

ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΡΑΞΗ

Γιάννης Γ. Τουμπανάκης
Στρεντερολόγος Clinical & Research Fellow, Neuroendocrine Unit, Royal Free Hospital, Λονδίνο

Η σωματοστατίνη αποτελεί φυσικό κοινό πεπτικό ορμόνη που περιλαμβάνει κυκλικά πεπτιδικά από 14 και 28 αμινοξέα, αντίστοιχα. Περιφράφηκε για πρώτη φορά από τον Βγσιζθ&ii και συν., οι οποίοι ανακάλυψαν την απομόνωση υποθαλάμους προβάτων, μιας ορμόνης που είχε τη δυνατότητα να αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Έτσι, αρχικά έγινε γνωστή ως αναστολέας έκκρισης αυξητικής ορμόνης (somatotropin release inhibiting factor (SRIF), or growth hormone release inhibiting factor (GH-RIH)). Η βοήθεια της ανοστοϊστοχημείας και του μοριακού υβριδισμού, η νέα ορμόνη απομονώθηκε σε διάφορους ιστούς και όργανα, όπως στο γαστρεντερικό σωλήνα, το πάγκρεας, το ουρογεννητικό σύστημα, την καρδιά, τους οφθαλμούς, το θυρεοειδή αδένα, το θύμιο αδένα, το δέρμα καθώς και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον που δημιούργησε η απομόνωση της σωματοστατίνης, οδήγησε στην ανακάλυψη ενός πλήθους βιοβιοχημικών υποδοχέων της, στις οποίες βασίστηκε και η ευρεία έκταση χρήσης της στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, εκτός από την αυξητική ορμόνη, η σωματοστατίνη αναστέλλει, την έκκριση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, καθώς και την απελευθέρωση άλλων ορμονών και πεπτιδίων από το γαστρεντερικό σωλήνα. Επίσης, αναστέλλει την απορρόφηση γλυκόζης, λιπιδίων και αμινοξέων και ηπατίτιδα, καθώς και βραδύνει την γαστρική κένωση και την απορρόφηση της κοιλιοκάκης. Η δράση της προκαλεί σπασμωδική συστολή των αγγείων και ελάττωση της πίεσης του αίματος.

Ωστόσο, η φυσική σωματοστατίνη έχει περιορισμένη αξία στην κλινική πράξη, λόγω της ανάγκης συνεχούς χορήγησης ορμόνης, του μικρού ημιζωής ζωής (< 3 λεπτά) και της εμφάνιση του φαινομένου της επανέκκρισης (rebound) υπερέκκρισης ορμονών μετά τη διακοπή της χορήγησης.

Έτσι, αναπτύχθηκαν και συνθετικά ανάλογα με πρώτο την οκτρεοτρίδη, η οποία αποτελεί κυκλικό οκταπεπτιδικό (S 201-995) και ηλεονεκτρίνη έναντι της φυσικής ορμόνης, στο μεγαλύτερο μέρος του ημιζωής ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση και την απουσία του φαινομένου της επανέκκρισης ορμονών. Νεότερα ανάλογα σωματοστατίνης με σχεδόν παρόμοια βιοβιοχημική δράση αποτελούν η οκτρεοτρίδη και η βαπρεοτρίδη.

Η σωματοστατίνη αποτελεί φυσικό κοινό πεπτικό ορμόνη που περιλαμβάνει κυκλικά πεπτιδικά από 14 και 28 αμινοξέα, αντίστοιχα. Περιφράφηκε για πρώτη φορά από τον Βγσιζθ&ii και συν., οι οποίοι ανακάλυψαν την απομόνωση υποθαλάμους προβάτων, μιας ορμόνης που είχε τη δυνατότητα να αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Έτσι, αρχικά έγινε γνωστή ως αναστολέας έκκρισης αυξητικής ορμόνης (somatotropin release inhibiting factor (SRIF), or growth hormone release inhibiting factor (GH-RIH)). Η βοήθεια της ανοστοϊστοχημείας και του μοριακού υβριδισμού, η νέα ορμόνη απομονώθηκε σε διάφορους ιστούς και όργανα, όπως στο γαστρεντερικό σωλήνα, το πάγκρεας, το ουρογεννητικό σύστημα, την καρδιά, τους οφθαλμούς, το θυρεοειδή αδένα, το θύμιο αδένα, το δέρμα καθώς και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η κλινική χρήση των αναλόγων της σωματοστατίνης βασίστηκε όχι μόνο στην δυνατότητα αναστολής έκκρισης ορμονών και πεπτιδίων, αλλά και στις προσφάτως ανακαλυφθείσες αντιαγγειογεννητικές και ανασταλτικές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ιδιότητες τους. Οι τελευταίες, που βασίζονται στην αλληλεπίδραση με τους ειδικούς υποδοχείς τους, καθιστούν τα ανάλογα σωματοστατίνης, πολύτιμα θεραπευτικά «εργαλεία» στην ογκολογία.

