

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLARDA SOMATOSTATİN RESEPTÖR 1 EKSPRESYONU

### SOMATOSTATİN RECEPTOR 1 EXPRESSION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Gül YÜCE<sup>1</sup> Deniz NART<sup>1</sup> Yıldray YÜZER<sup>2</sup> Ömer ÖZÜTEMİZ<sup>3</sup>  
Galip ERSÖZ<sup>1</sup> Ulus AKARCA<sup>3</sup> Yücel BATUR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD

**Anahtar Kelimeler:** Hepatosellüler karsinom, somatostatin reseptör 1, SSTR1, immunhistokimya.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, somatostatin receptor 1, SSTR 1, immunohistochemistry.

## ÖZET

Somatostatin, hücre proliferasyonunu inhibe eden bir nöropeptittir. Somatostatin analoglarının hepatosellüler karsinomlarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen malign hepatositlerin reseptör ekspresyonu hakkında bilinenler yeterli değildir. Elli üç hepatosellüler karsinom olgusunda parafin kesitlerde immunohistokimyasal olarak somatostatin reseptör 1 (SSTR1) uygulandı. SSTR1 pozitifliği ile morfolojik parametreler arasında bir korelasyon saptanamadı. Ancak, Ki67 ile SSTR1 arasında anlamlı negatif ilişki görüldü. Çalışmamızda SSTR1 ekspresyonunun Ki67 proliferasyon markeri ile negatif korelasyon göstermesi somatostatin analoglarının antiproliferatif etkisini desteklemiştir.

## SUMMARY

*Somatostatin is a neuropeptide that inhibits cell proliferation. Although somatostatin analogs are used widely in hepatocellular carcinoma treatment, knowledge about malignant hepatocyte receptor expression is not sufficient. Somatostatin receptor 1 (SSTR 1) was applied by immunohistochemistry in paraffin sections of 53 hepatocellular carcinoma cases. No correlation was found between morphological parameters and SSTR 1 positivity. Interestingly a close negative relationship was observed between Ki67 and SSTR1. In our study, exhibition of negative correlation between SSTR1 expression and Ki67 proliferation marker supports antiproliferative effect of somatostatin analogs.*

## GİRİŞ

Somatostatin bir nöropeptid olup, çok değişik biyolojik fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonların en önemlilerinden biri hücre proliferasyonunu inhibe etmesidir (1,2). Bu etkisini hedef hücre yüzeyinde bulunan somatostatin reseptörlerine (SSTR) bağlanarak yapar. Değişik organ tümörlerinin birçoğunda, tümör hücreleri somatostatin reseptörleri eksprese ederler. Değişik tümör hücrelerinde somatostatin reseptörlerinin bulunuşu yeni tedavi stratejilerine olanak tanır. Buna rağmen, doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısa olduğundan sağaltım amacıyla uygulanması ancak bazı akut olaylara sınırlıdır.

Bu nedenle, yarı ömrü daha uzun ve etkisi daha fazla olan modifiye moleküller (analoglar) geliştirilmiştir. Reseptör negatif tümörlerde ise gen transferleri yeni tedavi stratejileri için umut oluşturmuştur.

Hepatosellüler karsinomlar sık görülen malignitelerden biridir. Tedavisi, tümörün rezeksiyonudur. Bununla birlikte hastaların %70'inde tümör rezeksiyon edilemez ve efektif bir tedavi de yoktur. Bilindiği gibi inoperabl hepatosellüler karsinom tedavisi büyük bir problem oluşturur.

