

내분비 종양의 수용체 영상; 소마토스타틴 수용체 신티그라피

충북대학교 의과대학 핵의학교실

공 성 수

소마토스타틴과 소마토스타틴 수용체

소마토스타틴은 14개 혹은 28개의 아미노산으로 구성된 펩티드호르몬으로 시상하부, 대뇌 피질, 뇌간, 위장관, 췌장에 존재한다. 소마토스타틴은 중추신경계에서 신경전달물질(neurotransmitter)로 작용하며, 내분비 효과로는 성장호르몬, 인슐린, 글루카곤, 가스트린, 세로토닌, 칼시토닌 등의 분비를 억제한다. 이외에도 소마토스타틴은 배양 유방암세포와 폐암세포 성장을 억제하고, 신경내분비세포 종양(neuroendocrine cell tumor)을 포함한 다양한 종양의 동물 모델에서 종양 성장을 억제하였다. 이러한 소마토스타틴의 종양 성장 억제작용은 소마토스타틴 수용체의 유도(induction), 성장호르몬과 bombesin 및 IGF-I 등의 성장인자 분비 억제, 혈관 생성 방해 등의 효과에 기인한다.

소마토스타틴은 수용체는 신경내분비세포(neuroendocrine cell)에서 발견되는데 그 예로는 뇌하수체 전엽 세포, 갑상선 C-세포, 췌장 소도 세포 등이 있다. 또한 신경내분비 세포가 아닌 림프구에서도 소마토스타틴 수용체가 발견되었다. 소마토스타틴 수용체 양성 종양은 일반적으로 비교적 분화도가 좋은 종양으로서, 유암종(carcinoid)의 경우 분화도가 좋은 종양에는 소마토스타틴 수용체가 있지만, 분화도가 나쁜 경우에는 없으며¹⁾, 갑상선수질암에서는 동일 종양 조직 내에서도 분화도가 좋은 부위에는 칼시토닌 및 소마토스타틴 수용체가 있으나, 분화도가 나쁜 부위에는 없다²⁾. 그러나 악성림프종, 신세포암과 같이 분화도가 나쁜 종양에서도 소마토스타틴 수용체가 발견되어 수용체 유무로서 분화도에 대한 예측을 하는 경우에는 반드시 종양 종류를 고려해야 한다. 소마토스타틴 수용체는 세포막에 있는 glycoprotein으로서, 현재까지

5개의 소마토스타틴 수용체 아형이 밝혀졌다. 소마토스타틴 유사체인 옥트레오타이드는 소마토스타틴 수용체 제 2 아형과 높은 결합친화도(binding affinity)를 가지며 나머지 아형과는 결합친화도가 낮다. [¹²⁵I-Thr³]-octreotide를 이용하여 자가방사기록법(autoradiography)을 시행하거나, 방사성동위원소 표지 옥트레오타이드를 이용하여 신티그라피를 시행하면 소마토스타틴 수용체 제 2 아형을 영상화 할 수 있다. 처음으로 시도된 옥트레오타이드 신티그라피는 옥트레오타이드 내의 phenylalanine기를 tyrosine기로 치환한 후 방사성옥소로 표지하여 시행되었다. 그 후 착화제인 DTPA를 이용하여 ¹¹¹In으로 표지하는 방법이 개발되어 널리 이용되고 있으며 현재 상업적으로 생산되고 있다. 일반적으로 소마토스타틴 수용체를 갖는 대부분의 종양 내에는 옥트레오타이드와 높은 결합친화도가 있는 소마토스타틴 수용체 제 2 아형 (일명 옥트레오타이드 수용체)이 다량 존재한다. 그러나 일부 종양의 경우 (예; 인슐린종, 난소종양) 제 2 아형이 아닌 다른 수용체 아형이 주로 분포하여 신티그라피 상 음성 소견을 보이기도 한다. 소마토스타틴 수용체 양성 종양에서 조직 내 소마토스타틴 수용체 분포는 대부분의 경우 균일하다. 하지만 유방암, 갑상선수질암 등 일부 종양에서 불균일한 분포가 있음이 보고되었다. 내분비 췌장종양(Gastroenteropancreatic tumor; GEP tumor)의 경우 일차종양과 전이종양 모두에서 소마토스타틴 수용체가 발견되며, 대부분의 다른 종양에서도 같은 소견을 보일 것으로 간주된다. 그러나 유방암에서 일차종양에는 수용체가 있으나 전이종양에는 없었던 예가 보고되었다^{3, 4)}.

[¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide의 대사와 분포

[¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide는 신장을 통해

신속히 배설되는데 정맥 주사하면 주사 후 6시간에 50%, 24시간에는 80%가 배설된다. 한편 간담도계를 통한 배설은 24시간에 약 2.2%로서 매우 작으며 이러한 특성은 복강 내 병변 판독을 용이하게 한다. 한편 신장 내 옥트레오타이드 정체 시간(residence time)이 비교적 길어 사구체여과 후 세뇨관에 의한 재흡수

가 일어날 것으로 여겨지며 신장 주위 병변의 진단시 주의가 필요하다⁴⁾.

정상인의 경우 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide는 뇌하수체, 갑상선, 침샘, 간, 비장, 콩팥 및 방광에 집적되고, 때때로 담낭에서도 관찰된다. 한편 소화기관 내의 집적은 주사 후 24시간에 주로 대장에서 관찰되는데 하제(laxatives)를 사용하면 집적량을 줄일 수 있다. 현재까지 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide가 갑상선에 집적되는 기전에 대한 정설은 없다. 신경내분비세포에 속하는 갑상선 C-세포에 의한 집적을 가정할 수 있겠으나 갑상선기능항진증에서 관찰되는 집적량 증가를 설명할 수 없다⁴⁾.

