

A SZOMATOSZTATINRECEPTOR-EXPRESSZIÓ VÁLTOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA RECIDIVÁLÓ MEDULLOBLASTOMÁBAN

Kaszper Éva¹, Hanzély Zoltán², Szende Béla³, Dabasi Gabriella⁴, Garami Miklós¹,
Schuler Dezső¹, Hauser Péter¹

Semmelweis Egyetem, ¹II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ³I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,
⁴Transzplantációs és Sebészeti Klinika; ²Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

Gyermekkorban a leggyakoribb rosszindulatú központi idegrendszeri daganat a medulloblastoma, mely az adekvát terápia ellenére gyakran recidivál. A primer tumor szomatostatinreceptor-2-t (SSTR-2) expresszál, a recidivák receptorstátuszáról azonban nem állt rendelkezésünkre irodalmi adat. A receptor jelenlétének a recidiva korai kimutatásában és a terápiában is jelentősége lehet. Jelen munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk, a gyermekkori medulloblastoma recidívája esetén a tumor megtartja-e SSTR-2-expresszióját. A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáin 1998 és 2004 között kezelt, primeren és recidiva esetén is az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben operált 10 recidiváló medulloblastomás beteg primer tumorának és recidívájának SSTR-2-expresszióját vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel. Valamennyi esetben meghatároztuk az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos arányát és a festődés intenzitását a primer és recidív tumorokban. A primer tumor minden esetben SSTR-2-pozitív volt és a receptor kifejeződése a recidívában is megmaradt. Az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos aránya 30–90% között volt. Pozitív *in vivo* kontrollként Octreoscan-vizsgálat állt rendelkezésünkre 2 beteg esetében, melyek eredményével az immunhisztokémiai vizsgálatok eredménye korrelált. Amennyiben a tumor primeren SSTR-2-t expresszál, a recidiva korai kimutatása Octreoscan-vizsgálattal lehetséges, és szóba jöhet SSTR-agonista analógok (octreotide) terápiás alkalmazása is a recidivák kezelésében. Magyar Onkológia 52: 351–355, 2008

Kulcsszavak: medulloblastoma, szomatostatinreceptor, Octreoscan, medulloblastomarecidiva, SSTR, immunhisztokémia, gyermekkori agytumor

*Medulloblastoma is the most common malignant pediatric central nervous system tumor. Despite the adequate therapy the tumor often recurs. The primary medulloblastoma expresses somatostatin receptor-2 (SSTR-2), but so far we had no experience about the receptor status in recurrent tumors. The presence of SSTR-2 may have an important role in the early detection and treatment of recurrent medulloblastomas. Our aim was to examine the state of SSTR-2 expression in recurrent childhood medulloblastomas. We examined SSTR-2 expression by immunohistochemistry in primary and recurrent medulloblastoma samples of ten children treated with recurrent medulloblastoma at Semmelweis University, Departments of Pediatrics, between 1998 and 2004. All primary and recurrent tumors have been operated at the National Institute of Neurosurgery. We examined the intensity and the percentage of SSTR-2-positive tumor cells in the primary and recurrent tumor samples. All primary tumors were receptor-positive and SSTR-2 was also expressed in all recurrent medulloblastomas. In our samples the percentage of SSTR-2-positive tumor cells was 30–90%. As a positive *in vivo* control Octreoscan images were available in two cases. In these cases the results of immunohistochemistry and Octreoscan imaging seemed to correlate. As a conclusion, SSTR-2-positive recurrent tumors can be detected early by Octreoscan imaging, and the presence of SSTR-2 establishes the opportunity of applying somatostatin analogues (octreotide) in the treatment of recurrent childhood medulloblastoma. Kaszper E, Hanzélyi Z, Szende B, Dabasi G, Garami M, Schuler D, Hauser P. Examination of somatostatin receptor expression in recurrent childhood medulloblastomas. Hungarian Oncology 52: 351–355, 2008*

Keywords: medulloblastoma, somatostatin receptor, Octreoscan, recurrent medulloblastoma, SSTR, immunohistochemistry, pediatric brain tumor

Közlésre érkezett:
2008. július 1.