Birçok kemoterapi protokolleri içinde kemoterapötik ajanların birçoğu, özellikle sirotik hastalarda ağır toksisiteye neden olabilir. İleri sürülen diğer tedavilerin de sınırlı etkileri vardır. Son yıllardaki çalışmalar hepatosellüler karsinomlu hastaların somatostatin

Yazışma adresi: Deniz NART, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji, İZMİR – TÜRKİYE

Makalenin geliş tarihi : 20.10.2005 ; kabul tarihi : 20.02.2006

analogları (octreotide ve lanreotide) ile tedaviden yarar gördüklerini göstermiştir. Somatostatin analoglarının hepatosellüler karsinomlarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen, malign hepatositlerin reseptör ekspresyonu hakkında bilinenler yeterli değildir. Hepatosellüler karsinomlarda, reseptör ekspresyon paterni ve konsantrasyonu heterojendir. Bu da ilerlemiş olgularda somatostatin analoglarının kullanımının değişik sonuçlar vermesine neden olur. Hem reseptör düzeyinin hem de reseptör paterninin somatostatin analoglarının antiproliferatif etkisini yönlendirdiği kanısındayız. Somatostatin reseptörlerinin sinir sistemindeki lokalizasyonunu ve fonksiyonlarını araştıran çok yaygın çalışmaların aksine normal veya patolojik karaciğerde reseptörlerin lokalizasyonuna ait çalışmalar, özellikle de bu reseptörlerle yapılan immünohistoşimik araştırmalar çok azdır. Bu nedenle, biz araştırmamızda anti somatostatin reseptör 1 kullanarak, SSTR1'in hepatosellüler karsinomlarda görülme sıklığını, dağılım paternini ve diğer morfolojik parametrelerle bir ilişkisinin bulunup bulunmadığını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Elli üç hepatosellüler karsinom olgusu çalışmaya dahil edildi. Bu olguların materyallerinin 44'ü karaciğer rezeksiyon materyali (lobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyon), 9 tanesi ise biyopsi materyali idi. Çalışma grubuna, aynı blokta tümöral ve nontümöral dokuyu yeterli miktarda içeren, daha önce Ki 67 proliferasyon markeri immunohistokimyasal olarak uygulanmış ve gerek serolojik, gerekse morfolojik ve immunohistokimyasal olarak etiyojileri kesin olarak belirlenmiş olgular seçildi.

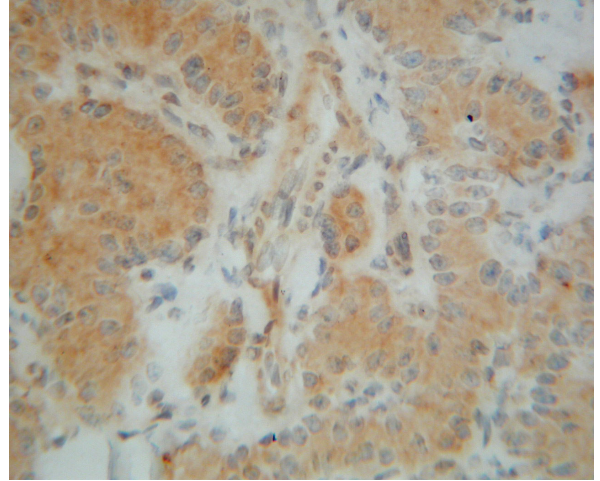
**İmmünohistokimyasal analiz :** Parafin bloklardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler bir gece 50°C etüvde bekletildi. Kesitler deparafinize edildi. Dödüklü tencerede EDTA (pH: 8) solüsyonunda 2,5 dakika kaynatılıp oda ısısına gelene kadar soğutulduktan sonra distile sudan geçirilip %3'lük hidrojen peroksitde 5 dakika bekletildi. Çeşme suyunda yıkanıp distile sudan geçirilerek Tris Buffer'a alındı. On dakika uv blok yapıldı. Daha sonra 1/100 dilüe edilen primer antikor (SSTR1) damlatılarak 30 dakika bekletildi. Üç kez Tris Buffer ile yıkandı. Sekonder antikor ile 15 dakika işlem gördü. İki kez, 5 dakika Tris Buffer ile yıkandı. Streptavidin ile 15 dakika işlem gördükten sonra 2 kez, 5 dakika Tris Bufferda yıkandı. DAB (Diaminobenzidin) damlatılarak 15 dakika bekletildi. Daha sonra hematoksilin eozin ile zıt boyanma yapılarak rehidrate edilip işlem tamamlandı.

