

# <sup>188</sup>Re 표지 방사성의약품

서울대학교 의과대학 핵의학교실

정 재 민

## <sup>188</sup>Re-Labeled Radiopharmaceuticals

Jae Min Jeong, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine Seoul National University College of Medicine

### Abstract

The search for an ideal radioisotope for radiotherapy continues. As a generator-produced radioisotope emitting both beta and gamma rays with a short physical half-life of 16.9 hr, <sup>188</sup>Re is an excellent candidate for radiotherapy. Its applications include the irradiation of coronary artery to prevent restenosis, treatment of rheumatoid arthritis, treatment of peritoneal effusion, palliation of metastatic bone pain, and treatment of liver cancer. (Korean J Nucl Med 2001;35:293-300)

Key Words : <sup>188</sup>Re, radionuclide therapy

### 서 론

방사성의약품은 방사성을 띤 의약품이다. 진단용과 치료용으로 구분할 수 있는데 현재 진단용이 치료용보다 종류나 사용량이 훨씬 많다. 그 이유는 진단용 방사성의약품이 치료용 방사성의약품보다 훨씬 더 많이 개발되었기 때문이라 할 수 있다. 이는 처음부터 그랬던 것은 아니다. 오히려 초창기의 방사성의약품은 치료에 사용된 예가 많다. 그 이유 중 하나는 초창기에는 진단에 적합한 순 감마선만 방출하는 방사성동위원소를 구하기가 힘들었기 때문

이라 할 수가 있다. 그러나 <sup>99m</sup>Tc이 나오면서 사정이 달라지게 되었다. <sup>99m</sup>Tc은 당시까지 사용되던 거의 모든 진단용 방사성의약품을 대체하게 되었고, 또한 새로운 우수한 영상을 보여주는 방사성의약품 개발을 가능하게 하였으며, 영상 핵의학 분야가 크게 발전하는 기폭제가 되었다.

<sup>99m</sup>Tc 표지 방사성의약품이 발전하게 된 이유를 몇 가지 들면 <sup>99m</sup>Tc이 순 감마선 방출체이기 때문에 조직 파괴력은 약하고, 감마선의 에너지가 140 keV로서 인체 투과력이 좋으면서 감마카메라로 영상을 만들기기에 적당하고, 반감기가 6시간으로 영상을 만든 후 빨리 소실되어 없어지는 등의 여러 가지 장점이 있기 때문이지만, 무엇보다도 발생기의 개발에 의한 사용의 편리성 및 경제적인 장점이 가장 크다고 할 수 있다. 치료용 방사성동위원소는 많은 노력에도 불구하고 다양한 치료에 사용될 수 있는 적당한 방사성동위원소가 상당히 최근에야 되었는데 그것은 바로 <sup>188</sup>Re이다.

Received Oct. 23, 2001; accepted Oct. 23, 2001

Corresponding Author: Jae Min Jeong, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine

28 Yongun-dong Chongno-ku, Seoul, 110-744, Korea

Tel: 02) 760-3805, Fax: 02) 745-7690

E-mail: jmjung@snu.ac.kr

$^{188}\text{Re}$ 의 특성은 Table 1과 같이 나타낼 수가 있다. 치료 효과는 주로 베타선에 의하여 나타난다. 감마선은 치료 효과는 거의 없지만 에너지가 155 keV로서 감마카메라로 영상을 얻기에 적당한 성질을 가지고 있기 때문에  $^{188}\text{Re}$ 의 체내 분포를 정확히 모니터링하여 내부피폭선량 계산을 하는데 유용하다. 반감기는 16.7 시간으로서 치료용으로는 비교적 짧은 편에 속하여 효과가 빨리 나타나고, 투여 환자의 입원의 필요성이나 기간을 줄일 수 있다. 또한 테크네슘과 같은 VIIB족의 전이 원소에 속하여 화학적으로 유사하므로  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  표지 방사성의약품과 유사한 화합물들을 그대로 사용 가능한 경우가 많아 방사성의약품의 개발이 다른 핵종에 비하여 비교적 용이하다. 또한 무담체의 형태로 얻을 수가 있어 높은 비방사능의 방사성의약품을 만들 수가 있다. 무엇보다도 중요한 장점은  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -발생기가 개발이 되어 다른 방사성동위원소에 비하여 매우

경제적이어서 앞으로 사용이 폭발적으로 늘어날 것이다.

