



The incidence of somatostatin receptors in human neoplasms in the light of *ex vivo*–*in vitro* studies

Marek Pawlikowski

Institute of Neuroendocrinology, Department of Endocrinology, Medical University, Łódź

Abstract

Human neoplastic cells express and often even over-express the somatostatin receptors (sstr). It concerns not only pituitary tumors and the so-called neuroendocrine tumors of the gut, but many other neoplasms, including the non-endocrine cancers. The incidence ofsstr is important because it determinates the possibility of treatment with SST (somatostatin) analogs. The examination ofsstr is possible under the *in vivo* conditions, by means of the receptor scintigraphy using the radiolabeled SST analogs. The receptors can be also examined under the *ex vivo*–*in vitro* conditions, using the post-surgical or biopsy specimens. Among the *in vitro* (*ex vivo*) methods, the immunohistochemical investigation with specific anti-receptor antibodies seems to be particularly useful for routine clinical diagnostics. This review presents the data, obtained by means of different *in vitro* techniques, on the incidence of fivesstr subtypes in

the different human tumors, deriving from endocrine glands, diffuse neuroendocrine cells as well as in neoplasms considered as non-endocrine.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 3 (57): 238–243)

Key words: neoplasms, somatostatin receptors, immunohistochemistry



Marek Pawlikowski, M.D., Ph.D.
Institute of Neuroendocrinology, Department of Endocrinology,
Medical University, Łódź
ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź
tel./fax: +48 42 636 54 27
e-mail: pawlikowski.m@wp.pl



Występowanie receptorów somatostatynowych w ludzkich nowotworach w świetle badań *ex vivo*–*in vitro*

Marek Pawlikowski

Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

W komórkach ludzkich nowotworów często ma miejsce ekspresja, a nawet nadekspresja receptorów somatostatynowych (sstr, *somatostatin receptor*). Dotyczy to nie tylko guzów przysadki oraz tak zwanych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, ale także wielu innych nowotworów, w tym także nieendokrynnych. Występowanie sstr ma istotne znaczenie, ponieważ warunkuje możliwość ich leczenia analogami somatostatyny. Badanie sstr jest możliwe w warunkach *in vivo*, dzięki zastosowaniu scyntygrafii receptorowej ze znakowanymi radionuklidami analogami somatostatyny (SST, *somatostatin*). Omawiane receptory mogą być także badane *ex vivo*–*in vitro* z użyciem materiału operacyjnego lub biopsyjnego. Szczególną użyteczność dla praktyki klinicznej spośród badań *in vitro* ma metoda immunohistochemiczna, z użyciem swoistych przeciwciał przeciwko białkom receptorowym. W pracy omówiono, na podstawie przeprowadzonych różnymi tech-

nikami badań *ex vivo*–*in vitro*, występowanie 5 znanych podtypów sstr w różnych ludzkich nowotworach, zarówno wywodzących się z gruczołów dokrewnych i rozproszonych komórek neuroendokrynnych, jak i uważanych za nieendokrynnne.

(*Endokrynol Pol* 2006; 3 (57): 238–243)

Słowa kluczowe: nowotwory, receptory somatostatynowe, immunohistochemia



Prof. dr hab. med. Marek Pawlikowski
Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii,
Uniwersytet Medyczny, Łódź
ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź
tel./faks: 042 636 54 27
e-mail: pawlikowski.m@wp.pl