Anti SSTR1 boyanan kesitler mikroskopik olarak gözden geçirilerek hem sitoplazmik boyanan yüzdesi hem de boyanma şiddeti değerlendirildi. Boyanma şiddeti;

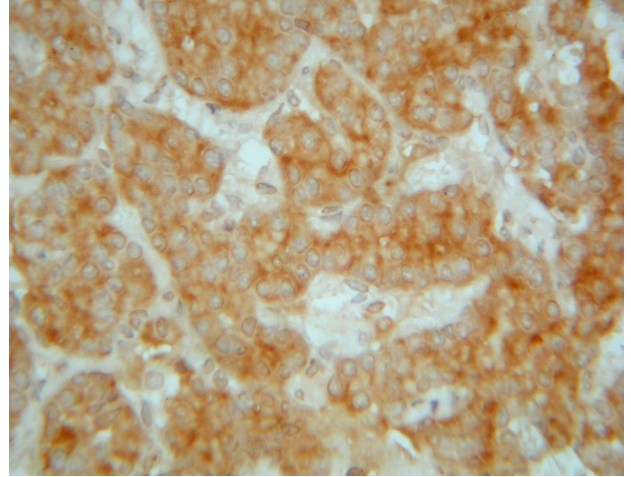
+: soluk (Resim 1,2)

++: orta

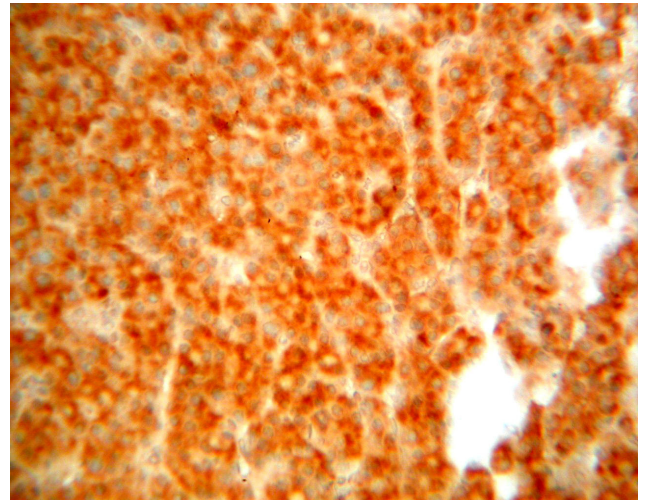
+++ : kuvvetli boyanma (Resim 3,4,5) olarak kabul edildi.



