

## 소마토스타틴 수용체 영상

고신대학교 의학부 핵의학교실

배 상 균

### Somatostatin Receptor Scintigraphy

Sang Kyun Bae, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kosin University Medical College, Pusan, Korea

#### Abstract

Peptide imaging is a new diagnostic modality in nuclear medicine. <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan<sup>®</sup>) is the first commercially available peptide radiopharmaceutical. This review article presents the results of previous studies using <sup>111</sup>In-pentetreotide for several disease states, including neuroendocrine tumors, breast cancer and malignant lymphoma. The use of hand-held probe during surgery and the preliminary results of radiotherapy using radiolabeled somatostatin analogues are also reviewed. It can be concluded that somatostatin receptor scintigraphy is a promising diagnostic tool for localizing primary tumors that express receptors for somatostatin, staging secondary spread of tumor tissue, following up after therapy and identifying patients who may benefit from therapy with unlabelled or radiolabeled octreotide. The somatostatin receptor imaging will stimulate the development of new radiopharmaceuticals for other receptors and enhance the therapeutic use of radiolabeled peptides. (Korean J Nucl Med 1999;33:11-27)

**Key Words:** In-111 pentetreotide, Somatostatin receptors, Radionuclide imaging, Neuroendocrine tumors

## 서 론

종양 핵의학 분야에서 이용되는 대부분의 방사성 의약품들, 즉 <sup>67</sup>Ga, <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA 등은 비특이적인 기전에 의해 종양을 영상하고 있다. 반면에 방사성표지 항체와 방사성표지 펩티드(peptide)는 종양에 특이성이 높은 대표적인

방사성 의약품이라 할 수 있다. 이들은 마치 '요술 탄환(magic bullet)'처럼 우리가 원하는 표적에 도달함으로써 종양을 영상하고 치료하는 데 도움을 준다. 많은 방사성표지 항체 중 <sup>111</sup>In anti-TAG-12 (OncoScint), <sup>99m</sup>Tc anti-CEA (CEA-Scan), <sup>111</sup>In anti-prostate membrane antigen (ProstaScint) 등이 미국 FDA의 공인을 받고 상품화되어 있다. 방사성표지 항체의 임상적 유용성은 잘 알려져 있지만,<sup>1)</sup> 현실적인 제약이 존재하고 있다. 즉, 표지 항체의 혈청 내 순환시간이 길어 배후방사능이 많고 영상의 질이 나빠지게 된다.<sup>2,3)</sup> 또한 반복적인 지연영상이 필요한 경우가 많다. 펩티드는 몇 개의 아미노산으로 이루어져 있거나 폴리펩티드의 긴 사슬 형태로 이루어지며, 비교적 작은 분자이며, 수용성이고 혈장 단백질에 결합하지 않는다. 따라서 체내에서 빨리 제거되는

Received Jan. 22, 1999

Corresponding Author: Sang Kyun Bae, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kosin University Medical College, 34 Annam-Dong, Suh-Ku, Pusan, 602-702, Korea

Tel: (051) 240-6384, Fax: (051) 244-5100

E-mail: sbae@ns.kosinmed.or.kr

※ 이 논문은 1998년도 고신의료원 핵의학연구소 연구비의 보조로 이루어졌음.

는 특징을 가지고 있다. 방사성표지 펩티드는 이 종설에서 소개하는 <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan)를 비롯하여 많은 종류의 펩티드들에 대한 연구가 진행 중이며 종양 핵의학 분야의 새로운 도구로 관심을 모으고 있다. 이들은 표지 특이성이 높을 뿐 아니라 항체에 비해 크기가 매우 작아 표적 대 배후방사능의 비가 높고 따라서 더 우수한 영상을 제공하며 치료면에서도 유리한 장점을 지닌다. 또한 항원성이 없고 합성이 쉬운 장점도 있다.

이 종설에서는 대표적인 펩티드 영상인 소마토스타틴 수용체 영상에 대해 현재까지의 연구 결과를 살펴보고자 한다.

**소마토스타틴과 소마토스타틴 수용체**

소마토스타틴(somatostatin-14)은 분자량이 1,640으로 14개 아미노산을 가진 고리모양의 폴리펩티드이다.<sup>4)</sup> 28개의 아미노산으로 이루어진 소마토스타틴(somatostatin-28)도 동정되었는데<sup>5)</sup> 소마토스타틴-14의 N-말단에서 14개의 아미노산기가 더 연결되어 있으며 소마토스타틴-14의 전구호르몬으로 생각된다.<sup>6,7)</sup> 소마토스타틴은 시상하부에서 처음 발견되었고 성장 호르몬(growth hormone, somatotropin) 분비를 억제하는 능력이 있다고 하여 이런 이름이 붙여졌으나 그 후 뇌피질, 뇌간, 위장관, 췌장 등의 여러 조직에서 발견되었다.<sup>8,9)</sup> 소마토스타틴은 성장 호르몬 이외에도 여러 호르몬, 즉 인슐린이나 글루카곤 등의 분비를 억제하고 위배출 시간을 지연시키고 위산과 가스트린 분비를 억제한다. 또한 신경계에서 신경전달물질로 작용한다. 소마토스타틴의 작용은 수용체(somatostatin transmembrane receptor, SSTR)에 의해 매개된다. 수용체는 현재 다섯 종류의 아형(subtype; SSTR 1-5)이 발견되었다(Table

1).<sup>10-13)</sup> 수용체는 아데닐릴 사이클라아제(adenylyl cyclase) 활성을 억제하여 그 작용을 나타낸다.<sup>14)</sup> 수용체는 신경내피 기원의 많은 세포에서 관찰되는데, 뇌하수체 전엽의 성장호르몬 분비세포, 뇌, 위장관, 뇌하수체, 부신, 갑상선의 C 세포, 내분비 및 외분비 췌장세포, 신장 등에서 관찰되며 활성화된 림프구에서도 관찰된다.<sup>15,16)</sup> 또한 여러 종류의 양성 및 악성 종양에서도 발견되는데, 아민전구물질 섭취 및 탈카르복실화 종양(amine precursor uptake and decarboxylation tumor, APUD tumor) 성질을 가진 뇌하수체 종양, 내분비 췌장 종양, 카르시노이드, 부신경절종, 소세포폐암, 갑상선 수질암, 갈색세포종, 신경아세포종, 수막종, 분화성 신경교종, 일부의 유방암, 호지킨 병, 림프종, 육아종성 질환 등에서 발견된다.<sup>17-20)</sup>

**소마토스타틴 유사체 및 방사성 의약품**

생리적인 소마토스타틴의 혈장 농도는 80 pg/ml을 거의 넘지 않으며 체외에서 주입한 소마토스타틴의 반감기는 약 1-2분으로 대사제거율이 매우 빠르다.<sup>21)</sup> 소마토스타틴의 짧은 반감기를 극복하고 임상적으로 이용하기 위해 더 긴 작용시간을 가진 소마토스타틴 유사체를 개발하게 되었다.<sup>22)</sup> 소마토스타틴의 4개 아미노산기(Phe-Trp-Lys-Thr)가 생물학적 활성을 나타내기 위해 필요하며 현재 합성 펩티드인 옥트레오티드(octreotide, SMS 201-995)<sup>23)</sup>가 가장 널리 사용되고 있다. 옥트레오티드는 피하주사 약 90-120분의 반감기를 가지며 약물학적인 활성은 8-12시간 지속된다. 소마토스타틴은 다섯 종류의 수용체 아형에 모두 친화성을 보이나, 옥트레오티드는 0.1-1 nM 범위에서 SSTR-2에 가장 강한 친화성을 보이며, SSTR-3, 5에 약하게 결합한다(Table 1).<sup>14,24-26)</sup>

**Table 1. Potency and Selectivity of Cloned Human Somatostatin Transmembrane Receptors (SSTR), K<sub>1</sub> (nM)**

	SSTR-1	SSTR-2	SSTR-3	SSTR-4	SSTR-5
Somatostatin-14	1.1	1.3	1.6	0.53	0.9
Somatostatin-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
Octreotide	>1000	2.1	4.4	>1000	5.6

하지만 SSTR-1, 4에는 결합하지 않는다. 상품화되어 있는 방사성의약품인  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide kit에는 10  $\mu\text{g}$ 의 [DTPA-D-Phe<sup>1</sup>] octreotide가 있으며, 정맥 주사 후 최대 혈중 농도는 약 0.5 nM이 된다. 종양 세포는 SSTR-1, 2, 3 중에서 한가지 이상을 발현하며 SSTR-2가 가장 흔히 존재하여,<sup>27)</sup> 소마토스타틴 수용체 영상에서 관찰된다.

