

류마티스 관절염환자에서 Tc-99m MIBI 영상의 유용성 평가

영남대학교병원 핵의학과¹, 감염.류마티스 내과², 경북대학교 의과대학 약리학교실³
조인호¹ · 천경아¹ · 홍영훈² · 이충기² · 하정희³

Evaluation of Patients with Rheumatoid Arthritis by Tc-99m MIBI Imaging

Ihn Ho Cho, M.D.¹, Kyung Ah Chun, M.D.¹, Young Hoon Hong, M.D.², Choong Ki Lee, M.D.²,
Jeung-Hee Ha, M.D.³

Department of Nuclear Medicine¹, Department of Rheumatology², Yeungnam University Hospital¹, Department
of Pharmacology³, KyungPook National University School of Medicine

Purpose: We investigated whether Tc-99m MIBI imaging is useful to predict the response of drug treatment in patients with rheumatoid arthritis. **Materials and Methods:** 24 patients (15 women and 9 men, age 49±12 year) rheumatoid arthritis and treated with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were included in this study. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were measured, and Tc-99m MIBI scan was obtained before drug treatment. Quantitative analysis of uptake in diseased joints was performed and expressed as joint-to background ratio (J/B) and percent retention (%R) of Tc-99m MIBI. Clinical symptoms were evaluated and graded from 0 (no) to 3 (severe) regarding to presence of tenderness and swelling. **Results:** J/B of the diseased joints were significantly correlated with ESR and CRP ($p<0.05$). A highly significant correlation was found between the improvement of clinical symptoms and %R of Tc-99m MIBI ($p<0.05$). **Conclusion:** The results demonstrate that Tc-99m MIBI scan may be used to predict the therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis. (Korean J Nucl Med 38(6):506-510, 2004)

Key Words: Rheumatoid arthritis; Tc-99m MIBI, DMARDs

서 론

류마티스 관절염은 윤활관절(synovial joint)에 T 세포나 대식 세포와 같이 혈액에서 유래된 염증세포들의 침윤과 이로 인한 활막의 만성염증으로 인하여 연골과 뼈의 점진적인 파괴를 유발하는 흔한 자가면역질환이다.¹⁾

이런 류마티스 관절염의 치료에 사용되는 약제로는 질병의 경과를 변화시키지 못하지만 통증이나 염증을 감소시킬 수 있는 Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)이나, 질병의 경과에 영향을 주거나 변화시킬 수 있는 Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)이 있다. DMARDs 혹은

DMARDs의 병합요법은 현재까지 류마티스 관절염 환자의 일반적인 치료방법으로 사용되고 있다. 그러나 DMARDs로 장기간 치료를 받고 있는 환자들에서 시간이 지남에 따라 이러한 약제의 치료효과가 감소되며, 이것이 다약제 내성과 관련된 기전이라고 보고되고 있다.^{2,3)}

다약제 내성과 관련된 연구는 악성종양환자에서 항암제의 치료에 대한 효과저하가 다약제 내성 단백질의 발현으로 나타남을 증명한 많은 연구가 있다. 이중에서 항암제를 세포 밖으로 배출시켜 세포내 저류를 감소시키는 P-당단백의 과도한 생성이 잘 알려져 있으며, 이러한 P-당단백의 기질운반성능은 간접적인 체내 영상법으로 평가할 수 있는데, 심근관류영상제제의 하나인 Tc-99m MIBI가 이를 위한 목적으로 널리 이용되고 있다. Tc-99m MIBI는 다약제 내성 유전자의 발현으로 나타난 세포막의 P-당단백 작용에 의하여 세포 밖으로 배출되어 Tc-99m MIBI의 세포내 저류를 감소시킨다. 이를 이용하여 악성종양에 대한 항암제의 효과를 예측하고, 다약제 내성 유전자의 발현을 억제할 수 있는 약제의 효과를 판정하는 수단으로 사용되어 왔다.^{4,5)}

저자들은 악성종양 환자에서 P-당단백의 기질운반성능을 나

• Received: 2004. 11. 11. • Accepted: 2004. 12. 9.
• Address for reprints: Ihn Ho Cho, M.D., Department of Nuclear Medicine, Yeungnam University Hospital, #317-1 Daemyung-dong, Namgu, Daegu 705-035, Korea
Tel: 82-53-620-3078, Fax: 82-53-623-0612
E-mail: lhcho@med.yu.ac.kr

* 이 논문은 과학기술부 원자력연구개발 중장기계획사업 방사선의학 학부분(M20243010003-04A0701-00211)의 지원으로 이루어졌음.