**Resim 1.** Hepatosellüler karsinomda soluk SSTR1 ekspresyonu (anti SSTR1x 400)

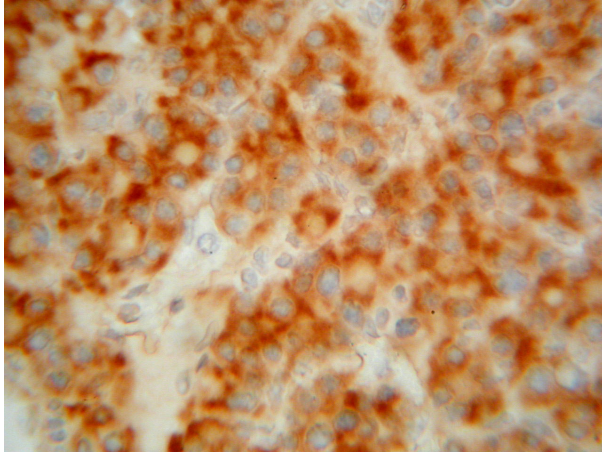


**Resim 2.** Hepatosellüler karsinomda soluk SSTR1 ekspresyonu (anti SSTR1x 400)

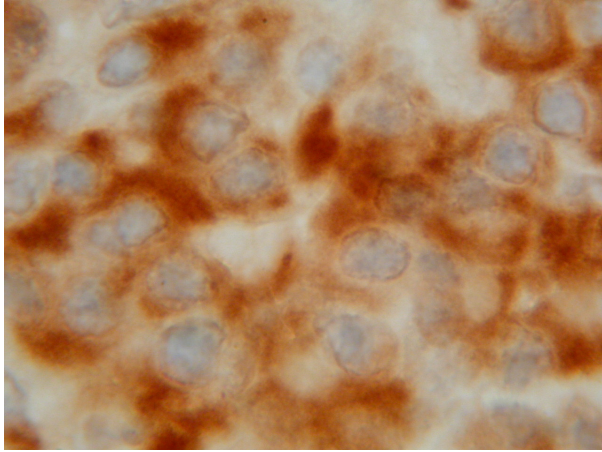


**Resim 3.** Hepatosellüler karsinomda kuvvetli SSTR1 ekspresyonu (Anti SSTR1x 200)

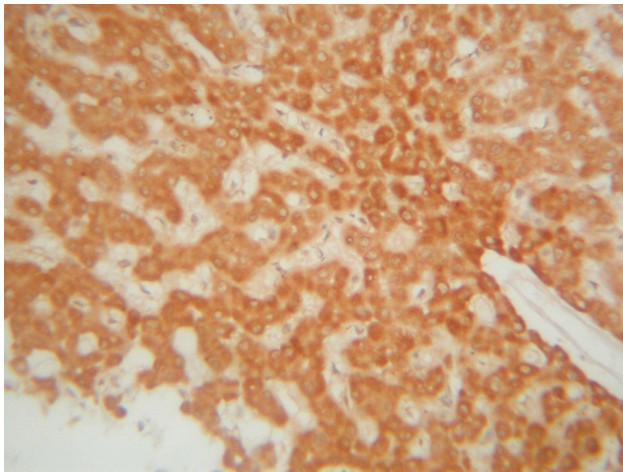




**Resim 4.** Hepatosellüler karsinomda kuvvetli SSTR1 ekspresyonu (Anti SSTR1x 400)



**Resim 5.** Hepatosellüler karsinomda kuvvetli SSTR1 ekspresyonu (Anti SSTR1x 400)



**Resim 6.** Nontümöral sirotik parankimde SSTR1'in diffüz ve kuvvetli pozitifliği (Anti SSTR1x 200)

Tümör periferindeki nonsirotik karaciğer dokusu anti SSTR1 ile negatif sonuç verirken, siroz zemininden köken alan hepatosellüler karsinomlarda nontümöral

sirotik nodüllerdeki parankim hücreleri yaygın ve diffüz sitoplazmik boyanma gösterdi (Resim 6).

İmmünohistokimyasal olarak Ki67 uygulanmış preparatlar tekrar değerlendirilerek nükleer boyanma gösteren tümör hücrelerinin yüzdesi hesaplandı. İstatiksel analiz: Ki67, anti SSTR1 antikorunun boyanma yüzdesi ve şiddeti ile diğer morfolojik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon testi, Spearman korelasyon testi ve Anova testi uygulandı.