소마토스타틴 수용체 영상을 위해 [ $^{123}\text{I-Tyr}^3$ ]-octreotide (SMS 204-090)가 처음 소개되어<sup>28)</sup> 소마토스타틴 수용체를 발현하는 종양의 영상을 얻었다.<sup>29,30)</sup> 하지만 [ $^{123}\text{I-Tyr}^3$ ]-octreotide는 표지 과정이 어렵고 주로 간으로 배설되므로 복부 병소를 찾는 데 방해가 된다.<sup>30)</sup> 또한  $^{123}\text{I}$ 의 반감기가 비교적 짧고 가격이 비싸며  $^{123}\text{I}$ 이 체내에서 유리되는 단점이 있다.

그 후 [DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]octreotide (SDZ 215-811)를  $^{111}\text{In}$ 에 쉽게 표지하는 방법이 소개되어<sup>31)</sup>  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide가 실용화 되었다.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide는 주로 신장으로 배설되며, 따라서 간, 담낭, 장의 방사능은 [ $^{123}\text{I-Tyr}^3$ ]-octreotide보다 적다.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide의 체내 반감기는 약 2.8일로 24 및 48시간 영상이 가능하다.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide는 정맥 주사 후 주로 신장을 통해 급속하게 제거되며 약 2%만이 간 담도로 배설된다. 24시간 영상에서 정상적인 분포를 보이는 장기는 뇌허수체, 갑상선, 유방, 비장(2.6%  $\pm$  1.1%), 신장(6.3%  $\pm$  2.1%), 방광, 간(2.2%  $\pm$  0.6%), 담낭, 장관 등이다(Fig. 1).<sup>32)</sup> 장관의 방사능은 주사 후 4시간에는 약 25%에서, 24시간에는 85%에서 관찰된다(Fig. 2).<sup>33)</sup>

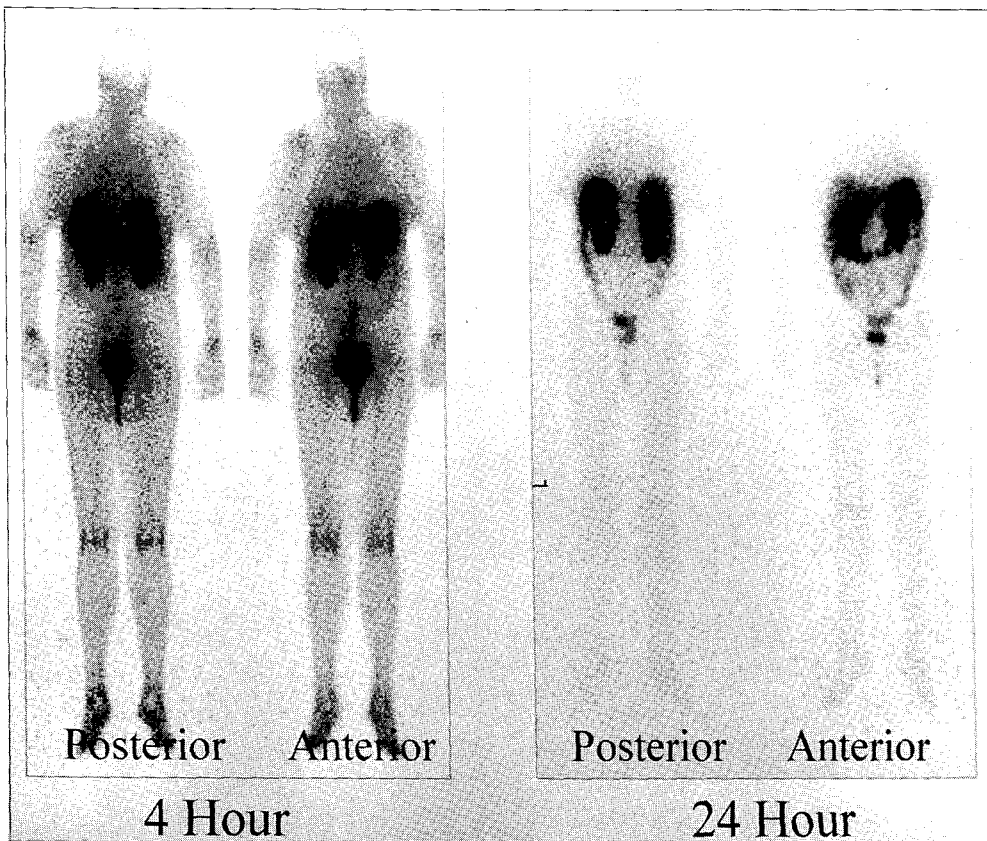


Fig. 1. Whole body scintigraphy taken at 4 hours after intravenous injection of 220 MBq  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide shows normal physiologic accumulation of the radiopharmaceutical in the liver, spleen, kidneys and bladder. Whole body image taken at 24 hours reveals more wash-out of radiopharmaceutical from the background but radioactivity in the bowel.

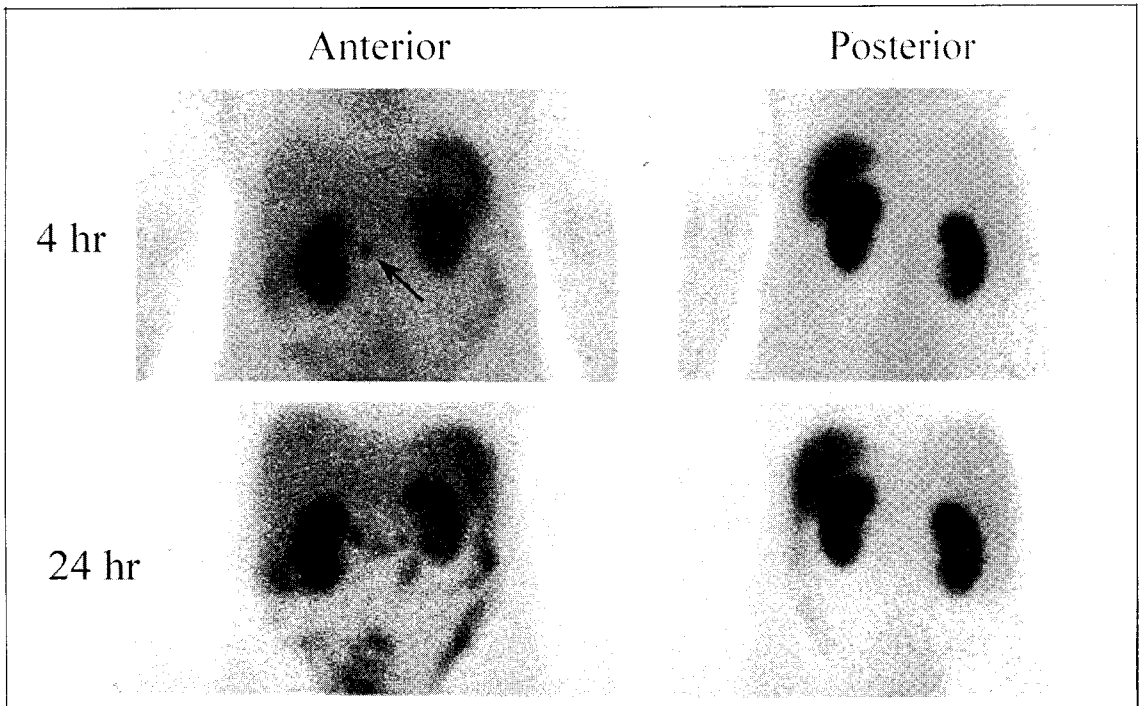


Fig. 2. Planar images taken at 4 hours after intravenous injection of 220 MBq  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide show gastrinoma lesion (arrow) medial to the right kidney. However, the lesion is obscured by the radioactivity in the bowel produced by the excretion of hepatobiliary tract on the images taken at 24 hours.