Elfogadva:
2008. október 30.

Levelezési cím:
Dr. Hauser Péter
Semmelweis Egyetem
Általános
Orvostudományi Kar
II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika
1094 Budapest
Tűzoltó u. 7–9.
Telefon: (06-1) 215-1380
Fax: (06-1) 215-1381
E-mail:
haupet@gyer2.sote.hu

BEVEZETÉS

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A leggyakoribb gyermekkori malignus központi idegrendszeri daganat a medulloblastoma, amely az összes gyermekkori agydaganat 23%-át alkotja (6). Kezelésében alapvető a műtét, aminek célja a tumor teljes eltávolítása. A medulloblastoma sugárérzékeny daganat, ezért a kezelés része 3 éves kor felett a sugárterápia, a kemoterápiás kezelés mellett. A komplex kezelés ellenére azonban az esetek kb. 30%-ában a daganat recidivál, aminek korai észlelése tünetmentes állapotban, illetve a recidívák végleges gyógyítása nem megoldott. Ezért folyamatos vizsgálat tárgya a recidívák korai észlelése és megfelelő terápiás eszközök alkalmazása.

A szomatosztatin egy gátló neuropeptid (3), melyet a hypothalamus mellett az ún. deltasejtek is termelnek a gyomorban, belekben és a hasnyálmirigyben. A szomatosztatinreceptorok 5 altípusa (SSTR-1–5) ismert (6, 11, 15, 17, 19). A receptorok G-fehérje-aktiváción keresztül számos szignáltranszdukciós út szabályozásában vesznek részt: adenilátcikláz-gátlás, K⁺-csatorna-aktiválás, tirozinkináz- és -foszfatázaktiválás, bax, p53 regulációja (12, 15, 17).

Általános endokrin és exokrin gátló hatása mellett a szomatosztatin a daganatos sejtosztódást közvetve és közvetlenül is gátolja. Közvetlen tumorelles hatását antiproliferatív és proapoptotikus hatása, valamint a tumorsejtekben termelődő autokrin és parakrin növekedési faktorok szintézisének gátlása révén fejt ki. Az SSTR-1, 2, 4, 5 aktivációja a G₁ fázisban leállítja a sejtosztódást. Az SSTR-3 aktiválása a bax, bcl-2 és p53 regulációján keresztül fejt ki proapoptotikus hatást (12, 15). Indirekt tumorelles hatását az antiangiogenetikus hatás révén fejt ki az SSTR-2, 3, 5 aktivációján keresztül (12, 15).

Számos gyermekkori agydaganat, így a medulloblastoma is szomatosztatinreceptorokat expresszál (4–6, 13, 16). A gyermekkori medulloblastomában a receptor 2-es altípusának jelenléte kifejezett (4–6, 16, 17). A szomatosztatinreceptort expresszáló daganatok radioaktívan jelölt szomatosztatinanalóg vegyülettel, szcintigráfias módszerrel megjeleníthetőek. Több gammasugárzó szomatosztatinanalógról mutatták ki in vivo a daganatsejthez való kötődést. Pozitronsugárzóval jelölt radiofarmakonnal PET-vizsgálat is végezhető. A sejt felszínén elhelyezkedő receptorok in vivo kimutatásában az Octreoscan (¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide) vizsgálattal gyűlt össze a legnagyobb tapasztalat (6, 9, 13, 14). A receptor jelenlétének a recidívák korai felismerésében és kezelésében is szerepe lehet.

Korábbi vizsgálatok már igazolták a primer medulloblastoma SSTR-2-expresszióját (4–6, 9, 13, 16, 17), azonban a recidívák receptorstátuszáról nem áll rendelkezésünkre irodalmi adat. Ezért jelen munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk, a gyermekkori medulloblastoma recidívája esetén a tumor megtartja-e SSTR-2-expresszióját.

