

신경내분비종양의 방사성핵종 치료

전북대학교 의과대학 핵의학교실¹, 임상연구소², 의과학연구소³
정 환 정^{1,2,3}

Review of Radionuclide Treatment for Neuroendocrine Tumors

Hwan-Jeong Jeong, M.D.^{1,2,3}

Department of Nuclear Medicine¹, Research Institute of Clinical Medicine², Research Institute of Medical Science³,
Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Korea

Neuroendocrine tumors (NETs) consist of a heterogeneous group of tumors that are able to uptake neuroamine and/or specific receptors, such as somatostatin receptors, which can play important roles of the localization and treatment of these tumors. When considering therapy with radionuclides, the best radioligand should be carefully investigated. ¹³¹I-MIBG and beta-particle emitter labeled somatostatin analogs are well established radionuclide therapy modalities for NETs. ¹¹¹In, ⁹⁰Y and ¹⁷⁷Lu radiolabeled somatostatin analogues have been used for treatment of NETs. Further, radionuclide therapy modalities, for example, radioimmunotherapy, radiolabeled peptides such as minigastrin are currently under development and in different phases of clinical investigation. For all radionuclides used for therapy, long-term and survival statistics are not yet available and only partial tumour responses have been obtained using ¹³¹I-MIBG and ¹¹¹In-octreotide. Experimental results using ⁹⁰Y-DOTA-¹lanreotide as well as ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr³-octreotide and/or ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr³-octreotate have indicated the possible clinical potential of radionuclides receptor-targeted radiotherapy. It may be hoped that the efficacy of radionuclide therapy will be improved by co-administration of chemotherapeutic drugs whose antitumoral properties may be synergistic with that of irradiation. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):90-95)

Key Words : neuroendocrine tumor, MIBG, somatostatin, radionuclide therapy

서 론

악성 신경내분비종양은 신경내분비 부신, 갑상선이나 췌장의 내분비섬(islet), 소화기계 또는 호흡기계에 존재하는 외분비 세포사이에 내분비섬 등에서 기원하는 악성 종양을 말한다.¹⁾ 신경내분비종양은 생물학적 그리고 임상적 특성에 따라 다양한 분류가 가능하며, 산발적으로 발생하거나 복합 내분비샘 신생물(multiple endocrine neoplasia) I, II, Von Hippel Lindau (VHL) 증후군, 신경섬유종증 I형과 같이 가족성을 가지고 발생하는 것으로 알려져 있다. 태생학적으로 신경능선(neural crest)에 존재한 세포에서 기인하는 것으로 알려져 있으며, 이 세포들의 아민 전구물질 섭취 및 탈카르복실화(Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)라는

대사과정과 밀접한 관련이 있기 때문에 그 첫 대문자를 따서 APUDoma라 불리기도 하였다.²⁻⁴⁾ 신경내분비종양은 다능성(pluripotent) 줄기 세포나 분화 신경내분비세포 등에서 기원하기 때문에 폴리펩티드를 분비하거나 특징적인 단백질을 함유하는 조직학적 특성을 가지고 있다. 이러한 발생학적 또는 생화학적 특성에 의해 신경내분비종양에는 위소장이자(gastroenteropancreatic) 신경내분비종양, 신경아세포종, 복합 내분비샘 신생물, 흑색종, 크롬친화세포종, 갑상선 수질암, 소세포폐암 등이 있다.

신경내분비종양은 그 발생율이 상대적으로 낮으나 종양으로 인한 증상이 뚜렷하지 않아 진단에 있어 어려움이 겪는 경우가 있다. 임상증상은 종양으로부터 생산되는 호르몬에 의하거나 종양의 종류에 의해 나타나는데 대부분은 세로토닌(serotonin)이나 브래디키닌(bradykinin)에 의해 설사, 홍조, 피부발적, 체중감소, 발한, 식욕부진, 췌췌거림 등의 증상을 보인다.⁵⁾ 진단과정에는 종양에서 많이 분비되는 것으로 알려진 Neuron-specific enolase (NSE), 크롬모그라닌 A, 소마토스타틴, synaptophysin, 가스트린, 칼시토닌, 세로토닌, 알파태아단백, 브래디키닌, 카테콜라민, 5-히드록시인돌아세트