### 소마토스타틴 수용체 영상

#### (Somatostatin Receptor Scintigraphy)

##### 1. 영상 프로토콜(Imaging protocol)

검사 전에 특별한 전처치는 필요하지 않다. 비표지 옥트레오티드를 이용한 치료는  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide를 이용한 종양의 영상에는 별다른 영향을 미치지 않는다는 견해도 있지만,<sup>34)</sup>  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide의 생체 분포에 영향을 줄 수 있어 최소한 48시간 옥트레오티드를 금할 것을 권하고 있다.<sup>35)</sup> 하지만 옥트레오티드 치료가 소마토스타틴 수용체의 상향조절(up-regulation)을 야기하여  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 영상에서 간, 비장, 신장 등 정상 조직의 섭취는 감소하며 종양 대 배후 방사능의 비가 증가된다는 보고<sup>36,37)</sup>도 있어 이러한 현상에 대해 연구가 더 필요하다. 옥트레오티드 치료에 의한 방사성의약품의 분포 변화는 특히 방사성표지 소마토스타틴 유사체로 방

사선 치료를 고려하는 경우에 정상조직의 방사선 양을 감소시키는 데 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 신장으로의 배설을 촉진시키기 위해 수분을 많이 섭취하도록 하고 장내 방사능을 최소화하기 위해 완하제를 투여하기도 한다. 초창기의 프로토콜은 평면영상을 위해서는 최소한 110 MBq, SPECT를 위해서는 220 MBq의  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide를 정맥주사할 것을 제안하였으나,<sup>19)</sup> 현재는 모든 검사에 최소한 220 MBq를 주사할 것을 권하고 있다.<sup>20)</sup> 중에너지 조준기를 장착한 카메라를 이용하며,  $^{111}\text{In}$ 의 광절정인 172, 245 keV에서 20%의 범위로 창을 설정하여 영상을 얻는다. 정맥 주사 후 4, 24시간에 평면영상과 SPECT 영상을 얻고 필요한 경우 48시간에 추가 영상을 얻는다. 4시간 영상에서는 장으로 배설된 방사능이 거의 없는 장점이 있고, 24시간 영상에서는 병소 대 배후 방사능의 비가 높은 장점이 있다(Fig. 1, 2).<sup>19,38,39)</sup> 다른 장기에 의해 겹치는 부위에 종양이 의심되거나 복부의 작은 종양이 의심되는 경우

는 경우 SPECT 영상을 반드시 얻어야 한다(Fig. 3).

2. 임상적 응용

소마토스타틴 수용체 영상은 종양 핵의학 분야에

서 다음과 같은 목적으로 사용될 수 있다.<sup>35)</sup>

- 1) 영상을 얻어 원발병소를 찾거나 수술 중에 소식자(probe)를 이용하여 종양을 찾는다.
- 2) 종양의 전이병소를 찾아 병기를 정확히 결정

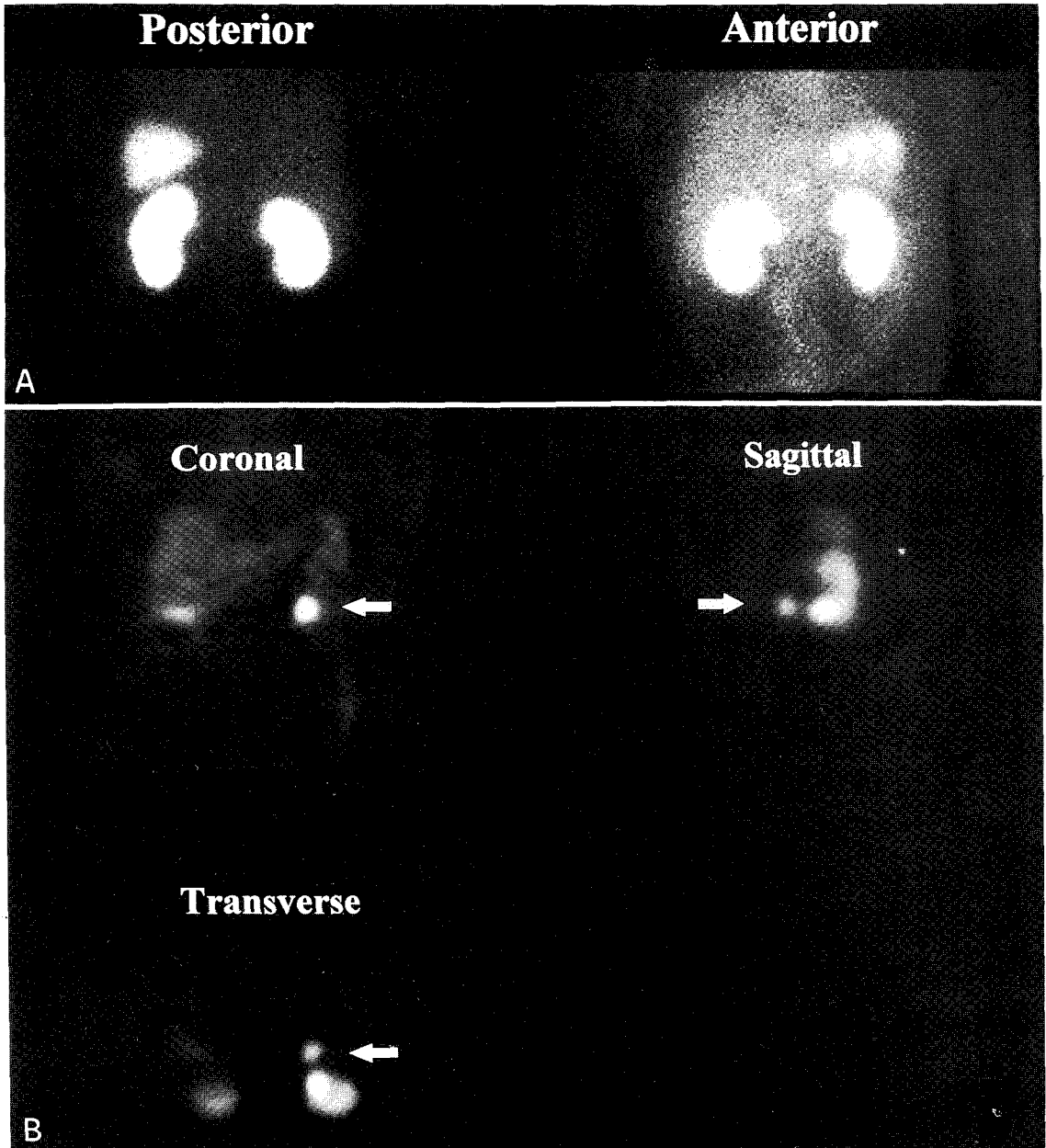


Fig. 3. Planar images (A) show only physiologic distribution of radioactivity. However, SPECT images (B) clearly show the gastrinoma lesion anterior to the left lower kidney (arrow). The lesion is overlapped with renal activity on planar images.

한다.

3) 치료 후 치료에 대한 반응을 관찰하고 재발병소를 찾는다.

4) 비표지 옥트레오티드 치료에 적응이 될 환자를 확인한다.

5) 방사성표지 소마토스타틴 유사체를 이용한 방사선 치료에 도움이 될 환자를 확인한다.

여러 종양에 대한 소마토스타틴 수용체 영상의 현재까지의 성적과 임상적 유용성에 대해 다음에 기술하였다. 이들의 성적은 보고에 따라 환자의 선정, 제한된 증례수, 검사실간의 영상 프로토콜의 차이 - 검사시간 및 SPECT 영상의 유무, 방사성의약품의 주사량의 차이 등으로 인해 다양한 결과를 보이고 있다.

### 1) 신경내분비 종양(Neuroendocrine tumors)

신경내분비 종양의 진단과 병기결정은 임상적으로 어려운 경우가 많다. 혈중 호르몬 농도가 증가되어 있는 것이 진단의 증거가 되지만 종양의 크기가 작은 경우가 대부분이며 초음파검사나 전산화단층촬영(CT)과 같은 통상적인 영상법으로 종양을 정확히 찾기가 힘들다.<sup>40)</sup> 혈관촬영술과 선택적인 정맥혈 시료채취(sampling)는 특이성은 높지만 기술적으로 어려운 경우가 많다. 이러한 경우에 소마토스타틴 수용체 영상은 종양을 찾는 데 큰 도움이 된다. 특히 비기능성 종양이나 전이가 의심되지 않은 경우에 더 유용하다.<sup>41,42)</sup> 이들 종양에 대한 소마토스타틴 수용체 영상의 전반적인 민감도는 약 86%로 CT나 MRI의 68%에 비해 더 우수하다. 소마토스타틴 수용체 영상법은 종양의 크기가 작더라도 수용체의 밀도가 커 높은 민감도를 보인다.