타내는 간접적인 체내 영상법으로 사용되는 Tc-99m MIBI 스캔을 류마티스관절염 환자에 적용하여, 치료에 대한 약제반응의 예측에 사용될 수 있는지를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

미국 류마티스 학회의 진단 기준⁶⁾을 만족하는 류마티스 관절염환자들로 DMARD 병합요법으로 치료를 시행하고 3개월 후에 추적관찰이 가능하였던 24명의 환자들(여자 15명, 남자 9명, 평균 연령: 49±12)세를 대상으로 하였다. 이들의 평균이환기간은 53.7±41.2개월이었다.

2. 방법

대상환자는 치료 전 적혈구침강속도와 C-반응성단백질의 수치를 조사하고, 치료 전에 Tc-99m MIBI 스캔을 얻었다. 임상증상은 증상이 있는 관절의 압통과 부종으로 판정하였고, 압통과 부종은 각각 심한 정도에 따라 0점에서 3점까지로 하여 치료전후에 각각 평가하였으며, 그 값을 합산하여 통계처리를 하였다.

3. 스캔 방법

Tc-99m MIBI 스캔은 Tc-99m MIBI 370 MBq을 손목과 손등이 아닌 다른 부위에 정맥주사하고 3분, 10분, 180분에 좌우 손을 저에너지 고해상도 조준기가 장착된 이중헤드 감마카메라(E-cam, Siemens사)로 앞, 뒷면을 동시에 10분간 획득하였다.

4. 영상분석

양쪽 손의 22개 관절(중수지절관절, 근위수지절간관절, 손목관절)을 대상으로 압통 혹은 부종이 있는 관절(7.1±5.9 개/명)

에서 Tc-99m MIBI의 섭취정도를 측정하였다. Tc-99m MIBI의 정량적 분석은 각각의 관절에 관심영역을 설정하여 측정된 평균방사능계수를 이용하여 활막 대 배후 방사능비(J/B ratio)를 구하였다. Tc-99m MIBI의 저류율(%R)은 180분째 활막 대 배후방사능비를 3분과 10분 제 활막 대 배후방사능비로 나누어 구하였다.

5. 통계처리

각각의 통계적 유의성은 SPSS통계프로그램을 이용하여 검정하였으며, p값 0.05 미만을 유의한 수준으로 판정하였다.

결 과

1. 임상증상이 없는 관절에서의 Tc-99m MIBI의 3분, 10분, 180분 활막 대 배후 방사능비는 각각 1.04±0.74, 1.12±0.49, 0.89±0.92 이었고, 임상증상이 있는 관절에서의 Tc-99m MIBI의 3분, 10분, 180분 활막 대 배후 방사능비는 각각 2.48±1.36, 2.08±0.18, 1.39±0.72 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p < 0.05).

2. 치료전 염증의 활성도와 Tc-99m MIBI의 비교

치료 전 환자의 혈구침강속도와 C-반응성단백질의 수치는 각각 3.25±2.08(mg/dL), 46.43±24.18(mm/h)이었다. 혈구침강속도와 C-반응성단백질의 수치는 Tc-99m MIBI의 활막 대 배후 방사능비에 있어 유의한 양의 상관관계를 보였다(p < 0.05).

