

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2016.2.2.63>

The targeting peptides for tumor receptor imaging

Min Su Yim,¹ Eun Kyoung Ryu^{1,2}

¹Protein structure research Team, Division of Bioconvergence Analysis, Korea Basic Science Institute, 804-1 Ochang Chungbuk 363-883, Korea, Department of Bio-analytical Science, University of Science and Technology, 217 Gajeong-ro Yuseong-gu Daejeon, 34113, Korea, ²National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), National Institutes of Health, 35A Convent Dr. Bethesda, MD, 20892, USA

ABSTRACT

Peptides have been developed for in vivo imaging probes against to the specific biomarker in the biological process of living systems. Peptide based imaging probes have been applied to identify and detect their active sites using imaging modalities, such as PET, SPECT and MRI. Especially, tumor receptor imaging with the peptides has been widely used to specific tumor detection. This review discusses the targeting peptides that have been successfully characterized for tumor diagnosis by receptor imaging.

J Radiopharm Mol Probes 2(2):63-68, 2016

Key Word: Peptides, In vivo imaging probe, Biomarker, Tumor receptor imaging

Introduction

실시간으로 생체 내 변화를 모니터링 할 수 있는 다양한 영상 장비의 도입 및 개발과 동시에, 중앙 표적 영상 프로브의 개발에 대한 연구 역시 분자 영상 분야에서 크게 발전하고 있다(1). 특히, 중앙의 조기 진단을 위한 영상 프로브 개발에 있어서 높은 선택성과 우수한 특이성은 가장 고려되어야 할 필수 요소이다. 즉, 성공적인 중앙의 조기 진단 뿐만 아니라 치료를 위해서는 각 중앙 부위에만 특이적이고, 선택적인 생체 내 생체지표를 발견하고, 그에 대한 결합력이 우수한 표적 프로브 혹은 리간드의 개발에 대한 연구로 진행되는 것이 일반적이다. 따라서 생체 내 중앙 관련 수용체와 그에 결합하는 펩타이드의 조합은 영상 프로브 개발 연구 분야에서 크게 주목을 받아왔다(2). 펩타이드는 아미노산으로 구성되고, 펩타이드 결합으로 이루어져 있으며, 단백질에 비해 상대적으로 작은 분자량을 가지고 있어, 일반 조직이나 혈액

에서 빠르게 배출되는 것으로 알려져있다. 또한 생체 내 질환 관련 생체지표와 우수한 결합력 및 선택성을 보이며, 생체 적합성 물질로 이루어져있어 독성에 대한 우려가 저분자 화합물에 비해 낮은 편이다. 하지만 여전히 생체 내 효소등의 대사 물질들로 인해 펩타이드를 바탕으로 하는 영상 프로브의 안정성에 대한 논란은 여전하다. 또한 펩타이드 사이즈의 적절성, 생체 내에서의 배출, 원하는 부위로의 정확한 전달 등에 대한 펩타이드 기반 영상 프로브가 가지는 한계점을 극복하기 위한 연구들도 이루어지고 있다(3). 이러한 중앙 표적 펩타이드의 한계점에도 불구하고, 생체 내 분자의 생화학적 변화와 이에 관련된 중앙 표적 수용체에 대응하는 펩타이드의 우수한 선택성과 특이성의 장점으로, 생체 중앙 영상 획득 및 치료제 개발을 위해 여전히 적극적으로 활용하고 있는 추세이다. 요즘에는 이러한 펩타이드를 활용하여 표적 생체지표까지 정확하고 안정하게 도달시키고, 치료 효능을 가진 항암제를 포함한 나노 물질에 기능성 펩타이드

Received: December 2, 2016 / Revised: December 13, 2016 / Accepted: December 16, 2016

Corresponding Author : Eun Kyoung Ryu

Protein Structure Research Team, Division of Bioconvergence Analysis, Korea Basic Science Institute, 804-1 Ochang Chungbuk 363-883, Republic of Korea Department of Bio-analytical Science, University of Science and Technology, 217 Gajeong-ro Yuseong-gu Daejeon, 34113, Republic of Korea

