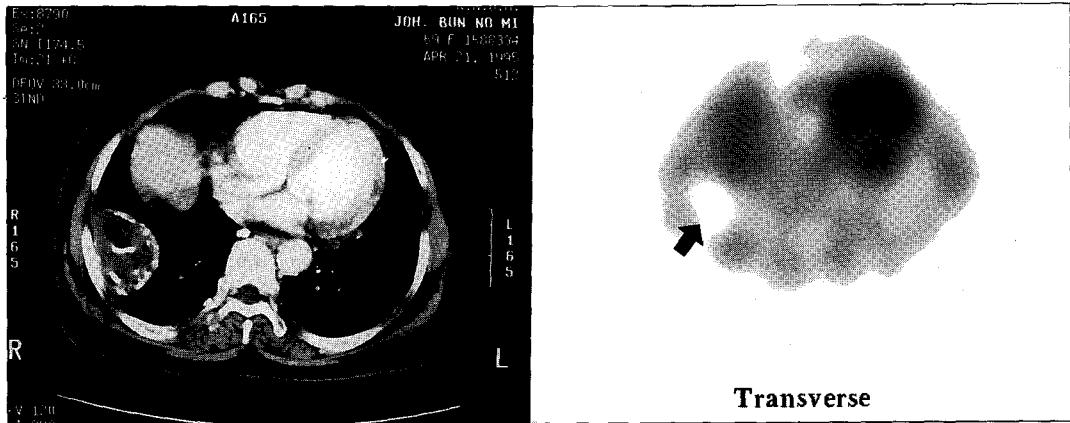


Fig. 4. Chest CT(right) and Tl-201 SPECT(left) of pulmonary hamartoma. Round photon defect is noted in posterior right lung fileld(arrow).

Table 2. Lesion-to-Background Uptake Ratio(L/B) and Retention Index(RI)

	Malignant	Benign
Early L/B	2.1±0.7*	1.9±0.5 [†]
Delayed L/B	2.2±0.7*	1.8±0.5 [§]
RI	0.03±0.24	-0.04±0.21

* vs [†]: p=0.028, * vs [§]: p=0.014.

3시간에 실시한 지연 Tl-201 SPECT의 악성 폐질환의 진단율은 93%로 높았으나, 각각의 특이도는 39%와 41%로 낮았다(Table 1). 초기영상과 3시간 영상의 악성종양의 양성예측도는 각각 75%였고, 음성예측도는 각각 71%와 75%로 유사하였다. 악성종양의 세포형에 따른 진단적 예민도는 편평상피세포암이 97%, 선암이 87%, 소세포암이 93%, 대세포암이 100%, 림프종이 100%였다(Fig. 2).

2) Tl-201 섭취를 보인 양성폐병변으로는 결핵종을 포함한 활동성 결핵, 무기폐, 폐렴, 경색 및 국균종이었다(Fig. 3). 그러나 비활동성 결핵, 과오종, 폐섬유증, 낭종과 신경종에는 섭취되지 않았다(Fig. 4).

3) 악성과 양성질환의 Tl-201의 섭취비는 초기 및 지연영상 모두에서 악성폐질환의 섭취비가 양성질환에 비하여 유의하게 높았다(p=0.028, p=0.014, Table 2). 그러나 섭취비율의 평균값을 중심으로 2

표준편차 내외의 값을 기준으로 악성과 양성을 구별하고자 하였을 때 악성과 양성이 중복되는 경우가 악성의 35%, 양성 32%에서 나타나 악성과 양성 2의 변별력은 높지 않았다.

4) Tl-201 정체지수는 악성질환에서 0.03±0.24로서 양성질환의 -0.04±0.21보다 높은 경향을 보였으나, 분포가 광범위하여 통계학적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다(Table 2).