• Received: 2006. 4. 7. • Accepted: 2006. 4. 14.
• Address for reprints: Hwan-Jeong Jeong, M.D., Department of Nuclear Medicine Chonbuk National University Medical School, #664-14 1 Ga Duckjin-dong Duckjin-gu Jeonju Jeonbuk 561-156, Korea
Tel: 82-63-250-1674, Fax: 82-63-250-1676
E-mail: jayjeong@chonbuk.ac.kr

산(5-HIAA) 등을 측정하는 생화학적 검사를 통해 종양의 발생여부, 종양의 활성도 등에 대한 정보를 얻을 수 있다.⁶⁾ 임상적으로 신경내분비종양은 느린 성장을 하지만 간 또는 골격계로 전이를 잘 하는 특성을 가지고 있어서 치료를 위해서는 종양이 존재하는 부위를 정확히 판단하는 것이 매우 중요하다.

신경내분비종양 및 전이여부를 확인하기 위해서는 영상학적 기법이 동원되는데 여기에는 초음파, X선 CT, MRI, 혈관조영술 등과 같은 형태학적 영상기법과 metaiodobenzylguanidine (MIBG), 소마토스타틴 유사체를 이용하거나 ¹⁸F FDG 또는 ¹⁸F dihydroxyphenylalanine (DOPA) 등의 PET용 방사성의약품을 이용한 핵의학 영상법으로 크게 나눌 수 있다. 형태학적 영상기법은 크기, 수 및 해부학적 위치 등에 정보를 줄 수 있는 반면 핵의학 영상은 적절한 방사성의약품을 주사한 후 한번에 전신을 평가할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

방사성핵종을 종양세포에 특이하게 결합할 수 있는 분자에 표지함으로써 비종양조직의 파괴를 최소화하면서 종양조직에 효과적인 방사능이 전달되게 하는 것이 방사성핵종치료의 제일 원칙이다. 그러나 종양 세포는 대부분 불균일한 구성을 하고 있기 때문에 모두 동일하게 방사성의약품이 종양세포에 분포할 수는 없는 것이다. 이러한 때 종양세포와 결합된 방사성의약품이 결합력이 없는 종양세포에 영향을 미치는 소위 십자포화(cross fire) 현상으로 말미암아 종양 전체에 치료효과를 가져오게 되는데 이것이 방사성핵종치료의 장점이다.

방사성핵종을 이용한 치료는 높은 표적 대 배경 비를 가져야 하며, 종양세포 또는 표적 세포에 결합하지 않은 방사성의약품은 빠른 제거율을 가지고 있어야 불필요한 방사능에 의한 체내 피폭을 최소화할 수 있으며, 표적에 결합한 방사성의약품은 오랫동안 분리되지 않고 남아있을 수 있는 성질을 가지고 있어야 좋은 치료용 방사성의약품이라 할 수 있다.

핵의학영상은 본질적으로 세포의 유전자 발현, 대사과정, 생체막에 존재하는 전달체 및 수용체, 그리고 세포기질 등에 존재하는 생체분자 등과 생체내로 주입하여 주는 방사성의약품과의 관계를 영상으로 표현하는 것이다. 핵의학적 치료 또한 이러한 생체반응의 과정 및 결과를 이용하여 치료용 방사성핵종으로 대상세포를 사멸시키는 것이라 할 수 있으므로 핵의학에서는 영상과 치료가 불가분의 관계라 할 수 있다. 여기서는 핵의학적으로 신경내분비종양의 치료에 이용될 수 있는 방사성핵종 및 방사성의약품에 대해 살펴보고자 한다.

신경내분비종양의 치료에 이용되는 방사성의약품

1. Metaiodobenzylguanidine (MIBG)

MIBG는 신경전달체인 노르에피네프린의 기능적이고 구조적 유도체로 아민 전구체 섭취 기전과 관련되어 세포질의 소포나 신경분비성 과립에 저장된다. 그림 1은 MIBG의 화학적 구조를 나타낸 그림이다. 크롬친화성 종양세포에 MIBG가 많이 축적되게 되는 것을 이용하여 MIBG에 방사성핵종을 표지하게 되면 종양을 영상화할 수 있다. 방사성 표지 MIBG를 이용하여 영상화할 수 있는 종양으로는 신경아세포종, 크롬친화세포종, 부신경절종 등이 있다. MIBG 영상의 장점은 위양성율이 매우 낮다는 것이다. 방사성 육소를 표지한 MIBG영상은 1981년 처음 임상에 소개되었다. 위에 열거한 종양 외에도 MIBG는 수질성 갑상선암, 위소장이나 폐의 신경내분비종양에도 이용되기도 한다.