#### (1) 가스트린종(Gastrinoma)

가스트린종은 종양의 크기가 작아도 가스트린을 많이 분비하여 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군을 일으킨다. 비교적 서서히 자라며 약 반수이상에서 간이나 복부 림프절에 전이를 일으킨다. CT, MRI와 같은 통상적인 영상 방법은 작은 종양을 찾는데 많은 한계를 보인다.<sup>43)</sup> 가스트린종은 체외 검사에서 거의 모든 종양이 소마토스타틴 수용체를 가

지고 있어,<sup>44,45)</sup> 소마토스타틴 수용체 영상은 가스트린종을 찾는 데 매우 유용하게 쓰일 수 있다. 소마토스타틴 수용체 영상은 수술 전에 원발병소를 국소화하고 전이병소를 찾는으로써 치료의 선택에 영향을 주게 된다(Fig. 4). 즉 통상적인 검사에서 절제술의 적응이 된 환자의 약 26%에서 전이병소를 발견함으로써 치료 방법을 바꾸게 되었다.<sup>46)</sup> 모든 종양이 수용체를 가지고 있지만 소마토스타틴 수용체 영상의 민감도는 100%가 되지 않는데, 종양의 크기 및 위치, 수용체 밀도, 방사성 의약품의 투여량 및 검사법에 차이가 있기 때문으로 생각된다. 가스트린종을 진단하는 또 다른 검사인 내시경초음파검사는 매우 민감한 검사법이지만 십이지장 및 췌장의 종양만 발견할 수 있으며, 전이성 병소는 찾을 수 없고 시술자의 능력에 크게 의존한다. CT, MRI, 초음파 검사, 혈관촬영술과 비교한 연구에서 소마토스타틴 수용체 영상은 가스트린종 위치를 확인하는 가장 우수한 단일 검사법이며, 비용-효용가치면에서도 가장 중요한 검사로 인식되고 있다.<sup>47,48)</sup>

#### (2) 인슐린종(Insulinoma)

인슐린종의 경우에는 50% 미만의 양성률을 보이는데<sup>19,49,50)</sup> 이는 소마토스타틴 수용체가 없거나, 옥트레오티드에 친화성이 낮은 수용체(SSTR-3)때문으로 생각된다.<sup>41,44,51)</sup> 또, 대부분의 인슐린종은 단독성이므로 CT 등에서 종양이 확인되면 소마토스타틴 수용체 영상을 이용해 전신을 검사할 필요는 없다.<sup>52)</sup>

소마토스타틴 수용체 영상의 인슐린종에 대한 한 가지 응용점은 옥트레오티드 치료에 대한 반응을 예견한다는 것이다. 소마토스타틴 수용체 영상에서 양성을 보이는 인슐린종은 옥트레오티드 치료에 좋은 반응을 보이며, 음성인 환자는 반응하지 않는다는 것이 알려졌다. 만약 소마토스타틴 수용체 영상에서 음성인 환자에게 옥트레오티드를 투여한다면 인슐린종에서의 인슐린 분비는 억제되지 않고 길항호르몬인 글루카곤 등의 분비는 억제되어 저혈당이 더 심해질 수 있다. 따라서 소마토스타틴 수용체 영상은 인슐린종의 소마토스타틴 수용체에 관한 정보를 치료 전에 제공함으로써 옥트레오티드 치료의 심감

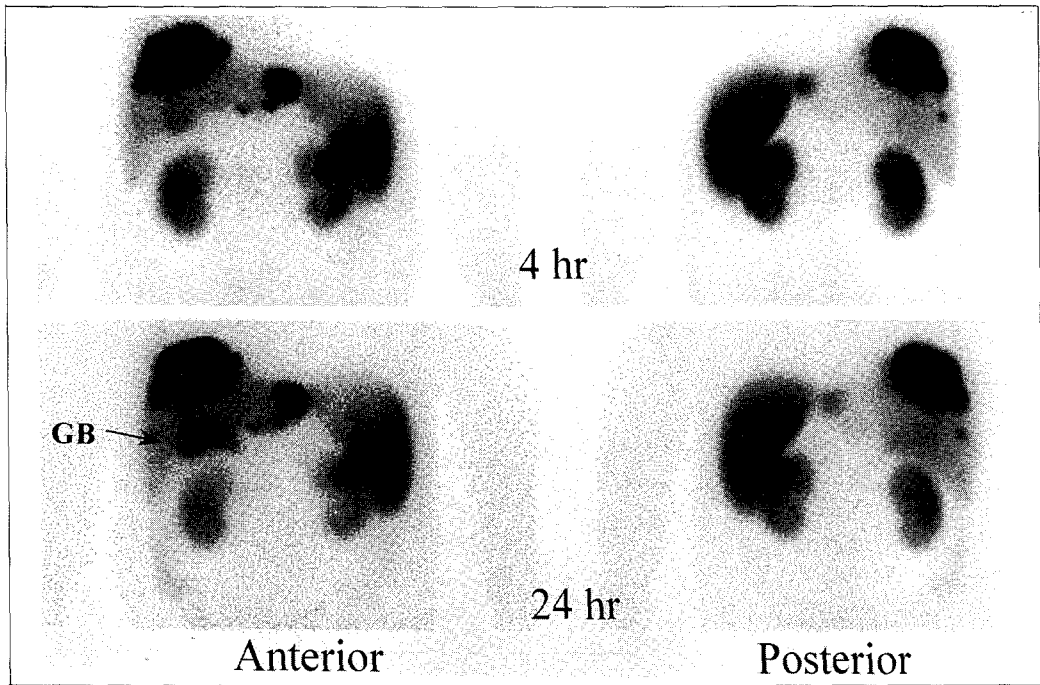


Fig. 4. Planar images taken at 4 and 24 hours after intravenous injection of 220 MBq <sup>111</sup>In-pentetreotide in a patient with gastrinoma reveal multiple lesions in the liver and in the region medial to the spleen. GB: gall bladder.

한 부작용을 피할 수 있다.

(3) 카르시노이드(Carcinoid)

거의 모든 카르시노이드 환자에서 종양의 국소화가 가능한데, 전체적인 민감도는 약 87%이다.<sup>20,53-55</sup> 소마토스타틴 수용체 영상과 다른 영상법(CT, 초음파)과 비교한 연구에서 소마토스타틴 수용체 영상은 간의 병소를 찾는 데 더 우수하였으며 새로운 추가 병소를 확인할 수 있었다.<sup>53</sup> 하지만, 일부 간 전이 병소는 정상적인 간의 섭취로 인해 놓칠 수 있다. 소마토스타틴 수용체 영상은 카르시노이드의 술전 병기결정이나 재발의 평가에 통상적인 영상 진단법과 함께 상호 보완적으로 사용하여야 할 것으로 보인다.

(4) 기타 위장관-췌장 신경내분비 종양

VIP (vasoactive intestinal peptide) 분비 종양, 글루카곤종(glucagonoma) 등에서 양성을 보인다고 보고되어 있다.<sup>56-59</sup> 또한 비기능성 췌장 종양(non-

secreting pancreatic tumor)의 82%에서 양성을 보였다.<sup>20,54</sup> 소마토스타틴 수용체 영상은 통상적인 영상법과 비교한 연구에서 더 많은 병소를 찾을 수 있었으며 약 40%의 환자에서 치료에 변화를 주는 정보를 제공하였다.<sup>20</sup> 따라서 소마토스타틴 수용체 영상은 통상적인 영상법에 추가적인 유용한 정보를 제공한다.

(5) 뇌하수체 종양(Pituitary tumors)

성장호르몬 분비 뇌하수체 종양의 거의 대부분은 소마토스타틴 수용체를 가지고 있으며 영상에서 잘 관찰된다.<sup>60</sup> 선단거대증(acromegaly)은 옥트레오티드 치료에 좋은 적응이 되지만,<sup>61</sup> 치료 도중에 옥트레오티드에 대한 반응이 감소될 수 있는데, 소마토스타틴 수용체 영상으로 소마토스타틴 수용체를 평가할 수 있어 옥트레오티드 치료를 중단해야 할 지 증량해야 할 지를 결정하는데 도움을 준다.<sup>60</sup> 또한 갑상선자극호르몬 분비 종양도 소마토스타틴 수용체 영상에서 관찰된다(Fig. 5). 소마토스타틴 수용체

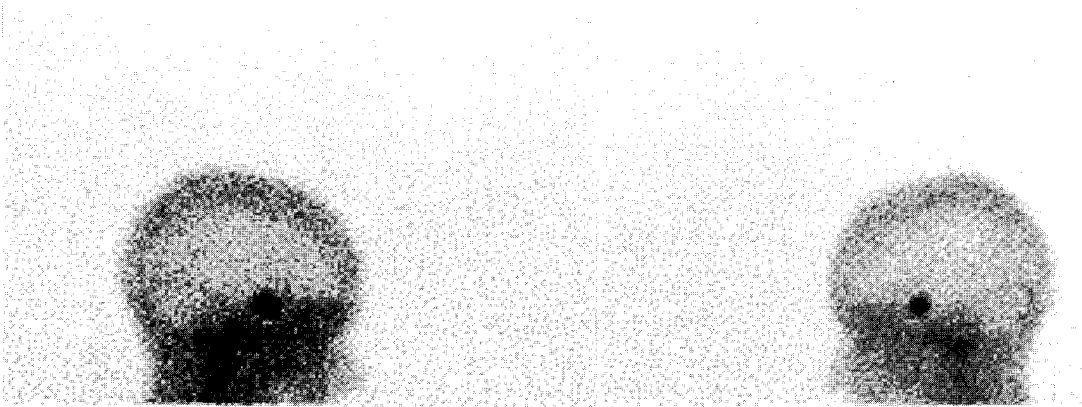


Fig. 5. Both lateral images of head clearly show TSH-secreting adenoma in the pituitary gland.

