

Titolo: Applicazioni oncologiche degli analoghi della somatostatina - Oncological Applications of Somatostatin Analogues

Codice: SST007

Autore Schally AV

Data: 1988

Rivista: Cancer Research

Argomento: somatostatina e analoghi

Accesso libero: si

DOI: -

URL: https://cancerres.aacrjournals.org/content/48/24_Part_1/6977

Parole chiave: terapia ormonale, somatostatina, analoghi, LHRH, agonisti, fattori di crescita, ormoni

Tumore: n/a

Traduzione: tradotte tutte le sezioni dell'articolo. Traduzione abbastanza fedele, semplificato solo minime parti.

Punti di interesse: La somatostatina è ampiamente distribuita nell'organismo, essendo presente in alte concentrazioni nell'ipotalamo, in altre aree del cervello, nello stomaco, nel pancreas e nell'intestino. La somatostatina ha un ampio spettro di azioni biologiche, ed esercita effetti soppressivi su un'ampia varietà di cellule e sembra essere un inibitore endogeno della crescita. Il potenziale clinico della somatostatina è apprezzato da più di 15 anni, tuttavia, l'uso terapeutico della somatostatina è poco pratico a causa delle sue molteplici azioni e della breve durata dei suoi effetti antisecretori. Nel corso degli anni sono stati sintetizzati analoghi della somatostatina con attività selettive potenziate e prolungate. Il gruppo di lavoro di Schally ha progettato quasi 300 analoghi della somatostatina che appartenevano a 3 serie diverse. Tutti questi analoghi erano selettivi per sopprimere la secrezione di GH, inibire il rilascio di insulina e glucagone, la secrezione di acido gastrico e il rilascio o l'azione della gastrina, secretina e colecistochinine (CCK). È probabile che gli analoghi della somatostatina, in virtù del loro ampio spettro di attività che include la soppressione delle secrezioni di ipofisi, pancreas, stomaco e intestino, interferiscano con i fattori di crescita, e abbiano possibili effetti antiproliferativi diretti e indiretti sui tessuti e quindi su molteplici tumori che esplicano meccanismi diversi.

In sintesi gli analoghi della somatostatina possono agire: 1) inibendo la produzione e l'attività di fattori di crescita, 2) inibendo la produzione di altri ormoni, 3) inibendo direttamente la proliferazione cellulare e la sintesi del DNA, 4) inibendo la produzione autocrina/paracrina di fattori di crescita da parte delle cellule tumorali stesse, 5) inibendo l'attività di oncogeni che producono fattori di crescita o recettori di fattori di crescita anomali, che potrebbero essere responsabili di una crescita cellulare incontrollata.

In più dettaglio, tra le principali azioni della somatostatina c'è l'inibizione del rilascio del GH ipofisario e, in determinate condizioni, della prolattina. La riduzione dei livelli di prolattina può contribuire all'inibizione della crescita dei tumori al seno e alla prostata. La caduta dei livelli di GH

indotta dagli analoghi della somatostatina potrebbe, attraverso meccanismi che coinvolgono fattori di crescita endogeni, essere di grande importanza per l'inibizione della crescita di vari tumori. Il GH stimola direttamente la differenziazione cellulare e indirettamente l'espansione clonale attraverso la produzione locale del fattore di crescita insulino simile IGF-1. IGF 1 e altri fattori di crescita tra cui EGF (fattore di crescita epidermico), PDGF (fattore di crescita piastrinico), fattore di crescita dei fibroblasti e TGF (fattore di crescita trasformante) sembrano essere coinvolti nella proliferazione di cellule sia normali che neoplastiche. Inoltre, α TGF, PDGF e altri fattori di crescita sono implicati nella trasformazione fenotipica delle cellule.

La somatostatina sembra avere anche un'azione antiproliferativa diretta inibendo la sintesi del DNA e la replicazione cellulare indotta da altri fattori di crescita. Le azioni anti-proliferative dirette degli analoghi della somatostatina potrebbero essere mediate da specifici recettori situati sulle cellule tumorali. Siti di legame ad alta affinità per la somatostatina e i suoi analoghi sono stati trovati nei tessuti normali e nei tumori.

La somatostatina e i suoi analoghi potrebbero inibire l'azione di altri fattori di crescita endogeni mediante meccanismi che comportano l'interferenza con i recettori per questi fattori di crescita e quindi interferendo con la trasmissione di segnali intracellulari che regolano la crescita cellulare.

La somatostatina e i suoi analoghi, sopprimono anche il rilascio e/o l'azione di altri ormoni come quelli gastrointestinali, tipo la gastrina, colecistochinine (CCK) e secretina. Di conseguenza, gli analoghi della somatostatina potrebbero essere utili per impedire la crescita dei tumori, come il pancreas e il colon-retto in cui potrebbero essere coinvolti gli ormoni gastrointestinali, oltre che i fattori di crescita.

Un altro possibile meccanismo mediante il quale gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire la crescita del tumore è l'interferenza con la sintesi dei fattori di crescita autocrini da parte delle cellule tumorali stesse. Pertanto, l'azione degli analoghi della somatostatina potrebbe comportare l'inibizione non solo degli effetti endocrini, ma anche paracrini e autocrini dei fattori di crescita.