Αν και η παρούσα εισήγηση εστιάζεται στην κλινική χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης στις παθήσεις του πεπτικού συστήματος και ιδίως του παγκρέατος, αξίζει να σημειωθεί ότι η οκτρεοτρίδη και η λανρεοτρίδη κατέχουν εξέχουσα θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μεγαλικρίας, των TSH-εκκρινόντων αδενωμάτων της υπόφυσης, της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κτλ. Η αξία των αναλόγων σωματοστατίνης (ιδίως της οκτρεοτρίδης) στη θεραπευτική αντιμετώπιση της αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού κίρσινης αιτιολογίας έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες. Ο D'Amico και συν σε μετα-ανάλυση απέδειξαν ότι η σωματοστατίνη είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της κίρσινης αιμορραγίας, χωρίς ωστόσο σημαντική επίδραση στη θνητότητα. Επίσης, συγκρινόμενη με την ενδοσκοπική σκληροθεραπεία, η χορήγηση σωματοστατίνης ή οκτρεοτρίδης φαίνεται να είναι ανάλογης αποτελεσματικότητας και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, με βάση τα δεδομένα από τις περισσότερες μελέτες, προκύπτει ότι η σωματοστατίνη και τα ανάλογα της, βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της ενδοσκοπικής θεραπείας στην κίρσινη αιμορραγία. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν τη χορήγηση τους επίσης, σε ασθενείς υψηλού κίνδυνου με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού μη-κίρσινης αιτιολογίας. Ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι ισχυρά, ως εκ τούτου η αξία τους δεν είναι τεκμηριωμένη.

Μεγαλύτερες αναφορές στη βιβλιογραφία, καταδεικνύουν τη συμβολή της οκτρεοτρίδης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του κυλιώδους ασκίτη.

ευεργετικά στην αντιμετώπιση των γαστρεντερικών τους ενοχλημάτων και ιδίως του συνδρόμου της χρόνιας εντερικής ψευδοαποφραξής.

Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης για πολλά χρόνια. Αν και φαίνεται από μελέτες ότι η οκτρεοτρίδη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας, εντούτοις πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών έδειξε ότι ιδιαίτερο όφελος από την οκτρεοτρίδη σε αυτούς τους ασθενείς. Αντίθετα, η χορήγηση οκτρεοτρίδης φαίνεται να επιδρά ευεργετικά όσον αφορά το κλητικό άλγος σε ένα ποσοστό ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα.

Τέλος, όσον αφορά την χορήγηση σωματοστατίνης ή οκτρεοτρίδης με σκοπό την πρόληψη πρόκλησης παγκρεατίτιδας μετά από Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), τα δεδομένα δείχνουν πιθανή αποτελεσματικότητα για τη σωματοστατίνη, αλλά όχι για την οκτρεοτρίδη.

Αντικρούμενα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών έχουν προκύψει σχετικά με την αξία της σωματοστατίνης και των αναλόγων της, στην πρόληψη επιπλοκών μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή του παγκρέατος. Μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική και προοπτική μελέτη φαίνεται ότι θα δώσει τελικά συμπεράσματα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, παρουσιάζει η χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης στη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με όγκους του πεπτικού συστήματος (ιδίως ενδοκρινικούς).