정상적인 MIBG의 생체내 분포는 침샘, 눈물샘, 심장, 비장 등 광범위하게 교감신경이 지배하는 조직들에 축적되며, 분비기관인 신장, 방광, 간, 장관 등을 관찰할 수 있다. 주사해준 방사성 표지 MIBG의 50-60%는 신장을 통해 배설된다. 정상적으로 부신 수질은 ¹²³I이 표지된 MIBG 영상에서는 관찰될 수 있지만 ¹³¹I이 표지된 경우는 매우 드물게 관찰된다. 그러므로 위에서 언급한 정상적으로 관찰되는 장기나 위치가 아닌 곳에서 MIBG의 축적이 관찰되면 병적인 상태로 판단해도 무리가 없을 것이다.

MIBG에 표지하는 ¹³¹I 중 일부는 MIBG에서 떨어질 수 있는데 이 때 갑상선에 섭취되어 갑상선 조직을 파괴할 수 있다. 그러므로 투여 2일전 시작하여 투여 후 8-21일까지 KI 120-150 mg/day를 환자에게 먹여서 ¹³¹I의 갑상선 섭취를 최소화하여야 한다.⁷⁻⁹⁾ ¹³¹I-MIBG 치료를 하기 전 ¹²³I 이나 진단 목적으로 소량의 ¹³¹I-MIBG를 투여하여 종양에 MIBG친화성이 있는지를 확인할 필요가 있다. 그러기 위해서는 우선 반드시 염두에 두어야 할 것은 MIBG섭취에 영향을 줄 수 있는 약물을 적어도 일주일 전부터 끊어야 한다는 것이다. 그러한 약물에는 tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine), sympathomimetics (phenylephrine, phenylpropranolamine, pseudoephedrine, ephedrine and cocaine), 항고혈압제/순환기계 약물(labetolol, reserpine 및 calcium 길항제) 등이 있다.^{10,11)}

¹³¹I-MIBG를 이용한 치료는 영상에서와 마찬가지로 악성 크롬친화세포종, 신경아세포종, 갑상선수질암, 그리고 카시노이드 종양 등에서 시행될 수 있다. 그러나 대부분의 종양은 수술적 치료가 우선되며 수술이 어려운 경우나 근치적 절

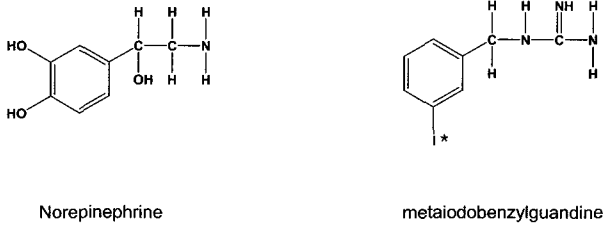


Fig. 1. Chemical analogy between norepinephrine and metaiodobenzylguanidine (MIBG).

제술이 불가능한 경우 남아있는 종양을 제거하기 위해 사용된다. 치료목적은 증상의 호전, 종양기능 및 증식의 억제 등이다. 특히 신경아세포종의 경우 화학요법에 반응을 보이나 대부분 재발하고 그 이후 화학요법에 저항성을 갖는 경우 방사성핵종 치료가 시도된다.

¹³¹I-MIBG를 사용한 치료는 대부분 100-300 mCi (3.7-11.1 GBq) 사이의 용량으로 사용하며 6개월 간격으로 반복적으로 사용할 수 있는데 개인별 사용량의 합은 독성을 고려하여 1-1.2 Ci까지로 제한된다.^{12,13} ¹³¹I-MIBG를 사용하였을 때 나타나는 부작용으로 대표적인 것은 혈액학적 독성이다.⁸⁾ 광범위한 골격계의 전이가 있거나 골수를 침범한 경우 또는 ¹³¹I-MIBG로 치료하기 전 많은 양의 화학요법이 시행된 환자에서 특히 골수기능저하가 발생한다. 신경내분비종양에서 간질이 있는 경우 ¹³¹I-MIBG를 사용하는 경우 일시적 간부전이 일어날 수 있음에도 유의하여야 한다.¹⁴⁾