양성인 다른 종양, 즉 유방암, 수막종, 림프종 등으로부터 뇌하수체로의 전이 병소도 소마토스타틴 수용체 영상에서 양성을 보이므로 전이병소와 뇌하수체 종양과의 감별진단 목적으로 사용하기에는 적절치 않다.

비기능성 뇌하수체 선종의 대부분도 소마토스타틴 수용체를 가지고 있다. 이들 선종에 대한 옥트레오티드 치료의 효용성에 대해서는 의문이 있으나, 소마토스타틴 수용체 영상은 옥트레오티드 치료로 종양의 성장을 억제할 수 있을 지를 예견하는데 도움을 준다.<sup>62)</sup>

부신피질자극 호르몬(ACTH) 분비 뇌하수체 종양은 <sup>111</sup>In-pentetreotide를 섭취하지 않으며, 부신피질자극 호르몬 과분비의 원인이 뇌하수체인지 이소성 병소인지를 감별하는 데 소마토스타틴 수용체 영상을 사용할 수 있다.<sup>63,64)</sup> 즉, 부신피질자극 호르몬 분비 뇌하수체 선종은 소마토스타틴 수용체 영상에서 관찰되지 않고, 반면에 부신피질자극 호르몬이나 부신피질자극 호르몬-유리 호르몬을 분비하는 종양에 의한 쿠싱증후군에서는 호르몬을 분비하는 이소성 병소를 소마토스타틴 수용체 영상을 통해 찾을 수 있다. 하지만 소마토스타틴 수용체 영상이 CT나 MRI에 비해 이소성 병소를 찾는 데 특별히 더 민감한 방법이라는 증거는 없다. 한번의 검사로 전신을 선별할 수 있다는 점이 그 유용성이 있다.

(6) 부신경절종(Paraganglioma)

부신경절종은 90% 이상에서 수용체를 나타내며 소마토스타틴 수용체 영상에서도 양성률이 높다.<sup>65,66)</sup> 초음파, CT, MRI는 부신경절종을 진단하는데 효과적이긴 하지만 임상적으로 의심되는 부위에 국한된다. 소마토스타틴 수용체 영상은 전신을 검사함으로써 다발성 병소와 전이 병소를 찾는 데 방사선학적인 영상법에 비해 효과적이다. 또한 모든 병소를 조기에 찾음으로써 수술 계획을 세우는 데 도움을 준다. 부신경절종의 약 10%는 다발성이며 원격전이를 보이므로 의미가 있다.<sup>67)</sup>

부신경절종의 진단에 있어서 원발병소를 평가하는 데는 MRI를 이용하고 추가병소를 선별하는 데는 MIBG 스캔을 사용하는 것이 바람직하다는 보고도 있다.<sup>68)</sup> 일반적으로 기능성 부신경절종만 MIBG 스캔에서 보이게 되며, 소마토스타틴 수용체 영상이 병소를 발견하는 데는 더 민감하므로 MIBG 스캔을 대체할 수 있을 것으로 보인다. 하지만, <sup>131</sup>I-MIBG 치료를 고려하는 경우에는 MIBG 스캔이 더 유용하다.

(7) 크롬친화세포종(Pheochromocytoma)

소마토스타틴 수용체 영상과 MIBG 스캔의 양성률은 88% 내외로 비슷하다.<sup>32,69,70)</sup> 하지만 소마토스타틴 수용체 영상에서는 정상적인 신장의 방사능 때문에 부신을 관찰하는 것이 어려울 수 있어, MIBG



스캔이 더 선호된다. 소마토스타틴 수용체 영상은 비기능성 병소나 MIBG가 생리적으로 축적되는 심장, 침샘과 같은 부신의 전이 병소를 영상화하는데 유용한 수단이 될 것이다.

#### (8) 신경모세포종(Neuromblastoma)

소마토스타틴 수용체 영상은 약 77%의 양성률을 보인다.<sup>32,71)</sup> 반면에 MIBG 스캔은 약 92%의 민감도, 100%에 가까운 특이도를 나타낸다.<sup>32)</sup> 또한 MIBG 스캔은 <sup>131</sup>I-MIBG 치료가 가능한 지에 대한 정보를 제공하는 장점이 있다. 따라서 신경모세포종의 진단, 병기결정, 추적관찰에 MIBG 스캔이 더 유용하다. 하지만 MIBG 음성인 신경모세포종이 소마토스타틴 수용체 영상에서 양성을 보일 수 있으며,<sup>69,71)</sup> 소마토스타틴 수용체 영상이 예후적 측면에서 유용할 수도 있다. 즉 소마토스타틴 수용체 양성인 환자가 음성인 환자에 비해 더 예후가 좋음을 예견할 수 있다.<sup>71)</sup>

#### (9) 갑상선 수질암(Medullary thyroid carcinoma)

대부분의 갑상선 수질암은 비교적 수용체 밀도가 낮으며, 현재까지의 보고를 종합하면 소마토스타틴 수용체 영상은 약 65%의 민감도를 보인다.<sup>72)</sup> 따라서 원발성 혹은 전이성 병소를 찾는 데 소마토스타틴 수용체 영상이 중요한 역할을 하지는 않는다. 혈청 칼시토닌 및 암배아성 항원(CEA)치의 측정이 가장 민감한 갑상선 수질암의 진단 및 추적에 중요한 요소이며, 핵의학 영상으로는 <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc(V)-DM-SA 등을 이용한 검사가 소개되고 있다.<sup>73,74)</sup>

#### (10) 소세포폐암(Small-cell lung carcinoma)

소세포폐암의 절반 정도에서 체외검사상 소마토스타틴 수용체를 보인다.<sup>19,75-78)</sup> 하지만 소마토스타틴 수용체 영상의 전체적인 민감도는 96%로 자가방사기록법 결과에서 기대되는 것보다 높다.<sup>20,78-80)</sup> 원발 병소에 비해 전이병소의 검출률은 낮다. 림프절 전이는 약 85%의 양성률을 보이나 간 및 복부의 병소는 30%에서만 양성을 보였다. 반면에 많은 경우에 뇌전이를 포함해서 다른 검사에서 발견되지 않았던 병소를 발견할 수 있어, 치료를 결정하는 데 영향

을 미친다.

비소세포폐암은 그 자체는 수용체가 없으나 종양 병소의 활성화된 백혈구나 종양 주위의 증식된 신경 내분비 세포에 있는 수용체로 인해 높은 양성률을 보인다.<sup>78)</sup>

## 2) 기타 종양

### (1) 유방암(Breast carcinoma)

유방암의 약 70%가 소마토스타틴 수용체 영상에서 양성섭취를 보인다.<sup>81)</sup> 현재로는 유방암의 진단에 있어서 소마토스타틴 수용체 영상의 역할은 뚜렷하지 않다. 옥트레오티드를 비롯한 소마토스타틴 유사체가 유방암의 성장을 억제한다는 보고<sup>82,83)</sup>가 있어 이에 대한 연구가 진행 중인데,<sup>84)</sup> 이것이 증명된다면 소마토스타틴 수용체 영상은 옥트레오티드 치료의 효과를 예측하는 역할을 할 것이다. 한편 유방암에 존재하는 다양한 수용체와 예후와의 관계에 대한 연구가 진행 중이다. 자가방사기록법에서 유방암은 다양한 빈도로 소마토스타틴 수용체를 가지고 있는데(16-67%),<sup>74,85,86)</sup> 소마토스타틴 수용체 양성인 종양은 스테로이드 수용체도 동시에 가지고 있으며, 스테로이드 수용체와 EGF (epidermal growth factor) 수용체 사이에는 역상관 관계가 있음이 알려져 있다.<sup>87)</sup> 따라서 소마토스타틴 수용체 양성인 종양은 비교적 예후가 좋을 것임을 예견할 수 있다. 실제로 종양조직의 소마토스타틴 수용체의 유무와 예후와의 관계를 조사한 보고에서 소마토스타틴 수용체 양성인 종양을 가진 환자의 재발없는 생존기간이 길었다.<sup>88)</sup> 하지만 소마토스타틴 수용체 영상에서 양성인 종양이 조기 재발과 관련있다는 보고<sup>81)</sup>도 있어 더 연구가 필요하다.