Tel: 043-240-5091, Fax: 043-240-5059, E-mail: ekryu@kbsi.re.kr

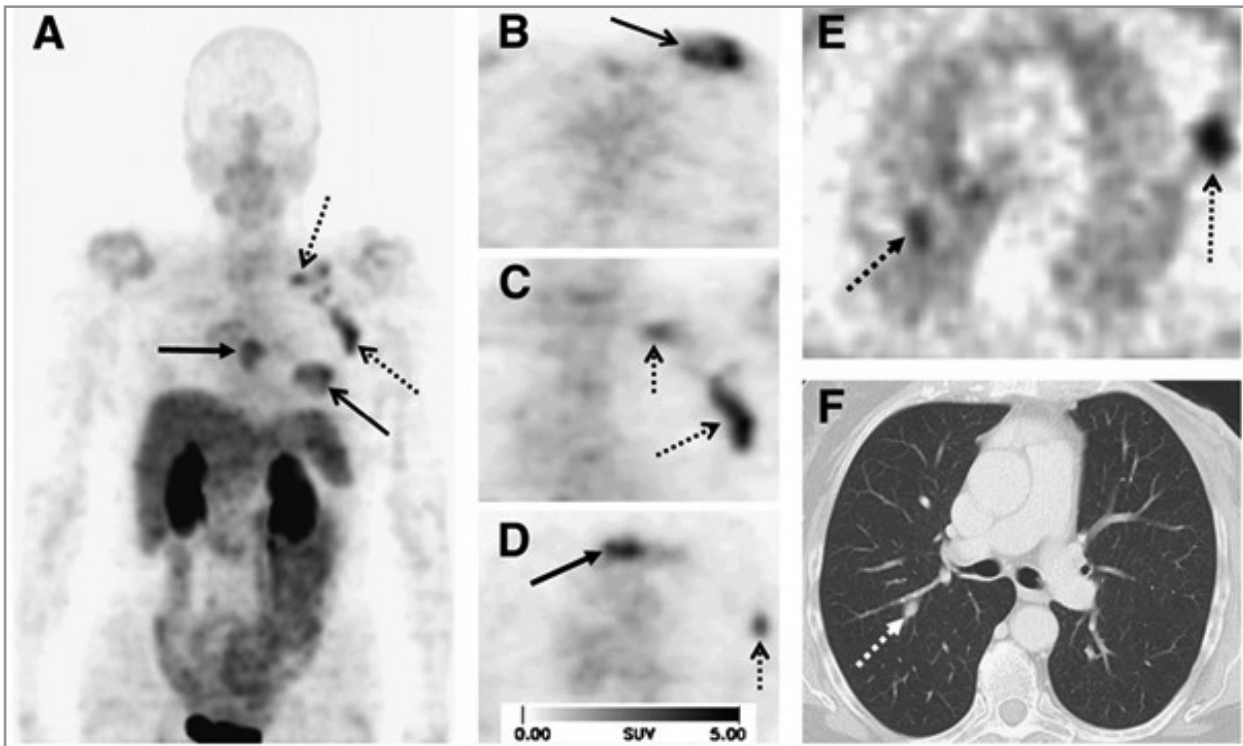


Figure 1. A 70-year-old patient with invasive ductal breast cancer of left breast (arrow, open tip), axillary lymph-node metastases on left side (arrow, open tip, dotted line), an osseous metastasis to the sternum (arrow, closed tip), and a pulmonary metastasis on right side (arrow, closed tip, dotted line). Maximum-intensity projection of ¹⁸F-galacto-RGD PET (A) and planar images (B, axial plane; C, coronal plane; D, axial plane) show primary tumor, lymph-node metastases, and osseous metastasis with good tumor-to-background contrast. High tracer retention is notable in urogenital tract, predominantly due to renal tracer elimination. Intermediate uptake is notable in liver, spleen, and intestine. One small pulmonary lesion was notable in nonattenuation-corrected images (E) and confirmed by CT (F). In the context of metastasized breast cancer, this was considered to be highly suggestive of a pulmonary metastasis (22).