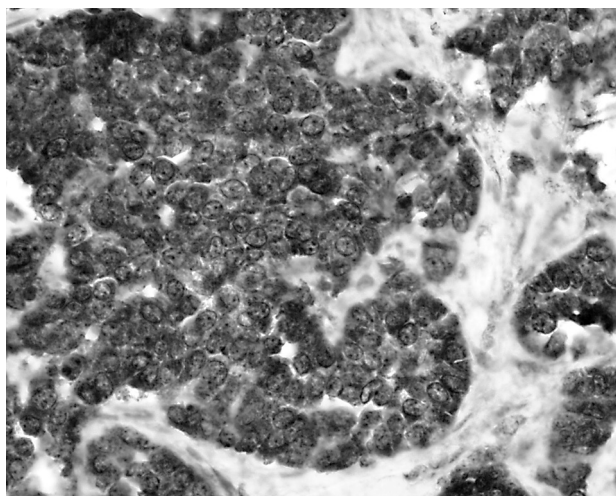
Wstęp

Mimo że somatostatynę (SST, *somatostatin*) odkryto w latach 70. minionego stulecia, jej receptory zidentyfikowano dopiero na początku lat 90., a więc 20 lat później. Obecnie wiadomo, że występują one jako co najmniej 5 podtypów, kodowanych przez odrębne geny, oznaczonych symbolami sstr1–5. Ponadto podtyp sstr2 występuje w dwóch wariantach określonych jako sstr2A i sstr2B [1]. Odkrycie różnorodności receptorów somatostatynowych (sstr, *somatostatin receptors*) pozwoliło na wyjaśnienie zróżnicowanego działania natywnej SST oraz jej analogów. Jeśli natywne peptydy SST-14 i SST-28, a także kortykostatyny (CST, *corticotatin*) wykazują zbliżone powinowactwo do wszystkich znanych podtypów receptorów, stosowane w praktyce klinicznej analogi SST, oktreotyd i lanreotyd, działają głównie poprzez podtyp sstr2, a w mniejszym stopniu — przez sstr5 i sstr3. Dokonano także syntezy wielu nowych analogów SST, które wykazują selektywne powinowactwo do wybranych podtypów receptora bądź szersze spektrum działania, na przykład SOM230, działających poprzez wszystkie receptory z wyjątkiem sstr4 [2].

Są one jednak w fazie badań przedklinicznych, a w przypadku SOM230 — badań klinicznych, i nie weszły jeszcze do rutynowej praktyki klinicznej. W tkankach nowotworowych często dochodzi do wzmożonej ekspresji receptorów sstr, co pozwala na wykorzystanie analogów SST w ich diagnostyce i leczeniu. Wykorzystuje się następujące farmakologiczne właściwości tych analogów:

- hamowanie wydzielania hormonów mające istotne znaczenie w leczeniu nowotworów hormonalnie czynnych;
- działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne umożliwiające w niektórych przypadkach częściową regresję lub co najmniej stabilizację procesu nowotworowego;
- działanie hamujące angiogenezę, co pośrednio wpływa na wzrost guzów nowotworowych.

Ponadto samo wiązanie analogów SST z receptorami w nowotworach umożliwia — dzięki znakowaniu cząsteczki analogu izotopami radioaktywnymi — wizualizację guza pierwotnego i ewentualnych przerzutów (scyntygrafia receptorowa; *receptor scintigraphy*), a także ich leczenie (radioterapia celowana na receptory;



Rycina 1. Odczyn z przeciwciałem przeciwko receptorowi sstr1 w guzie neuroendokrynnym trzustki wydzielającym hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) u 36-letniej kobiety; lokalizacja odczynu mieszana, błonowo-cytoplazmatyczna; powiększenie 400 ×

Figure 1. Immunostaining with anti-sstr1 antibody in the ACTH-secreting neuroendocrine pancreatic tumor in 36 years old woman; mixed, mebraneous and cytoplasmic localization of reaction; magnification 400 ×

receptor targeted radiotherapy). Podstawienie do cząsteczki analogu odpowiedniego cytostatyku umożliwia natomiast jego selektywne działanie na komórki nowotworowe (chemioterapia celowana na receptory — *receptor targeted chemotherapy*) [3]. Z tych powodów ocena występowania receptorów sst w tkankach nowotworowych nabiera coraz większego znaczenia. Jest ona możliwa w warunkach *in vivo*, dzięki wyżej wspomnianej scyntyigrafii receptorowej, a także *in vitro*. Badania *in vitro* wymagają dostępności materiału tkankowego, uzyskanego drogą operacyjną lub za pomocą biopsji (badanie *ex vivo-in vitro*). Istnieje wiele metod badania, takich jak autoradiografia z zastosowaniem znakowanych analogów SST, metody biologii molekularnej [(metoda łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) lub hybrydyzacji *in situ* (HIS)], a także, dzięki uzyskaniu specyficznych przeciwciał, metoda immunohistochemiczna (ryc. 1, 2).