3. 치료 후 임상증상의 호전과 Tc-99m MIBI의 저류율(%R) 비교

관절의 압통과 부종의 정도를 점수화하여 평가된 임상증상은

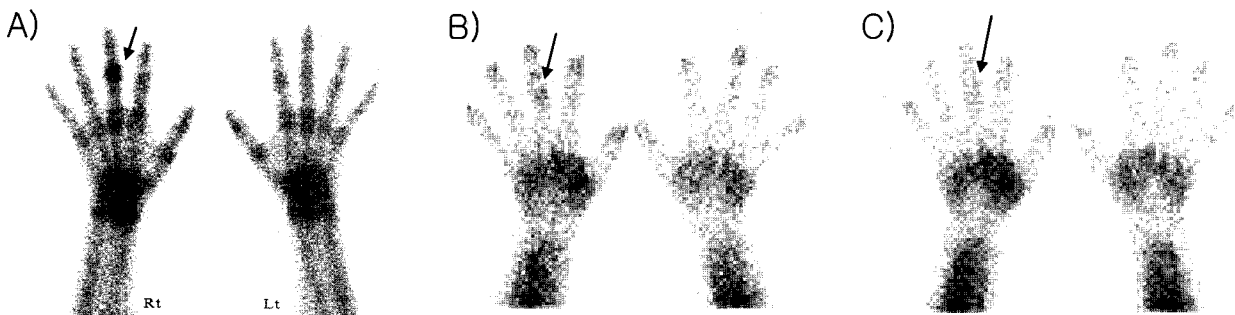


Fig. 1. Tc-99m MDP bone scan (A) shows a focal hot uptake in the right 3_{rd} proximal interpalangeal joint (PIP) with tenderness (grade:3(severe)) and swelling (grade:1(mild)). Tc-99m MIBI scan (10min.(B) and 180 min.(C)) shows a hot uptake in the right 3_{rd} PIP with high wash-out (%R (10-180min.)=44). Tenderness and swelling was slightly improved (Score of clinical improvement:1). Arrow is right 3_{rd} PIP.

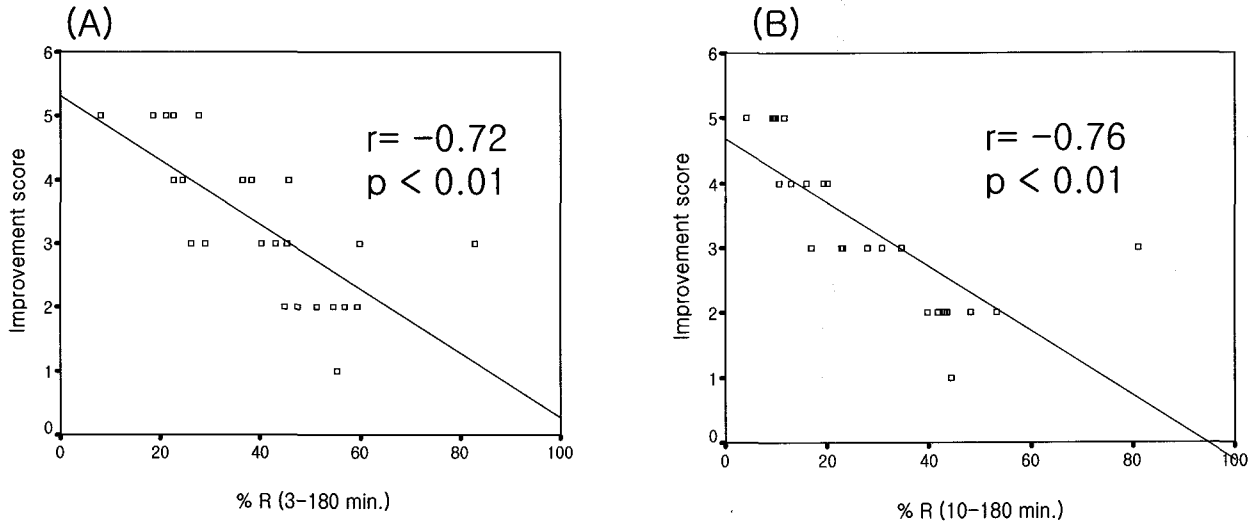


Fig. 2. Correlation between the improvement of clinical symptoms and retention of Tc-99m MIBI. Scores of clinical improvement were significantly correlated with % R (3-180 min.) (A) and % R (10-180 min.) (B).

치료전 2.58±0.50, 2.50±0.59였고, 치료 후 0.96±0.75, 0.83±0.70였다. Tc-99m MIBI 저류율은 %R(3-10min):16.26±10.87%, %R(3-180min):39.96±17.19%, %R(10-180min):28.00± 18.45%였다. 관절의 압통과 부종의 호전정도를 합한 점수(3.29±1.20)와 Tc-99m MIBI의 저류율과는 3분과 180분사이와 10분과 180분사이의 저류율이 각각 r값이 -0.72와 -0.76으로 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(Fig. 1, 2).