## SONUÇLAR

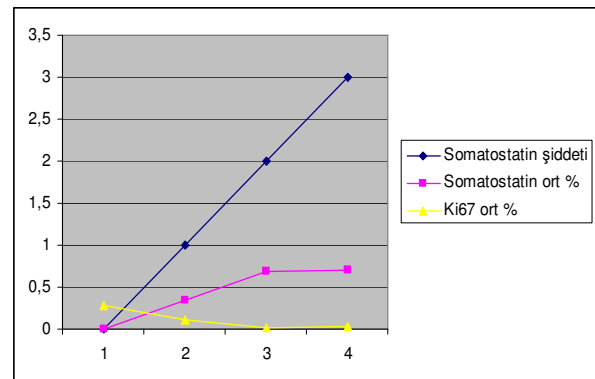
Toplam 53 hepatosellüler karsinom olgusunun 47'si erkek, 6'sı kadın idi. Kadınlar 26- 68 yaş arasında olup yaş ortalamaları 47 idi. Erkeklerde yaş 18-76 arasında olup yaş ortalaması 57 idi. Erkek olguların 5'i nonsirotik zeminde, 42'si ise sirotik zeminde gelişmiş idi. Siroz olgularının 37'si Hepatit B sirozu, 6'sı Hepatit C sirozu, 2'si alkolik siroz ve diğer 2'si etiyojisi tanımlanamayan (kriptojenik) sirozdu. Kadınlarda ise olguların birinde tümör nonsirotik karaciğerden, 5'inde ise Hepatit B siroz zemininden köken almıştı.

İmmünohistokimyasal verilerin istatistiksel incelemesinde;

1. Anti SSTR1 boyanma yüzdesi ile Ki67 yüzdesi arasında anlamlı belirgin negatif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ , Spearman korelasyonu) (Tablo 1).
2. Anti SSTR1 boyanma şiddeti ile Ki67 yüzdesi arasında anlamlı belirgin negatif korelasyon görüldü ( $p<0,001$ , Spearman korelasyonu) (Tablo 2).
3. Anti SSTR1 boyanma şiddeti ile yüzdesi arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,001$ , Spearman korelasyonu) (Tablo 2).

Bu sonuçlar ışığında SSTR1 ile Ki67 arasında anlamlı negatif ilişki saptandı (Şekil 1).

Ancak SSTR1 boyanmasının hastaların cinsi, yaşı, hepatosellüler karsinomun siroz ile birlikteliği ve etiyojisi ile ilişkisi saptanamadı.



**Şekil 1.** SSTR1 ile Ki67 arasındaki anlamlı korelasyon (Grafik ve veri içeriği)

**Tablo 1.** SSTR1 boyanma yüzdesi ile Ki67 yüzdesi arasındaki negatif korelasyon (spearman korelasyonu)

	Ki67%	SSTR1%	SSTR1 şiddeti
Ki67 % Pearson correlation	1	-,827**	-,845**
Sig. (2-tailed)	,	,000	,000
SSTR1% Pearson correlation	-,827**	1	,944**
Sig. (2-tailed)	,000	,	,000
SSTR1 şiddeti Pearson correlation	-,845**	,944**	1
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,

**Tablo 2.** SSTR1 boyanma şiddeti ile Ki67 yüzdesi arasındaki anlamlı negatif korelasyon (Spearman korelasyonu)

<i>Spearman's rho</i>	Ki67%	SSTR1%	SSTR1 şiddeti
Ki67 % Pearson correlation	1,000	-,853**	-,862**
Sig. (2-tailed)	,	,000	,000
SSTR1% Pearson correlation	-,853**	1,000	,987**
Sig. (2-tailed)	,000	,	,000
SSTR1 şiddeti Pearson correlation	-,862**	,987**	1,000
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,

## TARTIŞMA

Somatostatin bir nöropeptit olup, birçok fizyolojik fonksiyonu regüle eder. Hipotalamusta, periferik ve santral sinir sisteminde, gastrointestinal traktüste ve hemen hemen tüm dokularda yaygın olarak bulunur. Gastrointestinal traktüs ve pankreas, somatostatinin en büyük kısmını içerirler (3). Gastrointestinal sistemde, barsak, mide ve pankreastaki D hücreleri tarafından sekrete edilen somatostatin birçok sekreter ve proliferatif olayda inhibitör etki gösterir (1, 2, 4). Endokrin ve ekzokrin sekresyonu, intestinal motiliteyi, besinlerin ve iyonların absorpsiyonunu ve vasküler kontraktiletiyi inhibe etmesi yanısıra en önemli fonksiyonlarından biri de normal ve tümör hücre proliferasyonunu inhibe etmesidir (1,5,10). Bu özelliklerinden ve daha birçok fonksiyonundan dolayı somatostatin pek çok hastalıkta tedavi seçeneği olarak görülmüştür. Ancak, nativ somatostatinin yarı ömrü çok kısa olduğundan tedavi potansiyeli bazı akut olaylara sınırlıdır (10). Bu nedenle yarı ömrü daha uzun ve daha etkili olan somatostatin analogları geliştirilmiştir. Somatostatin analogları