Η ανάπτυξη του σπινθηρογράφηματος υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS, Octreoscan), που βασίστηκε στη ραδιοσήμανση της οκτρεοτρίδης με 111I, συνέβαλε ουσιαστικά στην ανάδειξη της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστάσεων στους ενδοκρινικούς όγκους του πεπτικού συστήματος, επι αποτυχίας των άλλων «συμβατικών» απεικονιστικών μεθόδων, καθώς επίσης και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Έτσι, το ειδικό αυτό σπινθηρογράφημα θεωρείται διαγνωστική μέθοδος εκλογής σε αυτήν την κατηγορία όγκων, με εξαίρεση ίσως το νευροβλάτωμα, το οποίο εμφανίζει υποδοχείς σωματοστατίνης, μόνο στο 50% των περιπτώσεων.

Η θεραπευτική χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης στους ενδοκρινικούς όγκους του πεπτικού συστήματος, αποτελεί βασική επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους (ιδίως «μέσου αρχεντέρου») που εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις «καρκινοειδούς συνδρόμου»

(ελάττωση του 5-HIAA ούρων 24-ωρου και της Χρωμογκρανίνης-A ορού) σημαντικό ποσοστό (>60% και >75% αντίστοιχα). Επιπλέον, μπορεί να επιταχυνθεί η σταθεροποίηση του μεγέθους του όγκου ή και μερική ελάττωση του, σε 40-80% των ασθενών, αντίστοιχα. Η πρόσφατη εισαγωγή στη θεραπευτική των νέων φαρμακοτεχνικών μορφών βραδείας αποδέσμευσης (Octreotid LAR και Lanreotide Autogel) που χορηγούνται ενδομυϊκά μια φορά μήνα, απήλλαξε τους ασθενείς από την ανάγκη καθημερινής χορήγησης υποδορίων ενέσεων.

Επίσης, στους χειρουργικούς ενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος και ιδιαίτερα σε ασθενείς με VIPoma και Γλυκαγόνομα, η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης συμβάλλει σε βελτίωση των συμπτωμάτων σε >80-90% των ασθενών. Τα ποσοστά είναι σαφώς μικρότερα στην περίπτωση των νευροβλατωμάτων και των μη-λιποθυμικών ενδοκρινικών παγκρεατικών όγκων (50%), ενώ για τα γαστρινώματα, τα φάρμακα πρώτης εκλογής θεωρούνται οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Η μακρόχρονη αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης συνδέεται με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τοπικές αντιδράσεις στο σημείο ένεσης, παροδικά κληκοειδή κίρσινη αιμορραγία, μετεωρισμό, στεατορροία, κ.λπ., ενώ σε ένα ποσοστό 20-50% των ασθενών αναπτύσσεται ασυμπτωματική χοληλιθίαση. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από μακρά περίοδο χορήγησης (συνήθως >12 μήνες) αναπτύσσεται ένα είδος «αντοχής» των όγκων των αναλόγων σωματοστατίνης (φαινόμενο «ταχύφύλαξης»).

Τέλος, ιδιαίτερα σημαντική πρόσφατη ανακάλυψη αποτελεί η θεραπευτική χορήγηση μεταστατικών ενδοκρινικών όγκων ραδιοσημασμένων (με 111I, 90Y, 177Lu) αναλόγων σωματοστατίνης. Η ικανοποιητικά αποτελέσματα (>50% σταθεροποίηση και 20-30% ελάττωση του μεγέθους του όγκου).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια η χορήγηση οκτρεοτρίδης βραχείας διάρκειας σε ασθενείς με ανερχόμενα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και προχωρημένου σταδίου κίρρωσης του ήπατος. Από ορισμένες μελέτες φαίνεται, ότι επιτυγχάνεται σταθεροποίηση του μεγέθους του όγκου και ίσως παράταση της επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, προτού εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, περισσότερες μελέτες απαιτούνται με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα ανάλογα σωματοστατίνης αποτελούν φαρμακευτικούς παράγοντες με ποικίλες θεραπευτικές εφαρμογές. Η εισαγωγή στη θεραπευτική νεότερων αναλόγων, όπως το SOM-230, που εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια με τους περισσότερους υποδοχείς σωματοστατίνης, αναμένεται να βελτιώσει το θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με μεταστατικούς