고찰

자가면역질환의 치료는 현대 의학이 해결해야 될 가장 큰 도전 중의 하나로, 이러한 질환을 가진 환자에서는 치료실패가 아주 흔히 일어난다. 치료실패는 자가면역질환에 사용되는 약제에 대한 효과가 없어지기 때문인데, 여기에 대한 원인에 대해서는 많이 알려져 있지 않았다. 그러나 약성종양에서 이루어진 연구에 의해서 자가면역질환에서의 약제내성의 원인과 극복방법에 대한 실마리가 하나씩 밝혀지고 있다.⁷⁾

이러한 기전사이에 가장 널리 연구되어진 것이 ATP binding-cassette transporters군에 속하는 170kD의 세포막에 있는 P-당단백의 발현으로 나타나는 다약제 내성이다.⁸⁾ 만성질환을 가진 환자에서 약물치료의 실패원인으로 다약제 내성 유전자가 연관되어 있음은 여러 문헌에서 보고되고 있다. 궤양성대장염과 크론씨병에서 약물치료에 실패하여 직장결장절제술 혹은 장절제를 한 환자에서 말초혈액의 임파구와 점막상피내 림프구 및 점막상피세포에 다약제 내성 유전자의 발현이 증가되어 있다고 보고되었다.^{9,10)} 스테로이드 저항성 천식에서는 스테로이드의 치

료반응을 저하시키는 기전이 P-당단백의 발현증가에 기인한다고 하였으며, 간질환자의 간질유발조직에서 다약제 내성 유전자의 발현이 높게 나온 경우에 치료약제에 내성이 있다고 하였다.^{11,12)}

만성질환에서 다약제 내성과 관련된 연구가 가장 많이 이루어진 것은 자가면역질환의 하나인 류마티스 관절염이다. 류마티스 관절염의 치료는 methotrexate, sulfasalazine, chlorquine과 같은 DMARDs를 사용한다. 그러나 이러한 약제를 오래 사용하게 되면 약제에 대한 치료효과가 저하되는 현상이 발생하게 된다. DMARDs의 치료효과에 대한 Meta-analysis를 보면, chlorquine과 sulphasalazine은 비교적 짧은 치료효과를 가지고, methotrexate의 효과가 가장 길다고 보고되고 있다.²⁾ 이러한 약제치료의 효과저하에 대한 원인으로 다약제 내성연구가 이루어져 왔다.

류마티스 관절염에서 다약제 내성에 관한 연구는 1990년 중반에 Jorgensen 등¹³⁾과 Maillfert 등¹⁴⁾에 의하여 시작되었다. Jorgensen 등¹³⁾은 활막조직에서의 P-당단백의 발현에 대한 연구에서 immunohistochemical staining으로 확인된 P-당단백이 16명의 류마티스 관절염환자 중 5명에서 관찰되었다고 보고 하였다. Maillfert 등¹⁴⁾은 DMARDs 혹은 NSAIDs로 치료한 류마티스 관절염 환자보다 프레드니손으로 치료하였던 류마티스 관절염 환자의 말초혈액에서 P-당단백이 발현된 임파구의 수가 현저히 증가하였고, P-당단백의 발현은 성이나, 병의 이완 기간, 과거 DMARDs의 저항성 여부, 류마티스 인자 혹은 C-반응성단백질과 연관관계가 없었다고 하였다. Yudoh 등¹⁵⁾은 DMARDs 치료에 반응이 없는 류마티스 관절염 환자에서 말초혈액 내 CD4+ T 세포 중에 P-당단백이 발현된 Th1 혹은 Th2 세포들의 빈도가 높

았다고 하였다. Lorente 등¹⁶⁾은 말초혈액의 임파구에서 P-당단백의 활성이 치료에 반응하는 류마티스 관절염 환자군보다 치료에 반응하지 않는 류마티스 관절염 환자군에서 더 높았다고 하였다.

현재 다약제 내성의 평가에 사용되고 있는 체내영상용 추적자로는 심근관류스캔에 이용하기 위하여 개발된 Tc-99m MIBI가 있다. 이를 이용하면 P-당단백의 기질운반성능을 간접적인 체내 영상법으로 평가할 수 있다. Tc-99m MIBI는 안정된 단가의 지용성 양이온화합물로서 분자구조가 약제내성과 연관된 항암제들과는 상이하나, 세포막을 자유롭게 통과하는 저분자량의 물질로서 암세포내로의 섭취는 항암제와 유사한 기전을 가지고 있다. Piwnica-Worm 등,⁵⁾ Rao 등,¹⁷⁾ Chun 등¹⁸⁾은 다약제 내성 유전자의 과다발현으로 P-당단백의 생성이 증가된 인체 및 동물의 암세포에서 Tc-99m MIBI가 항암제와 유사한 기전으로 세포바깥으로 배출되어 Tc-99m MIBI의 저류가 감소된다고 보고하였다. 따라서 Tc-99m MIBI의 섭취율은 악성종양세포에서 다약제 내성 인자의 발현에 의한 P-당단백과 음의 상관관계를 가진다고 하였다.¹⁹⁾

