

Contributo degli analoghi sintetici della somatostatina alla clinica dei tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP)

G. BILIOTTI

Una famiglia di tumori quanto mai eterogenea, unico vincolo tra i componenti essendo la caratteristica biochimica comune di produrre polipeptidi, come originariamente sottolineato da Pearse (1968) nel proporre l'ipotesi APUD¹. L'incidenza è infatti estremamente difforme tra i diversi istotipi, così come le espressioni cliniche. La natura è quasi sempre benigna negli insuliniomi, quasi sempre maligna in tutti gli altri; insuliniomi e gastrinomi duodenali sono piccoli o piccolissimi – spesso addirittura irreperibili proprio per le dimensioni estremamente ridotte – mentre sono voluminosi o molto voluminosi tutti gli altri.

L'isolamento della somatostatina (Guillemin R., Schally A.V. e Yalow R)² e la successiva sintesi dei relativi analoghi (Bauer W., Briner U., Doepfner W., Haller R., Auguenin R., Marbach P., Petcher T.J. e Pless J., 1982)³ hanno determinato innovazioni sostanziali nelle procedure diagnostiche e terapeutiche relative a tutti questi tumori, indistintamente (Tab. 1). L'effetto sintomatico nelle diarree secretorie a patogenesi endocrina consente sempre il controllo della sindrome in attesa del trattamento chirurgico e rappresenta un palliativo importante nei casi nei quali l'intervento radicale sia inattuabile.

L'effetto di freno su tutte le secrezioni digestive – quello individuato per primo – è notevole, utilizzato in particolare per il controllo della diarrea dei carcinoidi e dei VIPomi. In effetti, dai rilievi effettuati sul succo pancreatico raccolto da un catetere posizionato nel dotto di Wirsung in corso di duodenocefalopancreatectomia, abbiamo potuto constatare come la somministrazione di octreotide riduca dei due terzi sia il volume sia la concentrazione di enzimi e bicarbonato della secrezione pancreatica⁴.

TABELLA 1 - FINALITÀ D'IMPIEGO DEGLI ANALOGHI SINTETICI DELLA SOMATOSTATINA.

| | | | | |
|-----------------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| Effetto sintomatico | } | <i>Lesioni benigne</i> | } | <i>Lesioni maligne</i> |
| Rivelazione della sede | | | | |
| Radio-guida intraoperatoria | | | | |
| Effetto radiometabolico | | | | |
| Attività antiproliferativa | | | | |

Analoga efficacia è verificabile nell'ulcera peptica da gastrinoma: come nella sindrome diarroica, l'octreotide esplica il suo effetto sintomatico da una parte limitando la liberazione di ente-

¹ Proc R Soc B 170: 71-80, 1968.

² Premio Nobel per la Medicina 1977.

³ Life Sci 31: 1133-40, 1982.

⁴ Am. J. Gastroent. 86: 892-4, 1991

ormone (la gastrina nel caso specifico) da parte del tumore, dall'altra frenandone l'effetto sulla mucosa dell'organo bersaglio.

Nella sindrome da glucagonoma l'effetto è settoriale, limitato alla scomparsa dell'eritema necrolitico migrante nel giro di cinque o sei giorni (100 µg sc/12 ore). La concentrazione plasmatica del glucagone si riduce soltanto del 50% o poco più in corso di trattamento, senza mai raggiungere la normalità. Tuttavia i pazienti traggono dal trattamento non poco beneficio, anche in rapporto al fatto che l'octreotide mitiga alcuni effetti collaterali sgradevoli della chemioterapia, prima di tutto nausea e vomito.

Un discorso a parte meritano gli insulinomi. Solo in una quota limitata dei pazienti affetti da iperinsulinismo l'octreotide esplica un effetto favorevole, anzi in una percentuale non trascurabile di questi il trattamento provoca un'incentivazione evidente della sindrome ipoglicemica per intensità e frequenza delle crisi. Questo tipo di risposta, così particolare rispetto a quanto osservato nelle altre neoplasie endocrine GEP, viene riferito al numero scarso di recettori alla somatostatina (sst) presenti nelle beta-cellule neoformate, talché in alcuni pazienti prevalgono le conseguenze dell'inibizione esercitata dal farmaco sulla liberazione di glucagone e di ormone della crescita (GH), controregolatori dell'insulina. Queste le annotazioni ricavate da tredici insulinomi trattati con 100-300 µg/24 ore sc, in 6 dei quali la sindrome è rimasta invariata, in 3 si è notevolmente aggravata, solo in 4 si è risolta. Dopo somministrazione di octreotide la prova del digiuno protratto per 72 ore non ha prodotto manifestazioni ipoglicemiche in due di cinque pazienti, mentre negli altri tre la crisi ipoglicemica è comparsa più precocemente rispetto a quanto verificato in condizioni di base.