antineoplastik etkileri nedeniyle birçok organ kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Somatostatinin ve analoglarının biyolojik aktivitesi, hedef hücrelerde bulunan somatostatin reseptörlerine olan affinitelerine bağlıdır. Somatostatin ve analogları reseptör subtiplerini stimüle ederek fonksiyonlarını regüle ederler (6,11). Bu etkiyi hem endokrin hem de parakrin yolla yaparlar. Somatostatinin 5 reseptör subtipi vardır. Reseptörler bir glikoprotein olup değişik kromozomlarda lokalize olmuş 5 nonallelik gen ailesiyle kodlanır (6). Bu değişik kromozomal lokalizasyonun fonksiyonel bir öneminin olup olmadığı bilinmemektedir (3). Bu reseptörlerin bulunuşu somatostatinin biyolojik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi fırsatlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Primer ve metastatik tümörlerde, tümör hücreleri oldukça yoğun olarak birden fazla reseptör subtiplerini aynı zamanda eksprese ederler (5, 6). Subtipler içinde en fazla eksprese edilen reseptör 2'dir. Ama, tümörlerin çoğu SSTR2'ye ilaveten SSTR5 ve daha az olarak da SSTR1, SSTR3 ve SSTR4 eksprese ederler. Analoglar antineoplastik etkilerini ya direkt olarak reseptörlerin kanser hücresinin bölünme ve proliferasyonu üzerine olan etkileriyle veya indirekt olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini, mitojenik hormonları, sitokin sentezini ve tümörde neoanjiogenezi inhibe ederek yapar (12,13). Birçok malignitede neoanjiyogenez ve tümör agresivitesi birliktedir. Tümör anjiyogenezinde anahtar rolü oynayan regülatörlerin inhibisyonu solid tümörler için ümit vericidir. Endotel ve diğer birçok hücre yanısıra monositler anjiyogenesis için gerekli regülatörleri üreten önemli bir kaynaktır. Somatostatin ve analogları monositlerin migrasyonunu da bloke ederek bu yolla da anjiogenezi inhibe ederler.

Malignitelere artmış anjiyogenez, metastaz ve kötü prognoz demektir. Anjiyogenezde sellüler adezyon ve migrasyon ana rolü oynar. Buchan ve arkadaşları SSTR1'in fibroblastlarda fokal adezyon ve sellüler migrasyonu ve proanjiogenik büyüme faktörlerini inhibe ettiğini göstermişlerdir (14). Curtis ve arkadaşları ise SSTR1'in büyümeyi inhibe edici özelliğini ortaya koymuşlardır (15).

Son çalışmalar, somatostatin ve analoglarının diğer fonksiyonlarının yanısıra tümör hücrelerinde apoptozu indüklediğini göstermiştir (9, 12). Bunu bax gen ekspresyonunu aktive ederek ve anti-apoptoz geni bcl-2 aktivitesini inhibe ederek yapar (2). Reseptörlerin tümör hücre proliferasyonundaki potansiyel ve fonksiyonel rolü in vitro hücre kültürlerinin araştırılmasından öğrenilmiştir. Bu çalışmalar, somatostatin reseptörlerinin hücre içi sinyal yollarını regüle ettiğini, bunun da hücre siklus arresti ve apoptoz ile sonuçlandığı anlaşılmıştır. Somatostatin reseptörleri, belki de hücre büyümesini