### $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -발생기

$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -발생기는 모핵종인  $^{188}\text{W}$ 에서 생성되는 딸핵종인  $^{188}\text{Re}$ 을 알루미늄 칼럼을 이용하여 분리해 내도록 하는 구조를 하고 있어<sup>1)</sup>  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -발생기와 거의 같은 구조를 하고 있다 (Fig. 1). 그런데 발생기를 오래 사용하다 보면 미량의  $^{188}\text{W}$ 이 알루미늄 칼럼을 통과하여 나오는 수가 있는데 ( $^{188}\text{W}$ -breakthrough) 이를 제거하기 위하여 알루미늄 SepPak 카트리지를 사용하기도 한다<sup>2)</sup>. 그 이후 임상 적용이 가능한 대용량의 발생기가 개발되었고<sup>3)</sup> 50 mCi에 \$40 이하의 가격으로  $^{188}\text{Re}$ 을 공급하여 임상적용을 시도하게 되었다<sup>4)</sup>.

$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -발생기를 만들기 위하여 반드시 필요한 것은  $^{188}\text{W}$ 의 공급이다. 수요는 증가하는데 공급이 따라가지 못하면 가격은 올라가게 되므로  $^{188}\text{W}$ 의 공급에 대하여 신경을 쓰지 않으면 안된다.  $^{188}\text{W}$ 은  $^{186}\text{W}(2n, \gamma)^{188}\text{W}$  반응에 의하여 생산한다. 보통의 원자로 핵종 생산은 한 개의 중성자가 핵반응을 일으키는데 비하여 이 경우는 두 개의 중성자가 같은 원자에 대하여 핵반응을 일으켜야 하므로 생성 확률이 낮다. 이 경우 핵반응을 일으킬 확률은 중성자속의 제곱에 비례하므로 원자로의 용량에 크게 의존한다. 보통 실용적으로 사용할 수 있는 정도의  $^{188}\text{W}$ 은 중성자속이  $10^{15}/\text{cm}^2/\text{sec}$  이상은 되어야 만들 수 있는데 현재 이 정도의 원자로로는 전 세계에 3 군데 밖에 없다. 이는 미국의 ORNL (Oak Ridge National Laboratory), 러시아의 RIAR (Research Institute of Atomic Reactors), 벨기에의 Mol이다. 그 중 가장 활발하게 생산 중인 곳은 ORNL이고 RIAR도 본격적인 생산을 시작한 상태이다. ORNL과 RIAR의 원자로의 중성자속이  $2 \times 10^{15}/\text{cm}^2/\text{sec}$ 가 넘는데 비하여 Mol의 원자로로는 그 반 정도인  $1 \times 10^{15}/\text{cm}^2/\text{sec}$ 이기 때문에  $^{188}\text{W}$ 의 생산량 및 비방사능은 약 1/4 밖에는 되지 않는다. 이는 Mol에서 금방 만든 발생기는 ORNL이나 RIAR에서 만든 발생기를 약 4개월 이상 사용한 것과 마찬가지로는

Table 1.  $^{188}\text{Re}$ 의 특성

	레늄-188
$\beta$ 선	2.12 MeV (79%) 1.96 MeV (20%)
$\gamma$ 선	155 keV (10%)
생산법	발생기
비방사능	무담체
반감기	16.7 hr
화학	VIIB 전이원소
체내분포	갑상선, 대부분 신장으로 배설, 위장과 타액선에도 소량 분포

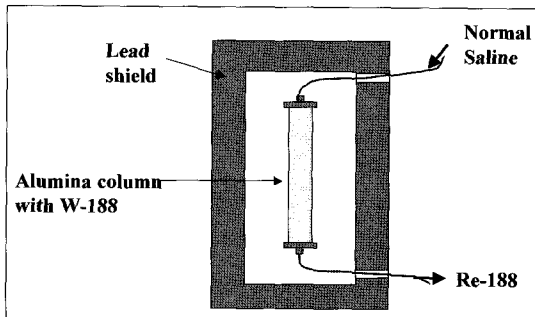


Fig. 1. Structure of  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -generator.

결론이 나오기 때문에 경쟁력이 떨어진다.

보통 알루미늄이나 칼륨은 물이 있을 경우 베타선에 의하여 방사선분해가 되어 <sup>188</sup>Re의 용출이 줄어들게 된다. 이러한 현상을 줄이기 위하여 아스코르빈산을 첨가하기도 하지만<sup>5)</sup>, 보통은 용출 후 공기를 칼럼에 통과시켜 진조를 시킴으로써 그러한 현상을 줄이는 방법을 많이 사용한다<sup>6)</sup>.

모 핵종인 <sup>188</sup>W의 반감기가 69일이므로 1 Ci짜리 발생기의 수명은 임상 적용시 분야에 따라 다르겠지만 4개월에서 8개월 정도로 볼 수가 있으며 연구용으로만 사용한다면 1년도 사용이 가능하다. 딸 핵종인 <sup>188</sup>Re의 반감기는 16.7시간이므로 이론적으로 3일 정도에 한번씩 용출을 하면 최대 방사능을 얻을 수가 있지만, 더 많은 <sup>188</sup>Re를 사용하기 위하여는 2일에 한번 정도씩 용출하여도 된다. 실제로 3일까지는 <sup>188</sup>Re 용출량이 증가하지만 4일째부터는 더 증가하지 않는 것으로 나타났다<sup>7)</sup>. 따라서 발생기는 가급적 2일이나 3일에 한번씩 용출하는 것이 좋다.