드를 결합시킨 나노의약품을 개발하는 등 나노의약 분야에도 표적 펩타이드들이 적극적으로 활용되고 있다(4, 5). 종양 표적 생체 영상 프로브를 위한 대표적인 펩타이드로는 다음과 같다. Arg-Gly-Asp (RGD) 펩타이드와 integrin 수용체, bombesin (BBN)/gastrin-releasing peptide (GRP)와 GRP 수용체, somatostatin (SST)과 SST 수용체가 표적 영상 프로브 개발에 주로 활용되고 있는 조합이다. 그 외에도 신경 펩타이드인 vasoactive intestinal peptide (VIP)와 VPAC1, VPAC2 수용체(6), cholecystikininin (CCK)/gastrin 펩타이드와 CCK2/gastrin 수용체(7), 사람의 흑색종 전이에서 80% 이상 발견되어 흑색종 표적 영상에 주로 활용되고 있는 α -melanocyte-stimulating hormone과 melanocortin-1 수용체(8)와 neurotensin (NT)과 NT 수용체(9)가 있다. 또한, 14개의 아미노산과 한개의 disulfide bridge로 이루어져 있는 T140과 chemokine receptor type 4(10), 인슐린종과 type 2 당뇨병 치료제로 사용되고 있는 펩타이드 호르몬

인 exendin-4과 glucagon like peptide 1(11), neuropeptide Y (NPY)와 NPY 수용체(12), substance P와 neurokinin 1 수용체(13) 등의 조합으로 표적 종양 영상 및 치료제 개발 연구에 활용되고 있다(14). 이 종설에서는 위와 같이 수용체 표적 및 수용체 영상을 통한 종양 부위의 측정이 가능한 다양한 펩타이드 중, 대표적인 종양 표적 펩타이드, RGD, BBN/GRP, SST 펩타이드와 그의 수용체들을 통한 종양 표적 영상 프로브 개발 연구를 중심으로 알아보았다.

Arg-Gly-Asp (RGD) 펩타이드

종양 신생혈관형성 과정에서 정상세포에서와는 확연히 다르게 integrin 수용체의 발현이 높다. Integrin 수용체 중에서도, $\alpha\beta3$ subunit의 발현이 높아지며, 이는 대표적인 종양 생체지표로 보고되어 있다. 특히, RGD 펩타이드는 $\alpha\beta3$ integrin 수용체에 선택적이고, 특이적으로 결합하는 펩타이