고 찰

폐암을 조기에 발견하기 위한 지역민과 직장인들을 대상으로한 정기검진의 확대로 단일 결절성 폐병변이 발견되고 그 원인을 밝히기 위한 정밀검사가 실시되고 있다. 폐병변의 확진을 위해 가장 많이 이용되고 있는 방법은 컴퓨터 단층촬영에 이은 조직검사이나^{4,5)}, 폐병변의 위치가 내시경적 접근이 불가능하고, 경피적 폐생검술은 너무 위험한 위치에 병변이 있는 경우가 있으며, 환자의 검사 협조정도가 매우 불량하거나, 출혈경향이 있거나 또는 폐기능이 너무 낮아 조직검사를 시행하기가 어렵거나 위험한 경우도 보게 된다^{6,7)}. 이러한 경우 폐병변의 악양성 감별은 환자의 향후 치료 방침결정이나 예후추정에 중요하므로 비침습적인 방법으로 악성 폐질환의 감별법을 개발하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 우리나라에서는 외국의 문헌보고에 나타나

는 환자군의 분포와는 상이하여 결핵으로 인한 폐종괴가 발견되는 경우가 흔하여 비침습적인 방법으로 폐종괴의 악양성을 감별할 수 있는 검사법의 개발이 더욱 필요한 실정이다.

비침습적으로 폐병변의 악양성을 감별하는 방법 중 방사능표지 종양특이항체나 양전자방출단층촬영(PET)을 이용한 종양신티그람이 유망한 검사법으로 주목을 받고 있으나 암항원에 특이하게 결합하는 방사능표지 항체의 개발과 같은 기술적 문제와 설비를 가진 PET검사시설의 부족 등 몇가지의 문제점으로 인하여 아직 임상적 사용에는 제한점이 있다⁸⁾. 현 상황에서는 감마선방출 종양추적자를 이용한 SPECT는 폐병변의 악양성 감별에 유용하게 사용될 수 있는 검사법이다. 폐암의 진단을 위한 종양추적자로 70년대부터 사용되고있는 Ga-67 citrate스캔은 폐암에서의 양성율이 84-95%로 비교적 높게 보고되고 있으나⁹⁻¹¹⁾, 광자의 특성이 감마카메라에 적당하지 않아 영상의 질이 불량하고, 흉골 및 척추섭취가 높아 종격동에 발생한 이상을 확인하는데 어려움이 있을 수 있고, 또한 활동성 염증에 섭취가 되는 단점이 있다¹²⁻¹⁴⁾. 본 연구에서 사용된 방사성 종양추적자인 Tl-201은 종양에 축적되는 기전이 명확히 밝혀져 있지 않으나, 종양으로의 혈류증가와 종양세포의 Na⁺/K⁺ ATPase 활성도에 영향을 많이 받고¹⁵⁾ 그외로 종양의 세포형¹⁶⁾, 이온교환제¹⁷⁾, 칼슘이온통로¹⁷⁾, 종양혈관의 미숙¹⁸⁾, 종양세포막의 유동성 등¹⁹⁾이 종양세포내 섭취기전으로 설명되고 있다. 종양내로 유입된 Tl-201은 대부분이 세포질내에 존재하며 일부는 핵, 과립체 및 미토콘드리아내의 단백질에 결합하여 분포하는 것으로 알려져 있으며²⁰⁾, 종양내 최대 분포가 생기는 시기는 정맥주사 후 8-20분 사이에 일어나는 것으로 보고되고 있다²¹⁾. 본 연구에서는 Tl-201이 종양에 최고로 집적되는 시기인 주사후 15분에 초기 영상을 촬영하였고, 종양의 Tl-201 잔류지수를 알아보기 위하여 3시간 지연영상도 함께 촬영하였다.

원발성 폐종양에서의 Tl-201 SPECT의 양성율은 80%에서 100%까지 다양하게 보고 되고 있으나^{1-3,22)}, 이는 대환자군의 폐종괴의 크기와 검사에 사용된 SPECT기기의 성능에 많은 영향을 받은 것