2. 소마토스타틴 수용체 유사체

소마토스타틴은 시상하부에서 분비되는 성장호르몬 방출 억제 물질로 14개(SST-14) 또는 18개(SST-18)의 아미노산으로 구성된 환형 신경펩티드이다.^{15,16} 소마토스타틴은 억제성 펩티드로 생리적 기능을 억제하는 역할을 하는데 주로 신경전달, 성장호르몬 분비, 갑상선자극호르몬 분비호르몬 분비, 위산생산, 위장관 운동, 체장 효소 분비, 인슐린이나 글루카곤 분비 등의 생리적 작용을 억제하는 역할을 위해 몇 군데의 장기에서 분비되는 억제성 펩티드이다. 소마토스타틴은 표적세포에 위치한 소마토스타틴 수용체(SSTRs)와 결합함으로써 효과가 나타난다. 내인성 SST-14는 5가지 종류의 소마토스타틴 수용체 아형(SSTR1 - SSTR5)과 매우 높은 친화력을 가지고 있다. 소마토스타틴 수용체는 신경내분비기관의 세포에서 발견되는데 일부는 비 신경내분비세포에서 발견되기도 한다. 그러므로 신경내분비 세포에서 기원한 종양은 소마토스타틴과 높은 친화력이 있는 소마토스타틴 수용체를 가지고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 뇌수막종, 악성 림프종, 분화뇌종양, 신장암, 그리고 유방이나 폐암과 같은 비 신경내분비세

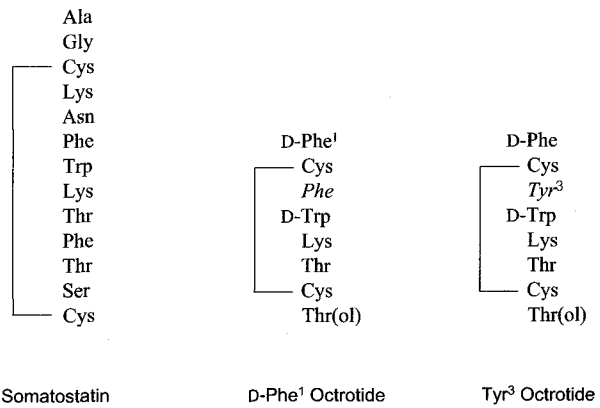


Fig. 2. Structural formulae of somatostatin and its analogs.

포 종양에서도 소마토스타틴 수용체가 발견된다.²⁰⁾ 소마토스타틴의 수용체는 정상세포들에 비교하여 종양세포에서 상대적으로 많이 발현되는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 이러한 사실은 방사성핵종이 표지된 소마토스타틴 펩티드 유사체를 영상제제나 치료제로 개발할 수 있는 이론적 근거가 되었다.

내인성 SST-14와 SST-18은 혈중에서 안정적이지 않기 때문에 여러 종류의 소마토스타틴 유사체들이 개발되었는데 그 종류로는 octreotide, lanreotide 그리고 vapreotide 등이 있다.²¹⁻²³⁾ 소마토스타틴 유사체에 방사성표지를 위해서 키프테이션을 시키는데 예를 들면, 옥트레오티드(octreotide)에 diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA)를 결합하면 ¹¹¹In을 표지할 수 있게 되며 이러한 방사성의약품을 ¹¹¹In-pentetreotide (DTPA-D-Phe-Octreotide, OctreoScan)이라고 부른다.^{22,23)} DTPA가 아닌 DOTA를 키프테이션한 소마토스타틴 유사체도 또한 ¹¹¹In과 표지할 수 있는데 이러한 방사성의약품은 ¹¹¹In-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (¹¹¹In-DOTA-TOCT)이나 ¹¹¹In-DOTA-lanreotide (¹¹¹In-DOTA-LAN)들이 있다.^{24,25)} 최근에는 DOTA-Tyr³-octreotate가 DOTA-Tyr³-octreotide에 비해 소마토스타틴 수용체 2아형에 더 높은 친화력이 있다고 보고되기도 하였다.²⁶⁾ 그림 2는 소마토스타틴과 그 유사체인 octreotide의 구조식으로 키프테이션의 위치에 따른 명명식의 이해를 돕기 위한 그림이다. ¹¹¹In-pentetreotide는 카시노이드 종양에 90%, 크롬친화세포종과 신경아세포종에 각각 87%와 89%의 예민도를 보인다고 보고되고 있다.^{24,27)} 이 외에도 소마토스타틴 영상은 가스 트린종에서 60%에서 90%의 예민도를 보인다고 보고되고 있으며, 인슐린종, 뇌하수체 종양, 부신경절종, 그리고 갑상선 수질암도 영상화할 수 있다고 보고되고 있다.^{24,27)}