Ostatnia z wymienionych metod wydaje się szczególnie przydatna do rutynowej (w przyszłości) diagnostyki. W odróżnieniu od metod PCR i hybrydyzacji *in situ* HIS nie wymaga dodatkowego materiału, można w niej wykorzystać skrawki parafinowe używane w rutynowej diagnostyce histopatologicznej. Badanie immunohistochemiczne pozwala także na precyzyjne określenie umiejscowienia odczynu na poziomie tkankowym i komórkowym (lokalizacja błonowa *vs.* cytoplazmatyczna), na co nie pozwala ani scyntygrafia receptorowa *in vivo*, ani metoda PCR *in vitro*. Metoda PCR,



Rycina 2. Odczyn z przeciwciałem przeciwko sstr2A w tym samym nowotworze, co przedstawiony na rycinie 1; lokalizacja odczynu głównie błonowa; powiększenie 400 ×

Figure 2. Immunostaining with anti-sstr2A antibody in the same tumor as in Fig. 1; localization of reaction mainly membraneous; magnification 400 ×

dzięki swojej wysokiej czułości, nierzadko daje wyniki fałszywie dodatnie, związane z obecnością receptorów sstr w komórkach śródbłonnów naczyńiowych i/lub komórkach nacieku zapalnego.

Guzy przysadki

Prawidłowy przedni płat przysadki człowieka zawiera wszystkie podtypy receptorów sstr, z wyjątkiem sstr2B oraz sstr4. Ostatni z wymienionych podtypów występuje natomiast w przysadce płodowej [4]. Gruczolaki przysadki wykazują ekspresję różnych podtypów receptorów sstr, w zależności od ich profilu hormonalnego. Gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) u chorych z akromegalią posiadają głównie podtypy sstr2 i sstr5 [4–7]. Podtypy sstr1 i sstr3 występują w tych guzach ze zmienną częstością, a sstr4 jest z reguły nieobecny. Guzy prolaktynowe posiadają najczęściej podtypy sstr1, sstr2 i sstr5, rzadziej — sstr3 i wyjątkowo — sstr4. W gruczolakach wydzielających hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) w większości przypadków stwierdzano podtypy sstr2 i sstr5, rzadziej — sstr1 i sstr3, a wyjątkowo — sstr4 [4–7]. Dotychczas brakuje dokładnych badań *in vitro* nad ekspresją receptorów w *thyrotropinoma*, ale badania *in vivo* za pomocą scyntyigrafii receptorowej oraz dobre wyniki leczenia oktreotydem wskazują na regularną obecność podtypu sstr2. Wyniki badań dotyczących tak zwanych nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki są rozbieżne. Badania własne autorów, przeprowadzone metodą immunohistoche-

miczną, wskazując na obecność receptorów sstr we wszystkich badanych przypadkach tych guzów, zarówno tych, które były całkowicie immunonegatywne dla hormonów przysadkowych, jak i tych, które wykazywały ekspresję gonadotropin lub podjednostki alfa. Najczęściej występującymi podtypami były sstr1, sstr2B i sstr5 [8]. W badaniach na pierwotnych hodowlach komórek izolowanych z ludzkich nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki dowiedziono hamujących efektów selektywnych agonistów odpowiednich podtypów receptorów sstr, co wskazuje na możliwość ich leczenia za pomocą analogów somatostatyny odmiennych niż dotychczas stosowane, które, co warto przypomnieć, działają głównie na podtyp sstr2 [9].