Betegek

A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájában 1998 és 2004 között összesen 38 medulloblastomás gyermek állt kezelés és gondozás alatt. A primer tumor 16 beteg esetében recidivált, közülük a recidíva miatti reoperációra 12 betegnél került sor. A 12 beteg közül 1 esetben a primer tumor eltávolítása Győrben, továbbá 1 esetben a Siófoki kórházban történt. Jelen vizsgálatunkhoz annak a 10 recidiváló medulloblastomás gyermeknek (7 fiú és 3 leány) a biopsziás műtéti anyagát vizsgáltuk, akiknél az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI, Budapest) került sor a primer tumor és a recidíva operációjára is.

Immunhisztokémia

A paraffinba ágyazott blokkokból 5 µm vastagságú metszeteket készítettünk. A vizsgálat során az in vitro negatív kontroll normális humán agyszövet, a pozitív in vitro kontroll cadaver humán hypophysis-szövetminta volt. Valamennyi beteg esetében a primer tumorból és a recidívából származó mintát is azonos tárgylemezre helyeztük, együtt a kontrollként alkalmazott szövetmintával. A metszeteket először xilolban deparaffináltuk, majd alkohollal dehidráltuk. Az eljárás során 15 perces 3%-os H₂O₂-kezeléssel gátoltuk az endogén peroxidázokat. Az alkalmazott primer antitest nyúl monoklonális anti-humán SSTR-2A (SS-800, Gramsch Laboratories) volt. A primer antitestet 1:1000-es hígításban, 50 perces inkubációs idővel alkalmaztuk szobahőmérsékleten. A szekunder antitestet biotinált, nyúl elleni egér-IgG (K6075, DakoCytomation, Glostrup, Dánia) volt. Végül streptavidin-biotin-peroxidáz (EnVision) komplexszel inkubáltunk 50 percig szobahőmérsékleten. Újabb 2x10 perces fiziológiás só tartalmú foszfátpufferes (PBS) mosás után 6 percig diaminobenzidinnel (DAB, Sigma, St. Louis, USA) kezelve vizualizáltuk az ellenanyagokat. A desztillált vizes mosást és a Mayer-féle hematoxilines magfestést követően a metszeteket alkohollal dehidráltuk és xilollal kezeltük.

A minták értékelése

Az immunhisztokémiai minták értékelése szemikvantitatív módszerrel, fénymikroszkópos vizsgálattal történt. Valamennyi minta értékelését két patológus (H. Z. és Sz. B.) végezte a teljes tumorminta áttekintését követően, egy jellemző terület kiválasztásával. Az általunk vizsgált minták festődésének intenzitását a kontrollként alkalmazott szövetminták festődésének intenzitásához viszonyítottuk. A mintákat negatívnak értékeltük (-), ha nem mutattak pozitívást, gyengén pozitívnak (+), ha a szövetminta festődése gyengébb volt a pozitív kontroll-

ként alkalmazott szövetminta festődésénél, közepesen pozitívnak (++) , amennyiben a minták festődése azonos volt a kontroll szövetminta festődésével és erősen pozitívnak (+++) , ha erősebb volt annál. Valamennyi primer és recidív tumormintában meghatároztuk az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos arányát is. A százalékos arányokat statisztikailag kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, annak kimutatására, hogy van-e statisztikailag szignifikáns eltérés recidívában a primer tumor SSTR-2-expressziójához képest. Szignifikanciahatárnak a $p < 0,05$ -öt tekintettük.