Infine gli analoghi della somatostatina potrebbero anche inibire i prodotti di oncogeni, molti dei quali sono simili ai fattori di crescita o ai loro recettori. Fattori di crescita o recettori aberranti generati dagli oncogeni potrebbero essere responsabili della promozione della crescita delle cellule tumorali. In conclusione, l'applicazione oncologica degli analoghi della somatostatina potrebbe essere basata su molteplici effetti e sono possibili diversi meccanismi di azione. Gli analoghi della somatostatina dovrebbero essere sottoposti a ulteriori studi sperimentali e sperimentazioni cliniche finalizzate all'esplorazione dei loro effetti inibitori sui processi di crescita maligna.

Studi sperimentali ed evidenze cliniche al momento sono a favore dell'impiego degli analoghi della somatostatina in diversi tipi di cancro, come i tumori ipofisari, tumori endocrini del sistema gastroenteropancreatico, tumori carcinoidi, insulinomi, glucagonomi, gastrinomi, i VIPomi, carcinoma del pancreas esocrino, cancro colon-rettale, osteosarcomi e condrosarcomi, cancro ai polmoni, tumori cerebrali, cancro al seno, cancro alla prostata.

Nel cancro al pancreas i risultati di studi in corso con agonisti dell' LHRH e analoghi della somatostatina su pazienti con tumore al pancreas inoperabile indicano un miglioramento clinico, una riduzione della massa tumorale e un aumento del tasso di sopravvivenza. La combinazione di analoghi della somatostatina e degli agonisti di LHRH dovrebbe essere clinicamente ancora più efficace rispetto ai singoli peptidi.

Nel tumore al colon-retto vari rapporti sulla genesi di questo tumore indicano il possibile coinvolgimento di steroidi sessuali e ormoni gastrointestinali, in particolare gastrina, e fattori di crescita come fattori di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita insulino simile (IGF-1) e il

fattore di crescita trasformante α (α TGF) (90-97). Un approccio simile a quello sul cancro del pancreas e basato su manipolazioni ormonali come l'uso combinato di analoghi della somatostatina e analoghi di LH-RH potrebbe essere previsto.

Nell'osteosarcoma e condrosarcoma, studi sperimentali indicano il possibile uso terapeutico di analoghi della somatostatina e agonisti dell'LHRH. L'effetto inibitorio degli analoghi della somatostatina sulla crescita di condrosarcomi e osteosarcomi potrebbe essere spiegato da una riduzione dei livelli di GH e IGF-1 e dagli effetti su altri fattori di crescita. L'inibizione dei modelli animali di condrosarcomi e osteosarcomi mediante analoghi della somatostatina e gli agonisti dell'LH-RH suggeriscono che questi peptidi potrebbero essere considerati per lo sviluppo di una nuova terapia endocrina per queste neoplasie.

Per il tumore al polmone lo sviluppo della terapia endocrina potrebbe essere preso in considerazione poiché recenti evidenze indicano che il cancro al polmone a piccole cellule, può essere dipendente da ormoni e produce peptidi come bombesina o il peptide di rilascio della gastrina (GRP) che agiscono come fattori di crescita autocrini e che stimolano la crescita di questa neoplasia. Gli analoghi della somatostatina riducono la secrezione di bombesina e GRP e potrebbero anche inibire la crescita del tumore interferendo con la sintesi dei fattori di crescita autocrini da parte delle cellule tumorali.

Nel tumore al seno, diversi studi indicano una risposta positiva dopo la somministrazione di analoghi della somatostatina. Uno degli approcci per migliorare la risposta terapeutica e la sua durata nel cancro al seno potrebbe quindi essere basato sull'uso combinato di agonisti dell'LH-RH e analoghi della somatostatina.

Gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire il cancro alla prostata riducendo il rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione, la trasmissione del segnale o la secrezione dei fattori di crescita endogeni. È stato dimostrato che la prolattina stimola la crescita della prostata, migliora i processi metabolici nella prostata e potenzia la risposta al 5-diidrotestosterone. Di conseguenza, la prolattina potrebbe essere coinvolta nel cancro alla prostata come cofattore. La riduzione del GH indotta dagli analoghi della somatostatina potrebbe, attraverso la soppressione dei livelli di IGF-1, essere importante per l'inibizione della crescita del tumore alla prostata.

Altri fattori di crescita, in particolare l'EGF, potrebbero essere implicati nella proliferazione neoplastica delle cellule prostatiche ed è stata dimostrata la presenza di recettori EGF di membrana nella prostata umana normale, nell'iperplasia prostatica benigna e in campioni di cancro alla prostata umano. La combinazione di agonisti LH-RH con analoghi della somatostatina potrebbe determinare un aumento della risposta terapeutica nei pazienti con carcinoma prostatico.

Abbreviazioni: VIP, peptide intestinale vasoattivo; LH-RH ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante; GH, ormone della crescita; EGF, fattore di crescita epidermico; IGF-1, fattore di crescita insulino-simile I o somatomedina C; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; TGF, fattore di crescita trasformante; CCK, colecistochinina; GRP, peptide di rilascio della gastrina; ACTH, ormone adrenocorticotropo; SCLC, carcinoma polmonare a piccole cellule.