¹¹¹In, ⁹⁰Y 그리고 ¹⁷⁷Lu가 표지된 소마토스타틴 유사체들이 신경내분비종양의 치료에 사용되고 있다. ¹¹¹In이 표지된

소마토스타틴 유사체는 치료에 있어서 적합한 방사성핵종은 아니다. ^{111}In 이 치료용으로 사용될 수 있는 근거는 오제 전자를 방출한다는 것이나 오제 전자가 조직 침투력이 약하고, ^{111}In 이 사이클로트론에서 생산된다는 점, 그리고 ^{111}In 을 표지하는 의약품인 DTPA-octreotide는 소마토스타틴 수용체 3아형과는 낮은 친화력을 갖고, 1아형과 4아형과는 친화력이 없다는 점 등이 ^{111}In 을 이용한 방사성치료가 널리 사용될 수 없는 이유들이다.²⁸⁾ ^{90}Y 은 2.3 MeV의 최대 전자에너지를 갖는 베타 입자 방출 방사성핵종으로 조직 투과력은 수 밀리미터이다. ^{177}Lu 은 0.5 MeV의 최대에너지를 갖고 약 1 밀리미터의 조직투과력을 갖는 베타 입자를 방출하는데 이는 113 keV와 208 keV의 감마선 또한 방출하므로 이를 이용하여 감마 영상과 종양의 방사선량측정 및 병기결정에 이용할 수 있다. 두 가지 치료용 방사성핵종을 비교하면 ^{90}Y 을 표지한 경우가 방사선치료에 더 적합하다고 할 수 있다.^{28,29)} 소마토스타틴 수용체 양성 종양에 대한 ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-octreotate를 이용한 임상시험에서 특별한 부작용없이 39%의 부분관해를 가져왔다는 주목할 만한 결과가 보고되었다.³⁰⁾

^{90}Y -DOTA-Tyr³-octreotide 등과 같은 방사성 소마토스타틴 유사체를 이용한 방사성치료에 가장 예민한 장기는 신장과 골수다. 이 장기들의 외부 방사선에 대한 최대허용량은 각각 23 Gy와 2 Gy이다. 작은 방사성 펩티드들은 신장에서 사구체 모세혈관들을 통해 여과되고 근위세뇨관을 통해 재흡수되어 결과적으로는 신장에 방사능이 축적되는 현상이 일어난다. 이를 줄이기 위해서 치료 전, 중, 후에 lysine과 arginine 같은 필수 아미노산을 주사해 주거나 400 mg/kg L- or D-lysine을 한번 주사해 줌으로써 신장에 방사능의 축적을 50%까지 줄일 수 있다는 연구보고들이 있다.^{31,32)} 치료용 방사성핵종 표지 소마토스타틴 유사체는 수용체 양성 종양을 수술적으로 제거한 후 잠재성 전이를 제거하기 위한 방법으로 사용되거나 재발을 예방하기 위해 사용될 수 있을 것이다.

3. 방사면역치료

신경내분비종양에 대한 방사면역치료에 대해서는 많은 연구들이 진행되어 있지 않다. 갑상선 수질암에 대한 화학요법의 효과를 증진시키기 위한 동물실험에서 사람 갑상선수질암을 이식시킨 누드 마우스에서 화학요법과 화학요법에 ^{90}Y -CEA 단일항체 MN-14를 병행한 치료법을 시행한 결과 병행요법이 더 효과가 우수하다는 결과를 보고가 있다. 그러나 이는 임상연구를 통해 그 결과를 검증할 필요가 있을 것이다. 소세포폐암에서 역시 동물실험을 통해 단일항체인

NR-Lu-10에 ^{186}Re 를 표지하여 연구한 경우가 있는데 여기에서 전체 방사능의 양과 소세포폐암의 성장억제와는 일치하지 않았으며, 흡수선량과 상관관계가 있다는 연구결과를 보고하기도 하였다. 그러나 아직 신경내분비종양에 있어서 방사면역치료는 초보적인 연구단계라 할 수 있다. 임상연구를 진행하고 있는 예로는, 매우 빠르게 성장하는 전이성 갑상선 수질암 환자에서 시행한 자가 조혈줄기세포 구조와 함께 시행한 ^{131}I -MN-14 F(ab)₂ anti-CEA 단일항체 병행치료에서 독성과 치료용량을 결정하기 위한 임상 1기 연구가 있는데 결과는 병행치료가 단독치료보다 항암 효과가 좋다고 보고하였다.³³⁾