으로 생각되며, Takekawa 등²³⁾은 1.5 cm 이상의 병변이 SPECT영상에 보인다고 보고하기도 하였다. 본 연구에서의 악성병변의 SPECT 양성율은 초기영상이 92%였고 지연영상이 93%로 나타나, 앞의 여러 보고와 유사한 결과를 나타내었다. Tl-201을 이용한 종양스캔의 초기의 보고들은 비교적 높은 특이도를 나타낸다고 발표되었으나²⁴⁾, 현재는 많은 수의 양성질환도 유의한 정도의 Tl-201 섭취를 보인다고 발표되고 있어^{25,26)}, 대환자군에 특성에 따라 특이도에 많은 차이를 보이고 있다. 본 연구에서는 Tl-201 SPECT의 특이도가 초기영상에서 39%, 지연영상에서 41%로 위에 언급한 외국의 연구에 비해 낮게 나타났다. 이는 본연구의 대환자 중에 활동성 결핵을 비롯한 많은 수의 활동성 양성질환이 포함되어 특이도가 낮아진 것으로 생각된다. 유의한 Tl-201 섭취를 보인 양성질환을 악성질환과 구별하기 위하여 반대쪽 정상폐조직에 대한 병변의 Tl-201의 섭취비를 구하여 본 결과, 악성 폐병변의 경우 2.1 인데 비하여 양성의 경우 1.85로 나타나 악성병변에서 섭취비가 유의하게 더 높았다. Takekawa 등²³⁾은 악성병변 중에서도 악성도가 심할수록 Tl-201의 섭취가 더 높고, 이는 증가된 Na⁺/K⁺ ATPase 활동도와 상관이 있다고 하였다. Tl-201 섭취를 이용한 악양성질환의 감별에 사용되는 다른 방법으로 Tonami 등¹⁾이 고안한 병변내 Tl-201 정체지수가 이용되고 있다. 이는 초기에 종양내에 섭취된 Tl-201이 얼마나 오래 종양내에 머무르는가를 정량화하는 방법이다. 본 연구에서는 악성종양에서는 종양내 Tl-201 보존율이 3%로 나타난 반면, 양성질환에서는 -4%로 나타나 악성종양에서 높았으나 유의한 차이는 아니었고, 한명의 악성종양 환자에서는 초기 영상에서는 병변을 발견할 수 없었으나 지연영상에서 병변이 발견되었고 한명의 양성질환에서는 초기 영상에서는 병변이 발견되었으나 Tl-201의 제거가 빨라 지연영상에서는 이상부위를 발견할 수 없었다. 저자들은 결핵의 활동성여부를 평가하기 위한 Tl-201 SPECT의 연구에서 활동성 결핵의 60%에서 Tl-201의 섭취가 되나 비활동성 결핵에서는 섭취가 되지 않음을 보고한 바가 있다²⁷⁾. Tonami 등²⁾은 본 연구의 결과와 같이 악성 폐병변에서 Tl-201 정체지

수가 더 높다고 하였고²⁵⁾, Takekawa 등은 악성종양 내에서도 전이가 있는 종양에서는 TI-201 정체지수가 더 높고²⁸⁾, 미분화 종양에서 지연영상에서의 TI-201의 섭취비가 높아 악성도가 높은 종양일수록 TI-201이 더 장기간 종양세포내에 머무르게 된다고 하였다²³⁾.

악성 폐종양의 치료 방침결정시 종격동 임파절 전이 상태의 판단이 중요하나 해부학적 방법에 기초를 둔 X-선 영상만으로는 반응성 림프절 비대와 전이성 림프절을 구별하기 어렵다. 이러한 경우 종양 추적자를 이용한 SPECT 영상이 양자의 감별에 많은 도움이 될 수 있으리라 생각되며, 또한 현재 technetium을 표지하여 사용될 수 있는 pentavalent DMSA, MIBI 등 새로운 종양추적자가 개발되고, 핵의학 장비의 지속적인 발전으로 영상의 질이 향상되어 더 미세한 폐병변까지도 종양 SPECT가 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다. 또한 Tc-99m MIBI는 다약제내성 유전자(multidrug resistant gene)의 발현에 의해 생성되는 P 당단백(P-glycoprotein)에 의해 종양세포의 외부로 배설되는 것이 보고되어 항암제치료에 대한 반응여부를 예측하는데도 사용될 수 있다²⁹⁾. 현재 이러한 폐종괴의 비침습적인 검사법의 발전으로 방사선 촬영상 발견된 병변의 진단과 치료방침의 결정에 불필요한 개흉술이 점차적으로 감소되고 있는 실정이다. 본 연구의 성적으로 보아 TI-201을 이용한 폐 SPECT는 폐병변의 악양성 감별에 쉽고 안전하게 사용될 수 있는 검사법이나, 한국에서와 같이 활동성 염증병변의 발생이 높은 빈도를 보이는 대상에서는 위양성이 많으므로, 검사결과를 판독시 섭취비와 정체지수 등을 포함한 정량적인 자료를 참조하고, 임상소견을 참고하여 판단하는 노력이 필요하리라 생각된다