표 1. 각종 내분비 질환에서 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 양성율

종 양	In Vivo (신티그라피)		In Vitro (자가방사기록법)	
뇌하수체 종양				
GH-분비종양	7/10	70%	45/46	98%
TSH-분비종양	2/2	100%		
비기능성 종양	12/16	75%		
내분비췌장종양				
가스트린종	13/14	93%	6/6	100%
인슐린종	13/28	46%	18/27	67%
Paraganglioma	42/42	100%	11/12	92%
갈색세포종	13/15	87%	38/52	73%
신경아세포종	8/9	89%	15/23	65%
갑상선수질암	24/35	69%	10/26	38%
유암종	74/78	95%	5/62	88%
갑상선암				
유두암	5/6	83%		
여포암	2/3			
미분화암	2/2			

옥트레오타이드 신티그라피

다양한 내분비계 종양 및 질환에서 보고된 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 양성율은 표 1과 같다. 한편 Krenning 등은 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피의 임상적 유용성을 표 2와 같이 요약하고 있다⁴⁾.

1. [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 프로토콜

대부분의 프로토콜은 ¹¹¹In 3-6mCi를 사용하고 있으며, SPECT검사를 시행하고자 하면 6mCi를 사용

표 2. 각종 내분비 질환에서 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피의 유용성

종 양	종양 국소화	치료효과 판정	치료방침 결정	참 고
뇌하수체 종양				
GH-분비종양	NV	NV	NV	MRI 혹은 호르몬 검사가 더 경제적이다.
비기능성 종양	NV	NV	NV	
내분비췌장종양	V	V	V	
Paraganglioma	V	V	V	
갈색세포종	V	V	V	부신내에 있는 경우에는 MIBG가 더 유리하다.
신경아세포종	V	TBE	TBE	
갑상선수질암(differentiated form)	LV	LV	TBE	
유암종	V	V	V	
쿠싱증후군	V	V	TBE	Cushing's disease는 제외
그레이브스병	TBE	TBE	TBE	

NV, not valuable; V, valuable, TBE, to be established; LV, limited value

하는 것이 좋다. SPECT 검사는 병소 발견의 예민도를 높이는 장점이 있으며 배후 방사능이 높은 복부 병소 진단에 특히 도움이 된다. 평면영상(planar imaging), SPECT영상 모두 대시야(large field of view) 감마카메라를 사용하며, medium energy 평행다중구멍조준기(parallel hole collimator)를 장착한다. Pulse height energy windows는 172 keV와 245 keV에 광절정(photopeak)를 맞추고 식별영역(window)은 20% 넓이로 한다. 평면영상의 경우 128×128 word matrix를 이용하고 두경부 영상의 경우 300,000계수(혹은 최대 15분간)을 얻고 48시간 영상의 경우 15분간 영상(대개 200,000계수)을 얻는다. 흉부 영상의 경우 간과 비장이 가능한 한 적게 포함되도록 주의하고 액와 부위에 암 전이가 의심되는 경우 팔을 든 상태로 촬영한다. 상복부 및 하복부의 경우에는 각각 500,000계수(혹은 최대 15분간)을 얻는다. SPECT검사 시에는 single head camera의 경우 60 projections, 64×64 word matrix, 45-60초/projection으로 촬영하고 three head camera를 사용하는 경우 120 projections, 64×64 word matrix, 30초 이상/projection로 촬영 한다. 복부와 같이 배후방사능이 높은 부위에 병소가 의심되거나 병소 내 소마토스타틴 수용체 농도가 낮은 경우에는 촬영 시간을 연장하여 병소 발견율을 높일 수 있다. 진신 촬영을 하는 경우 두부에서 골반 부위까지 30~40분 가량 촬영하는 것이 좋다.

Rotterdam 그룹은 주사후 24시간에서 평면영상 및 SPECT영상 촬영을 권하고 있다. 평면영상의 경우 필요에 따라서는 48시간에 재촬영을 하는데, 24시간 영상에서 복부 내 비정상 국소 집적이 있는 경우 반드시 48시간 영상을 얻고 대장 내 방사능과 병소를 감별진단 해야 한다. 한편 주사 후 4시간 영상을 시행하는 그룹도 있으며, 4시간 영상의 경우 대장 내 방사능 집적이 거의 없는 장점이 있다. 그러나 배후방사능이 24시간에 비해 6배로 높아 소마토스타틴 수용체 농도가 낮은 병소의 경우 국소화에 실패할 수 있어 주의 요한다⁴⁾.

보고된 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide에 의한 부작용은 매우 드물어 여태까지 4명의 환자에서 항체 발생이 보고되었다. 한편 인슐린종의 경우 저혈당이 발생한 경우가 있어 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreo-

tide 투여 시 포도당 주사를 권하고 있다. ¹¹¹In 3-6 mCi을 사용할 때, 환자가 받는 선량당량(rem, roentgen equivalent for man)은 8-16 rem이 된다. 이러한 선량당량은 다른 ¹¹¹In-표지 화합물을 이용한 신티그라피, 전산화 단층촬영(흉부; 7-11 rem) 및 혈관조영술(5-25 rem)에 의한 선량당량과 비슷하다.

2. 내분비질환에서 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 소견

1) 뇌하수체 종양

뇌하수체종양 중 성장호르몬 분비종양, 갑상선자극호르몬 분비종양, 비기능성 종양은 70% 이상에서 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보인다. 성장호르몬 분비 종양은 체외검사시 거의 모든 종양에서(98%) 소마토스타틴 수용체가 발견되었으며, 체내 검사시 70% 이상의 환자에서 종양을 국소화 할 수 있었다. 수술 후 체외검사로 확인된 종양내 소마토스타틴 수용체 농도와 수술 전 시행한 옥트레오타이드의 성장호르몬 분비 억제 효과 사이에는 유의한 상관 관계가 있다. 또한 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피 소견과 옥트레오타이드의 성장호르몬 분비 억제 효과 사이에도 유의한 상관 관계가 있었다.