Tc-99m MIBI의 종양내 섭취는 P-당단백의 발현시 운반물질로 알려진 항암제들의 세포내 섭취기전과 유사하여, 세포막에 높은 농도의 P-당단백이 있을 경우에는 Tc-99m MIBI가 섭취되더라도 저류되지 못하고 바로 배출된다.^{17,19)} 악성종양환자에서 암세포의 다약제 내성 발현유무와 종양의 Tc-99m MIBI 섭취정도 사이에는 음의 상관성이 있고, P-당단백의 발현이 없는 종양은 P-당단백의 발현이 있는 종양에 비하여 Tc-99m MIBI 섭취가 2-3배 높다고 보고하고 있다.^{19,20)} Del Vecchio 등²¹⁾은 유방암환자에서 Tc-99m MIBI의 배출율이 P-당단백의 발현이 높은 경우가 낮은 경우보다 2.7배 높았다고 하였고, Bom 등²²⁾은 소세포 폐암에서 Tc-99m MIBI 섭취정도가 낮은 경우에는 항암제 치료에 대한 관해율이 낮았다고 보고하였다.

저자들은 류마티스 관절염의 치료약제 내성의 작용기전을 밝히는데, 항암제의 다약제 내성으로 유추하였던 것처럼, 악성종양에서의 Tc-99m MIBI 영상을 사용한 여러 연구가 류마티스 관절염에도 이용될 수 있을 것이라는 가정 하에 연구를 시작하였다.

저자들은 3개월간의 약물반응에 대한 임상증상의 호전 정도가 치료전 Tc-99m MIBI의 저류율과 어떤 관계가 알아보았다. Tc-99m MIBI의 3-180분 저류율과 10-180분 저류율이 임상증상의 호전된 정도와는 음의 상관관계를 보였다. Tc-99m MIBI의 저류율이 다약제 내성 유전자에 의한 P-당단백의 발현을 나타내는 지표로 사용할 수 있다하더라도, Tc-99m MIBI의 염증이 있는 관절에 섭취정도가 혈류량이나, 본 연구에서도 나타난 것과 같이 염증의 활성도등에도 영향을 받을 수 있기 때문에 P-당단백의 발현정도와 약제의 치료반응을 관련시키는 것은 어렵다. P-

당단백의 발현이 높을수록 약제에 대한 치료효과가 저하된다는 것을 보기 위해서는 활막의 다약제 내성 유전자의 확인이나, 임파구에서의 다약제 내성 유전자의 발현을 증명하는 방법이 같이 이루어져야 할 것이다. 그러나 최소한 Tc-99m MIBI에 의한 저류율과 단기 치료효과가 음의 상관관계를 보임으로 해서 Tc-99m MIBI의 류마티스 관절염의 치료 전 약제 반응도의 예측에 적용할 수 있는 가능성을 제시하였다고 생각한다.