### (2) 뇌종양

뇌종양은 조직의 분화도에 따라 예후에 큰 영향을 미치며 통상적인 CT, MRI 검사에서 분화도를 정확히 알 수 없기 때문에 비침습적 방법인 핵의학 영상을 통해 이를 미리 알고자 하는 노력이 있어 왔다. 조직검사서 대부분의 분화성 성상세포종(grade I&II)은 소마토스타틴 수용체를 가지고 있으나, 미분화성 교모세포종(glioblastoma, grade IV)은 수용

체가 없다.<sup>89,91)</sup> 하지만 실제 영상에서 양성으로 보이기 위해서는 혈뇌장벽이 열려야 하는데 분화성 성상세포종에서는 혈뇌장벽의 손상이 적어 양성률이 낮고 비분화성 종양은 혈뇌장벽의 손상으로 인한 비특이적인 섭취에 의해 양성률이 높다.<sup>19,91,92)</sup> 따라서 현재의 소마토스타틴 수용체 영상을 이용하여 뇌종양의 분화도를 판정할 수는 없으며, 앞으로 혈뇌장벽을 통과하는 소마토스타틴 유사체의 개발이 필요하다.

**(3) 수막종(Meningioma)**

수막종에 대한 소마토스타틴 수용체 영상의 민감도는 매우 높아 거의 100%에 달한다.<sup>19,91,93)</sup> 하지만 CT와 MRI도 높은 민감도를 보이고, 소마토스타틴 수용체 영상은 다른 두 개강 내 종양과 감별하는 특이도가 낮아 수막종 진단을 위한 검사로 사용되지는 않는다. 소마토스타틴 수용체 영상은 청신경초종과 수막종을 감별하거나,<sup>93)</sup> 술후 조직 변화와 재발을 감별하는 데 사용될 수 있다.

**(4) 림프종(Malignant lymphoma)**

백혈구 및 백혈병 세포, 림프종 세포는 소마토스타틴 수용체를 가지고 있다. 호지킨 병에 대한 민감도는 93%, 림프종에 대한 민감도는 82%이다.<sup>20,94-96)</sup> 치료받지 않은 환자의 병기 결정에 있어서 소마토스타틴 수용체 영상의 역할에 대한 보고에 의하면, 40명의 호지킨병 환자 중 39명(98%)에서 양성을 나타내었다.<sup>97)</sup> 이들 39명 중 18명(46%)에서 통상적인 영상법보다 많은 병소를 나타내었고 4명(10%)에서는 적었다. 또 이 연구에서 61명의 림프종 환자 중 53명(88%)에서 양성을 나타내었는데 17명(32%)에서 통상적인 영상법보다 더 우수하였고 5명(9%)에서는 그렇지 못하였다. 소마토스타틴 수용체 영상은 병기의 변화를 초래할 수 있어, 치료 방침과 예후에 영향을 주게 된다. 방사선 치료나 항암제 치료 후 생존율이 없는 림프종은 소마토스타틴 수용체 영상에서 섭취를 보이지 않아 추적 목적으로 사용될 가능성이 있다. 림프종 환자의 추적 관찰에서의 역할에 대한 연구가 진행 중이다.

(5) 외분비 췌장 종양(Exocrine pancreatic cancer)  
내분비 췌장 종양과는 달리 외분비 췌장암은 소마토스타틴 수용체 영상에서 섭취를 보이지 않는다.

**3) 비종양성 질환**

활동성의 사르코이드증(sarcoidosis), 결핵, 베게너육아종증(Wegener's granulomatosis), 아스페르길루스증(aspergillosis) 등의 육아종 조직은 소마토스타틴 수용체가 있어 진단에 충분한 영상을 얻을 수 있다. 이학적 검사나 방사선학적 검사에서 발견된 병변보다 더 많은 병소를 찾을 수 있어 정확한 병기 결정에 도움이 되며, 질환의 활성도를 정확히 반영하여 치료에 대한 반응을 평가하는 데 사용할 수 있다.<sup>98)</sup>

그레이브스병때 갑상선에 섭취가 증가되는데 이는 활성화된 림프구의 존재때문으로 생각된다. 그레이브스 안병증에서는 안구 주위로 섭취가 증가되는데 섭취정도는 임상적인 질병의 활동도와 잘 일치하였다.<sup>99)</sup> 이 질환에서 소마토스타틴 수용체 영상의 임상적 유용성에 대해서는 더 연구가 필요하나 옥트레오티드 치료에 반응할 그레이브스 안병증 환자를 찾는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.<sup>100,101)</sup>

**4) 감마 소식자를 이용한 수술 중 종양의 발견**

소마토스타틴 수용체 영상의 또 한 가지 응용은 수술 중에 소식자를 이용하여 종양을 찾는 방법이다. 대부분의 신경내분비 종양은 수술이 유일한 치료법인 경우가 많으나 종양의 크기가 작아 수술 중에 종양을 쉽게 찾지 못하는 경우도 생긴다. 수술 24시간 전에 <sup>111</sup>In-pentetreotide를 주사한 후 특별히 고안된 소식자를 수술 중에 이용하면 촉진이나 소마토스타틴 수용체 영상보다 더 많은 병소를 찾을 수 있으며, 5 mm 크기의 작은 병소도 발견하여 제거할 수 있다.<sup>102-104)</sup>

**5) 방사성표지 소마토스타틴 유사체를 이용한 방사선치료**

방사성표지 옥트레오티드를 주사한 후 48시간 후의 지연영상에서 종양이 계속 보인다는 것은 이 물

질이 종양 내에 내재화(internalization)되었다는 것을 의미한다. 따라서 알파 혹은 베타선 방출 방사성 핵종으로 표지하여 치료 목적으로 사용할 수 있다.<sup>19)</sup> 다량의 <sup>111</sup>In-pentetreotide로 6명의 말기 신장 내분비 종양환자에게 치료를 시도하여 특별한 부작용 없이 호르몬 분비를 감소시킨 보고가 있다.<sup>105)</sup> 하지만 <sup>111</sup>In에서 방출되는 아우거 혹은 전환전자(Auger or conversion electron)는 치료 목적에 적합하지 않으며, 베타선 방출핵종에 표지하려는 연구가 진행되고 있다. <sup>90</sup>Y은 최대 베타 에너지가 2.3 MeV이며, 반감기가 64시간으로 방사선 치료에 적절한 핵종으로 선택되어 여러 리간드에 표지한 연구가 진행되고 있다.<sup>106-109)</sup> 방사성표지 옥트레오티드를 이용한 치료는 표적 대 배후방사능의 비가 높고 정상 장기에 분포가 적어 방사선치료에 유리한 점을 지니고 있지만 신장의 섭취는 여전히 높은 편이다. D-lysine을 투여하면 방사성표지 옥트레오티드의 신장 섭취를 줄일 수 있다는 보고가 있으며,<sup>110)</sup> 앞에서 언급한 방사능비표지 옥트레오티드가 방사성의약품의 신장 및 간의 섭취를 줄일 수 있다는 보고와 함께 방사성 표지 펩티드를 이용한 치료에 긍정적인 작용을 할 것으로 기대된다.

### 결 론

<sup>111</sup>In-pentetreotide는 소마토스타틴 수용체 양성인 종양, 육아종, 활성화된 백혈구가 관여하는 질환들을 영상화하는 새로운 방사성 의약품이다. 현재까지 신장내분비 종양뿐 아니라, 유방암, 림프종 등을 포함해 많은 질환에서의 소마토스타틴 수용체 영상의 임상적 역할과 방사성표지 소마토스타틴 유사체를 이용한 치료에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 아울러 소마토스타틴 수용체 영상의 성공적인 결과는 다른 방사성 표지 펩티드에 대한 연구를 촉진하고 있다.

국내에서는 <sup>111</sup>In-pentetreotide가 가격이 비싸고 공급에 제한이 있어 서구에서 보고되는 비용-효용가치를 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 현재 연구가 진행되고 있는 <sup>99m</sup>Tc 표지<sup>111</sup>이 실용화되어 국내 임상에서도 손쉽게 값싸게 사용될 수 있기를 기대한다.

다. 임상 의사에게 소마토스타틴 수용체 영상과 같이 새롭고 비교적 비싼 검사를 추천하기 위해서는 다른 검사에 비해 더 많은 정보를 주며 다른 검사의 필요성을 없애거나 치료를 변경시킴으로써 전체적인 의료비를 낮출 수 있다는 것을 증명하여야 할 것이다.