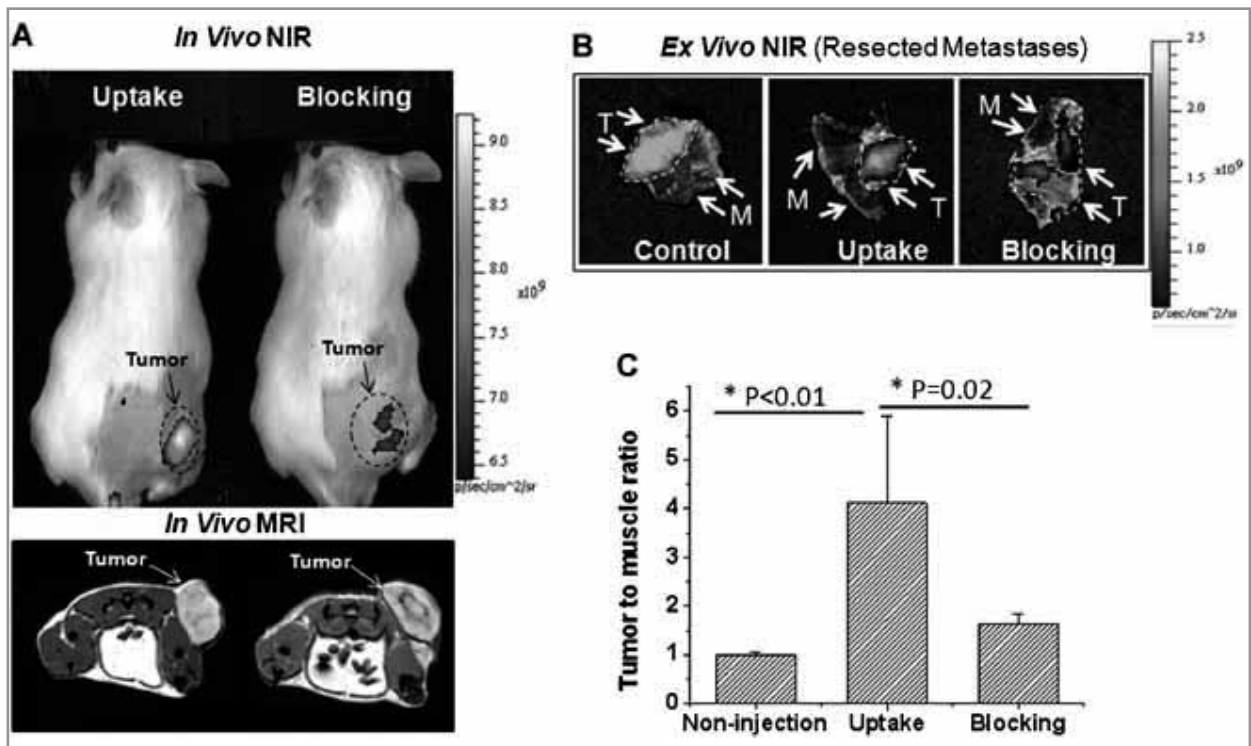


Figure 2. Uptake and blocking experiment of AF680-BBN in SCID mice bearing PC-3 prostate cancer. A: In vivo NIRF imaging of representative mice bearing PC-3 xenografts from uptake (left) and blocking (right) group. MRI of cross sections through tumors for uptake (left) and blocking experiment (right). B: Representative ex vivo NIRF images of peritoneal metastatic tumors of mice from control group, without injection; uptake group, 2 hr post-injection of AF680-VVN; and blocking group, 2 hr post-injection of unlabeled BBN prior to AF680-BBN. Dashed lines indicate the metastases. C: Tumor-to-muscle ratio, all data represent the mean \pm SD ($n = 5$ in uptake group and $n = 3$ in blocking group).

드다(15). 따라서 종양 표적 진단을 위해 RGD 펩타이드를 포함하는 영상 프로브들의 개발이 활발히 진행 되어 왔다. 종양 진단 영상 획득을 위한 진단제 개발 연구 분야 뿐만 아니라 종양 표적 치료제 개발 연구에도 적극적으로 활용하고 있다 (16-21). RGD 펩타이드를 포함하는 영상프로브에 대한 연구는 소동물에서 사람까지 연구를 확대하여 종양 영상을 획득할 수 있었다. RGD 펩타이드를 활용하여 방사성추적자 개발 및 핵영상 연구에 응용한 예를 살펴 보도록 하겠다. 약물동력학적 안정성을 높이기 위해 당을 연결한 RGD 펩타이드에 방사성동위원소 ^{18}F 를 표지하여 방사성추적자를 합성하여 종양 환자에 주사하여 표적 종양 PET 영상을 획득하였다(22). 즉, ^{18}F -galacto-RGD 합성하고, 유방암 환자 16명에 주사하여 PET 스캔을 시행한 연구 결과에서는 종양 부위의 SUV 값이 1.4 에서 8.7 값의 범위로, 평균 SUV 값이 3.6 ± 1.8 로 측정되었으며, 이 때 종양 대 혈액의 비율은 2.7 ± 1.6 , 종양 대 근육의 비율은 6.2 ± 2.2 로 환자를 바탕으로 한 PET 영상을 획득한 연구를 수행 하였다(Fig. 1).