### 관상동맥조사를 위한 <sup>188</sup>Re의 농축

보통 1Ci짜리 발생기에서 생산되는 <sup>188</sup>Re의 농도는 40 mCi/ml을 넘기가 힘들다. 그런데 때에 따라 훨씬 높은 농도의 방사능이 필요한 경우도 많이 있는데 특히 재협착 방지를 위한 관상동맥 조사를 할 경우에는 100 mCi/ml 농도 이상을 요구한다. 이러한 경우 <sup>188</sup>Re를 농축하여야 사용이 가능하다.

<sup>188</sup>Re의 농축 방법은 소금을 제거하는 IC/Ag 카트리지와 양이온 교환수지인 QMA SepPak 카트리지를 사용하는 방법이 가장 널리 쓰인다. 우선 IC/Ag 카트리지에 <sup>188</sup>Re의 생리식염수용액을 통과시키면 소금이 제거가 되고 이를 QMA 카트리지에 통과시키면 음이온인 <sup>188</sup>Re-ReO<sub>4</sub>가 결합하게 된다. 결합된 <sup>188</sup>Re-ReO<sub>4</sub>는 소량의 생리식염수를 통과시켜서 회수할 수 있다<sup>8)</sup>.

이렇게 농축한 <sup>188</sup>Re-ReO<sub>4</sub> 용액을 그대로 관상동맥 조사에 사용할 수도 있지만 사고로 인해 혈중에 들어가게 되었을 때 신속히 배설되게 하기 위해 DTPA<sup>9,10)</sup> 또는 MAG3<sup>11)</sup>에 표지하여 사용하기

한다. DTPA에 사용할 때는 농축한 <sup>188</sup>Re-ReO<sub>4</sub> 용액을 사용하지만 MAG3에 표지할 때는 농축하지 않은 <sup>188</sup>Re-ReO<sub>4</sub>로 표지한 다음 표지된 <sup>188</sup>Re-MAG3 용액을 C18 카트리지에 통과시켜 <sup>188</sup>Re-MAG3를 흡착시키고 이를 소량의 에탄올로 용출한 다음 건조후 다시 생리식염수에 녹여 사용하는 방법도 있다<sup>11)</sup>.

### <sup>188</sup>Re 표지 콜로이드 및 미세구

콜로이드 계통의 방사성의약품은 정맥내 주사시에는 간, 비장, 골수 등의 정상적인 세망내피계에 주로 섭취된다. 따라서 치료용으로 사용할 수가 없다. 그렇지만 세포막을 투과하기 어려워 특정 검파 트먼트 부위에 직접 투여할 경우에는 그 부위에만 머물고 다른 곳으로 잘 옮겨가지 않으므로 각종 질병의 치료에 사용이 가능하다. 주로 투여하는 부위는 류마티스 관절염의 관절강, 암이 전이된 복강이나 흉강, 갑상선암 또는 뇌종양의 시스트 등을 예들 들 수가 있다.

이러한 목적으로 사용되는 <sup>188</sup>Re 표지 콜로이드로 가장 먼저 알려진 것은 <sup>188</sup>Re-황콜로이드이다<sup>12, 13)</sup>. 이는 담체를 첨가한 조건에서 표지를 하여야 표지가 된다. 입자가 대부분 1~5 μm 범위에 속하고

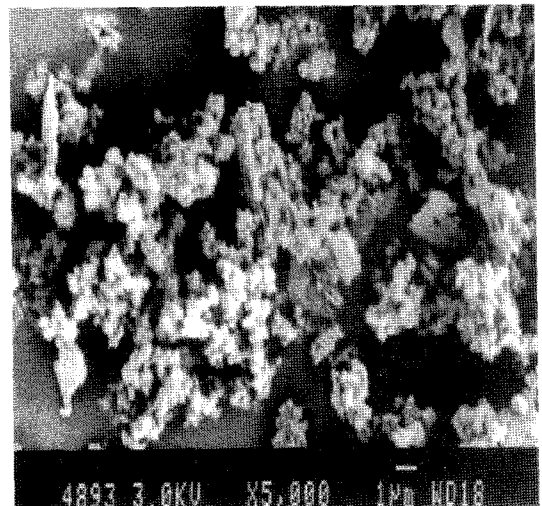


Fig. 2. Electron microscopic view of <sup>188</sup>Re-tin colloid.