임상적으로 비기능성인 뇌하수체 종양의 많은 예에서 체외 혹은 체내 검사상 소마토스타틴 수용체가 발견되며 고용량 옥트레오타이드 치료시 성선자극호르몬 분비 억제와 시야결손 회복이 보고되었으나 종양 크기의 감소는 유의하지 않았다.

대부분의 갑상선자극호르몬 분비 종양도 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피로 영상화되며, 옥트레오타이드 치료에 좋은 반응을 보인다. 그러나 부신피질자극호르몬 분비 종양은 신티그라피에서 음성소견을 보이며 이러한 특성은 이소성 부신피질 자극호르몬 분비 종양과의 감별진단에 이용될 수 있다.

한편 뇌하수체종양 이외에도 소마토스타틴 수용체 양성인 종양(예; 유방암, 수막종, 임파종)이 뇌하수체 혹은 그 주위에 전이된 경우에도 [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide 신티그라피에서 양성 소견을 보일 수 있어 신티그라피 소견만으로 뇌하수체종양을 진단하는 것은 한계가 있다.

2) 내분비 췌장종양: GEP(gastroenteropancreatic) neuroendocrine tumor

펩티드 호르몬을 분비하는 대부분의 종양은 췌장 소도세포에 발생하나 위, 십이지장 등에도 발생할 수 있다. 이러한 종양들은 분비하는 호르몬에 따라 가스트린종, 글루카곤종, 인슐린종 등으로 명명되었다. 이들 질환의 가장 좋은 치료법은 대부분의 경우 수술적 제거이나, 크기가 작은 경우가 많아 자기공명영상, 전산화단층촬영, 혈관조영술, 선택적 정맥 도자 및 혈액 채취법 등을 이용하더라도 약 1/3의 환자에서 일차 종양 및 전이 위치를 확인하는 것이 매우 어렵다. 한편 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide 신티그라피 검사를 이용하면 종양 위치를 확인할 수 없었던 많은 예에서 위치를 확인할 수 있어 치료 방침 결정에 많은 도움이 된다. 유럽내 15개 연구 센터가 참가한 European Mallinckrodt Trial(EMT)에서는 조직학적 혹은 생화학 검사상 GEP neuroendocrine tumor로 확인된 399명의 환자 중 350명을 대상으로 옥트레오타이드 신티그라피와 자기공명영상 및 혈관조영술 등의 기존 방사선학적 검사법을 시행하고 진단적 정확성을 비교하였으며, 옥트레오타이드 신티그라피 결과가 치료방침 결정에 도움이 되는지 조사하였다⁴⁾. 기존 방사선학적 검사법의 경우 88%의 환자에서 종양이 확인되었고 옥트레오타이드 신티그라피로는 80%의 환자에서 종양 영상화가 가능하였다. 기존 방사선학적 검사법으로 308명의 환자에서 388개 종양이 발견되었는데 이중 297개 종양이 옥트레오타이드 신티그라피에서도 확인되었다.

한편 기존 방사선학적 검사로는 확인할 수 없었던 166개의 국소섭취 부위가 발견되었는데 이중 40%는 약 3년 반의 연구기간 중 조직검사나 추후 시행한 방사선학적 검사상 종양임이 확인되었다. 350명의 환자 중 42명에서 방사선학적 검사법을 이용한 종양의 국소화가 불가능하였는데 이중 11명에서 옥트레오타이드 신티그라피상 16개의 국소 섭취가 관찰되었고 경과 관찰 중 12개의 섭취 부위가 종양에 의한 것임이 확인되었다. 한편 178명의 경우 방사선학적 검사법으로 1개의 종양이 발견되었는데 옥트레오타이드 신티그라피상 62명에서 2개 이상의 국소 섭취가 관찰되었으며, 이중 60%의 환자에서 경과 관찰 중 다발성 종양임이 확인되었다.

EMT 보고는 전반적으로 Rotterdam 그룹의 보고에⁵⁾ 비하면 진단적 예민도가 낮은데 이는 신티그라피 촬영 방법의 차이에 기인하는 것으로 여겨진다. 즉 Rotterdam 그룹의 경우 200 MBq 이상의 용량을 사용하였고 전예에서 Triple-head camera를 이용하여 SPECT를 시행하였다. 특히 상복부에 종양이 있는 경우 신장, 간 비장, 대장 등에 집적되는 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide로 인하여 진단이 어려운 경우가 많은데, 이런 경우 복부 SPECT는 매우 유용하였다고 한다.

옥트레오타이드 신티그라피 결과가 치료방침 결정에 미치는 영향은 EMT에 참여한 연구자에게 설문지를 배부하여 각 환자에서의 영향을 조사하였는데 235명의 환자에 대한 회신을 얻어 분석하였다. 그 결과 40%의 환자에서 치료 방침이 변경되어 21명 환자가 수술을 받았고 8명의 환자는 수술이 취소되었으며, 옥트레오타이드 치료 적용 환자를 선별하는 데에도 도움이 되었다고 한다.

내분비 췌장 종양과는 달리 모든 외분비 췌장종양은 체외 및 체내검사 모두에서 소마토스타틴 수용체를 확인할 수 없었다. 외분비 췌장종양으로 간주되었던 일부 예에서 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보였으나 면역학적 염색법과 전자현미경 검사상 신경내분비 세포종양으로 판명되었다.