앞으로 소마토스타틴 수용체 중 다른 아형에 대해 친화성을 보이는 방사성 의약품과 다른 수용체에 대한 방사성의약품의 개발 및 방사성 표지 펩티드를 이용한 방사선치료 등에 대해 활발한 연구가 계속될 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Serafini AN. Clinical applications of monoclonal antibody imaging. In: Sandler MP, Coleman RE, Wackers FJT, Patton JA, Gottschalk A, Hoffer PB editors. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1275-91.
- 2) Fischman AJ, Khaw BA, Strauss HW. Quo vadis radioimmune imaging. *J Nucl Med* 1989;30: 1911-5.
- 3) Fischman AJ. When magic bullets ricochet. *J Nucl Med* 1990;31:32-3.
- 4) Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-9.
- 5) Pradayrol L, Jornvall H, Mutt V, Ribet A. N-terminally extended somatostatin: the primary structure of somatostatin-28. *FEBS Lett* 1980; 109:55-8.
- 6) Epelbaum J. Somatostatin in the central nervous system: physiology and pathological modifications. *Prog Neurobiol* 1986;27:63-100.
- 7) Gluschankof P, Gomez S, Morel A, Cohen P. Enzymes that process somatostatin precursors. A novel endoprotease that cleaves before the arginine-lysine doublet is involved in somatostatin-28 convertase activity of rat brain cortex. *J Biol Chem* 1987;262:9615-20.
- 8) Patel YC, Reichlin S. Somatostatin in hypothalamus, extrahypothalamic brain and peripheral tissues of the rat. *Endocrinology* 1978; 102:523-30.
- 9) Patel YC, Wheatley T, Ning C. Multiple forms

- of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and nonneural tissues and portal plasma of the rat. *Endocrinology* 1981; 109:1943-9.
- 10) Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, Seino S. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:251-5.
  - 11) Yamada Y, Reisine T, Law SF, Ihara Y, Kubota A, Kagimoto S, et al. Somatostatin receptors, an expanding gene family: cloning and functional characterization of human SSTR3, a protein coupled to adenylyl cyclase. *Mol Endocrinol* 1992; 6:2136-42.
  - 12) Rohrer L, Raulf F, Bruns C, Buettner R, Hofstaedter F, Schüle R. Cloning and characterization of a fourth human somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4196-200.
  - 13) Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A, Yasuda K, Masuda K, Someya Y, et al. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:844-52.
  - 14) Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR 1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:605-12.
  - 15) Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchishyn L, Niznik H, Srikant CB. The somatostatin family. *Life Sci* 1995;57:1249-65.
  - 16) Bruno JF, Xu Y, Song J, Berelowitz M. Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology* 1993;133:2561-7.
  - 17) Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991;12: 450-82.
  - 18) Reubi JC, Kvols L, Krenning EP, Lamberts SWJ. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990;39 (suppl 2):78-81.
  - 19) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DPTA-D-Phe<sup>1</sup>]-and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
  - 20) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy. In: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual* New York: Lippincott-Raven; 1995. p. 1-50.
  - 21) Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B, Kronheim S, Berelowitz M, Gregory M. Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous somatostatin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:50-3.
  - 22) Lamberts SWJ, Koper JW, Reubi JC. Potential role of somatostatin analogues in the treatment of cancer. *Eur J Clin Invest* 1987;17:281-7.
  - 23) Bauer W, Briner U, Döpfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;31:1133-40.
  - 24) Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1-5). *Endocrinology* 1994;135:2814-7.
  - 25) Bell GI, Reisine T. Molecular biology of somatostatin receptors. *Trends Neurosci* 1993;16: 34-8.
  - 26) Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 1994;93:1321-5.
  - 27) Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res* 1994;54:3455-9.
  - 28) Reubi JC. New specific radioligand for one subpopulation of brain somatostatin receptors. *Life Sci* 1985;36:1829-36.
  - 29) Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PPM, Ausema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1:242-4.
  - 30) Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Reubi JC, et al. Receptor

- scintigraphy with a radioiodinated somatostatin analogue: radiolabeling, purification, biologic activity, and in vivo application in animals. *J Nucl Med* 1990;31:1501-9.
- 31) Bakker WH, Albert R, Bruns C, Breeman WAP, Hofland LJ, Marbach P, et al. [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis, radiolabeling and in vitro validation. *Life Sci* 1991;49:1583-91.
  - 32) Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994;21:561-81.
  - 33) Adrian HJ, Dörr U, Bach D, Bihl H. Biodistribution of <sup>111</sup>In-pentetreotide and dosimetric considerations with respect to somatostatin receptor expressing tumor burden. *Horm Metab Res suppl* 1993;27:18-23.
  - 34) Dörr U, Wurm K, Horing E, Guzman G, Rath U, Bihl H. Diagnostic reliability of somatostatin receptor scintigraphy during continuous treatment with different somatostatin analogs. *Horm Metab Res suppl* 1993;27:36-43.
  - 35) Valkema R, Steens J, Cleton FJ, Pauwels EKJ. The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:513-32.
  - 36) Dörr U, Räh U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-3.
  - 37) Kälkner KM, Janson ET, Nilsson S, Carlsson S, Öberg K, Westlin JE. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers. *Cancer Res* 1995;55(suppl): 5801s-4s.
  - 38) Bae SK, Chen CC, Barker WC, Jensen RT, Gibril F, Doppman JL, et al. In-111 pentetreotide scanning: ROC curve analysis of imaging methods. *J Nucl Med* 1997;38:103P.
  - 39) Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995;36:542-9.
  - 40) Vekemans MC, Urbain JL, Charkes D. Advances in radio-imaging of neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1995;7:63-7.
  - 41) Lamberts SWJ, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Reubi JC, Bruining HA, Bakker WH, et al. Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: Consequences with regard to diagnosis, localization and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:566-74.
  - 42) Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging in vivo localization of tumors with a radiolabeled somatostatin analog. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1079-82.
  - 43) Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1503-22.
  - 44) Reubi JC, Maurer R, von Werder K, Torhorst J, Klijn JGM, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* 1987;47:551-8.
  - 45) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, van Hagen PM, van Eijck CH, Oei HY, et al. <sup>111</sup>In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* 1993;54(suppl 1):84-7.
  - 46) Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, de Kerviler E, Faraggi M, Sobhani I, et al. Clinical interest of octeoscan 111 scintigraphy in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 1994; 35:96P.
  - 47) Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
  - 48) Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997;112:335-47.
  - 49) Scherübl H, Bäder M, Fett U, Hamm B, Schmidt-Gayk H, Koppenhagen K, et al. Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* 1993;105:1705-9.
  - 50) Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B. Localisation of

- neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994;35:471-5.
- 51) Eijck CH van, Bruining HA, Reubi JC, Bakker WH, Oei HY, Krenning EP, et al. Use of isotope-labeled somatostatin analogs for visualization of islet cell tumors. *World J Surg* 1993;17:444-7.
  - 52) Kwekkeboom DJ, Lamberts SWJ, Habbema JDF, Krenning EP. Cost-effectiveness analysis of somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:886-92.
  - 53) Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PPM, Lamberts SWJ. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 1993;20:283-92.
  - 54) Dop FJ. The European multicentre clinical trial group on GEP neuroendocrine tumours. *J Nucl Med* 1994;35:96P.
  - 55) Dörr U, Röth U, Bach D, Bihl H. Detection of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract by means of somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1993;34:97-8P.
  - 56) Jamar F, Leners N, Fiasse R, Pauwels S. Morphological imaging and somatostatin receptor scintigraphy of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours - a comparative study. *Eur J Nucl Med* 1992;19:737.
  - 57) Sciuk J, Schültz S, Gellner R, Brandau W, Schober O. Detection of endocrine active tumours of the gastrointestinal tract (GEP-tumours) by means of In-111 pentatetreotide scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1992;19:607.
  - 58) King CM, Reznick RH, Bomanji J, Ur E, Britton KE, Grossman AB, et al. Imaging neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues and X-ray computed tomography: a comparative study. *Clin Radiol* 1993;48:386-91.
  - 59) Ur E, Bomanji J, Mather SJ, Britton KE, Wass JA, Grossman AB, et al. Localization of neuroendocrine tumours and insulinomas using radiolabelled somatostatin analogues, <sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-octreotide and <sup>111</sup>In-pentetreotide. *Clin Endocrinol* 1993;38:501-6.
  - 60) Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:844-50.
  - 61) Gordon P, Comi RJ, Maton PN, Go VLW. NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic disease of the gut. *Ann Intern Med* 1989;110:35-50.
  - 62) Faglia G, Bazzoni N, Spada A, Arosio M, Ambrosi B, Spinelli F, et al. In vivo detection of somatostatin receptors in patients with functionless pituitary adenomas by means of a radioiodinated analog of somatostatin ([<sup>123</sup>I]SDZ 204-090). *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:850-6.
  - 63) de Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, Hofland LJ, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994;96:305-12.
  - 64) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJB, Dop JF, de Herder WW, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoids, gastrinomas and Cushing's syndrome. *Digestion* 1994;55(suppl 3):54-9.
  - 65) Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BKH, Lamberts SWJ, Kooij PPM, Hoogma RPLM, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* 1993;34:873-8.
  - 66) Reubi JC, Waser B, Khosla S, Kvolts L, Goellner JR, Krenning EP, et al. In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1082-9.
  - 67) Grufferman S, Gillman MW, Pasternak LR, Peterson CL, Young WG Jr. Familial carotid body tumors: case report and epidemiologic review. *Cancer* 1980;46:2116-22.
  - 68) van Gils APG, van Erkel AR, Falke THM, Pauwels EKJ. Magnetic resonance imaging or metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the demonstration of paragangliomas? *Eur J Nucl Med* 1994;21:239-53.
  - 69) Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Mure A, Plouin PF, Caillou B, et al. Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995;36:1-6.
  - 70) Mabile L, Egroizard BP, Houzard C, Sassolas G, Itti R. Is Indium-111-labelled somatostatin analog more accurate than <sup>131</sup>I-MIBG in the