Bombesin (BBN)/ gastrin-releasing peptide (GRP)

BBN은 처음 양서류 피부에서 발견한 펩타이드로, 고혈압, 자궁 혹은 대장의 수축, 소화, 고혈당, 인슐린의 분비 작용 등 다양한 약물학적 효과를 가진다(23, 24). BBN-like 펩타이드 수용체는 neuromedin B 수용체, BBN 3 수용체, GRP 수용체, BBN 4 수용체등, 4 종류의 수용체 subtype을 가지고 있는 것으로 보고되어 있다 (25). 수용체 BBN 3과 BBN 4 subtype은 GRP 수용체에 비해 BBN에 대한 결합력이 낮은 것으로 알려져 있다(25, 26). 특히 GRP 수용체는 폐암 등의 암에서 많이 발현된다고 알려져 있어(27, 28), RGD 펩타이드와 함께 정상 조직에 비해 종양 부위에서 특이하게 달라진 수용체 발현 변화를 생체지표로 표적하여 진단 및 치료를 위한 프로브 개발 연구에 활용되어 왔다(29-32). BBN 펩타이드는 다양한 영상 프로브에서 종양의 표적성을 향상시키는 데 적극적으로 활용되고 있다. 표적 펩타이드인 BBN을 이용

하여 다양한 생체 내 영상 방법 중, 근적외선 형광영상을 위한 프로브를 예로 살펴보고자 한다. 종양 부위의 GRP 수용체에 대한 우수한 결합력, 선택성, 정확성을 높이고자 BBN 펩타이드를 활용하여 근적외선 형광 영상프로브, AF680-BBN을 합성하여 PC-3 종양이 이식된 질환 동물에서 근적외선 형광영상을 획득하였다(33). F680-BBN을 주사 후, 2시간이 되었을 때, 종양 대 근육 섭취 비율이 4.12 ± 1.77 로 가장 높았으며, 억제 실험에서는 종양 대 근육 섭취 비율이 1.64 ± 0.21 로 확연하게 감소하는 결과를 획득하였다(Fig. 2). 또한 luciferase가 발현되어 있는 종양 모델에서 생체발광영상 결과를 비교 활용하여 AF680-BBN의 종양 모델의 전이 및 정량적인 분석을 진행하였다. 그 결과 민감도 89.4%, 특이성 92.9%, 정확도 90.2%로 종양 전이 모델에서 종양의 표적성을 확인 할 수 있었다(33).

Somatostatin (SST) 펩타이드

SST는 disulfide 결합을 포함하고 원형의 14개 혹은 28개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드이다(34). 이 펩타이드는 성장호르몬의 분비를 억제하는 작용을 하는 호르몬으로, 인슐린, 글루카곤, 위의 가스트린 등의 분비도 억제한다고 알

려져 있다(35). 특히 SST 수용체가 신경내분비계, 중추신경계, 유방, 폐, 림프절 등의 암에서 많이 분포하는 것으로 보고되어있다(36-39). 따라서 종양의 SST 수용체의 변화를 측정함으로써, 종양의 조기 진단을 위해 핵영상, 근적외선형광영상, 자기공명영상 등 다양한 영상 기법에 SST가 사용되어 왔다(40-43). 또한 약물전달체에 종양의 선택성 및 표적성을 향상시키기 위해 SST 수용체에 특이적으로 인지할 수 있는 펩타이드를 결합하여 약물의 전달 시스템을 개발하는 연구에도 적용되고 있다(44, 45). 이와 같이 약물전달시스템을 활용한 나노의약품에서도 표적 종양 펩타이드의 응용을 바탕으로 하는 연구가 활발하다. SST와 그의 수용체를 나노의약 분야에 적용한 한 예로 micelle을 바탕으로 SST 수용체를 표적할 수 있는 SST 리간드인 octreotide 펩타이드를 결합시키고, 대표적인 항암제로 알려진 독소루비신을 포함한 약물전달체를 합성하였다(Fig. 3). 그 결과 종양 표적성이 향상되었는데, 특히, 항암제가 포함된 약물전달체를 MCF-7 종양이 이식되어 있는 질환동물에 주사하여 치료 효과를 확인 한 결과 대조군에 비해 종양의 크기가 76.8% 감소되었으며, 이는 표적성을 부과하지 않은 단순히 독소루비신만 처리한 비교군에 비해서 1.34배 향상된 치료 효과를 확인하였다(46).