2-1) 가스트린종

가스트린종은 체외 검사(자가방사기록법)상 모든 종양에서 소마토스타틴 수용체 양성 소견을 보인다. 한편 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide 신티그라피의 경우 임상적 소견과 내분비 검사로 가스트린종이 의심되었던 예의 72-93%에서 양성소견을 보였다. 단일 연구기관으로는 가장 많은 예의 가스트린종에 대한 연구 결과를 보고한 미국립보건원 Dr. Reynolds 등의 발표에 의하면 57예의 가스트린종 환자 중 41예(72%)에서 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide 신티그라피를 이용하여 종양 국소화가 가능하였다⁶⁾. 이 중 방사선학적 검사법 결과와 비교가 가능하였던 43예에서 각 검사법에 따른 종양 국소화율은 [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]-octreotide 신티그라피 68%(29/43), 전산화단층촬영 35%(15/43), 자기공명영상 53%(23/43), 혈관조영술 64%(9/14)였다. 여러 연구자들의 보고도 이

와 유사하며 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 가스트린종 진단에 있어서 가장 예민한 검사법으로 보고하고 있다⁷⁾.

European Mallinckrodt Trial(EMT) 결과에 의하면 임상적 소견과 내분비 검사로 가스트린종이 의심되었던 67명 환자에서 방사선학적 검사(전산화단층촬영 자기공명영상 및 혈관조영술)를 시행하여 75%(50/67)의 환자에서 중앙 국소화가 가능하였고 방사선학적 검사로 국소화가 가능하였던 50명의 환자 중 42명(84%)이 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보였다. 한편 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 양성이었던 42명 환자 중 40%에서 기존 방사선학적 검사 방법으로는 확인할 수 없었던 병소가 추가로 확인되었다. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 음성 소견을 보였으나 방사선학적 검사상 양성 소견을 보였던 8예의 경우 중앙 위치는 횡장 3예, 십이지장 3예, 간 1예, liver hilus 1예였다. 그러나 신티그라피 음성의 8예 중 6예에서는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 투여 용량이 2.7-3.5mCi로 작았으며 복부 SPECT검사가 시행되지 않았다. 방사선학적 검사상 음성이었으나 신티그라피 양성이었던 예는 35%(6/17)이었으며 방사선학적 검사와 신티그라피를 모두 시행하여 84%(56/67)에서 중앙의 국소화가 가능하였다.

2-2) 인슐린종

자가방사기록법 검사상 양성 소견을 보인 인슐린종은 67%로 보고되었다. EMT 보고에 의하면 24명의 인슐린종 환자 중 17예(71%)에서 방사선학적 검사법으로 중앙의 국소화가 가능하였지만 이들 17예 중 53%(9명)만이 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피에도 양성 소견을 보였다. 8예의 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 음성 환자 중 3예에서는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 투여 용량이 2.9-3.3mCi로 작았으며 복부 SPECT검사가 시행되지 않았다. 방사선학적 검사상 음성이었으나 신티그라피 양성이었던 예는 29%(2/7)이었으며 방사선학적 검사와 신티그라피를 모두 시행하여 79%(19/24)에서 중앙의 국소화가 가능하였다. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피로 영상화할 수 없었지만 수술 후 시행한 자가방사기록법에서 높은 친화성으로 소마토스타틴-14, 소마토스타틴-28

과 결합하는 수용체가 증명된 인슐린종이 많다. 이것은 소마토스타틴 수용체의 여러 아형 중 제 2 아형(옥트레오타이드 수용체)이 아닌 1번 유형의 수용체 아형이 주로 분포하여 나타나는 소견이다.

3) Paraganglioma

[$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 이용하면 paraganglioma 병소의 90% 이상을 영상화할 수 있다⁸⁾. 고해상 전산화 단층촬영, gadolinium-DTPA로 enhance한 자기공명영상, 경부 초음파도 등도 비교적 용이하게 Paraganglioma를 국소화할 수 있다. 그러나 이러한 방사선학적 검사법은 임상적으로 중앙이 있을 것으로 의심되는 위치에만 시행할 수 있다. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide을 이용한 전신 신티그라피는 약 3분의 1 환자에서 방사선학적 검사법으로 확인할 수 없었던 혹은 임상적으로 의심하지 않았던 부위에서 추가로 Paraganglioma의 국소화를 가능케 하였다. Paraganglioma 환자의 약 10%에서 다발성 종양과 원격 전이가 발생하는 것을 고려하면 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 Paraganglioma의 선별검사로서 유용할 것으로 생각된다.

4) 신경아세포종과 갈색세포종

신경아세포종 조직의 약 70%에서 소마토스타틴 수용체가 발견되고⁹⁾, 신경아세포종 환자의 64-90%에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보여^{5, 10)} 기존의 핵의학적 검사방법인 $^{131}\text{I-MIBG}$ 신티그라피와 유사한 진단적 예민도를 보인다. 신경아세포종은 중앙세포의 분화 정도와 전이 정도에 따라 예후 및 치료 방법에 차이가 있다. 소마토스타틴 수용체는 비교적 분화가 잘된 세포에서 주로 발견되며 Neuropeptide-Y는 분화가 잘 안되고 성장이 빠른 세포에서 발견된다. 한편 $^{131}\text{I-MIBG}$ 는 guanethidine의 유사체로 작용하여 신경내분비 세포의 신경분비 과정에 섭취되는데 신경아세포종 세포의 분화도가 좋아지면 섭취가 감소한다¹¹⁾. 따라서 비슷한 진단적 예민도를 갖는 두 검사에서 한 검사는 양성 소견을 보이나 다른 검사에서는 음성 소견을 보일 수 있는데 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피에 양성 소견을 보이는 중앙이 좋은 예후를 보일 것으로 추정된다. 이러한 환자들은 신티그라피 음성 소견을 보이는 환자에 비하여 긴 생존 기간을 가지는 것으로 여겨진다^{9, 10)}.

갈색세포종 환자의 85%에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보인다⁵⁾. 그러나 부신에 위치하는 갈색세포종의 경우 신장의 높은 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 섭취로 인하여 국소화가 어려운 경우가 있어, 부신에 갈색세포종이 의심되는 경우에는 $^{131}\text{I-MIBG}$ 신티그라피가 추천된다.