또한 안정하여 관절강 투여 등에 유용한 것으로 보이나 주사기에 쉽게 흡착하여 주사하기가 어려운 문제 등이 있어 실용화에 어려움이 있었다. 그 후  $^{188}\text{Re}$ -Hydroxyapatite도 연구되었으나 표지 효율과 안정성이 별로 좋지 못하여 실제 사용은 불가능하였다<sup>14)</sup>.

$^{188}\text{Re}$ -주석콜로이드는 그 후에 개발되었는데 표지 효율이 높고 안정성도 높으며 주사기에 달라붙는 성질도 없어 실제 사용에 아주 좋은 장점을 가지고 있다 (Fig. 2). 입자크기가 제조시의 온도에 따라 다른데, 가열하면 주로 1~5  $\mu\text{m}$  범위에 속하고 실온에서 표지하면 대부분 0.2  $\mu\text{m}$  이하로 작아지게 된다. 류마티스 관절염 치료나 복강내 투여 등에는 1~5  $\mu\text{m}$  정도의 입자 크기가 적합하므로 주로 끓여서 표지를 하여 사용한다<sup>15)</sup>.

한편 유리질의 미세구에 특정 금속을 넣어 원자로내에서 중성자를 조사하는 방법을 이용하여 여러 가지 방사성동위원소의 미세구를 만드는 방법이 널리 사용되고 있는데,  $^{185}\text{Re}$  또는  $^{187}\text{Re}$ 을 미세구에 넣어 조사함으로써  $^{186}\text{Re}$  또는  $^{188}\text{Re}$  표지 미세구를 만들 수가 있다. 이렇게 표지한 미세구는 관절염 등의 치료에도 사용할 수가 있지만 입자 크기를 10  $\mu\text{m}$  이상으로 함으로써 간암의 간동맥 투여를 하여 간암 치료에도 사용이 가능하다<sup>16)</sup>.

### $^{188}\text{Re}$ -리피오돌

리피오돌은 앵숙과 식물의 기름을 에스테르화 및 오드화를 시켜 만든 유성 조영제로서 간동맥을 통하여 투여시 간암 조직에 선택적으로 축적이 되므로 간암의 탐지 및 치료에 널리 사용한다. 간암 치료 효과를 높이기 위하여 방사성동위원소를 표지하여 사용하기 시작하였다. 리피오돌을 표지하기 위하여 사용한 최초의 방사성동위원소는  $^{131}\text{I}$ 이었다<sup>17, 18)</sup>.

$^{188}\text{Re}$ 을 리피오돌에 표지하기 위하여 많은 사람들이 시도하였는데 방법이 복잡하고 표지 시간이 오래 걸려 실제 이용에는 많은 어려움이 있어 실용화와는 관계가 멀었다<sup>19, 20)</sup>.

$^{188}\text{Re}$ 을 리피오돌에 표지하는데 가장 큰 어려움

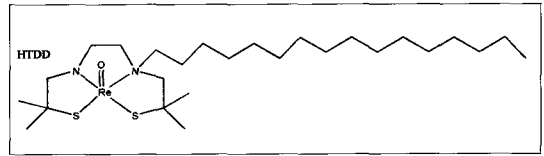


Fig. 3. Chemical structure of Re-N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> chelate with a long alkyl chain.

은 수용성인  $^{188}\text{Re}$ 의 생리식염수용액과 기름인 리피오돌을 반응시켜 표지를 하여야 하는데 문제가 있었다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 리피오돌에 직접  $^{188}\text{Re}$ 을 표지하는 대신 지용성인  $^{188}\text{Re}$ -유황콜로이드를 리피오돌에 현탁시켜 사용하는 시도가 있었다<sup>21)</sup>.

$^{188}\text{Re}$ 을 수용성인 킬레이트화제와 반응시켜 지용성 킬레이트를 만들고 이를 리피오돌로 추출하면  $^{188}\text{Re}$ 이 표지된 지용성 킬레이트는 리피오돌에 매우 잘 녹아서 항상 리피오돌과 함께 다닐 것이므로 간암에도 리피오돌을 따라 잘 축적이 될 것이라는 개념으로 리피오돌을 표지 한 보고가 있었다<sup>22)</sup>. 이때 사용한 킬레이트제는 잘 알려진  $\text{N}_2\text{S}_2$  계열의 화합물로서  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  또는  $^{188}\text{Re}$ 과 안정한 지용성 킬레이트를 형성한다는 것이 알려져 있었다<sup>23)</sup>. 그러나 이 화합물을 간암 환자에 투여하였을 때 초기에는 간암에 축적이 많이 되지만 간담도로 배설이 많아 이를 개선하여야 할 것으로 지적하였다<sup>24)</sup>. 이러한 단점을 개선하기 위하여 탄소 수 16개의 긴 알킬기를 첨가한 화합물을 합성하여(Fig. 3) 리피오돌에 녹인 다음 실험 동물에 투여한 결과 간담도 배설이 거의 없어져 간암 치료에 크게 도움이 될 것이라는 결과가 있다<sup>25)</sup>.