Inne guzy mózgu

Wzmoczoną ekspresję receptorów somatostatynowych w oponiakach (*meningioma*) wykryto dość dawno, za pomocą autoradiografii ze znakowaną SST-14 i oktreotydem [10]. W nowszych badaniach, uzyskanych metodą PCR, wykazano ekspresję co najmniej jednego z podtypów sstr1–5 w blisko 90% badanych oponiaków, przy czym najczęściej występowały sstr1 i sstr2 [11]. Somatostatyna i jej analogi wykazują niejednolity efekt na wzrost oponiaków w badaniach *in vitro*; obserwowano zarówno hamowanie, jak i stymulację wzrostu [11, 12]. Wśród innych guzów mózgu, w których wykryto receptory sstr, można wymienić pierwotne nadnamiotowe guzy neuroektodermalne, które we wszystkich przypadkach wykazywały ekspresję sstr2 [13]. Silną ekspresję sstr2 stwierdzano także w *medulloblastoma* [14] oraz w 2/3 anaplastycznych gwiaździaków (*astrocytoma*) i w 2/3 anaplastycznych wyściółczaków (*ependymoma*). Słabą ekspresję tego receptora obserwowano natomiast w *glioblastoma* [13]. Brakuje danych na temat występowania innych podtypów receptorów sstr w wymienionych guzach. Sama obecność tych receptorów w guzach mózgu nie przesądza jeszcze o możliwości ich wizualizacji oraz leczenia analogami SST, gdyż zależy ona także od przepuszczalności bariery krew–mózg.

Guzy neuroendokrynne

Zwiększona ekspresja receptorów sstr jest jedną z charakterystycznych cech guzów neuroendokrynnych (NET, *neuroendocrine tumor*). Większość publikowanych badań, dotyczących NET przewodu pokarmowego, wskazuje na częstą ekspresję sstr2 i rzadkie występowanie sstr4 [15–17]. Pozostałe podtypy receptorów występują z pośrednią częstością; całkowity brak receptorów obserwuje się najczęściej w guzach nisko zróżnicowanych. Wstępne badania własne autorów przeprowadzone metodą immunohistochemiczną dotyczące

8 pacjentów wykazały wysoką częstość sstr1 (6/8), sstr2A (5/8) i sstr5 (5/8). Podtyp sstr3 występował w połowie przypadków (4/8), a odczyn na sstr4 we wszystkich przypadkach był ujemny [18].

Raki tarczycy

Dobrze znanym faktem jest nasilona ekspresja receptorów sstr w raku rdzeniastym tarczycy, który wywodzi się z komórek neuroendokrynnych (komórek C). Papotti i wsp. [19] metodą immunohistochemiczną wykazali ekspresję przynajmniej jednego z podtypów receptorów sstr w 85% raków rdzeniastych. Według cytowanych autorów, w około 50% przypadków tego nowotworu występowały sstr1, sstr2, sstr3 i/lub sstr5, natomiast podtyp sstr4 zdarzał się rzadko. W odróżnieniu od raka rdzeniastego, badania ekspresji receptorów sstr w rakach wywodzących się z nabłonka pęcherzykowego są sprzeczne i zależne od stosowanej techniki [20].

Guzy nadnerczy

Receptory sstr występują zarówno w guzach chromochłonnych (*pheochromocytoma*), wywodzących się z rdzenia nadnerczy i zaliczanych do kategorii guzów neuroendokrynnych, jak i w guzach wywodzących się z kory nadnerczy. Mundschenk i wsp. [21] przedstawili wyniki badań immunohistochemicznych nad występowaniem receptorów sstr w *pheochromocytoma*. Najczęściej występującym podtypem receptora, według cytowanych badaczy, jest sstr3 (ok. 90% przypadków); podtyp sstr2A był obecny w około 1/4 guzów, a pozostałe podtypy występowały rzadko. Częstą ekspresję sstr3 w *pheochromocytoma* potwierdzają także inni autorzy [22]. Czynne hormonalnie łagodne guzy kory nadnerczy wykazują ekspresję wszystkich podtypów receptorów sstr, natomiast w łagodnych guzach nieczynnych hormonalnie ekspresja dotyczy głównie sstr5; podtypy sstr1, 2A i 3 odkrywano w 1/3 guzów, a podtyp sstr4 był nieobecny. Z kolei raki nadnercza w około połowie przypadków wykazywały ekspresję podtypów sstr2A i/lub sstr3 [22].