Inizio traduzione articolo

Introduzione/Contesto

La somatostatina è ampiamente distribuita nell'organismo, essendo presente in alte concentrazioni nell'ipotalamo, in altre aree del cervello e nello stomaco, nel pancreas e nell'intestino (1, 2). La somatostatina ha un ampio spettro di azioni biologiche, esercita effetti soppressivi su un'ampia varietà di cellule (1, 2) e sembra essere un inibitore della crescita endogeno (1, 3,4). Il potenziale clinico della somatostatina è apprezzato da più di 15 anni. Vari studi hanno dimostrato effetti inibitori della somatostatina in pazienti con acromegalia, tumori pancreatici endocrini come insulinomi e glucagonomi, tumori ectopici come gastrinomi e tumori produttori di VIP2 (1,2, 5-9). Tuttavia, l'uso terapeutico della somatostatina è poco pratico a causa delle sue molteplici azioni e della breve durata dei suoi effetti antisecretori, l'emivita in circolo è di circa 3 min (1,6). Un lavoro

svolto da diversi gruppi è stato quello di progettare e sintetizzare sistematicamente analoghi della somatostatina con attività selettive potenziate e prolungate.

Diverse fasi di questo sforzo sono state riviste in precedenza in altri articoli (1,5,6).

I nostri analoghi sono stati progettati specificamente per l'attività antitumorale. Quasi 300 analoghi della somatostatina che appartenevano a 3 serie diverse sono stati sintetizzati da noi (22, 23). Tutti questi analoghi sono selettivi per sopprimere la secrezione di GH, inibire il rilascio di insulina e glucagone, la secrezione di acido gastrico e il rilascio o l'azione di gastrina, secretina e CCK (6, 22-24).

Possibili meccanismi di azione antitumorale degli analoghi della somatostatina

È probabile che gli analoghi della somatostatina, in virtù del loro ampio spettro di attività che includono la soppressione delle secrezioni di ipofisi, pancreas, stomaco e intestino (1, 2, 5, 6, 24), interferiscano con i fattori di crescita, abbiano possibili effetti antiproliferativi diretti su alcuni tessuti (3, 4, 26, 27), potrebbero inibire vari tumori attraverso molteplici meccanismi. Questi processi saranno discussi in maggiore dettaglio per ogni specifico tumore. Tuttavia, i principi di questi meccanismi saranno esposti di seguito. Tra le principali azioni della somatostatina c'è l'inibizione del rilascio del GH ipofisario e, in determinate condizioni, della prolattina (1, 4, 6, 28, 29). La prolattina potrebbe essere coinvolta nel cancro alla prostata come cofattore e sia la prolattina che il GH sono stati implicati nella crescita del cancro al seno umano (29-31). La riduzione dei livelli di prolattina prodotta dalla somministrazione di un analogo della somatostatina può contribuire all'inibizione della crescita dei tumori al seno e alla prostata (28). La caduta dei livelli di GH indotta dagli analoghi della somatostatina potrebbe, attraverso meccanismi che coinvolgono fattori di crescita endogeni, essere di grande importanza per l'inibizione della crescita di vari tumori (4, 28). Il GH stimola direttamente la differenziazione cellulare e indirettamente l'espansione clonale attraverso la produzione locale di IGF-1 (32-35).

IGF1 e altri fattori di crescita tra cui EGF (fattore di crescita epidermico), PDGF (fattore di crescita piastrinico), fattore di crescita dei fibroblasti e TGF (fattore di crescita trasformante) sembrano essere coinvolti nella proliferazione di cellule sia normali che neoplastiche (36-40). Inoltre, α TGF, PDGF e altri fattori di crescita sono implicati nella trasformazione fenotipica delle cellule (41). Mascardo e Sherline (3) hanno dimostrato che la somatostatina ha un effetto antiproliferativo diretto e inibisce la sintesi del DNA e la replicazione cellulare indotta dall'EGF. La somatostatina esercita questa azione bloccando la separazione del centrosoma indotta dall'EGF. La separazione del centrosoma è un marker biologico della fase G1 del ciclo cellulare, necessario per la sintesi del DNA e la replicazione cellulare (3). Il meccanismo con cui la somatostatina previene la separazione del centrosoma non è chiara, ma la somatostatina può interferire con il movimento dei microfilamenti e impedire il disassemblaggio dei microtubuli indotto dall'EGF o inibire un afflusso di calcio (3).

Le azioni antiproliferative dirette degli analoghi della somatostatina potrebbero essere mediate da specifici recettori situati sulle cellule tumorali. Siti di legame ad alta affinità per la somatostatina e i suoi analoghi sono stati trovati nei tessuti normali e nei tumori (2, 6, 24, 26,27). (Vedere anche le sezioni seguenti su tumori specifici.) Nella linea cellulare di cancro del pancreas umano MIAPaCa-2, la somatostatina inverte l'effetto stimolante e attivatore che l'EGF ha sul suo recettore, attraverso reazioni biochimiche specifiche. Questa disattivazione del recettore EGF in vitro mostra una correlazione con la diminuzione del peso e del volume del tumore pancreatico indotta dall'analogo RC-160 in vivo (42) e quindi può riflettere eventi biochimici cellulari associati alla regressione del tumore. La somatostatina e i suoi analoghi potrebbero inibire in modo simile l'azione di altri fattori di crescita endogeni mediante meccanismi che comportano l'interferenza con la trasmissione di segnali intracellulari che regolano la crescita cellulare (3, 26, 27, 37-41).