### 뼈전이암 통증 치료제

말기 뼈전이암 환자의 통증을 줄이기 위하여 사용되는 방법 중 뼈에 축적이 되는 베타선 방출 핵종을 투여하는 방법이 있다. 이 때 가장 널리 사용되는 방사성동위원소는  $^{89}\text{Sr}$ 이다<sup>26, 27)</sup>. 그러나 가격이 비싸 많이 사용이 되지 않고 있는데  $^{188}\text{Re}$ 으로 표지된 방사성의약품을 사용하면 그 문제를 해결할 수 있을 것이다.

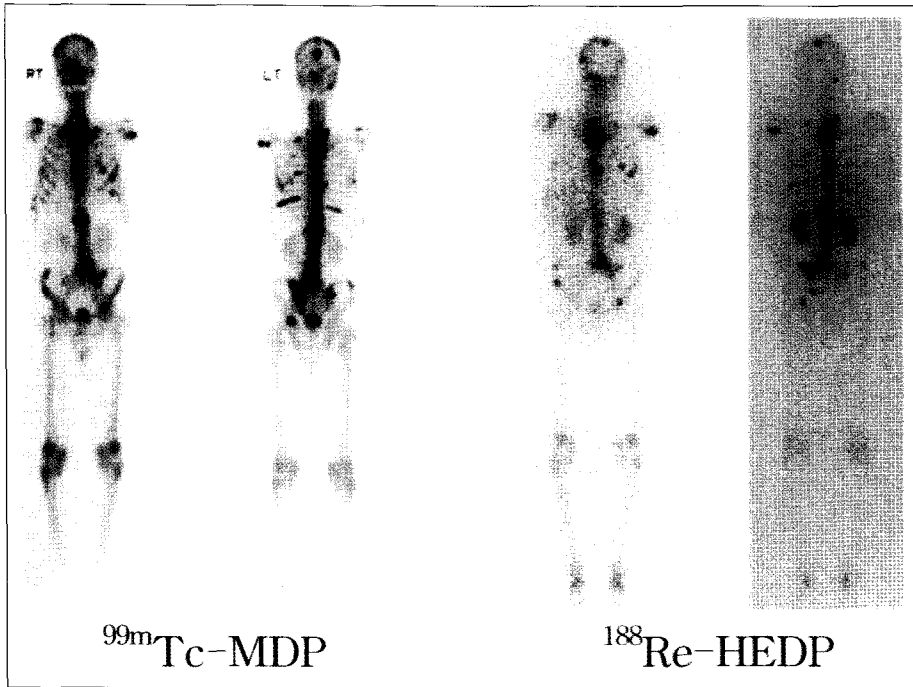


Fig. 4. Patients' images of <sup>99m</sup>Tc-MDP and <sup>188</sup>Re-HEDP. High accumulations are found in metastatic lesion and the pattern matches in each image.

<sup>188</sup>Re 표지 방사성의약품 중 가장 뼈전이암 통증 치료용으로 많이 연구되고 있는 것은 HEDP이다. 이는 뼈영상에 가장 널리 사용되는 <sup>99m</sup>Tc-MDP와 비슷한 diphosphonate 계열의 화합물이다. 따라서 <sup>99m</sup>Tc-MDP와 유사한 영상을 보여 준다 (Fig. 4). MDP는 <sup>188</sup>Re과 안정한 킬레이트를 생성하지 않는 것이 밝혀져 <sup>188</sup>Re 표지용으로는 사용하지 않고 있다<sup>28)</sup>.

<sup>188</sup>Re을 HEDP와 표지할 때 반드시 필요한 것은 담체를 넣어야 한다는 것이다<sup>29,30)</sup>. 담체가 들어가지 않으면 표지 효율도 낮을 뿐만 아니라 안정성도 크게 떨어져 실용화가 불가능하다. 그 이유는 아직 확실해 밝혀져 있지 않지만 무담체의 <sup>188</sup>Re을 사용시 농도가 너무 낮아 킬레이트를 형성하는 비율이 떨어질 가능성과 담체가 없이 생성된 킬레이트는 담체 존재시 생성된 킬레이트와 화학구조가 다르기 때문일 가능성이 있다.

<sup>188</sup>Re-HEDP는 아직 상품화는 되어 있지 않지만 이미 임상적용이 되어 2.6 GBq (70 mCi) 이상 투여시 60%-75%의 환자에서 통증 감소 효과를 볼

수가 있다는 보고가 있다<sup>31)</sup>.