이 논문은 제한된 숫자의 환자를 대상으로 하였으며, 약물반응에 대한 임상증상만을 가지고 판정을 하였기 때문에 단편적인 관계만을 볼 수 있었다. 환자에 대한 치료전후 C-반응성단백질이나 적혈구침강속도와 같은 류마티스활성인자의 추적검사 및 장기추적자료를 이용한 치료실패와의 Tc-99m MIBI 저류율에 관한 연구가 필요할 것이다. 또한 환자의 효과판정에 양손의 관절만을 이용하여 다른 관절의 침범에 대한 효과판정을 포함하지 못하였으며, 각각의 관절에 대한 평가를 하지 못하고 평균적인 관절에 대한 정량을 시도한 것도 이 논문의 제한점이라고 생각한다. Tc-99m MIBI가 류마티스 관절염의 약제효과를 예측할 수 있는 영상방법의 가능성을 보여 주었지만, 이의 확립을 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적: Tc-99m MIBI 을 이용하여 류마티스관절염의 치료에 대한 약제반응을 알 수 있는지를 조사하였다. **대상 및 방법:** Disease modifying antirheumatic drugs(DMARDs) 병합요법으로 치료를 시행하고 3개월 후에 추적관찰이 가능하였던 24명의 류마티스 관절염환자 환자들(여자 15명, 남자 9명, 평균연령: 49±12)을 대상으로 하여, 치료 전 적혈구침강속도와 C-반응성단백질의 수치를 조사하고, Tc-99m MIBI 스캔을 얻어서, 치료전후 압통과 부종으로 임상증상의 호전정도를 조사하여 서로 비교하였다. Tc-99m MIBI 스캔에서 병적관절의 활막 대 배후 방사능비(J/B ratio)와 함께 Tc-99m MIBI의 저류율(% R)을 구하였다. **결과:** Tc-99m MIBI의 3분, 10분, 180분의 활막 대 배후 방사능비는 혈구침강속도와 C-반응성단백질의 수치와 양의 상관관계를 보여 주었다. 관절의 압통과 부종의 정도를 점수화하여 평가된 임상증상의 호전정도와 3분과 180분사이와 10분과 180분사이의 저류율 각각의 상관계수가 -0.72와 -0.76으로 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. **결론:** Tc-99m MIBI가 류마티스 관절염의 약제 치료효과평가 및 관절염의 정도를 예측할 수 있는 영상방법의 가능성을 보여 주었지만, 이의 확립을 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
- Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:975-81.
- Morgan C, Lunt M, Brightwell H, Bradburn P, Fallow W, Lay M, et al. Contribution of patient related differences to multidrug resistance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:15-9.
- Dyszlewski M, Blake HM, Dahlheimer JL, Pica CM, Piwnica-Worms D. Characterization of a novel ^{99m}Tc-carbonyl complex as a functional probe of MDR1 P-glycoprotein transport activity. *Mol Imaging* 2002;1:24-35.
- Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistance p-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002;2:48-58.
- Higgins CF. The ABC of channel regulation. *Cell* 1995;82:693-696.
- Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A, O'Toole D, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000;118:279-88.
- Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *Endocrinol* 2003;178:339-46.
- Montano E, Schmitz M, Blaser K, Simon HU. P-glycoprotein expression in circulating blood leukocytes of patients with steroid-resistant asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:14-21.
- Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, Redeker S, Ozbaz-Gercer F, van Vliet EA, et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:441-51.
- Jorgensen C, Sun R, Rossi JF, Costes J, Richard D, Bologna C, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human rheumatoid synovium. *Rheumatol Int* 1995;15:83-6.
- Maillefert JF, Maynadie M, Tebib JG, Aho S, Walker P, Chatard C, et al. Expression of the multidrug resistance glycoprotein 170 in the peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. The percentage of lymphocytes expressing glycoprotein 170 is increased in patients treated with prednisone. *Br J Rheumatol* 1996;35:430-5.
- Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Increased expression of multidrug resistance of P-glycoprotein of Th1 cells correlates with drug resistance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2014-5.
- Llorente L, Richaud-Patin Y, Diaz-Borjon A, Alvarado de la Barrera C, Jabez-Ocampo J, de la Fuente H, et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part I: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence disease outcome. *Joint Bone Spine* 2000;67:30-9.
- Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1994;35:510-5.
- Chun KA, Lee J, Lee SW, Kang DY, Sohn SK, Lee JK, et al. Effect of multidrug resistance gene-1(mdr1) overexpression in in-vitro uptake of Tc-99m sestaMIBI in murine L1210 leukemia cells. *Korean J Nucl Med* 1999;33:152-62.
- Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, Blanchot C, Kouyoumdian J-C, Prevest G, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdr gene expression. *J Nucl Med* 1996;37:286-9.
- Kostakoglu L, Kiratli P, Ruacan S, Hayran M, Emri S, Ergun EL, et al. Association of tumor washout rates and accumulation of technetium-99m-MIBI with expression of P-glycoprotein in lung cancer. *J Nucl Med* 1998;39:228-34.
- Del Vecchio S, Ciarniello A, Pace L, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, et al. Fractional retention of technetium-99m sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med* 1997;38:1348-51.
- Bom HS, Kim YC, Song HC, Min JJ, Kim JY, Park KO. Technetium-99m uptake in small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1998;39:91-4.