향후 개발될 가능성이 있는 방사성핵종치료법

1. 수용체 유전자 이입

최근 분자생물학의 눈부신 발전은 암 치료부분에 있어서 소마토스타틴 수용체를 가지고 있지 않는 암세포에 sst2 유전자를 이입한 후 치료용 방사성핵종이 표지된 소마토스타틴 유사체를 이용한 치료 및 소마토스타틴 수용체를 이용한 다른 형태의 치료를 가능케 하고 있다.^{28,34,35)} 소마토스타틴 수용체 양성 종양에도 소마토스타틴 수용체 유전자를 이입함으로써 수용체의 발현의 증가를 유도할 수 있어 소마토스타틴 유사체를 이용한 방사성핵종치료의 효과를 증대시킬 수 있을 것으로 예상된다.

2. 종양 신생혈관생성 영상 및 치료

다양한 종양세포 및 종양조직은 정상 조직 및 말초 혈관세포와 비교하여 VEGF 수용체가 많이 발현된다고 알려져 있다.³⁶⁾ VEGF 수용체의 과다발현은 VEGF에 방사성표지를 통해 종양을 영상화하고 치료하는데 있어 이론적 근거를 제공한다.^{37,38)} 최근에는 integrin $\alpha v \beta_3$ 와 VEGF 수용체를 모두 표적화하는 방법이 다양한 종류의 종양을 치료하는데 좋은 결과를 보인다는 연구결과가 보고되기도 하였다.³⁹⁾ 종양 신생혈관생성을 표적하는 방사성핵종치료법은 신경내분비종양에도 적용되어 연구될 필요가 있다 하겠다.

3. 다중 양식 치료법(Multi-modality Therapy)

진행성 신경내분비종양에서 화학요법을 병행한 방사면역치료, 또는 화학요법과 펩티드 수용체 표적 방사성치료 등의 병행치료법이 자주 등장할 것으로 예상된다.^{39,40)} 그 예로 bombesin과 신경펩티드 Y (NPY) 유사체를 함께 이용하여 2가지 종류의 수용체를 한꺼번에 표적하는 치료법은 이들 중 하나의 수용체라도 가지고 있는 신경내분비종양에 유용

할 것이다.⁴¹⁾

4. 기타

신경내분비종양의 간전은 대부분의 간동맥에서 혈액공급을 받는다는 점을 이용하여 치료용 방사성핵종 이용한 간동맥 색전술을 시행할 수 있다.^{42,43)} 이러한 치료법은 부작용이 적은 것으로 예비연구에서 밝혀졌다.

갑상선수질암과 같은 CCK-B 수용체 양성 종양에서 방사성 표지 minigastrin 유사체를 이용한 치료법이 연구중에 있으며,⁴¹⁾ 이 외에도 현재 신경내분비종양의 영상에 사용되고 있는 VIP (vasoactive intestinal peptide), Annexin-V, 그리고 DMSA-V 등에 치료용 방사성핵종을 표지하여 방사성 치료에 응용할 수 있을 것이다.

References

1. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-60.
2. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann. ncol* 2001;12(Suppl): S51-S61.
3. Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodere F, Rousseau C, Resche I. Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World J. Surg* 2000;24:1285-9.
4. Oberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000;44:3-12.
5. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.
6. Seregni E, Ferrari L, Stivanello M, Dogliotti L. Laboratory tests for neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44:22-41.
7. Troncone L, Rufini V. ¹³¹I-MIBG therapy of neural crest tumours (review). *Anticancer Res* 1997;17:1823-31.
8. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I mIBG). *Clin Endocrinol* 2001; 55:47-60.
9. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthey KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:648-58.
10. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Comm* 1992;13:513-21.
11. Khafagi FA, Shapiro B, Fig LM. Labetolol reduces ¹³¹I MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissue. *J Nucl Med* 1989;30:481-9.
12. Kaltsas G, Mukherjee JJ, Foley R, Britton K, Grossman A. Treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Endocrinologist* 2003;13:1-13.
13. Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodere F, Rousseau C, Resche I.

- Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2000;24:1285-9.
14. Troncone L, Rufini V. Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *Q J Nucl Med* 1999;43:344-55.
15. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997;20:348-67.
16. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-98.
17. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-82.
18. 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.
19. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Hoeger C, Rivier J. A selective analog for the somatostatin sst1-receptor subtype expressed by human tumors. *Eur J Pharmacol* 1998;345:103-10.
20. Virgolini I, Angelberger P, Li S, Yang Q, Kurtaran A, Raderer M, et al. In vitro and in vivo studies of three radiolabelled somatostatin analogues: ¹²³I-octreotide (OCT), ¹²³I-Tyr-3-OCT and ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-1-OCT. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1388-99.
21. Virgolini I, Traub T, Leimer M, Novotny C, Pangerl T, Ofluoglu S, et al. New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Q J Nucl Med* 2000;44:50-8.
22. Breeman WA, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Hofland LJ, Visser TJ, et al. Effect of dose and specific activity on tissue distribution of indium-111-pentetreotide in rats. *J Nucl Med* 1995;36:623-7.
23. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Macke HR, Krenning EP. Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr3-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J Nucl Med* 1999;40:762-7.
24. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-4.
25. Virgolini I, Patri P, Novotny C, Traub T, Leimer M, Fuger B, Li SR, et al. Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-lanreotide and In-111-DOTA-Tyr3-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann. Oncol* 2001;12(Suppl 2); S41-S45.
26. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, van der Pluijm ME, Srinivasan A, Erion J, et al. Lu-177-DOTA-Tyr3-octreotate: comparison with In-111-DTPA-octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1319-25.
27. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1- and ¹²³I-Tyr3-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
28. Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, et al. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1421-9.
29. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, De Jong M. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:234-45.
30. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, Schaar M, van Gameren A, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92: 628-33.

31. Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, Peters AM, Myers MJ, Gilbey SG, et al. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. *Br J Cancer* 1993;67:1437-9.
32. de Jong M, Rolleman EJ, Bernard BF, Visser TJ, Bakker WH, Breeman WA, et al. Inhibition of renal uptake of indium-111-DTPA-octreotide in vivo. *J Nucl Med* 1996;37:1388-92.
33. Juweid ME, Hajjar G, Stein R, Sharkey RM, Herskovic T, Swayne LC, et al. Initial experience with high-dose radioimmunotherapy of metastatic medullary thyroid cancer using ¹³¹I-MN-14 F(ab)₂ anti-carcinoembryonic antigen MAb and AHSCR. *J Nucl Med* 2000;41:93-103.
34. Rochaix P, Delesque N, Esteve JP, Saint-Laurent N, Voight JJ, Vaysse N, et al. Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor sst2 gene transfer. *Hum Gene Ther* 1999;10:995-1008.
35. Vernejoul F, Faure P, Benali N, Calise D, Tiraby G, Pradayrol L, et al. Antitumor effect of in vivo somatostatin receptor subtype 2 gene transfer in primary and metastatic pancreatic cancer models. *Cancer Res* 2002;62:6124-31.
36. Li S, Peck-Radosavljevic M, Koller E, Koller F, Kaserer K, Kreil A, et al. Characterization of ¹²³I-vascular endothelial growth factor-binding sites expressed on human tumour cells: possible implication for tumour scintigraphy. *Int J Cancer* 2001;91:789-96.
37. Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, Preitfellner J, Hamilton G, Kurtaran A, et al. Imaging gastrointestinal tumours using vascular endothelial growth factor-165 (VEGF165) receptor scintigraphy. *Ann Oncol* 2003;14:1274-7.
38. Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, Preitfellner J, Havlik E, Schima W, et al. Iodine-123-Vascular Endothelial Growth Factor-165 (123I-VEGF165): Biodistribution, Safety and Radiation Dosimetry in Patients with Pancreatic Carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48: 198-206.
39. Li L, Wartchow CA, Danthi SN, Shen Z, Dechene N, Pease J, et al. A novel antiangiogenesis therapy using an integrin antagonist or anti-Flk-1 antibody coated ⁹⁰Y labeled nanoparticles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1215-27.
40. Schally AV, Nagy A. Cancer chemotherapy based on targeting of cytotoxic peptide conjugates to their receptors on tumors. *Eur J Endocrinol* 1999;141:1-14.
41. de Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2003;30:463-469.
42. Herba MJ, Thirlwell MP. Radioembolization for hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002;29:152-9.
43. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35:1637-44.