HEDP보다는 덜 연구되었지만 많은 사람들이 관심을 갖는 리간드로서 DMSA가 있다. 이는 <sup>99m</sup>Tc과 표지하여 신장 영상에 많이 사용을 하는데, 약 알칼리성에서 표지를 하면 <sup>99m</sup>Tc이 +5가로 표지가 되어 암영상에 사용할 수 있는 물질이다<sup>32-34)</sup>. <sup>188</sup>Re을 표지하면 항상 레늄이 +5가로만 표지가 되므로 암에 축적이 될 것으로 추측되고 동물실험결과 뼈에 잘 축적이 되는 것이 밝혀져서 뼈전이암 통증 치료용으로 사용할 수 있는 가능성을 보였다<sup>35-37)</sup>.

### 단일클론항체 표지

암 항원에 대한 단일클론항체에 방사성동위원소를 표지하여 치료에 사용하는 방법은 수많은 연구자에 의하여 시도되었고 <sup>188</sup>Re을 표지한 단일클론항체 연구도 활발히 진행되었다. 방사성레늄을 항체에 확실하게 표지하기 위하여 MAG3에 표지한 후 항체의 아미노기에 결합하는 보고가 있었는데 그 방

법이 복잡하고 표지 효율이 좋지 못하였다<sup>38,39)</sup>.

직접법을 이용하여 단일클론항체를 <sup>188</sup>Re.으로 표지한 결과 표지효율도 높고 면역반응성도 뛰어나 앞으로 임상적인 적용에 널리 활용될 수 있을 것이다<sup>40-42)</sup>. 그런데 <sup>188</sup>Re.과 같은 베타선 방출 핵종을 표지한 항체는 임상적용을 하려면 그 방사능이 상당히 높아야 하고 그러면 방사선에 의한 분해가 일어나 안정성이 떨어지게 되고 이는 산소가 존재할 경우 더욱 가속된다. 이 때 아스코르빈산을 첨가하여 주면 안정성이 많이 증가하는 것이 입증되었다<sup>43)</sup>.

<sup>188</sup>Re.은 단일클론항체 뿐만 아니라 각종 수용체 결합용 펩타이드에도 표지가 가능하다. 소마토스타틴 유사체에 직접적으로 표지하여 동물실험에서 좋은 결과를 얻은 보고가 있다<sup>44,45)</sup>.

### 결 론

<sup>188</sup>Re.은 치료용으로 뛰어난 핵물리적 특성 및 방사성의약품으로 가장 널리 이용되고 있는 테크네슘과 유사한 화학적 특성을 가지고 있다. 거기다 <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re.-발생기가 개발이 되어 다른 어떠한 치료용 핵종보다 가격이 저렴하다. 따라서 앞으로 암, 관절염 등을 비롯한 각종 질병의 치료에 널리 사용이 될 것이다. 이를 위하여 새로운 방사성의약품 및 시술법을 개발하여야 하고 피폭선량 계산에 대한 연구도 병행하여야 할 것이다. 그러면 거의 진단에만 사용하고 있는 핵의학적 방법을 치료에도 더욱 폭넓게 이용하게 되어 핵의학의 발전에 크게 기여할 것이고 더 나아가 암 등 난치병 질환 치료에 새로운 지평을 열 수 있게 될 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Callahan AP, Rice DE, Knapp FF, Jr. Rhenium-188 for therapeutic applications from an alumina based tungsten-188/rhenium-188 radionuclide generator. *NucCompact-Eur/Amer Commun Nucl Med* 1989; 20: 3-6.
2. Callahan AP, Rice DE, McPherson DW, Mirzadeh S, Knapp FF, Jr. The use of alumina "SepPak" as a simple method for the removal

and determination of tungsten-188 breakthrough from tungsten-188/rhenium-188 generators. *Appl Radiat Isot* 1992; 43: 801-4.

3. Knapp FF, Jr, Callahan AP, Beets AL, Mirzadeh S, Hsieh B-T. Processing of reactor-produced <sup>188</sup>W for fabrication of clinical scale alumina-based <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re generators. *Appl Radiat Isot* 1994; 45: 1123-8.
4. Knapp FF, Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Sharkey R, Griffiths G, Juweid M, Goldenberg DM. Curie-Scale tungsten-188/rhenium-188 generators for routine clinical applications. In, "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine," Proceedings of the Symposium held in Bressanone, Italy, September 12-14, 1994; M. Nicolini, G. Bandoll and U. Mazzi, editors, SGEditional, Italy, 1995
5. Hsieh B-T, Callahan AP, Beets AL, Ting G, Knapp FF, Jr. Ascorbic acid/saline eluant increases <sup>188</sup>Re yields after "Wet" storage of <sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re generators. *Appl Radiat Isot* 1996; 47: 23-6.
6. Knapp FF, Jr, Lisic EC, Mirzadeh S, Callahan AP, Rice DE. A new clinical prototype tungsten-188/rhenium-188 generator to provide high levels of carrier-free rhenium-188 for radioimmunotherapy (RAIT). In: *Nuclear Medicine in Research and Practice*, Schattauer Verlag, Stuttgart, Germany 1992: 183-6.
7. Chang YS, Jeong JM, Lee DS, Chung J-K, Lee MC. Quality control of tungsten-188/rhenium-188 generator. *Korean J Nucl Med* 1998; 32: 425-32.
8. Knapp FF, Jr, Beets AL, Guhlke S, Zamora PP, Bender H, Palmedo H, et al. Availability of rhenium-188 from the alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator for preparation of rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. *Anticancer Research* 1997; 17: 1738-96.
9. Lee J, Lee DS, Kim YJ, Chang YS, Jeong JM, Shin S-A, Chung J-K, et al. Labeling and biodistribution of Re-188-DTPA (Diethylene-triaminepentaacetic acid). *Korean J Nucl Med* 1997; 31: 427-32.
10. Lee J, Lee DS, Kim KM, Yeo JS, Cheon GJ, Sim SK, et al. Dosimetry of rhenium-188 diethylene triamine pentaacetic acid for endovascular intraballoon brachytherapy after coronary