요 약

목적: TI-201 SPECT는 악성과 양성폐질환을 감별하는데 비교적 높은 예민도를 가지는 정확한 검사법으로 보고되고 있으나, 이 검사법의 특이도 및 예측도는 대상환자군의 양성질환의 종류와 빈도에 의해 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 한국에서는

결핵에 의한 양성 폐결절이 많아 TI-201 SPECT의 악양성 감별능이 외국에서 보고되는 결과와는 많은 차이가 있을 것으로 생각되고 있다. 본 연구는 폐결절 환자를 대상으로 하여 TI-201 SPECT의 악양성 감별능을 알아 보고자 하였다. **대상 및 방법:** 경북대학교 병원 호흡기 내과, 중앙내과에서 컴퓨터 단층촬영상 단일폐결절을 가진 환자 133명을 대상으로 하였다. 이들 중 89명은 악성폐종양으로 조직학적으로 진단되었고, 44명은 양성폐결절로 확인되었다. 영상촬영은 TI-201 111 MBq를 투여한 후 15분과 3시간에 영상을 촬영하였고, 판독은 2명의 핵의학과 전문의가 육안적으로 이상집적이 보인 경우를 양성으로 판독하였고, 양성으로 판독된 병변의 단위 voxel당 계수를 반대측 정상폐의 계수와 비교하여 TI-201 섭취비를 구하고, 초기영상과 지연영상의 섭취비를 이용하여 TI-201 정체율을 구하였다. **결과:** 1) TI-201을 투여후 15분에 실시한 초기 TI-201 SPECT의 악성 폐질환의 진단의 예민도는 92%이고 3시간에 실시한 지연 TI-201 SPECT의 악성 폐질환의 진단율은 93%로 높았으나, 각각의 특이도는 39%와 41%로 낮았다. 2) 악성과 양성질환의 TI-201의 섭취비는 초기 및 지연영상 모두에서 악성 폐질환의 섭취비가 유의하게 높았다($p=0.028$, $p=0.014$). 그러나 중복되는 부분이 많았다. 3) TI-201 정체율은 악성질환에서 높은 경향을 보였으나, 유의한 차이는 없었다. **결론:** 한국과 같이 활동성 염증성병변의 발생빈도가 높은 집단에서는 단일 폐결절환자를 대상으로한 TI-201 SPECT의 악성병변의 진단에 대한 예민도는 높으나 특이도가 낮고, TI-201 섭취비도 겹치는 부분이 많아 임상적으로 제한적인 가치를 가진다.

참 고 문 헌

- 1) Tonami N, Shuke N, Seki H, Takayama T, Kinuya S, Nakajima K, et al. Thallium-201 single photon emission computerized tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* 1989;30:997-1004.
- 2) Tonami N, Yokoyama K, Kaki J, Shuke N, Kinuya S, Nakajima K, et al. TI-201 SPECT in