5) 갑상선수질암

[$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피는 갑상선수질암의 전이 병소 국소화에 유용하다. 이 경우 간에 전이 병소가 있을 때는 국소화가 불가능한데 이는 정상 간에 의한 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 섭취로 인하여 전이 병소와 구분이 되지 않기 때문이다. 갑상선 내 일차 종양도 정상 갑상선이 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide를 섭취하므로 종양의 국소화가 불가능하며 이 경우에는 간 혹은 갑상선 초음파 검사가 유용하다. Kwekkeboom 등¹²⁾의 보고에 의하면 17명의 갑상선수질암 환자 중 65%(11명)의 환자에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 이용한 종양 국소화가 가능하였다. Doerr 등¹³⁾은 갑상선 전절제술 후 재발된 갑상선수질암 환자 32명을 대상으로 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 시행하였는데 이중 12명은 기존 방사선학적 검사로 전이 위치를 쉽게 확인할 수 있었던 Gross disease 상태였고, 20명은 혈청 내 칼시토닌은 지속적으로 상승되었지만 비관혈적 방사선학적 검사상 전이 위치를 확인할 수 없었던 Minimal disease 상태였다. 갑상선수질암의 치료시 방사선 치료와 화학요법의 효과가 작은 점을 고려하면 Minimal disease와 Gross disease의 구분이 중요하며 특히 Minimal disease의 경우 외과적 절제를 위하여 전이위치를 정확히 국소화 하는 것이 중요하다. 12명의 Gross disease 환자에서 모두 24개의 전이 병소가 확인되었는데 이중 21개(87.5%)의 병소가 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보였다. Minimal disease의 경우 평면영상에서 비정상 섭취를 확인할 수 있었던 예는 없었으나 SPECT 검사를 시행하여 13명의 환자에서 양성 소견을 얻었다. 이중 10명의 환자에서 선택적 정맥 도자술이 시행되어 그 결과를 비교할 수 있었는데, 7명의 환자에서 국소화된 전이 위치가 동일하였다. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견이면서 수술

이 시행되었던 3명의 Minimal disease 환자 중 2명에서의 신티그라피 소견은 진양성이었으며 1명의 경우 1개의 진양성 병소와 2개의 가양성 병소가 있었다. 이들의 보고는 Kwekkeboom 등¹²⁾에 비하여 매우 높은 양성율로서, 특히 minimal disease의 경우 비관혈적 방사선학적 진단법으로는 불가능하였던 작은 전이를 국소화하여 선택적 정맥 도자술에 보완적인 비관혈적 검사법으로의 유용성이 인정된다. 그러나 Kwekkeboom 등의 경우 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보였던 환자의 경우도 약 55%에서 전이 병소 중 일부만 양성 소견을 보여 이에 대한 연구가 좀 더 진행되어야 정확한 결론을 내릴 수 있을 것으로 보인다. Doerr의 연구는 Kwekkeboom 등과는 달리 SPECT 검사를 시행한 것과 연구 대상 환자가 다른 것이 원인일 수 있다. 전반적으로 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피는 $^{131}\text{I-MIBG}$ 신티그라피에 비하여 높은 예민도를 보인다¹⁴⁾.

수술 후 일부 환자에서 자가방사기록법을 시행한 결과 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보인 모든 종양에서 소마토스타틴 수용체가 발견되었고 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 음성 소견을 보인 1예에서도 발견되었다¹²⁾. 이러한 보고는 19명 환자의 갑상선수질암 조직으로 시행한 자가방사기록법 검사상 4예에서만 옥트레오타이드 결합 소견이 발견되었던 보고와는²⁾ 대조적이며, [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 시행하여 환자를 선별한 것에 의한 차이로 여겨진다.

혈청 내 칼시토닌 농도와 태아암항원 농도 비는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 환자의 경우 음성 환자에 비하여 유의하게 높았다. 이러한 소견은 갑상선수질암 조직 중 분화가 좋은 부위에 소마토스타틴 수용체가 더 많이 분포하며 한 환자에서 종양의 일부만이 양성 소견을 보일 수 있다는 보고를 고려하면²⁾, [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보이는 갑상선수질암의 경우 조직 분화도가 좋은 것을 시사한다. 따라서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성의 경우가 음성인 경우에 비하여 예후가 좋을 것으로 여겨진다. 또한 옥트레오타이드를 이용한 치료에 좋은 반응을 보일 것으로 기대되는 환자를 선택하는 방법으로 이용될 수 있다.

6) 갑상선암

적은 예의 환자를 대상으로한 보고에 의하면 전이 갑상선유두암, 전이 갑상선여포암과 갑상선미분화암은 대부분의 병소에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 섭취 조건을 보인다^{15, 16)} 이러한 종양은 신경내분비세포 종양에 속하지 않으며 이중 일부 병소에는 ^{131}I 섭취가 없이 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide만 섭취되어 흥미롭다. 또한 갑상선전절제술, 방사성동위원소, 외부 방사선조사 등으로 치료받은 후 방사선학적 검사 및 혈청 갑상선글로불린 상 전이가 확인되었으나, ^{131}I -신티그라피에는 섭취를 보이지 않았거나 미약하였던 9명의 환자를 대상으로 한 연구에서 8명의 환자에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피로 전이 병소를 확인할 수 있었다는 보고도 있다¹⁷⁾. 이러한 결과는 ^{131}I -신티그라피가 음성인 환자에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 중요한 진단적 검사가 될 수 있음을 시사하며 T1-201 신티그라피 등의 기타 검사법과 비교하여 연구할 필요성을 제시한다. 한편 갑상선 선종에도 섭취된 예에 대한 보고가 있다.