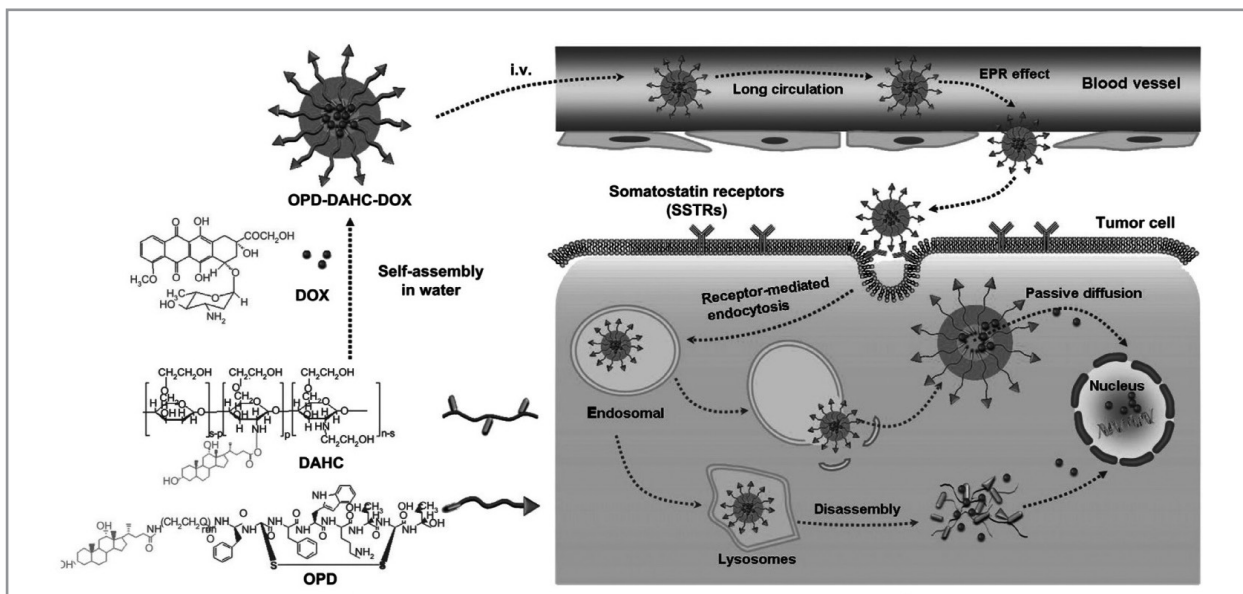


Figure 3. Schematic illustration of the self-assembly, accumulation at tumor tissue and intracellular trafficking pathway of OPD-DAHC micelles. The intracellular trafficking pathway includes steps of receptor-mediated cellular internalization, endo/lysosomal escape and drug release (46).

Conclusion

이 종설에서는 정상세포에 비해 종양세포에서 수용체의 발현이 다른 경우, 수용체의 발현 변화를 측정하여 영상화 뿐만 아니라 표적 치료를 위한 대표적인 펩타이드들에 대해 살펴 보았다. 세포막 표면의 수용체를 표적으로 하는 장점으로 다양한 영상 프로브의 제작 및 치료제 개발 연구에 적극적으로 활용되고 있는 펩타이드들이며, 종양 표적 수용체에 대한 펩타이드를 활용한 영상프로브는 실험 동물 모델에서 환자에 이르기까지 종양 생체 영상 획득을 위한 연구에 활발하게 적용하고 있다. 또한, 세포막의 투과가 어려운 치료제 개발 연구를 위한 약물표적전달체 개발 및 나노 물질의 약물전달기술 분야에까지 확대되어 종양 표적 펩타이드로 활발히 연구가 진행중이다.

Acknowledgements

이 논문은 한국기초과학지원연구원의 운영사업(연구과제 관리코드:T36230)과 미래창조과학부의 재원으로 시행되는 한국연구재단의 연구지원프로그램(연구과제 관리코드: 2012-0006388)으로 지원 받았습니다. 이권에 대한 문제(conflict of interest)를 일으킬 수 있는 상업적인 관련성은 없습니다.