Szcintigráfiás vizsgálat

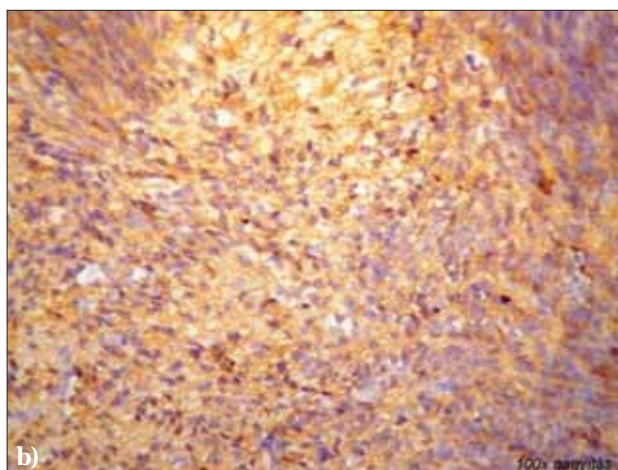
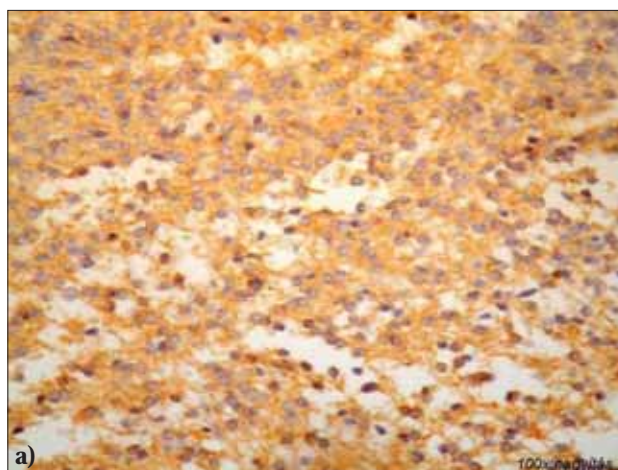
Primer és recidív tumorok esetében a tumorprogresszió miatt legtöbbször sürgősséggel kerül sor a műtétre, így csak igen ritkán van lehetőségünk a preoperatív Octreoscan-vizsgálatra. Jelen vizsgálatunkhoz két beteg esetében állt rendelkezésünkre pozitív in vivo kontrollként a recidiváról készített Octreoscan-vizsgálat eredménye. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika izotóplaboratóriumában végezték. Radiofarmakonként ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octreotide-ot (Octreoscan®; Mallinckrodt Medical, Petten, Hollandia) alkalmaztak. A beadást követően 1 órával, majd a rá következő napon szcintigráfiás felvételeket készítettek a koponyáról. A planáris felvételeket SPECT-vizsgálattal egészítették ki. Fiziológias körülmények között az agyállományon belül ^{111}In -pentetretotide (Octreoscan) halmozás nem ismerhető fel. Körülírt aktivitásfelvétel megjelenése kórjelző tünet, recidíva jelenlétére utal. Az aktivitásfelvétel mértéke vizuálisan is megítélhető, de kvantitatív adatok is számíthatóak a tumor/háttér hányadosból, ill. a European Association of Nuclear Medicine ajánlása szerint (2) az aktivitásfelvétel mértéke egy 0–4-ig terjedő szemikvantitatív skálán kerül megjelölésre.

EREDMÉNYEK

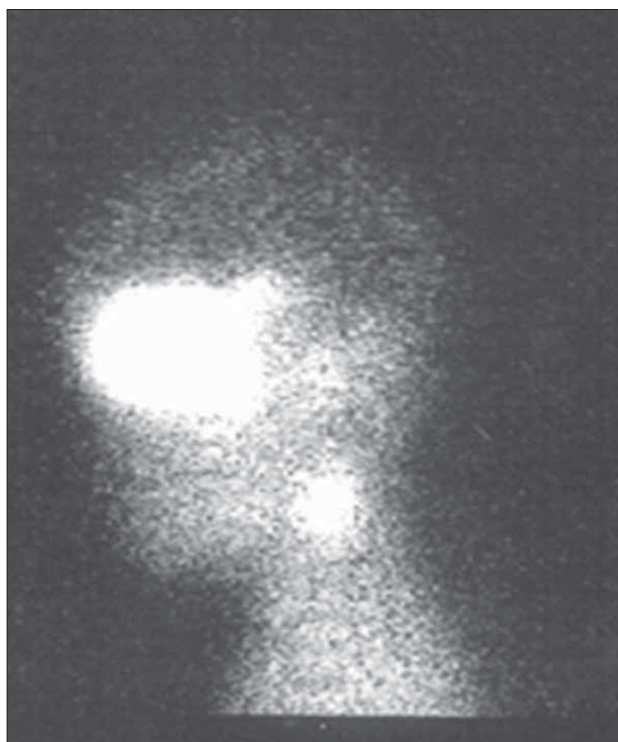
Az általunk vizsgált 10 beteg átlagos életkora a primer tumor diagnózisa idején 6,5 év (1–13,5 év) volt. A primer tumor és a recidíva között átlagosan 26 hónap (4,5–51 hónap) telt el. Az általunk vizsgált betegek adatai az 1. táblázatban láthatók.