7) 유암종(Carcinoid)

유암종은 주로 소장이나 폐에 발생하며 간 전이가 있는 경우 특징적으로 안면 홍조, 설사, 우심부전(Rt. heart failure), wheezing 등의 증상이 발생한다. 유암종 조직을 이용한 자가방사기록법 검사에서 많은 양의 높은 결합능을 갖는 소마토스타틴 수용체가 85% 이상에서 증명되었고¹⁾ 옥트레오타이드로 치료하면 약 80%의 환자에서 증상이 완화되고, 소변 내 5-하이드록시인돌아세틴산이 감소한다¹⁸⁾. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 이용한 종양의 국소화는 86-95%의 환자에서 가능하다^{5, 19)}. 조직학적으로 유암종이 증명되었던 37명의 환자를 대상으로 한 연구에서 (이중 Iodine 표지 옥트레오타이드로 신티그라피를 시행한 일부 환자는 제외) 간 이외의 부위에 전이가 발생한 경우 전 예에서 국소화가 가능하였으며, 반수 이상의 환자에서 방사선학적 검사법으로는 확인할 수 없었던 새로운 병소를 국소화하였다¹⁹⁾. 이러한 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 섭취는 전이 위치나 호르몬 생성 능력에 무관하게 발생하였다. 그러나 Ahlman 등²⁰⁾은 작은 크기의 림프절 전이도 국소화가 용이하였으나, 일차 종양의 경우 2cm 미만은 영

상화 되지 않아 세포 특성의 차이 혹은 위치의 차이가 국소화율을 다르게 하는 원인일 것으로 추정하였다. 한편 간 전이의 경우 약 반수에서만 국소화가 가능하였다. 이는 전이 종양에 섭취된 정도가 정상 간 섭취 정도와 비슷하여 구분이 어려운 경우가 있었기 때문이다. 이 경우 SPECT 검사를 시행하면 발견율을 높일 수 있을 것이다.

간에 국한된 유암종의 치료방법으로 간부분절제술(partial hepatectomy) 및 간이식수술 등이 많이 이용되면서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 시행하여 전이 범위를 확인하는 것이 중요한 의미를 갖게 되었다. 프랑스 파리에 있는 Bichat 병원의 보고에 의하면 72명의 유암종 및 췌장소도세포종양 환자 중 기존의 방사선학적 검사상 발견되지 않았던 전이가 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피로 발견되어 19예에서 간이식 수술을 포함한 수술적 치료를 포기하고 다른 치료를 하였다고 한다²¹⁾.

옥트레오타이드 치료와 관련하여 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 양성인 경우 좋은 효과를 기대할 수 있다^{1, 22, 23)}. 옥트레오타이드 치료에 반응하는 유암종의 경우 streptozotocin, cytoxan, 5-fluorouracil 등의 병합 화학요법 보다 좋은 예후를 기대할 수 있다²³⁾. 한편 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 음성인 경우에는 분화도가 나쁜 종양일 가능성이 높으므로 조직검사로 확진할 필요가 있고, 이 경우 cisplatin과 etoposide가 좋은 치료 효과를 보인다²⁴⁾.

8) 쿠싱증후군: 이소성 ACTH 혹은 CRH 생성

Small cell lung cancer나 갑상선수질암 등에 동반되는 이소성 ACTH 혹은 CRH 생성에 의한 쿠싱증후군은 전형적인 cushinoid habitus보다는 고혈압, 부종, 전신 쇠약감, 저칼륨혈증, glucose intolerance 등의 과다한 혈중 코티솔에 의한 증상을 주로 나타내며 내분비적 검사에서 특징적인 소견을 보여 진단이 가능하나, 매우 느린 속도로 성장하는 잠재 종양의 경우 특징적인 cushinoid habitus를 보일 수 있어, 임상 증상이나 일반 내분비적 검사만으로는 감별이 어렵다. 또한 이소성 호르몬 생성에 의한 쿠싱증후군이 의심되면 복부 및 흉부 CT나 MRI를 시행하게 되는데 종양을 발견하지 못하는 경우가 30%에 이르며²⁵⁾, 종양을 발견하더라도 이소성 호르몬 생성의 원인이 되는

종양임을 확인하기 위해서 selective venous catheterization and blood sampling과 bilateral petrosal sinus sampling 등 관혈적 검사법이 요구된다. 한편 이소성 호르몬 생성에 의한 쿠싱증후군은 대부분의 경우 유암종(carcinoid), small cell lung cancer, 갑상선 수질암, 췌장 소도세포 종양, 갈색세포종 및 paraganglioma 등의 종양에 동반되어 나타나는데 이들의 일차 종양 및 전이 병소에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견이 관찰되어 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 이소성 호르몬 생성에 의한 쿠싱증후군의 진단 및 종양 국소화에 있어서 해부학적 위치에 대한 정보와 기능에 관한 정보를 동시에 줄 수 있는 가능성이 제시되었다. de Herder 등은 19명의 쿠싱증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피의 진단적 유용성을 검토하였다²⁶⁾. 뇌하수체 선종이나 부신피질 선종 9예는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 음성 소견을 보였으며, 나머지 10명의 환자는 다양한 종양과 동반된 이소성 ACTH 생성(9명) 혹은 CRH 생성(1명)으로 인한 쿠싱증후군 환자였는데 이 중 8명의 환자에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피를 이용한 종양의 국소화가 가능하여 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피가 쿠싱증후군 감별 진단 방법 및 종양의 국소화에 이용될 수 있음을 보고하였다. 음성 소견을 보인 2예는 모두 유암종 환자였는데 나머지 3예의 유암종 환자에서는 양성 소견이 관찰되었다. 음성 소견을 보였던 2예에서 1예는 좌측 폐에 위치하였고 다른 1예에서는 방사선학적 검사법으로 종양의 위치를 확인할 수 없었던 예이다. 종양이 다발성으로 있었던 환자의 경우 간 외에 위치하는 종양은 국소화되었으나 간 내 종양은 확인할 수 없었던 예가 있었다. 한편 일부 환자의 경우에는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 검사를 시행함으로써 처음으로 종양 위치를 확인할 수 있었다. 7명의 환자에서 옥트레오타이드 치료(0.15-1.5mg/day)가 시도되었으며 이 중 6명의 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 양성 소견을 보였던 환자였고 나머지 1명은 음성 소견이었다. 양성 소견을 보인 환자 전 예에서 혈중 부신피질자극호르몬이나 24시간 소변 코티솔 양이 25-100% 감소하였다. 한편 음성