Reference

- Weissleder R and Mahmood U, Molecular imaging. *Radiology* 2001;219:316-333.
- Lee S, Xie J, and Chen X, Peptide-based probes for targeted molecular imaging. *Biochemistry* 2010;49:1364-1376.
- Gentilucci L, DeMarco R, and Cerisoli L, Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization. *Curr Pharm Des* 2010;16:3185-3203.
- Rhyner MN, Smith AM, Gao X, Mao H, Yang L, and Nie S, Quantum dots and multifunctional nanoparticles: new contrast agents for tumor imaging. *Nanomedicine (Lond)* 2006;1:209-217.
- Gindy ME and Prud'homme RK, Multifunctional nanoparticles for imaging, delivery and targeting in cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:865-878.
- Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takahashi K, and Nagata S, Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron* 1992;8:811-819.
- Matsuno M, Matsui T, Iwasaki A, and Arakawa Y, Role of acetylcholine and gastrin-releasing peptide (GRP) in gastrin secretion. *J Gastroenterol* 1997;32:579-586.
- Singh M and Mukhopadhyay K, Alpha-melanocyte stimulating hormone: an emerging anti-inflammatory antimicrobial peptide. *Biomed Res Int* 2014;2014:874610.
- Tyler-McMahon BM, Boules M, and Richelson E, Neurotensin: peptide for the next millennium. *Regul Pept* 2000;93:125-136.
- Burger M, Hartmann T, Krome M, Rawluk J, Tamamura H, Fujii N, Kipps TJ, and Burger JA, Small peptide inhibitors of the CXCR4 chemokine receptor (CD184) antagonize the activation, migration, and antiapoptotic responses of CXCL12 in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood* 2005;106:1824-1830.
- Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, and Skibicka KP, The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors. *J Neurosci* 2012;32:4812-4820.
- Langer M, La Bella R, Garcia-Garayoa E, and Beck-Sickinger AG, ^{99m}Tc-labeled neuropeptide Y analogues as potential tumor imaging agents. *Bioconjug Chem* 2001;12:1028-1034.
- Weissleder R, Molecular imaging in cancer. *Science* 2006;312:1168-1171.
- Sun X, Li Y, Liu T, Li Z, Zhang X, and Chen X, Peptide-based imaging agents for cancer detection. *Adv Drug Deliv Rev* 2016.
- Ruoslahti E, RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:697-715.
- Schottelius M, Laufer B, Kessler H, and Wester HJ, Ligands for mapping alphavbeta3-integrin expression in vivo. *Acc Chem Res* 2009;42:969-980.
- Chen X, Hou Y, Tohme M, Park R, Khankaldyyan V, Gonzales-Gomez I, Bading JR, Laug WE, and Conti PS, Pegylated Arg-Gly-Asp peptide: ⁶⁴Cu labeling and PET imaging of brain tumor alphavbeta3-integrin expression. *J Nucl Med* 2004;45:1776-1783.
- Craig WS, Cheng S, Mullen DG, Blevitt J, and Pierschbacher MD, Concept and progress in the development of RGD-containing peptide pharmaceuticals. *Biopolymers* 1995;37:157-175.
- Gaertner FC, Kessler H, Wester HJ, Schwaiger M, and Beer AJ, Radiolabelled RGD peptides for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39 Suppl 1:S126-138.
- Cai H and Conti PS, RGD-based PET tracers for imaging receptor integrin alphav beta3 expression. *J Labelled Comp Radiopharm* 2013;56:264-279.
- Kim SM, Yoon S, Choi N, Hong KS, Murugan RN, Cho