Az 1. ábrán az egyik általunk vizsgált beteg primer tumorának, ill. recidívájának műtéti anyagán végzett immunhisztokémiai vizsgálat szövettani képe látható. A szomatostatinreceptor expresszióját szemikvantitatív módszerrel vizsgálva a primer és a recidív medulloblastoma minden esetben SSTR-2-pozitív volt.

Az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos aránya az általunk vizsgált primer és recidív tumorokban az 1. táblázatban látható. Az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos aránya 30–90% között mozgott. A primer és recidív tumorok vizsgálatakor a tumorsejtek SSTR-



1. ábra. A primer tumor (a) illetve a recidíva (b) immunhisztokémiai vizsgálatának szövettani képe ($\times 100$)



2. ábra. A recidíva Octreoscan-felvétele

1. táblázat. A vizsgálatban szereplő betegek adatai és az SSTR-2-immunreakció eredménye

Esetek	Életkor a primer tumor diagnózisa idején (év)	A primer tumor diagnózisa	A recidíva diagnózisa	A recidíváig alkalmazott kezelés			A primer tumor és a recidíva diagnózisa között eltelt idő (hónap)	Primer tumor SSTR-2-expressziója		Recidíva SSTR-2-expressziója	
				Műtét	Sugárterápia	Kemoterápia		Intenzitás	Pozitív tumorsejtek aránya (%)	Intenzitás	Pozitív tumorsejtek aránya (%)
1.	1	2000	2000	+	-	+	4,5	++	40	++	40
2.	1,5	1998	2000	+	-	+	25	+	80	+	90
3.	2,5	2000	2000	+	-	+	6	+	30	+	30
4.	6	2000	2003	+	+	+	36	+++	90	++	90
5.	6,5	2000	2001	+	+	+	15	++	70	++	70
6.	7	1999	2002	+	+	+	39	++	80	++	90
7.	7,5	2004	2005	+	+	+	15	++	90	++	80
8.	8	1998	2001	+	+	+	36	+++	50	+	50
9.	10,5	2000	2003	+	+	+	34	++	60	++	60
10.	13,5	1999	2004	+	+	+	51	+++	90	+	70
Átlag	6,5						26		68		67

2-pozitivitásának intenzitását illetően három esetben a recidív tumorban csökkenést találtunk. Az SSTR-2-pozitív tumorsejtek százalékos arányában a primer és recidív tumorok között nem volt statisztikailag kimutatható különbség ($p=0,72$). Az SSTR-2-festődés intenzitása és a pozitív tumorsejtek számaránya között összefüggést nem észleltünk.

Vizsgálatunkhoz 2 esetben állt rendelkezésünkre pozitív in vivo kontrollként a medulloblastoma recidívájáról készített Octreoscan-vizsgálat eredménye is. Az 1.b ábrán látható recidív tumor preoperatív Octreoscan-felvétele a 2. ábrán látható. A radiofarmakon iv. beadását követően a recidíva lokalizációjának megfelelően mindkét esetben kóros aktivitásfelvétel volt megfigyelhető, mely korrelált az általunk végzett immunhisztokémiai vizsgálatok eredményével.