In effetti la somatostatina nativa si lega con tutti e cinque i siti recettoriali di membrana specifici, mentre l'octreotide – il più usato degli analoghi – dispone di una affinità elevata solo per i recettori sst 2, molto più limitata per gli sst 3 e 5.

Negli ultimi anni è venuta affermandosi un'altra indicazione d'impiego dell'octreotide, quella cioè con *finalità diagnostiche*, utilizzando questa molecola alla stregua di veicolo per un tracciante radioattivo (Indio-111, Itrio-90, Lutezio-177) il quale, in virtù dell'affinità specifica del proprio veicolo, va a fissarsi su tutti i tessuti provvisti di recettori sst. Questa peculiarità viene finalizzata preoperatoriamente per la mappatura del tumore – primitivo, secondario o recidivo - (*octreoscan*) e durante l'intervento per la radioguida verso il medesimo, grazie all'utilizzo di sonde gamma manuali. Quando l'isotopo emittente è dotato di emivita sufficientemente lunga – come appunto l'Indio-111 – il tracciante può essere usato in unica somministrazione per la scintigrafia preoperatoria, per la radioguida intraoperatoria e per il controllo scintigrafico postoperatorio, sempre considerando che i rilievi vanno effettuati non meno di 24-48 ore dopo la somministrazione per consentire la clearance del tracciante dal sangue, dagli organi parenchimatosi e dall'intestino. Per quanto concerne in particolare la *radioguida intraoperatoria*, questa condurrebbe alla lesione nel 90% dei pazienti – dalla limitata esperienza acquisita ad oggi, più affidabile quindi della scintigrafia (68-77% di positività) – ed in grado di identificare lesioni di diametro <5 mm, più sensibile quindi delle mani del chirurgo. Nei confronti dell'*octreoscan* essa consente di determinare esattamente le dimensioni della lesione e la sua collocazione topografica.

A tempi del tutto recenti è riferibile l'introduzione della *terapia radiometabolica* o *radiorecettoriale*, analoga per principi e, presumibilmente, per effetti alla terapia con iodio radioattivo praticata nel carcinoma tiroideo. L'incostanza e lo scarso rilievo dei risultati a tutt'oggi paiono da riferire soprattutto alla limitata affinità dell'octreotide per i recettori sst. La disponibilità di nuovi analoghi, interagenti con tutti o gran parte di questi, renderà verosimilmente efficace il trattamento, analogamente a quanto sancito da tempo per il cancro differenziato della tiroide con il radioiodio. Le premesse a questa prospettiva sono già una realtà grazie alla sintesi dell'analogo SOM30, ligando universale di tutti gli sst eccetto gli sst 4.

L'efficacia terapeutica sulla quale al momento è ragionevole sperare risulta piuttosto variabile nella letteratura: remissione nel 15% dei pazienti trattati; riduzione di massa nel 25%; stabilizzazione nel 35-55%; riduzione superiore al 50% dell'increzione nel 81%; inefficacia totale nel 20%. In tre osservazioni personali il risultato del trattamento è stato nullo sulle metastasi epatiche da carcinoide, positivo sulle metastasi epatiche da insulinoma, molto vantaggioso sulle condizioni generali di un paziente affetto da carcinoma pancreatico non funzionante plurirecidivo (+ 11 kg di peso corporeo, scomparsa del dolore, ripresa dell'attività lavorativa), pur in assenza di modificazioni delle lesioni evidenziabili con l'*octreoscan* e con la TC.

TABELLA 2 - ATTIVITÀ ANTIPROLIFERATIVA DELLA SOMATOSTATINA.

| |
|---|
| Azione antimitotica |
| Soppressione fattori di crescita tumorale |
| Inibizione angiogenesi |
| Regolazione risposta immunitaria |
| Induzione apoptosi |

Oltre ad inibire la produzione e la liberazione di sostanze che interagiscono da ormoni ed a bloccarne la risposta da parte dell'organo bersaglio, somatostatina ed analoghi sintetici svolgerebbero un *effetto antiproliferativo* diretto sul tumore, limitandone l'aumento volumetrico e talvolta producendo un'effettiva riduzione della massa neoplastica (Tab 2). Perseguire questo fine richiede il mantenimento di livelli plasmatici di farmaco elevati: a soddisfare questo scopo, assieme a quello della palliazione dei sintomi, servono egregiamente i preparati a lento rilascio, da somministrare ogni 2-4 settimane. Tuttavia nell'osservazione menzionata, che ha risposto così vantaggiosamente alla terapia radiorecettoriale, tre anni di trattamento con octreotide (100 µg/8 ore sc) non avevano sortito alcun effetto.