- G, and Ryu EK, In vivo tumor imaging using polo-box domain of polo-like kinase 1 targeted peptide. *Biomaterials* 2012;33:6915-6925.
22. Beer AJ, Niemeyer M, Carlsen J, Sarbia M, Nahrig J, Watzlowik P, Wester HJ, Harbeck N, and Schwaiger M, Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by 18F-Galacto-RGD PET. *J Nucl Med* 2008;49:255-259.
 23. Anastasi A, Erspamer V, and Bucci M, Isolation and structure of bombesin and alytesin, 2 analogous active peptides from the skin of the European amphibians Bombina and Alytes. *Experientia* 1971;27:166-167.
 24. Erspamer V, Erpamer GF, and Inselvini M, Some pharmacological actions of alytesin and bombesin. *J Pharm Pharmacol* 1970;22:875-876.
 25. Nagalla SR, Barry BJ, Creswick KC, Eden P, Taylor JT, and Spindel ER, Cloning of a receptor for amphibian [Phe13]bombesin distinct from the receptor for gastrin-releasing peptide: identification of a fourth bombesin receptor subtype (BB4). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:6205-6209.
 26. Fathi Z, Corjay MH, Shapira H, Wada E, Benya R, Jensen R, Viallet J, Sausville EA, and Battey JF, BRS-3: a novel bombesin receptor subtype selectively expressed in testis and lung carcinoma cells. *J Biol Chem* 1993;268:5979-5984.
 27. Moody TW, Pert CB, Gazdar AF, Carney DN, and Minna JD, High levels of intracellular bombesin characterize human small-cell lung carcinoma. *Science* 1981;214:1246-1248.
 28. Wood SM, Wood JR, Ghatei MA, Lee YC, O'Shaughnessy D, and Bloom SR, Bombesin, somatostatin and neurotensin-like immunoreactivity in bronchial carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1310-1312.
 29. Sancho V, Di Florio A, Moody TW, and Jensen RT, Bombesin receptor-mediated imaging and cytotoxicity: review and current status. *Curr Drug Deliv* 2011;8:79-134.
 30. Cescato R, Maina T, Nock B, Nikolopoulou A, Charalambidis D, Piccand V, and Reubi JC, Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *J Nucl Med* 2008;49:318-326.
 31. Ohki-Hamazaki H, Iwabuchi M, and Maekawa F, Development and function of bombesin-like peptides and their receptors. *Int J Dev Biol* 2005;49:293-300.
 32. Yu Z, Ananias HJ, Carlucci G, Hoving HD, Helfrich W, Dierckx RA, Wang F, de Jong IJ, and Elsinga PH, An update of radiolabeled bombesin analogs for gastrin-releasing peptide receptor targeting. *Curr Pharm Des* 2013;19:3329-3341.
 33. Cai QY, Yu P, Besch-Williford C, Smith CJ, Sieckman GL, Hoffman TJ, and Ma L, Near-infrared fluorescence imaging of gastrin releasing peptide receptor targeting in prostate cancer lymph node metastases. *Prostate* 2013;73:842-854.
 34. Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, and Bruns C, Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:999-1017.
 35. Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, Visser TJ, and Krenning EP, Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1421-1429.
 36. Reubi JC, Lang W, Maurer R, Koper JW, and Lamberts SW, Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system. *Cancer Res* 1987;47:5758-5764.
 37. Reubi JC, Waser B, Foekens JA, Klijn JG, Lamberts SW, and Laissue J, Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF receptors. *Int J Cancer* 1990;46:416-420.
 38. Reubi JC, Waser B, Sheppard M, and 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;45:269-274.
 39. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, and Laissue J, Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology* 1992;103:1207-1214.
 40. de Jong M, Breeman WA, Kwekkeboom DJ, Valkema R, and Krenning EP, Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. *Acc Chem Res* 2009;42:873-880.
 41. Maecke HR and Reubi JC, Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med* 2011;52:841-844.
 42. Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, Erchegyi J, Rivier J, Macke HR, and Reubi JC, Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16436-16441.
 43. Johnbeck CB, Knigge U, and Kjaer A, PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014;10:2259-2277.
 44. Loo C, Lowery A, Halas N, West J, and Drezek R, Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. *Nano Lett* 2005;5:709-711.
 45. Zhang J, Jin W, Wang X, Wang J, Zhang X, and Zhang Q, A novel octreotide modified lipid vesicle improved the anticancer efficacy of doxorubicin in somatostatin receptor 2 positive tumor models. *Mol Pharm* 2010;7:1159-1168.
 46. Huo M, Zou A, Yao C, Zhang Y, Zhou J, Wang J, Zhu Q, Li J, and Zhang Q, Somatostatin receptor-mediated tumor-targeting drug delivery using octreotide-PEG-deoxycholic acid conjugate-modified N-deoxycholic acid-O, N-hydroxyethylation chitosan micelles. 2012;33:6393-6407.