negatif kontrol eden sinyal kaskadının tetiğini çekerek tümör hücre büyümesini inhibe eder. Bu konuda araştırmalar bir hayli yoğunsa da henüz mekanizma tümüyle açığa kavuşmamıştır. Somatostatin reseptörlerinden 1, 2, 4 ve 5 bazı malignitelerde fosforilasyonu engelleyerek hücre siklusunun G1 fazında tutuklanmasına neden olurlar (5, 6).Bütün bu mekanizmalar somatostatin ve analoglarının malign büyümeyle inhibe ettiğini göstermektedir. Şu halde somatostatin reseptörlerini içeren tümör hücreleri ile içermeyenler arasındaki aykırılıkların morfolojik bulgulara yansımaları beklenir. Ama, biz 53 hepatosellüler karsinom olgusunda SSTR1 içeren tümör hücreleri ile içermeyen tümör hücreleri arasında rutin boyalarla tümör tipi, mitoz sayısı, sirozun bulunup bulunmaması veya siroz bulunuyorsa etiyolojileri ile SSTR1 boyanması arasında bir bağlantı izlemedik. Ama ilginç olan morfolojik bir korelasyon olmasa bile Ki67 akümüülasyonu ile SSTR1 arasında anlamlı negatif ilişki olduğu idi. Proliferasyon markerinin %5'in altında olan tümörler anti SSTR1 ile kuvvetle pozitif boyandığı halde, %5-15 arasındakilerde fokal ve daha soluk boyandı. %15'in üstünde Ki67 pozitifliği gösteren olgularda ise SSTR1 ile pozitiflik izlemedik. Ki 67'nin %5'in altında bulunan hepatosellüler karsinomlarda tümör hücreleri yaygın sitoplazmik boyanma gösteriyordu. Ancak, sitoplazma boyanması homojen değildi. Sitoplazmada bazı alanlar çok daha koyu boyanma göstermekteydi. Koyu boyanan alanlar nüveye yakın olabildiği gibi bazen hücre membranına da yakın olabiliyordu. Halbuki sirotik nodüllerdeki parankim hücre sitoplazmaları oldukça homojen bir boyanma gösteriyordu. Bu da malign hücrede reseptör dağılımının heterojen olduğunu göstermekteydi. Düşük proliferasyon gösteren tümör hücrelerinin SSTR1 içermesi, SSTR1 içermeyenlere göre prognozlarının belki daha iyi olabileceğini düşündürse de kesin bir kaniye varmak şu an için mümkün değildir. Ancak, ileriye dönük araştırmalarla daha ayrıntılı bilgilere ulaşabiliriz. Somatostatin analoglarının farmakolojisi ve tedavi potansiyeli hızla gelişmektedir. Birçok yeni

molekül üzerinde çalışılmaktadır. Bu moleküller reseptörlere karşı değişik afinite göstermektedir (10).

1998 yılında Kouroumalis ve arkadaşları ilerlemiş hepatosellüler karsinomlarda ocreotidinin hastanın yaşamını uzattığını görmüşlerdir (16). Yapılan klinik çalışmalar da bunu desteklemiştir. Daha sonraları bu analoglar ilerlemiş hepatosellüler karsinom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Somatostatin analoglarının hepatosellüler karsinomların tedavisinde kullanılmasına karşın hepatosit reseptör ekspresyonuna ait bilgilerimiz yeterli değildir. Blaker ve arkadaşları, bir çalışmada hepatosellüler karsinomlarda subtip ekspresyonlarını immunohistoşimik olarak incelemiş ve SSTR1 ekspresyonunu %46, SSTR2'yi %41, SSTR3'ü %64, SSTR4'ü %0 ve SSTR5'i %75 oranında bulmuştur. Bizim olgularımızda SSTR1 ekspresyonu %37,7 olarak bulundu. Aradaki farkın çevresel koşullara veya genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündük.