Nowotwory nieendokrynne

Ekspresja (a często nadekspresja) receptorów sstr dotyczy także wielu nowotworów nieendokrynnych, między innymi raka piersi, prostaty, płuc, wątroby, nerki oraz czerniaków i chłoniaków. W raku piersi, zarówno za pomocą metody immunohistochemicznej, jak i PCR, stwierdzono wysoką częstość ekspresji podtypu sstr2 [23, 24]. Ekspresja sstr2 w tkance nowotworowej jest wyższa niż w otaczającej tkance gruczołowej. W badaniu metodą PCR mRNA stwierdza się następującą czę-

stość pozostałych podtypów: sstr3 (96%) > sstr1 (91%) > sstr4 (76%) > sstr5 (54%) [24]. W badaniach immunohistochemicznych częstość ekspresji była niższa (52% dla sstr1 i 42% dla sstr3; pozostałych podtypów nie badano). Zaobserwowano dodatnią korelację między ekspresją sstr1, sstr2 i sstr4 a receptorami estrogenowymi, zaś dla sstr2 — także z receptorami progesteronowymi [24]. Ponadto ekspresja sstr2 ujemnie koreluje ze złośliwością raków, ocenianą na podstawie badania antygenu Ki-67 [25]. Innym często występującym nowotworem, posiadającym receptory sstr, jest rak prostaty. We wczesnych badaniach Reubiego i wsp. [26, 27], za pomocą autoradiografii z użyciem znakowanej SST i okretotydu oraz hybrydyzacji *in situ*, wykazano obecność receptorów sstr1 przy braku receptora sstr2. W późniejszych badaniach Dizeyi i wsp. [28], wykonanych równolegle metodą immunohistochemiczną oraz PCR, potwierdzono obecność sstr1, ale także sstr2, sstr3 i sstr4, przy czym ten ostatni podtyp występował wybiórczo w komórkach nowotworowych. Podtyp sstr2 receptora wykryto metodą immunohistochemiczną w około 70% badanych wycinków raków płuca, zwłaszcza drobnokomórkowych, które — jak się uważa — wywodzą się z komórek neuroendokrynnych oskrzeli [29]. Ostatnio wykazano jednak także obecność aktywnego receptora sstr2 w linii komórkowej niedrobnokomórkowego raka płuca Calu-6 [30]. Do nowotworów neuroendokrynnych zalicza się także czerniaki (*melanoma*), które również wykazują częstą ekspresję receptorów sstr, głównie podtypu sstr1 [31, 32]. W pierwotnym raku wątroby stwierdzono ekspresję głównie podtypów sstr1 i sstr2, mniej nasiloną ekspresję podtypu sstr3 i słabą — podtypów sstr4 i sstr5 [33]. W nieendokrynnych rakach trzustki najczęściej brakuje ekspresji receptorów somatostatynowych. Brak ten jest przypuszczalnie istotnym elementem ich patogenezy, gdyż stwierdzono, że transfer genu sstr2 do komórek raka trzustki hamuje ich wzrost [34]. Raki przewodu pokarmowego są słabo zbadane; istnieją doniesienia na temat obecności receptora sstr3 w raku żołądka [35] oraz sstr5 w rakach okrężnicy [36]. Do nowotworów nieendokrynnych z wysoką ekspresją receptorów sstr, głównie sstr2 i sstr1, należy rak nerki [37].