MEGBESZÉLÉS

Az adekvát kezelés ellenére a medulloblastoma számos esetben recidívál. Ilyenkor radikális műtét sok esetben nem elégséges és a kemoterápiának is csak korlátozott hatása van, így a gyermekkori medulloblastoma recidívájának kezelése máig megoldatlan probléma. Ezért az elmúlt években intenzív kutatások folytak olyan lehetséges új molekuláris támadáspontok felismerésére, melyek a hagyományos kezelés (műtét, sugárterápia, nagy dózisu kemoterápia) hatékony kiegészítői lehetnek.

Az SSTR-2 fokozott jelenléte a primer medulloblastomákban korábban már bizonyítást nyert Octreoscan-vizsgálattal (4–6, 9, 11, 13, 14, 16). Önmagában SSTR-agonisták sikeres alkalmazásáról még nem számoltak be, csak SSTR-agonistához kötött sugárzó izotóppal végzett kísérletekről olvashattunk (1, 8, 10, 18, 20). Ezek a kísérletek terápiásan nem voltak sikeresek és

súlyos mellékhatások lehetőségét hordozzák magukban. Utóbbi oka, hogy az SSTR-2 különböző mértékben minden testi sejten megtalálható, így nem megvalósítható a sugárzó izotóp specifikus kötődése a tumorhoz. Azonban terápiás sikerről számoltak be a sugárzó anyag intrathecalis bejuttatását követően (1). A Peptide Receptor Radionuclide terápia eredményeiről egyre nagyobb számban olvashatunk a neuroendokrin megbetegedések kezelésében. Újabb alfa- és lágy béta-sugárzó izotópok alkalmazásáról számolnak be, melyek rövid úton nagy energiát adnak le. A specifikusan a daganatsejt felszínéhez kötődő izotóp sugárzása akár egy daganatsejten belül elnyelődik, roncsolva azt, és épen hagyva a környező egészséges sejteket. A radioaktív szomatostatinanalóg intratumorális adása is csökkenti a szervezet egészének sugárterhelését (7).

Kísérletünkkel megerősítettük a korábban mások által és általunk is közölt eredményeket in vitro vizsgálattal a primer tumorok esetében. Ugyanakkor sikerült bizonyítanunk azt is, hogy a tumorsejtek SSTR-2-expressziója nem tűnik el az intenzív sugár- és kemoterápiás kezelés következtében. Ennek terápiás felhasználhatósága felmerül, azonban bizonyítása még további kutatást igényel.

A rendelkezésünkre álló néhány eset összefüggést mutat az SSTR in vitro (immunhisztokémia) és in vivo (Octreoscan) kimutatása között, ami alapján felmerül egymást kiegészítő alkalmazásuk. Ez a klinikumban különösen fontos lehet, mivel a primer tumorok időigényes in vivo kimutatását a gyakran fennálló sürgősségi állapot nem teszi lehetővé.

Eredményeink alapján az SSTR-2 kimutatásán alapuló Octreoscan-vizsgálatnak recidívák esetében is van létjogosultsága. Segítheti a recidívák korai észlelését, mely különös jelentőséggel bírhat az MR által észlelt, de általa pontosabban nem specifikálható elváltozások eredetének tisztázásában.

Vizsgálatainkban nem minden esetben volt azonos a primer tumorban és a recidívában észlelt SSTR-2-expresszió mértéke. Ennek háttérében technikai okot feltételezünk: a primer tumor és a recidíva akár több év különbséggel történt fixálását, az eltérő tárolási időt. Azonban egyértelmű választ az expresszió mértékének esetleges változására vagy változatlanóságára csak friss fagyasztott mintákból végezhető, egyéb standardizált, fehérje vagy mRNS kimutatására alkalmas molekuláris vizsgálati eljárásokkal kaphatunk.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy a primer medulloblastoma minden esetben SSTR-2-pozitív volt, és a receptor kifejeződése a recidívában is megmaradt. A rendelkezésre álló esetekben az Octreoscan-vizsgálat eredménye az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményével korrelált. A recidívákban is igazolható SSTR-2-pozitivitás klinikai jelentőségét egyrészt az adhatja, hogy a hagyományos kezelés mellett felveti a szomatostatinreceptor-agonista analógok (pl. octreotide) terápiás alkalmazhatóságának lehetőségét, másrészt az SSTR-2 in vivo kimutatása (Octreoscan) lehetséges eszköz a recidívák korai felismerésében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton mondunk köszönetet Paulusz Mónikának és Füredi Andrásné Ibolyának, az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet Neuropatológiai Laboratóriuma asszisztensnőinek az immunhisztokémiai vizsgálat során nyújtott segítségükért.