- angioplasty. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:6-82
11. Oh SJ, Moon DH, Ha H-J, Park S-W, Hong M-K, Park S-J, *et al.* Automation of the synthesis of highly concentrated  $^{188}\text{Re}$ -MAG3 for intracoronary radiation therapy. *Appl Radiat Isot* 2001; 54: 419-27.
  12. Wang S-J, Lin W-Y, Hsieh B-T, Shen L-H, Tsai Z-T, Ting G, *et al.* Rhenium-188 sulphur colloid as a radiation synovectomy agent. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 505-7.
  13. Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee YJ, Lee DS, Chung J-K, *et al.* Preparation and biodistribution of Re-188 sulfur colloid. *Korean J Nucl Med* 32: 298.
  14. Grillenberger KG, Glatz S, Reske SN. Rhenium-188 labeled hydroxyapatite and rhenium-188 sulfur colloid. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 71-5.
  15. Jeong JM, Lee YJ, Kim YJ, Chang YS, Lee DS, Chung J-K, *et al.* Preparation of rhenium-188-tin colloid as a radiation synovectomy agent and comparison with rhenium-188-sulfur colloid. *Appl Radiat Isot* 2000; 52: 851-5.
  16. Häfeli UO, Casillas S, Dietz DW, Pauer GJ, Rybicki LA, Conzone SD, *et al.* Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium ( $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ ) glass microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 189-99.
  17. Park CH, Suh JH, Yoo HS. Evaluation of intrahepatic I-131 ethiodol on a patient with hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 514-7.
  18. Yoo HS, Suh JH, Lee JT, Kim DI, Park CY, Kim BS, *et al.* Therapeutic feasibility study and clinical trial of intrahepatic I-131-lipiodol on patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Nucl Med* 1986; 20: 61-71.
  19. Wang S-J, Lin W-J, Chen M-N, Hsieh B-T, Shen L-H, Tsai Z-T, *et al.* Radiolabeling of lipiodol with generator-produced  $^{188}\text{Re}$  for hepatic tumor therapy. *Appl Radiat Isot* 1996; 47: 267-71.
  20. Wang S-J, Lin W-J, Chen M-N, Hsieh B-T, Shen L-H, Tsai Z-T, *et al.* Biodistribution of rhenium-188 lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumors. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 13-7.
  21. Kim YJ, Jeong JM, Kim SK, Lee DS, Chung J-K, Lee MC, *et al.* Rhenium-188-sulfur colloid suspended in lipiodol: a capillary-blocking radiopharmaceutical for targeting liver cancer [abstract]. *J Nucl Med* 1998; 39 (suppl): 235P.
  22. Jeong JM, Kim YJ, Lee YS, Ko JI, Son M, Lee DS, *et al.* Lipiodol solution of a lipophilic agent,  $^{188}\text{Re}$ -TDD, for the treatment of liver cancer. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 197-204.
  23. Lever SZ, Burns HD, Kervitsky TM, Goldfarb HW, Woo DV, Wong DF, *et al.* Design, preparation, and biodistribution of a technetium-99m triaminedithiol complex to assess regional cerebral blood flow. *J Nucl Med* 1985; 26: 1287-94.
  24. Sundram FX, Yu SWK, Jeong JM, Somanesan S, Premaraj J, Saw MM, *et al.*  $^{188}\text{Re}$ -TDD-lipiodol in treatment of inoperable primary hepatocellular carcinoma-a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30: 542-5.
  25. Lee Y-S, Jeong JM, Kim YJ, Chung JW, Park JH, Suh Y-G, *et al.* Synthesis of  $^{188}\text{Re}$  labeled long chain alkyl TDD for therapy of liver cancer. *Nucl Med Comm* (submitted).
  26. Low-Ber BVA, Lawrence JH, Stone RS. The therapeutic use of artificially produced radioactive substances. *Radiology* 1942; 39: 573-97.
  27. Firusian N, Mellin P, Schimidt CG. Results of  $^{89}\text{Sr}$  therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: a preliminary report. *J Urol* 1976; 116: 764-8.
  28. Hashimoto K, Bagiwati S, Izumo M, Kobayashi K. Synthesis of  $^{188}\text{Re}$ -MDP complex using carrier-free  $^{188}\text{Re}$ . *Appl Radiat Isot* 1996; 47: 195-9.
  29. Lin W-Y, Lin C-P, Yeh S-J, Hsieh B-T, Tsai Z-T, Ting G, *et al.* Rhenium-188 hydroxylydene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 590-5.
  30. Chang YS, Jeong JM, Kim BK, Cho J-H, Lee DS, Chung J-K, *et al.* Effect of carrier on labeling and biodistribution of Re-188-hydroxylydene diphosphonate. *Korean J Nucl Med* 2000; 34: 344-52.
  31. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Schoeneich G, Risse J, *et al.* Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 123-30.
  32. Yokoyama A, Hata N, Saji H, Horiuchi K,