- diagnosis of metastatic malignant pheochromocytomas? *Eur J Nucl Med* 1993;20:933.
- 71) Sautter-Bihl ML, Dörr U, Schilling F, Treuner J, Bihl H. Somatostatin receptor imaging: a new horizon in the diagnostic management of neuroblastoma. *Semin Oncol* 1994;21(suppl 13):38-41.
  - 72) Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SWJ, Bruining HA, Mulder AH, Oei HY, et al. In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1413-7.
  - 73) Clarke SEM, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent [<sup>99m</sup>Tc]DMSA, [<sup>131</sup>I]MIBG, and [<sup>99m</sup>Tc]MDP-An evaluation of three techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988;29:33-8.
  - 74) Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB. New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1988;13:159-65.
  - 75) Reubi JC, Waser B, Sheppard M, Macaulay V. Somatostatin receptors are present in small-cell but not in non-small-cell primary lung carcinomas: relationship to EGF-receptors. *Int J Cancer* 1990;45:269-74.
  - 76) Sagman U, Mullen JB, Kovacs K, Kerbel R, Ginsberg R, Reubi JC. Identification of somatostatin receptors in human small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66:2129-33.
  - 77) Macaulay VM, Smith IE, Everard MJ, Teale JD, Reubi JC, Millar JL. Experimental and clinical studies with somatostatin analogue octreotide in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1991;64:451-6.
  - 78) Kwekkeboom DJ, Kho GS, Lamberts SWJ, Reubi JC, Laissue JA, Krenning EP. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1106-13.
  - 79) Maini CL, Tofani A, Venturo I, Pigorini F, Sciuto R, Semprebene A, et al. Somatostatin receptor imaging in small cell lung cancer using <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide: a preliminary study. *Nucl Med Commun* 1993;14:962-8.
  - 80) Kirsch C-M, von Pawel J, Grau I, Tatsch K. Indium-111 pentetreotide in the diagnostic work-up of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1318-25.
  - 81) van Eijck CH, Krenning EP, Bootsma A, Oei HY, van Pel R, Lindemans J, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 1994;343:640-3.
  - 82) Weckbecker G, Tolcsvai L, Liu R, Bruns C. Preclinical studies on the anticancer activity of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). *Metabolism* 1992;41(suppl 2):99-103.
  - 83) Prévost G, Foehrlé E, Thomas F, Pihan I, Veber N, Starzec A, et al. Growth of human breast cancer cell lines is inhibited by the somatostatin analog BIM23014. *Endocrinology* 1991;129:323-9.
  - 84) Pollak M, Gallant K, Poisson R, Harris A. Potential role for somatostatin analogues in breast cancer: rationale and description of an ongoing trail. *Metabolism* 1992;41(suppl 2):119-20.
  - 85) Reubi JC, Torhorst J. The relationship between somatostatin, epidermal growth factor, and steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1989;64:1254-60.
  - 86) Bootsma AH, van Eijck C, Schouten KK, Reubi JC, Waser B, Foekens JA, et al. Somatostatin receptor-positive primary breast tumors: genetic, patient and tumor characteristics. *Int J Cancer* 1993;54:357-62.
  - 87) Reubi JC, Waser B, Foekens JA, Klijn JGM, Lamberts SWJ, Laissue J. Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF receptors. *Int J Cancer* 1990;46:416-20.
  - 88) Foekens JA, Portengen H, van Putten WLJ, Trapman AMAC, Reubi JC, Alexieva-Figusch J, et al. Prognostic value of receptors for insulin-like growth factor 1, somatostatin, and epidermal growth factor in human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:7002-9.
  - 89) Reubi JC, Maurer R, von Werder K, Torhorst J, Klijn JGM, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* 1987;47:551-8.
  - 90) Reubi JC, Horisberger U, Lang W, Koper JW, Braakman R, Lamberts SWJ. Coincidence of EGF receptors and somatostatin receptors in meningiomas but inverse, differentiation-dependent relationship in glial tumors. *Am J Pathol* 1989;134:337-44.
  - 91) Haldemann AR, Rösler H, Barth A, Waser B, Geiger L, Godoy N, et al. Somatostatin receptor

- scintigraphy in central nervous system tumors: role of blood-brain barrier permeability. *J Nucl Med* 1995;36:403-10.
- 92) Lee JD, Kim DI, Lee JT, Chang JW, Park CY. Indium-111-pentetreotide imaging in intra-axial brain tumors: comparison with thallium-201 SPECT and MRI. *J Nucl Med* 1995;36:537-41.
- 93) Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Carapella C, Cioffi R, Crecco M. Somatostatin receptors in meningiomas: a scintigraphic study using <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-1-octreotide. *Nucl med Commun* 1993;14:550-8.
- 94) Bong SB, Vander Laan JG, Louwes H, Schuurman JJ. Clinical experience with somatostatin receptor imaging in lymphoma. *Semin Oncol* 1994;21(suppl 13):46-50.
- 95) Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC, Mulder AH, Bakker WH, Oei HY, et al. Somatostatin analogue scintigraphy of malignant lymphomas. *Br J Haematol* 1993;83:75-9.
- 96) Lipp RW, Silly H, Ranner G, Dobnig H, Passath A, Leb G, et al. Radiolabeled octreotide for the demonstration of somatostatin receptors in malignant lymphoma and lymphadenopathy. *J Nucl Med* 1995;36:13-8.
- 97) van den Anker-Lugtenburg PJ, Krenning EP, Oei HY, Gerrits CJH, Vanhagen PM, Reubi JC, et al. The role of somatostatin receptor scintigraphy (SRS) in the initial staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1994;35:132P.
- 98) Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Mulder AH, et al. Somatostatin analogue scintigraphy in granulomatous diseases. *Eur J Nucl Med* 1994;21:497-502.
- 99) Postema PTE, Krenning EP, Wijngaarde R, Kooy PP, Oei HY, van den Bosch WA, et al. [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1845-51.
- 100) Chang TC, Kao SCS, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and myxoedema. *Br Med J* 1992;304:158.
- 101) Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol* 1995;42:571-80.
- 102) Adams S, Baum RP, Hertel A, Wenisch HJC, Staib-Sebler E, Herrmann G, et al. Intraoperative gamma probe detection of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 1998;39:1155-60.
- 103) Öhrvall U, Westlin JE, Nilsson S, Juhlin C, Rastad J, Lundqvist H, et al. Intraoperative gamma detection reveals abdominal endocrine tumors more efficiently than somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer* 1997;80(suppl 12):2490-4.
- 104) Öhrvall U, Westlin JE, Kjellberg F, Nilsson S, Juhlin C, Rastad J, et al. A gamma detector probe with ex vivo detection of carcinoid tumors superior to intraoperative palpation. *Cancer* 1997;80(12 suppl):2495-500.
- 105) Krenning EP, Kooij PPM, Pauwels S, Breeman WAP, Postema PTE, De Herder WW, et al. Somatostatin receptor: scintigraphy and radionuclide therapy. *Digestion* 1996;57(suppl 1):57-61.
- 106) Stolz B, Smith-Jones P, Albert R, Tolcsvai L, Briner U, Ruser G, et al. Somatostatin analogues for somatostatin-receptor-mediated radiotherapy of cancer. *Digestion* 1996;57(suppl 1):17-21.
- 107) Smith-Jones PM, Stolz B, Albert R, Ruser G, Briner U, Mäcke HR, et al. Synthesis and characterisation of [<sup>90</sup>Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90-labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours. *Nucl Med Biol* 1998;25:181-8.
- 108) de Jong M, Bakker WH, Krenning EP, Breeman WAP, van der Pluijm ME, Bernard BF, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:368-71.
- 109) de Jong M, Bakker WH, Breeman WAP, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, et al. Pre-clinical comparison of [DTPA<sup>0</sup>] octreotide, [DTPA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>] octreotide and [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 1998;75:406-11.
- 110) Bernard BF, Krenning EP, Breeman WAP, Rolleman EJ, Bakker WH, Visser TJ, et al. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake. *J Nucl Med* 1997;38:1929-33.
- 111) Vallabhajosula S, Moyer BR, Lister-James J, McBride BJ, Lipszyc H, Lee H, et al. Preclinical