La somatostatina e i suoi analoghi sopprimono anche il rilascio o l'azione di ormoni gastrointestinali, gastrina, colecistochinine (CCK) e secretina (1, 2, 6, 9, 24). Di conseguenza, gli analoghi della somatostatina potrebbero essere utili per impedire la crescita dei tumori, come il pancreas e il colon-retto in cui potrebbero essere coinvolti ormoni gastrointestinali e fattori di

crescita (14, 28, 42). Inoltre, la secrezione di bombesina e GRP (peptide di rilascio della gastrina), che sono fattori di crescita autocrini per carcinomi polmonari a piccole cellule (43-45), potrebbe essere ridotta dalla somatostatina. Un altro possibile meccanismo mediante il quale gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire la crescita del tumore è l'interferenza con la sintesi dei fattori di crescita autocrini da parte delle cellule tumorali. Pertanto, l'azione degli analoghi della somatostatina potrebbe comportare l'inibizione non solo degli effetti endocrini, ma anche paracrini e autocrini dei fattori di crescita (35, 38, 39).

Gli analoghi della somatostatina potrebbero anche inibire i prodotti di oncogeni, molti dei quali sono simili ai fattori di crescita o ai loro recettori (46-48). Fattori di crescita o recettori aberranti generati dagli oncogeni (37) potrebbero essere responsabili della promozione della crescita delle cellule tumorali (49). Ad esempio oncogeni di attivazione e recettori del fattore di crescita epidermico (EGF) sono stati trovati nella vescica umana e nelle linee cellulari di cancro del polmone (36, 37). Allo stato attuale, non è ancora noto se la crescita incontrollabile delle cellule tumorali possa essere il risultato dell'interazione tra fattori di crescita, oncogeni o loro prodotti e recettori (37). In conclusione, l'applicazione oncologica degli analoghi della somatostatina potrebbe essere basata su molteplici effetti e sono possibili diversi meccanismi di azione. Gli analoghi della somatostatina dovrebbero essere sottoposti a ulteriori studi sperimentali e sperimentazioni cliniche finalizzate all'esplorazione dei loro effetti inibitori sui processi di crescita maligna (4, 6).

Questa revisione si concentrerà ora su specifiche neoplasie e citerà studi, sia sperimentali che clinici, eseguiti finora con somatostatina e alogeni. Si parlerà anche di altri tumori, il cui trattamento potrebbe beneficiare di tale ricerca.

Tumori ipofisari

I tumori ipofisari sono raramente pericolosi per la vita e sono attualmente trattati da neurochirurgia, radioterapia o agonisti della dopamina come la bromocriptina. La bromocriptina è più efficace per i prolattinomi che per i tumori associati all'acromegalia. Vari studi su animali e esseri umani hanno stabilito che la somatostatina 14 può diminuire il rilascio di GH, ormone stimolante la tiroide, prolattina e ACTH dall'ipofisi (5, 9). Nel primo studio clinico con la somatostatina 14, siamo stati in grado di dimostrare una diminuzione dei livelli elevati di GH negli acromegalici (50). Lavori successivi hanno dimostrato che gli analoghi della somatostatina come SMS-201-995 e il RC-160 erano in grado di trattare con successo pazienti affetti da acromegalia e tumori ipofisari, con riduzione di livelli di ormoni come il GH, il glucagone, tireotropina, prolattina. In conclusione, analoghi moderni della somatostatina come SMS-201-995 e RC-160 possono essere usati clinicamente per il trattamento dei tumori ipofisari secernenti GH e di alcuni adenomi.

Tumori endocrini del sistema gastroenteropancreatico

I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici sono rari, a crescita lenta e spesso metastatici, principalmente al fegato (58). Sono frequentemente refrattari alla chirurgia e / o alla chemioterapia. Vari tumori endocrini gastroenteropancreatici derivano da cellule / tessuti neuroendocrini (58-60). Questi tumori sono normalmente classificati in base ai loro prodotti secretori, sebbene alcuni siano misti. I tumori pancreatici comprendono insulinomi, glucagonomi, somatostatini e tumori delle cellule delle isole del polipeptide pancreatico (60). I tumori carcinoidi possono elaborare vari polipeptidi come serotonina, dopamina, istamina o un'altra ammina (60). Tra i principali tumori endocrini ectopici del pancreas vi sono i gastrinomi associate alla sindrome di Zollinger-Ellison e i VIPomi (tumori produttori di VIP) che provocano la sindrome della diarrea acquosa di Verner-Morrison. Altri tumori gastrointestinali possono produrre ACTH e ormone paratiroideo o più ormoni (60). L'escissione chirurgica completa di gastrinomi o altri tumori endocrini resecabili è il trattamento di scelta, ma in molti pazienti tale trattamento non è possibile (60). Gli agenti chemioterapici come la streptozotocina o l'irradiazione sono stati utilizzati per la gestione dei tumori pancreatici endocrini (60), ma queste misure non sono sempre efficaci. Gli analoghi della somatostatina offrono una nuova promettente modalità terapeutica per questi tumori. La reattività

dei tumori gastrointestinali agli analoghi della somatostatina può essere spiegata dalla presenza di alti livelli di recettori di membrana per la somatostatina in questi tumori (57).

Tumori carcinoidi

Di tutti i tumori endocrini gastroenteropancreatici, circa la metà sono carcinoidi (58-61). Questi tumori maligni derivati da cellule enterocromaffine insorgono solitamente nell'ileo e dopo la formazione di metastasi epatiche possono causare una sindrome carcinoide (58-61). Alcuni tumori carcinoidi possono essere di origine non gastrointestinale, ad es. polmoni o ovaio.