- Tanaka H, Morita R, Torizuka K. Chemically designed  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals for the tumor diagnosis:  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. *J Nucl Med* 1981; 22: 69.
33. Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, Saji H, Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Torizuka K. The design of a pentavalent  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. *Int J Nucl Med Biol* 1985; 12: 273-9.
34. Lim SM, Hong SW, Awh OD, Lee MC, Koh C-S. Tumor uptake rate of alkaline  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA in Walker carcinosarcoma 256 bearing Wistar rats. *Korean J Nucl Med* 1988; 22: 65-76.
35. Bisunadan MM, Blower PJ, Clarke SEM, Singh J, Went MJ. Synthesis and characterization of [ $^{186}\text{Re}$ ] rhenium(V) dimercaptosuccinic acid: a possible tumor radiotherapy agent. *Appl Radiat Isot* 1991; 42: 167-171.
36. Singh J, Reghebi K, Lazarus CR, Clarke SEM, Callahan AP, Knapp FF Jr. Studies on the preparation and isomeric composition of  $^{186}\text{Re}$ - and  $^{188}\text{Re}$ -pentavalent rhenium dimercaptosuccinic acid complex. *Nucl Med Comm* 1993; 14: 197-203.
37. Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee DS, Chung J-K, Lee MC, et al. Study of  $^{188}\text{Re}$ (V)-DMSA for treatment of cancer: radiolabeling and biodistribution. *Korean J Nucl Med* 1998; 32: 81-8.
38. Visser GWM, Gerretsen M, Herscheid JDM, Snow GB, Dongen GV. Labeling of monoclonal antibodies with rhenium-186 using the MAG3 chelate for radioimmunotherapy of cancer: a technical protocol. *J Nucl Med* 1993; 34: 1953-63.
39. Gog FB, Visser GWM, Klok R, Schors R, Snow GB, Dogen GAMS. Monoclonal antibodies labeled with rhenium-188 using the MAG3 chelate: relationship between the number of chelated groups and biodistribution characteristics. *J Nucl Med* 1996; 37: 352-62.
40. Griffiths GL, Goldenberg DM, Knapp FF Jr, Callahan AP, Chang C-H, Hanse HJ. Direct radiolabeling of monoclonal antibodies with generator-produced rhenium-188 for radioimmunotherapy: labeling and animal biodistribution studies. *Cancer Res* 1991; 51: 4594-602.
41. Rhodes BA, Lambert CR, Marek MJ, Knapp FF Jr, Harvey EB. Re-188 labelled antibodies. *Appl Radiat Isot* 1996; 47: 7-14.
42. Hong MK, Jeong JM, Yeo JS, Kim KM, Chang YS, Lee YJ, et al. In vitro properties and biodistribution of Tc-99m and Re-188 labeled monoclonal antibody CEA79.4. *Korean J Nucl Med* 1998; 32: 516-24.
43. Kim BK, Jeong JM, Hong MK, Lee DS, Chung J-K, Lee MC. A study of stability of high specific activity rhenium-188 labeled antibody. *J Nucl Med* 1999; 40: 316P (abstract).
44. Zamora PO, Bender H, Knapp FF Jr, Biersack HJ. Radiotherapy of intrathoracic carcinoma xenografts with  $^{188}\text{Re}$ -RC-160, a somatostatin analogue. *Tumor Targeting* 1996; 2: 49-59.
45. Zamora PO, Gulhke S, Bender H, Diekmann D, Rhodes BA, Biersack H-J, et al. Experimental radiotherapy of receptor-positive human prostate adenocarcinoma with  $^{188}\text{Re}$ -RC-160, a directly-radiolabeled somatostatin analogue. *Int J Cancer* 1996; 65: 214-20.