소견을 보인 1예의 경우 옥트레오타이드 치료에 의한 효과는 관찰되지 않았다. 이러한 결과로서 옥트레오타이드 치료시 환자 선별에 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피 검사가 유용할 것으로 여겨진다.

9) 그레이브스병 및 그레이브스병 안구질환

정상적으로 갑상선에는 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 섭취가 관찰되며, 그레이브스병의 경우 현저하게 증가된 갑상선 섭취를 보인다. 한편 그레이브스병을 메티마졸로 치료하면 증가한 섭취가 감소한다. 그러나 아직까지 정상 갑상선 조직에 소마토스타틴 수용체가 있음이 증명되지 않아, 갑상선 섭취는 활성화된 림프구에 의한 것으로 여겨진다. 그레이브스병 안구질환의 경우 orbital uptake가 관찰되는데 섭취정도와 Clinical activity score(disease activity) 및 Total eye score(Disease expression) 사이에는 상관 관계가 있음이 보고되었다. 그러나 Orbital uptake가 그레이브스병 안구질환에 특이한 소견은 아니며 가성종양(pseudotumor)의 경우에도 섭취됨이 보고되었다²⁷⁾. 그레이브스병에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피의 임상적 유용성에 대하여는 아직 확립된 바 없으며, 안구질환의 경우 옥트레오타이드 치료에 반응을 보일 환자를 선별할 때 도움이 될 가능성이 있으나, 옥트레오타이드 치료 효과는 아직 확립되지 않은 상태이다²⁷⁾.

3. 옥트레오타이드 신티그라피와 MIBG 신티그라피의 비교

MIBG 신티그라피는 갈색세포종과 신경아세포종 진단에 매우 민감한 검사법이며 기타 신경내분비세포 종양의 국소화에도 이용된다. 기존에 보고된 옥트레오타이드 신티그라피와 MIBG 신티그라피의 진단적 예민도는 갈색세포종과 신경아세포종의 경우 유사하였으며 paraganglioma, 유암종, 갑상선수질암, 내분비핵장종양의 경우 옥트레오타이드 신티그라피가 우수하였다. Rotterdam 그룹은 두가지 검사법의 진단적 예민도를 비교하고자 31명의 신경내분비세포 종양 환자를 대상으로 2개월 이내에 옥트레오타이드 신티그라피와 MIBG 신티그라피를 시행하고 이와 유사한 결론을 보고하였다⁴⁾.

4. 수술시 탐침형검출기(Probe detector)의 이용

수술 중 탐침형검출기를 이용하면 전이 종양을 쉽게 발견할 가능성이 있다. 경부림프절에 전이된 유암종 2예에서 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 투여 후 24시간에 수술을 시행하고, 수술 중 탐침형검출기를 이용하여 전이가 의심되는 부위와 그 주위 정상 조직에서 계수를 측정하고 그 비를 조사한 결과 조직학적 검사상 전이의 증거가 없었던 2개의 림프절은 계수비가 1.3 이하였으나 전이가 있었던 6개의 림프절 중 5개는 1.3 이상의 비를 나타내어 탐침형검출기를 이용한 전이 종양의 확인이 가능하였다²⁰⁾. 그러나 복부 림프절 전이의 경우 간, 비장, 신장에 많은 양의 옥트레오타이드가 집적되어 배후방사능이 높으므로 cut-off value가 더 높아야 할 것으로 여겨진다.

결 론

[$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피는 신경내분비세포 종양 등의 다양한 소마토스타틴 수용체 양성 종양과 활성화된 백혈구가 병리학적으로 중요 역할을 하는 granuloma 및 자가면역질환 병소를 영상화할 수 있다. 특히 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 전신 신티그라피는 부작용이 없고 비관혈적 검사방법이며 판독이 용이하여 신경내분비세포 종양 국소화 시 초기 선별 검사 혹은 MRI 등의 보완적 검사법으로 권장되고 있다. 기존의 방사선학적 검사법은 종양의 해부학적 위치, 구조 및 크기 등을 잘 반영하나, 국한된 부위만의 검사가 가능하고 크기가 2cm 이하인 작은 종양의 경우 종양 전이 병소와 정상 소견과의 감별이 어렵다. 이 경우 관혈적 검사 방법을 시행하게 되는데, 이러한 경우에도 40-60%의 환자에서만 종양의 국소화가 가능하다²⁸⁾. 한편 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피는 종양의 생리학적인 상태를 반영하는 검사로서, 기존의 방사선학적 검사법에 보완적이며, 때때로 MRI 등의 해부학적 영상법으로는 발견되지 않는 작은 크기의 종양도 발견할 수 있다. 기존 방사선학적 검사법에서 발견된 조직 종대 소견(예; 림프절) 자체가 종양 전이를 의미하지 못하지만 이 조직이 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 신티그라피상 양성 소견을 보이면 종양 전이에 의한 것

으로 간주할 수 있다. 이와 같은 특성으로 인하여 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 수용체 신티그라피는 많은 예의 신경내분비세포 종양 등에서 치료방침 선정에 결정적인 자료를 제공하고 있으며, 치료 후 경과 관찰에도 이용되고 있다. 또한 소마토스타틴 수용체는 일반적으로 분화도가 좋은 종양에서 발견되므로 [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 수용체 신티그라피상 양성 혹은 음성 소견은 예후를 짐작케 하고, 펩티드 치료 효과를 예측케 한다.