Podsumowanie

Receptory somatostatynowe występują nie tylko w gruczolakach przysadki i tak zwanych guzach neuroendokrynnych, lecz także w wielu nowotworach innych gruczołów dokrewnych oraz nowotworach nieendokrynnych. W praktyce klinicznej największe znaczenie ma ich wizualizacja za pomocą scyntygrafii receptorowej z użyciem znakowanych radioizotopami analogów SST. Jednak badania *in vitro*, zwłaszcza z użyciem metody

immunohistochemicznej, mają także istotne znaczenie. Wyniki badań immunohistochemicznych, w odniesieniu do receptorów sstr2 i sstr5, wykazują znaczną, choć niepełną zgodność z wynikami scyntygrafii receptorowej. W odróżnieniu od tej techniki, metoda immunohistochemiczna pozwala na dokładne określenie uwidacznianego podtypu receptora oraz jego lokalizacji na poziomie komórkowym. Ma to zasadnicze znaczenie w planowaniu terapii analogami SST o różnym powinowactwie do poszczególnych receptorów. Występowanie receptorów innych niż sstr2 wskazuje na zasadność prób leczenia innymi niż obecnie stosowane analogami SST. Mimo że obecność receptorów uważa się za wskaźnik predykcyjny skuteczności terapii odpowiednimi analogami SST, samo występowanie receptorów nie przesądza o ich stanie czynnościowym. Dla przykładu, komórki nowotworowe posiadające dany receptor sstr mogą nie odpowiadać zahamowaniem wzrostu na stymulację odpowiednim analogiem SST, jak wykazano w przypadku *melanoma* [31] lub nawet reagować nasileniem proliferacji, jak to stwierdzono w niektórych przypadkach oponiaków [37]. Istotne znaczenie ma też współwystępowanie różnych podtypów receptorów sstr w komórkach tego samego nowotworu, ponieważ wiadomo, że heterodimeryzacja receptorów sstr może zmieniać ich odpowiedź czynnościową. Szczególny problem stanowi występowanie podtypu sstr2B, którego aktywacja może prowadzić do pobudzenia proliferacji w miejsce dobrze znanego działania antyproliferacyjnego, w którym pośredniczy między innymi receptor sstr2A [38]. Można oczekiwać, że dalsze badania dadzą podstawy do pełniejszego wykorzystania ekspresji receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 157–198.
2. Weckbecker G, Briner U, Lewis I i wsp. SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs. *Endocrinology* 2002; 143 (10): 4123–4130.
3. Schally AV, Nagy A. Cancer chemotherapy based on targeting of cytotoxic peptide conjugates to their receptors on tumors. *Eur J Endocrinol* 1999; 141 (1): 1–14.
4. Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. *Life Sci* 1995; 56: 333–342.
5. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin subtypes in pituitary adenomas: evidence of preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 724–729.
6. Miller GM, Alexander JM, Bikkal HA i wsp. Somatostatin receptor subtype gene expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1386–1392.
7. Nielsen S, Mellemkjaer S, Rasmussen LM i wsp. Expression of somatostatin receptors on human pituitary adenomas in vivo and ex vivo. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 430–437.