La chemioterapia può produrre risposte tumorali oggettive nel 20-40% dei pazienti con sindrome carcinoide, ma la tossicità del farmaco è un problema (61). L'interferone è stato utilizzato anche per il trattamento della sindrome carcinoide (61).

Diversi studi recenti indicano che i moderni analoghi della somatostatina come SMS-201-995 o RC-160 possono essere utilizzati efficacemente per il trattamento dei tumori carcinoidi (61-64). Kvols et al. (61, 62) hanno valutato gli effetti dell'SMS-201-995 in 25 pazienti.

Insulinomi

Gli insulinomi sono generalmente benigni, prontamente rilevati e trattati mediante resezione chirurgica (65). La riduzione dei livelli di insulina nei pazienti con insulinomi in risposta alla somatostatina 14 o ai primi analoghi della somatostatina è stata segnalata in precedenza da diversi gruppi (6, 9, 66). I moderni analoghi della somatostatina possono essere utili per gli insulinomi maligni o quando il tumore non può esserlo trovato. Recentemente, una riduzione dei livelli sierici di insulina e un aumento della glicemia sono stati segnalati in un paziente con insulinoma maligno dopo l'iniezione di 50 µg di SMS-201-995 (67).

Glucagonomi

Il trattamento dei glucagonomi inoperabili o metastatici non è soddisfacente (68). La soppressione dei livelli di glucagone plasmatico e una diminuzione del glucosio plasmatico durante un'infusione di somatostatina 14 furono mostrate per la prima volta nel 1974 (7). Queste osservazioni sono state poi estese ad altri studi (6, 66). Recentemente, è stato segnalato che il trattamento di un paziente diabetico con glucagonomi inoperabili utilizzando 50-100 Mg SMS-201-995 s.c. due volte al giorno per 8 mesi ha portato a una normalizzazione dei livelli di glucagone plasmatico, a un aumento del peso corporeo e alla scomparsa delle caratteristiche eruzioni cutanee (68). Tuttavia, la dimensione del tumore non è stata influenzata.

Gastrinomi

I gastrinomi sono generalmente maligni e vengono trattati chirurgicamente (resezione, gastrectomia) o somministrazione di bloccanti del recettore H2 (65). L'inibizione della gastrina sierica e la soppressione della secrezione acida gastrica mediante somministrazione di somatostatina 14 in un paziente con tumore pancreatico produttore di gastrina sono state descritte più di 10 anni fa (8). Successivamente, è stato anche dimostrato che i primi analoghi della somatostatina sopprimono i livelli di gastrina plasmatica nei pazienti con gastrinomi (6, 66). Negli ultimi anni l'analogo SMS-201-995 è stato valutato da diversi gruppi in pazienti con gastrinomi (63, 67, 69, 70). Nella maggior parte dei pazienti dosi di 50-100 µg s.c. 1-2 volte / die hanno inibito la secrezione gastrica, abbassato la gastrina sierica e ridotto il dolore epigastrico. Questo analogo ha anche inibito la secrezione gastrica stimolata dalla secretina o dal calcio (69). Poiché anche l'analogo RC-160 inibisce fortemente la gastrina e la secrezione acida gastrica (6, 22), i moderni analoghi della somatostatina potrebbero fornire una nuova modalità terapeutica per il trattamento dei gastrinomi.

VIPomas

I tumori delle cellule insulari pancreatiche beta, che secernono il peptide vasoattivo intestinale (VIP) sono associati a livelli plasmatici elevati di VIP e grave diarrea acquosa e ipopotassiemia (65). Questa sindrome è anche nota come colera pancreatico (71). L'inibizione della secrezione di

VIP da tumori pancreatici nella sindrome di Verner-Morrison mediante somministrazione di somatostatina o del suo analogo è stata dimostrata in precedenza (6, 9, 66). Recentemente, è stato riferito che l'octapeptide SMS-201-995, utilizzato per un periodo di 8 mesi in un paziente con VIPoma, non solo ha ridotto la secrezione VIP e prevenuto la diarrea torrenziale, ma ha anche portato a una riduzione delle dimensioni delle metastasi epatiche (70, 72, 73). Altri ricercatori hanno anche utilizzato questo analogo superattivo di Sandoz in pazienti con VIPoma e ottenuto diminuzioni dei livelli di VIP, riduzione del peso delle feci e miglioramento dello squilibrio elettrolitico (67, 71, 74). I risultati complessivi indicano che i moderni analoghi della somatostatina potrebbero portare benefici a quei pazienti con tumori gastroenteropancreatici endocrini che non rispondono al trattamento convenzionale (75).