- the detection of mediastinal lymph node metastases from lung cancer. *Nucl Med Comm* 1991;12:779-92.
- 3) Matsuno S, Tanabe M, Kawasaki Y, Satoh K, Urrutia AE, Ohkawa M, et al. Effective planar image and single photon emission tomography of thallium-201 compared with gallium-67 in patients with primary lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1992;19:86-95.
 - 4) Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon* 1991;37:271-318.
 - 5) Drings P. Diagnostic strategies of the lung. *Langenbecks Arch Chir* 1988;2(S):417-26.
 - 6) Krell WS. Pulmonary diagnostic procedures in the critically ill. *Crit Care Clin* 1988;4:393-407.
 - 7) Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gopal LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions: A comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995;108:441-6.
 - 8) Wagner HN, Conti PS. Advances in medical imaging for cancer diagnosis and treatment. *Cancer* 1991;67(S):1121-8.
 - 9) DeLand FH, Sauerbrunn BJL, Boyd C. Ga-67-citrate in untreated primary lung cancer: preliminary report of a cooperative group. *J Nucl Med* 1974;15:408-11.
 - 10) Taillefer R, Beauchamp G, Leveille J. Comparative evaluation of technetium-99m glucoheptonate and ⁶⁷Ga citrate thoracic imaging in detection of mediastinal and hilar involvement in primary lung cancer. *Clin Nucl Med* 1986;11:15-9.
 - 11) Klech H, Kohn H, Huppmann M, Pohl W. Thoracic imaging with ⁶⁷Gallium. *Eur J Nucl Med* 1987;13(S):S24-S36.
 - 12) Waxman AD. The role of nuclear medicine in pulmonary neoplastic processes. *Semin Nucl Med* 1986;16:285-95.
 - 13) Lopez-Majano V, Alvarez-Cervera J. Neoplasm localization with radionuclides. *Eur J Nucl Med* 1979;4:313-24.
 - 14) Hoffer P. ⁶⁷Ga and infection. *J Nucl Med* 1980; 21:484-8.
 - 15) Sehweil AM, McKillop JH, Milory R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, Omar YT: Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:376-9.
 - 16) Waxman AD, Ramanna L, Said J. Thallium scintigraphy in lymphoma: relationship to gallium-67. *J Nucl Med* 1989;30(S):915.
 - 17) Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hor G, Munz DL. New aspect of cellular thallium uptake: Tl⁺-Na⁺-Cl⁻-cotransport is the central mechanism of ion uptake. *Nuklearmedizin* 1986;25:24-7.
 - 18) Winchell HS. Mechanism for localization of radiopharmaceuticals in neoplasms. *Semin Nucl Med* 1976;6:371-8.
 - 19) Brismar T, Collins VP, Kesselberg M. Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. *Brain Res* 1989;500:30-6.
 - 20) Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al. Biodistribution of ²⁰¹Tl in tumor bearing animals and inflammatory lesion induced animals. *Eur J Nucl Med* 1987;12:567-72.
 - 21) Sehweil A, McKillop JH, Ziada G, Al-Sayed M, Abdel-Dayem H, Omaar YT. The optimum time for tumour imaging with thallium-201. *Eur J Nucl Med* 1988;13:527-9.
 - 22) Itoh K, Takekawa H, Tsukamoto E, Nagao K, Nakada K, Abe S, et al. Single photon emission computed tomography using ²⁰¹Tl chloride in pulmonary nodules: comparison with ⁶⁷Ga citrate and ^{99m}Tc-labeled hexamethyl-propyleneamine-oxime. *Ann Nucl Med* 1992;6:253-60.
 - 23) Takekawa H, Itoh K, Abe S, Ogura S, Isobe H, Furudate M, et al. Thallium-201 uptake, histopathological differentiation and Na/K ATPase in lung adenocarcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:955-8.
 - 24) Ochi H, sawa H, Fukuda T, Inoue Y, Nakajima H, Masuda Y, et al: Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules: usefulness of the delayed scan. *Cancer* 1982;50:236-40.
 - 25) Tonami N, Yokoyama K, Shuke N, Taki J, Kinuya S, Miyauchi T, et al. Evaluation of suspected malignant pulmonary lesions with ²⁰¹Tl single photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 1993;14:602-10.
 - 26) Suga K, Kume N, Orihashi N, Nishigauchi K, Uchisako H, Matsumoto T, et al. Difference in Tl accumulation on single photon emission computed tomography in benign and malignant thoracic lesions. *Nucl Med Commun* 1993;14:1071-8.
 - 27) Ahn BC, Chun KA, Lee J, Lee KB. Tl-201 SPECT for determining the disease activity of

- pulmonary tuberculosis. *Korean J Nucl Med* 1996;30:245(abstract).
- 28) Takekawa H, Itoh K, Abe S, Ogura S, Isobe H, Sukou N, et al. Retention index of thallium-201 single photon emission computerized tomography (SPECT) as an indicator of metastasis in adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1994;70: 315-8.
- 29) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronouge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
-