8. Pawlikowski M, Pisarek H, Kunert-Radek J i wsp. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes in „clinically non-functioning” pituitary adenomas *Endocrine Pathol* 2003; 14: 231–238.
9. Gruszka A, Kunert-Radek J, Radek A i wsp. The effect of selective sst1, sst2, sst5 somatostatin receptor agonists, a somatostatin/dopamine chimera and bromocriptine on the “clinically non-functioning” pituitary adenomas in vitro. *Life Sci* 2006; 78: 689–693.
10. Reubi JC, Maurer R, Klijn JGM i wsp. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 433–438.
11. Arena S, Barbieri F, Thellung S i wsp. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol* 2004; 66: 155–166.
12. Kunert-Radek J, Stępień H, Radek A i wsp. Somatostatin suppression of meningioma cell proliferation in vitro. *Acta Neurol Scan* 1987; 75: 434–436.
13. Fruhwald MC, Rickert CH, O’Dorisio MS i wsp. Somatostatin receptor subtype 2 is expressed by supratentorial primitive neuroectodermal tumors of childhood and can be targeted for somatostatin receptor imaging. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2997–3006.
14. Fruhwald MC, O’Dorisio MS, Pietsch T i wsp. High expression somatostatin receptor subtype 2 (sst2) in medulloblastoma: implications for diagnosis and therapy. *Pediatr Res* 1999; 45: 697–708.
15. Hofland LJ, Liu Q, Van Koetsveld PM i wsp. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes sst1 and sst2A in human somatostatin receptor positive tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 775–780.
16. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M i wsp. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic tumors. *Virchows Arch* 2002; 440: 461–475.
17. Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 51–56.
18. Pisarek H, Pawlikowski M. Immunohistochemiczna lokalizacja receptorów somatostatynowych sst-r-1–5 w pozaprzysadkowych guzach endokrynych. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 488, (abstrakt S11–S15).
19. Papotti M, Kumar U, Volante M i wsp. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1–5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 641–649.
20. Forssell-Aronsson EB, Nilsson O, Bejgard SA i wsp. 111In-DTPA-D-Phe-1-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med* 2000; 41: 636–642.
21. Mundschenk J, Unger N, Schulz S i wsp. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5150–5157.
22. Unger N, Serdiuk I, Sheu SY i wsp. Immunohistochemical determination of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, 4 and 5 in various adrenal tumors. *Endocr Res* 2004; 30: 931–934.
23. Schulz S, Schulz S, Schimtt J i wsp. Immunocytochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B and sst3 in paraffin embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2042–2052.
24. Kumar U, Grigorakis SI, Watt HL i wsp. Somatostatin receptors in primary human breast cancer: quantitative analysis of mRNA for subtypes 1–5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology. *Breat Cancer Res Treat* 2005; 92: 175–186.
25. Orlando C, Raggi CC, Bianchi S i wsp. Measurement of receptor subtype 2 mRNA in breast cancer and corresponding normal tissue. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 323–332.
26. Reubi JC, Waser B, Schaer JC. Somatostatin receptors in human prostate and prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2806–2814.
27. Reubi JC, Waser B, Schaer JC i wsp. Somatostatin receptors sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836–846.
28. Dizelyi N, Konrad L, Bjartell A i wsp. Localization and mRNA expression of somatostatin receptor subtypes in human prostatic tissue and prostate cancer cell lines. *Urol Oncol* 2002; 7: 91–98.
29. Papotti M, Croce S, Bello M i wsp. Expression of somatostatin receptor types 2, 3, and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy. *Virchows Arch* 2001; 4439: 787–797.
30. Ferone D, Arvigo M, Semino C i wsp. Somatostatin and dopamine receptor expression in lung carcinoma cells and effects of chimeric somatostatin-dopamine molecules on cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E1044–E1050.
31. Lum SS, Fletcher WS, O’Dorisio MS i wsp. Distribution and functional significance of somatostatin receptors in malignant melanoma. *World J Surg* 2001; 25: 407–412.
32. Ardjomand N, Ardjomand N, Schaffler G i wsp. Expression of somatostatin receptors in uveal melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 980–987.
33. Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A i wsp. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1180–1189.
34. Du ZY, Quin RY, Xia W i wsp. Gene transfer of somatostatin receptor type 2 by intratumoral injection inhibits established pancreatic carcinoma xenografts. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 516–520.
35. Hu C, Yi C, Hao Z i wsp. The effect of somatostatin and SSTR3 on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 726–730.
36. Vauquereaux V, Dutour A, Bourhim N i wsp. Increased expression of the mRNA encoding the somatostatin receptor subtype five in human colorectal adenocarcinoma. *J Mol Endocrinol* 2000; 24: 397–408.
37. De Menis E, Tulipano G, Villa S i wsp. Development of a meningioma in a patient with acromegaly during octreotide treatment: are there any causal relationships? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 359–363.
38. Alderton F, Fan TP, Schindler M. Rat somatostatin sst2(a) and sst2(b) receptor isoforms mediate opposite effects on cell proliferation. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1630–1633.