옥트레오타이드를 배타성 방출 방사성동위원소로 표지하면 방사선동위원소를 이용한 치료가 가능해질 수 있으나 간, 신장 등의 정상 조직에 과다한 집적이 일어나므로 이의 해결이 선행되어야 한다. [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-octreotide 수용체 신티그라피의 이러한 유용성은 다른 펩티드 호르몬을 이용한 신티그라피 개발 가능성을 제시하며²⁹⁾ 이들의 개발은 핵의학 검사법의 새로운 장을 열 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Reubi JC, Kvols LK, Waser B, et al.: *Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. Cancer research 1990;50(18):5969-5977*
- 2) Reubi JC, Chayvialle JA, Franc B, et al.: *Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas. Laboratory Investigation 1991;64(4):567-573*
- 3) Reubi JC, Waser B, Foekens JA, et al.: *Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: Relationship to EGF receptors. International Journal of Cancer 1990;46(3):416-420*
- 4) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, et al.: *Somatostatin receptor scintigraphy. Nuclear Medicine Annual pp1-50, 1995*
- 5) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al.: *Somatostatin receptor scintigraphy with [$^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$]-and [$^{123}\text{I-Tyr}^3$]octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. European Journal of Nuclear Medicine 1993;20(8):716-731*
- 6) Reynolds JC, Koong SS, Gibril F, et al.: *In-111 pentetreotide imaging of gastrinomas: Comparison with CT, MRI and angiography*

- [Abstract]. *J Nucl Med* 1995;36:126p
- 7) Sandler MP, Coleman RE, Wackers FJ, et al.: *Diagnostic nuclear medicine. 3rd ed. p1056, Baltimore Williams & Wilkins, 1996*
 - 8) Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BK, et al.: *Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. Journal of Nuclear Medicine* 1993;34(6):873-878
 - 9) Moertel CL, et al.: *Somatostatin receptors(SS-R) are expressed and correlate with prognosis in childhood neuroblastoma[Abstr]. Pediatr Res* 1990;27:146
 - 10) Sautter-Bihl ML, Dorr U, Schilling F, et al.: *Somatostatin receptor imaging: A new horizon in the diagnostic management of neuroblastoma. Seminars in Oncology* 1994;21(5 Suppl 13):38-41
 - 11) Moyes JS, Babich JW, Carter R, et al.: *Quantitative study of radioiodinated metaiodobenzylguanidine uptake in children with neuroblastoma: Correlation with tumor histopathology. Journal of Nuclear Medicine* 1989;30(4):474-480
 - 12) Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SW, et al.: *In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993;76(6):1413-1417
 - 13) Dorr U, Sautter-Bihl ML, Bihl H, et al.: *The contribution of somatostatin receptor scintigraphy to the diagnosis of recurrent medullary carcinoma of the thyroid. Seminars in Oncology* 1994;21(5 Suppl 13):42-45
 - 14) Troncone L, Rufini V, Montemaggi P, et al.: *The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine(MIBG). 5 years of experience. European Journal of Nuclear Medicine* 1990;16(4-6):325-335
 - 15) Tenebaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, et al.: *Radiolabeled somatostatin analog scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. Journal of Nuclear Medicine* 1995;36(5):807-810
 - 16) Postema PTE, de Harder WW, Oei HY, et al.: *[¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide scintigraphy in non-medullary thyroid carcinoma[Abstract]. J Nucl Med* 1994;35:p163
 - 17) Giammarile F, Lumbroso J, Schlumberger M, et al.: *Interest of somatostatin receptors scintigraphy for imaging differentiated thyroid carcinoma tumor sites[Abstract]. Journal of Nuclear Medicine* 1995;36:14p
 - 18) Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al.: *Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. New England Journal of Medicine* 1986;315(11):663-666
 - 19) Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, et al.: *Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. European Journal of Nuclear Medicine* 1993;20(4):283-292
 - 20) Ahlman H, Tisell LE, Wangberg B, et al.: *Somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: Preoperative and postoperative scintigraphy and intraoperative use of a scintillation detector. Seminars in Oncology* 1994;21(5 Suppl 13):21-28
 - 21) Leptahi R, Cadiot G, Sarda E, et al.: *Clinical interest of Octreoscan 111 scintigraphy in gastroenteropancreatic endocrine tumors[Abstract]. J Nucl Med* 1994;35:96p
 - 22) Kvols LK, Reubi JC, Horisberger U, et al.: *The presence of somatostatin receptors in malignant neuroendocrine tumor tissue predicts responsiveness to octreotide. Yale Journal of Biology & Medicine* 1992;65(5):505-518
 - 23) Kvols LK, Reubi JC: *Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. Acta Oncologica* 1993;32(2):197-201
 - 24) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al.: *Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasm. Cancer* 1991;68(2):227-232
 - 25) Doppman JL, Nieman L, Miller DL, et al.: *Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: Localization studies in 28 patients. Radiology* 1989;172(1):115-124
 - 26) de Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, 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. American Journal of Medicine* 1994;96(4):305-312
 - 27) Durak I, Durak H, Ergin M, et al.: *Somatostatin receptors in the orbits. Clinical Nuclear Medicine* 1995;20(3):237-242
 - 28) Sloan DA, Schwartz RW, Kenady DE, et al.: *Surgical therapy for endocrine tumors of abdominal origin. Current Opinion in Oncology* 1993;5(1):100-109
 - 29) Virgolini I, Raderer M, Kurtaran A, et al.: *Vasoactive intestinal peptide-receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors. New England Journal of Medicine.* 1994;331(17):1116-1121