Carcinoma del pancreas esocrino

Il carcinoma del pancreas causa oltre 20.000 decessi/anno negli Stati Uniti (76). Il cancro del pancreas ha una prognosi sfavorevole e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è molto basso (77, 78). La resecabilità è di circa il 15-20% e la radioterapia e la chemioterapia sono generalmente inefficaci (77-79). Vari risultati sperimentali e clinici suggeriscono che potrebbe essere possibile sviluppare una nuova terapia ormonale per il cancro esocrino del pancreas basata su nuovi analoghi della somatostatina, da soli o in combinazione con analoghi dell'LH-RH o altri farmaci (6, 14, 15, 28, 42, 78-81). La somatostatina e i suoi analoghi esercitano effetti antisecretori sul pancreas endocrino ed esocrino, nonché sullo stomaco e sull'intestino (6, 15, 24). Queste azioni includono la soppressione della secrezione e/o l'azione di gastrina, secretina e colecistochinine (CCK). Questi ormoni gastrointestinali, oltre ai loro effetti secretori (6, 24), producono iperplasia e ipertrofia del pancreas esocrino e aumentano il contenuto di DNA, RNA e proteine (82). Il ruolo degli ormoni gastrointestinali nella carcinogenesi pancreatico non è del tutto stabilito, ma è probabile che influenzino anche la crescita delle cellule maligne del pancreas e le trasformazioni fenotipiche (14, 79-80, 82-84). Studi in vitro hanno dimostrato che CCK, secretina e gastrina possono stimolare la crescita delle cellule di adenocarcinoma pancreatico (14, 15, 79). Gli analoghi della somatostatina potrebbero anche inibire la crescita del cancro del pancreas sopprimendo l'azione o la secrezione dei fattori di crescita (79), che si ritiene siano coinvolti nei processi neoplastici (32-49).

Gli steroidi sessuali possono anche svolgere un ruolo nella crescita del pancreas canceroso (79-81, 87). La presenza di recettori specifici per estrogeni e androgeni è stata dimostrata in linee cellulari normali di pancreas e cancro del pancreas (79, 81, 87). Gli studi clinici indicano che alcuni pazienti con cancro del pancreas rispondono agli antiestrogeni tamoxifene o agli agonisti dell'LH-RH, che producono uno stato di deprivazione degli ormoni sessuali (14, 15, 79, 80) con prolungamento della sopravvivenza (78, 88). I nostri studi sperimentali (14, 15, 26, 28, 42, 89) e quelli di altri (27, 81-87) sono coerenti con l'opinione che i carcinomi pancreatici esocrini siano sensibili agli ormoni gastrointestinali, agli steroidi sessuali e ai fattori di crescita.

L'inibizione della crescita dei carcinomi pancreatici in modelli animali da parte di analoghi degli ormoni ipotalamici è stata segnalata per la prima volta da noi nel 1984 (14). La somministrazione cronica dei primi analoghi della somatostatina ha inibito la crescita di tumori pancreatici acinosi trapiantati nei ratti e di tumori duttali nei criceti (14). L'agonista D-Trp6-LH-RH, iniettato una volta al mese sotto forma di microcapsule, ha anche ridotto significativamente il peso e il volume del tumore e ha soppresso i livelli sierici di testosterone (14). Recentemente abbiamo dimostrato che i moderni analoghi della somatostatina o l'agonista D-Trp6-LH-RH inibiscono la crescita di tumori del pancreas trapiantati o indotti in criceti maschi o femmine (42, 89).

L'uso combinato di entrambi i peptidi ha prodotto i migliori risultati in termini di prolungamento della sopravvivenza, eliminazione dell'ascite e segni di regressione istologica fino al 67%. I risultati di studi in corso con agonisti dell'LHRH (D-Trp6-LH-RH) e analoghi della somatostatina (RC-160) su pazienti con tumore al pancreas inoperabile indicano un miglioramento clinico, una riduzione della massa tumorale e un aumento del tasso di sopravvivenza in alcuni pazienti (64, 79,

88). La combinazione di analoghi della somatostatina e D-Trp6-LH-RH dovrebbe essere clinicamente ancora più efficace nel trattamento di pazienti con cancro del pancreas rispetto ai singoli peptidi. Sebbene l'efficacia clinica di questo nuovo approccio al trattamento del cancro del pancreas debba ancora essere valutata da ulteriori studi clinici, è possibile che la somministrazione combinata di analoghi dell'LH-RH e analoghi della somatostatina possa prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti con questa neoplasia che al momento è praticamente incurabile.

Cancro colonrettale

Si stima che circa 60.000 americani muoiano ogni anno di cancro al colon e al retto (90, 91). I tumori del colon sono attualmente trattati mediante ablazione chirurgica (91). La chemioterapia e la radioterapia sono di uso limitato (92). Sono necessarie nuove modalità di trattamento per il cancro del colon-retto avanzato. Vari rapporti indicano il possibile coinvolgimento di steroidi sessuali e ormoni gastrointestinali, in particolare gastrina e fattori di crescita come fattori di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita insulino simile (IGF-1) e il fattore di crescita trasformante α (α TGF) nella carcinogenesi del colon (90-97). L'incidenza del cancro del colon è aumentata negli acromegalici, suggerendo che un'eccessiva secrezione di GH o IGF-1 può essere un fattore importante. Recettori IGF-1 sono stati trovati nei carcinomi del colon umano (96). Un approccio simile a quello sul cancro del pancreas e basato su manipolazioni ormonali come l'uso combinato di analoghi della somatostatina e analoghi di LH-RH potrebbe essere previsto anche per il cancro del colon-retto.