IRODALOM

1. Beutler D, Avoledo P, Reubi JC, et al. Three-year recurrence-free survival in a patient with recurrent medulloblastoma after resection, high-dose chemotherapy, and intrathecal Yttrium-90-labeled DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide radiolabeled peptide brachytherapy. *Cancer* 103:869–873, 2005
2. Bombardieri E, Aktolun C, Baum R, et al. 111In-Pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med* 30(suppl):B140–B147, 2003
3. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77–79, 1973
4. Cavalla P, Schiffer D. Neuroendocrine tumors in the brain. *Ann Oncol* 2:131–134, 2001
5. Cervera P, Videau C, Viollet C, et al. Comparison of somatostatin receptor expression in human gliomas and medulloblastomas. *J Neuroendocrinol* 14:458–471, 2002
6. Dabasi G, Hauser P, Kertész PG, et al. Gyermekkori agytumorkok vizsgálata szomatostatin-analóg (111In-DTPA-D-Phe1-octreotide) alkalmazásával. *Magyar Onkológia* 51:229–234, 2007
7. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:111–129, 2007
8. Hofer S, Eichhorn K, Freitag P, et al. Successful diffusible brachytherapy (dBt) of a progressive low-grade astrocytoma using the locally injected peptidic vector and somatostatin analogue [90Y]-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC). *Swiss Med Wkly* 131:640–644, 2001
9. Khanna G, O'Dorisio MS, Menda Y, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in surveillance of pediatric brain malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 50:561–566, 2008
10. Kvols LK, Woltering EA. Role of somatostatin analogs in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. *Anticancer Drugs* 17:601–608, 2006
11. Lahlou H, Guillermet J, Hortala M, et al. Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann NY Acad Sci* 1014:121–131, 2004
12. Lahlou H, Saint-Laurent N, Estève JP, et al. sst2 Somatostatin receptor inhibits cell proliferation through Ras-, Rap1-, and B-Raf-dependent ERK2 activation. *J Biol Chem* 278:39356–39371, 2003
13. Lee JD, Kim DI, Lee JT, et al. Indium-111-pentetreotide imaging in intra-axial brain tumors: comparison with thallium-201 SPECT and MRI. *J Nucl Med* 36:537–541, 1995
14. Müller HL, Frühwald MC, Scheubeck M, et al. A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow-up of children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 38:27–40, 1998
15. Qiu CZ, Wang C, Huang ZX, et al. Relationship between somatostatin receptor subtype expression and clinicopathology, Ki-67, Bcl-2 and p53 in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 12:2011–2015, 2006
16. Reubi JC, Lang W, Maurer R, et al. Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system. *Cancer Res* 47:5758–5764, 1987
17. Siehler S, Hoyer D. Characterisation of human recombinant somatostatin receptors. 3. Modulation of adenylate cyclase activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 360:510–521, 1999
18. Vaidyanathan G, Boskovitz A, Shankar S, Zalutsky MR. Radioiodine and 211At-labeled guanidinomethyl halobenzoyl octreotate conjugates: potential peptide radiotherapeutics for somatostatin receptor-positive cancers. *Peptides* 25:2087–2097, 2004
19. Vaidyanathan G, Friedman HS, Affleck DJ, et al. Specific and high-level targeting of radiolabeled octreotide analogues to human medulloblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 9:1868–1876, 2003
20. Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs. *Curr Pharm Des* 8:1781–1807, 2002