Yapılan çalışmalar normal karaciğer hücrelerinde somatostatin reseptörlerinin bulunmadığını, buna karşın sirotik karaciğerde karaciğer parankim hücrelerinin ise SSTR1'i içerdiğini göstermiştir (17). Bizim olgularımızda da normal karaciğer hücresi SSTR1 ile negatif sonuç verirken, sirotik nodüllerde parankim hücrelerinin diffüz bir şekilde sitoplazmik boyandığını gördük.

Aslında, bu konuda yapılan immunohistoşimik çalışmalar son derece azdır. Hepatosellüler karsinomlarda reseptör ekspresyonu paterni ve konsantrasyonu hakkında bilinenler de son derece sınırlıdır. Hepatosellüler karsinomlarda reseptörlerin heterojen ekspresyon paterni ve konsantrasyonu somatostatin analoglarının kullanımının farklı sonuçlar vermesine neden olmuştur. Blaker ve arkadaşları hem reseptör düzeyinin, hem de reseptör paterninin somatostatin analoglarının antiproliferatif etkisini yönlendirdiğini düşünmektedir. Bizim çalışmamızda da SSTR1 ekspresyonunun Ki67 proliferasyon markeri ile anlamlı negatif korelasyon göstermesi somatostatin analoglarının antiproliferatif etkisini irdelemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Hofland LJ, Lamberts SWJ Pathophysiological Consequences of Somatostatin Receptor Internalisation and Resistance. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 28 - 47.
2. Mao JD, Wu P, Xia XH, et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis gene bcl-2/bax in large intestine carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11(5): 721 - 725.
3. Corleto VD, Nasoni S, Panzuto F, et al. Somatostatin receptor subtypes:basic pharmacology and tissue distribution. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36: S8 - S16.
4. Low J. The somatostatin neuroendocrine system: physiology and clinical relevance in gastrointestinal and pancreatic disorders. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;18: 607-622.
5. Bousquet C, Guillermet J, Vernejoul F, et al. Somatostatin receptors and regulation of cell proliferation. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36: S2 - S7.
6. Dasgupta P.Somatostatin analogues: Multiple roles in cellular proliferation,neoplasia and angiogenesis. *Pharmacology and Therapeutics* 2004;102: 61 - 85.

7. Dasgupta P, Singh AT Mukherjee R. Lipophilization of somatostatin analog RC-160 with the long chain fatty acid improves its anti-proliferative activity on human oral carcinoma cells in vitro. *Life Sci* 2000; 66: 1557-1570.
8. Ferjoux J, Torrisani J, Buscail L, et al. Somatostatin Receptors and cancer: Antioncogenic role of sst2A. *Advances in Oncology* Eds. SWJ Lamberts and L Dogliotti. Bio Scientifica Ltd. 2002; pp3-15.
9. Lasfer M, Vadrot N, Schally AV, et al. Potent induction of apoptosis in human hepatoma cell lines by targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 230 - 237.
10. Pawlikowski M, Melen-Mucha G. Somatostatin analogs from new molecules to new molecules to new applications. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4: 608 - 613.
11. Blaker M, Schmitt M, Gocht A, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in hepatocellular carcinomas. *Journal of Hepatology* 2004; 41:112-118.
12. Jia WD, Xu GL Sun HC et al. Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int* 2003; 2: 404 - 409.
13. Jia WD, Xu GL Xu RN et al. Octreotide acts as an antitumor angiogenesis compound and suppresses tumor growth in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts. *J.Cancer Res. Clin. Oncol* 2003;129: 327 - 334.
14. Buchan AM, Lin CY, Choi J Barber DL. Somatostatin acting at receptor subtype 1, inhibits Rho activity the assembly of actin stress fibers, and cell migration. *J. Biol Chem.* 2002; 277: 28431-8438.
15. Curtis SB, Hewitt J, Yakubovitz S, et al. Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue. *Am J Physiol Heart Circ.Physiol.* 2000; 278: H1815 - H1822.
16. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide:a randomised controlled Study. *Gut* 1998; 42: 442 - 447.
17. Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A, et al. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53:1180-1189.