Osteosarcomi e condrosarcomi

La gestione clinica di osteosarcomi e condrosarcomi è difficile e le modalità terapeutiche dovrebbero essere migliorate (15, 16, 98-101). L'incidenza degli osteosarcomi può essere influenzata dall'ormone della crescita (15, 28, 98). I fattori ormonali sono anche coinvolti nella crescita del tessuto cartilagineo maligno (13). I condrosarcomi dei ratti dipendono da GH, somatomedine, glucocorticoidi e insulina (99, 100). Di conseguenza, abbiamo fatto tentativi di gestione endocrina sperimentale di questi tumori e abbiamo dimostrato che gli analoghi della somatostatina potrebbero avere potenziali applicazioni terapeutiche nel trattamento di queste neoplasie (13, 15, 16, 28). I nostri studi hanno dimostrato che nei ratti portatori del condrosarcoma di Swarm, la somministrazione di vari analoghi della somatostatina 14 ha ridotto significativamente il peso e/o il volume del tumore (13). Questi risultati sono stati confermati da Reubi (102), utilizzando l'analogo SMS-201-995. D-Trp6-LH-RH somministrato da solo o con analoghi della somatostatina ha anche ridotto la crescita dei condrosarcomi (13). Nei topi con osteosarcomi di Dunn (101), analoghi della somatostatina 14 o analoghi più moderni (RC-160-2H), sembrano avere attività antitumorali come dimostrato da un aumento del tasso di sopravvivenza e dalla diminuzione dei livelli sierici di fosfatasi alcalina (15, 16, 28). L'effetto inibitorio degli analoghi della somatostatina sulla crescita di condrosarcomi e osteosarcomi potrebbe essere spiegato da una riduzione dei livelli di GH e IGF-1 e dagli effetti su altri fattori di crescita (13, 15, 16, 28, 102). D-Trp6-LH-RH induce uno stato di deprivazione degli ormoni sessuali, che potrebbe influenzare le proteine dipendenti dagli estrogeni o dal testosterone nelle ossa e nella cartilagine (28). L'inibizione dei modelli animali di condrosarcomi e osteosarcomi mediante analoghi della somatostatina e gli agonisti dell'LH-RH suggeriscono che questi peptidi potrebbero essere considerati per lo sviluppo di una nuova terapia endocrina per queste neoplasie. Nei pazienti con neoplasie osteogeniche per i quali la terapia convenzionale ha fallito, il trattamento con analoghi della somatostatina da sola o in combinazione con D-Trp6-LH-RH potrebbe essere utile.

Cancro ai polmoni

Il cancro al polmone a piccole cellule (SCLC) rappresenta il 15-25% di tutti i casi di cancro ai polmoni (103). L'attuale prognosi infausta per la maggior parte dei pazienti con SCLC rende imperativa la ricerca di nuove forme di trattamento (103). Lo sviluppo della terapia endocrina

potrebbe essere preso in considerazione poiché recenti evidenze indicano che l'SCLC può essere dipendente da ormoni (43-45). SCLC produce peptidi come bombesina o il peptide di rilascio della gastrina (GRP) che agiscono come fattori di crescita autocrini e che stimolano la crescita di questa neoplasia (43-45). È stato anche riferito che IGF-1 può essere un mitogeno per SCLC umano (104). Un approccio sperimentale consiste nella sintesi di antagonisti del recettore bombesina/GRP (43, 103). Inoltre, gli analoghi della somatostatina dovrebbero anche essere studiati come possibili inibitori di SCLC poiché riducono la secrezione di bombesina e GRP e potrebbero anche inibire la crescita del tumore interferendo con la sintesi dei fattori di crescita autocrini da parte delle cellule tumorali (4, 64).

Recentemente è stato segnalato che un analogo octapeptidico della somatostatina inibisce la crescita della linea SCLC H-69 in vivo e in vitro (105).

Tumori cerebrali

Le modalità terapeutiche per i tumori cerebrali primari come gli astrocitomi maligni (glioblastomi) non sono molto efficaci. Recentemente, in vari tumori cerebrali, inclusi astrocitomi e meningiomi, sono stati trovati livelli significativi di recettori di alta affinità per la somatostatina (57, 106). È stata anche stabilita la presenza di recettori per EGF e IGF-1 e II (107, 108). Pertanto, i fattori di crescita possono essere coinvolti nella proliferazione dei tumori cerebrali. Questi risultati suggeriscono il merito delle indagini per determinare se gli analoghi superattivi della somatostatina octapeptide potrebbero inibire la crescita dei tumori cerebrali in modelli sperimentali. In caso di risultati positivi, poiché questi octapeptidi probabilmente penetrerebbero la barriera emato-encefalica (109), potrebbero essere presi in considerazione per lo sviluppo di nuovi approcci al trattamento di alcuni tumori cerebrali.

Cancro al seno

Circa un terzo di tutti i tumori al seno sono dipendenti dagli estrogeni (110). Le manipolazioni endocrine utilizzate per il trattamento del carcinoma mammario metastatico includono antiestrogeni e analoghi dell'LH-RH (15, 28). Inoltre la prolattina, l'ormone della crescita e vari fattori di crescita come IGF-1, EGF e α TGF possono anche essere coinvolti nella crescita e nella trasformazione maligna delle cellule di cancro al seno umano (30, 31, 39, 96, 98, 110). I tumori al seno umano e le linee cancerose come MCF-7 hanno recettori per IGF-1 e EGF (39, 96, 110-112). Sia l'IGF-1 che l'EGF stimolano la crescita delle cellule di cancro al seno in coltura e possono agire come fattori di crescita autocrini e paracrini (39, 110-113). L'EGF può svolgere un ruolo nell'insorgenza e nella crescita del cancro mammario nei topi (114). La presenza di recettori EGF è associata a prognosi sfavorevole e malattia avanzata nelle pazienti con cancro al seno (111). Gli analoghi della somatostatina riducono i livelli di IGF-1 e EGF (4, 52, 53, 57, 112). Pertanto gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire i tumori al seno riducendo il rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione o la secrezione dei fattori di crescita endogeni. Diversi studi indicano una risposta positiva dopo la somministrazione di analoghi della somatostatina (112, 115-116, 28). Un significativo sinergismo tra agonista dell' LHRH e l'analogo della somatostatina RC-160 nell'inibizione della crescita tumorale è stato dimostrato quando le microcapsule di entrambi i peptidi sono state somministrate insieme. Uno degli approcci per migliorare la risposta terapeutica e la sua durata nel cancro al seno potrebbe quindi essere basato sulla combinazione del trattamento con agonisti dell'LH-RH o antagonisti con analoghi della somatostatina. Gli analoghi della somatostatina sono in fase di sperimentazione in aggiunta agli analoghi agonistici dell'LH-RH nel trattamento palliativo del cancro al seno nelle donne, a seconda dello stato dei recettori (64). Gli analoghi della somatostatina potrebbero anche essere provati da soli nelle donne con carcinoma mammario avanzato e recettori bassi o negativi per estrogeni e progesterone che non rispondono alla terapia di ablazione degli estrogeni.

Poiché i fattori di crescita potrebbero essere implicati anche nel carcinoma epiteliale ovarico (117), gli analoghi della somatostatina potrebbero essere provati anche in aggiunta alla terapia con D-

Trp6-LH-RH che induce alcune risposte nei casi avanzati di questa neoplasia, probabilmente sopprimendo le gonadotropine (118).

Cancro alla prostata

Circa il 70% dei tumori della prostata è dipendente dal testosterone (15,28,29,119). Il trattamento endocrino del carcinoma prostatico avanzato si basa sulla dipendenza dagli androgeni (15, 28, 29, 119, 120). L'approccio basato sulla formulazione di microcapsule di D-Trp6-LH-RH e altri agonisti di LH-RH potrebbe diventare il metodo di scelta per il trattamento palliativo del carcinoma prostatico avanzato (121). Tuttavia, la durata della remissione nei pazienti con cancro alla prostata può essere limitata, in quanto le manipolazioni ormonali non impediscono la crescita finale delle cellule indipendenti dagli ormoni (4, 28, 29, 120, 122). La combinazione della terapia ormonale con analoghi della somatostatina potrebbe prevenire questo fenomeno e prolungare la sopravvivenza (4). Gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire il cancro alla prostata riducendo il rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione, la trasmissione del segnale o la secrezione dei fattori di crescita endogeni (4).

È stato dimostrato che la prolattina stimola la crescita della prostata, migliora i processi metabolici nella prostata e potenzia la risposta della prostata al testosterone (4, 15, 28, 29, 123). Di conseguenza, la prolattina potrebbe essere coinvolta nel cancro alla prostata come cofattore. La riduzione del GH indotta dagli analoghi della somatostatina potrebbe, attraverso la soppressione dei livelli di IGF-1, essere importante per l'inibizione della crescita del tumore alla prostata.

Altri fattori di crescita, in particolare l'EGF, potrebbero essere implicati nella proliferazione neoplastica delle cellule prostatiche (36). I nostri studi hanno anche rivelato la presenza di recettori EGF di membrana nella prostata umana normale, nell'iperplasia prostatica benigna e in campioni di cancro alla prostata umano (126). Abbiamo anche dimostrato che i moderni analoghi superattivi della somatostatina, incluso RC-121, ha ridotto significativamente il peso e il volume dei tumori della prostata e, se somministrato in combinazione con le microcapsule D-Trp'-LH-RH, ha potenziato gli effetti di questi ultimi (4). L'opinione che alcune delle azioni degli analoghi della somatostatina possano essere esercitate direttamente sui tumori della prostata è supportata dalla presenza di siti di legame ad alta affinità per la somatostatina (126). La combinazione di microcapsule di D-Trp'-LH-RH con microcapsule di RC-160 ha determinato un potenziamento sinergico dell'inibizione dei tumori alla prostata (4). I livelli sierici di GH, prolattina e somatomedina C nel siero di ratti trattati con l'analogo della somatostatina RC-160, da solo o in combinazione con D-Trp6-LH-RH, erano significativamente ridotti rispetto ai controlli. La valutazione istopatologica dei tumori della prostata nei ratti che hanno ricevuto il trattamento di RC-160 più D-Trp6-LH-RH ha mostrato un effetto inibitorio sui tumori e cambiamenti regressivi quasi equivalenti a quelli indotti dalla chemioterapia (127). La combinazione di agonisti LH-RH con analoghi della somatostatina potrebbe determinare un aumento della risposta terapeutica nei pazienti con carcinoma prostatico avanzato. Gli analoghi della somatostatina potrebbero essere provati anche in pazienti con cancro alla prostata che hanno recidivato alla terapia di ablazione degli androgeni.

Conclusioni

Il potenziale dei moderni analoghi della somatostatina nel trattamento di una varietà di tumori maligni resta ancora da stabilire. Tuttavia, molte prove sperimentali e cliniche suggeriscono che i moderni analoghi della somatostatina potrebbero fornire un'utile forma di trattamento palliativo per alcuni tumori. Gli analoghi della somatostatina potrebbero anche essere presi in considerazione per l'uso in aggiunta alla terapia con analoghi dell'LH-RH nel cancro al seno e alla prostata.