

Titolo: “Valutazione completa dei recettori della somatostatina in varie neoplasie: una revisione sistematica - Comprehensive Assessment of Somatostatin Receptors in Various Neoplasms: A Systematic Review.”

Codice: SSTr002

Autore: Priyadarshini et al.

Data: 2022

Rivista: *Pharmaceutics* **2022**, 14(7), 1394

Argomento: Recettori somatostatina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071394>

URL: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/7/1394>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/03/14/sstr002-priyadarshini-et-al-2022/>

Parole chiave: recettori della somatostatina; SSTR; prevalenza, octreotide

Tumore: n/a

Traduzione: l'articolo è stato tradotto totalmente e in modo fedele

**Punti di interesse:** I recettori della somatostatina (SSTR), ben noti per la loro presenza in tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici, sono stati recentemente portati alla ribalta per la rinascita della teranostica. La teranostica è l'integrazione di un metodo diagnostico con uno specifico intervento terapeutico. Il recettore della somatostatina è stato scoperto e studiato da Brazeau e colleghi nel 1973 per il suo ruolo inibitorio sulla secrezione dell'ormone della crescita (GH) da parte delle cellule ipofisarie. Esistono principalmente 6 sottotipi: SSTR1, SSTR2A, SSTR2B, SSTR3, SSTR4 e SSTR5, ampiamente espressi in tutto il corpo. Questi recettori svolgono molte funzioni fisiologiche a seconda del tipo di cellula e tessuto e hanno effetti antiproliferativi.

Negli ultimi due decenni, l'interazione tra l'analogo della somatostatina con i recettori della somatostatina e i conseguenti processi intracellulari ha portato a una nuova era nel campo della diagnostica e della terapia dei tumori neuroendocrini (NET). L'approccio convenzionale consisteva nell'iniettare octreotide, (analogo sintetico della somatostatina), legato all'isotopo radioattivo indio-111. L'octreotide radioattivo si lega alle cellule che esprimono i recettori della somatostatina, viene così interiorizzato e poi tracciato. DOTATATE, un polipeptide di 8 aminoacidi, è risultato avere una migliore sensibilità e specificità. DOTA-TATE è un composto contenente octreotide legato molecolarmente ad un composto organico indicato con la sigla DOTA (acido dodecano tetraacetico), noto anche come tetraxetan, che ha la funzione di chelante (complessante o legante) di cationi metallici. DOTATATE, legato al gallio-68, mostra un assorbimento nucleare e una risoluzione spaziale di gran lunga superiori alle tecniche usate in precedenza. Nuove terapie per i NET hanno sfruttato il DOTATE, legandolo al lutezio-177, un emettitore beta a corto raggio.

Questi nuovi approcci diagnostici e terapeutici hanno portato ad esplorare il potenziale per utilizzare lo stesso principio nella diagnosi e nella terapia mirata di vari tumori non GEPNET. In

questa recensione, è stato raccolto ciò che è noto sull'espressione differenziale dei recettori della somatostatina nei tumori non GEPNET.

Sono stati analizzati 54 articoli pubblicati e raccolto i relativi dati. Nei vari lavori considerati, la rilevazione dei recettori della somatostatina veniva effettuata con diverse tecniche: RT-PCR quantitativa, autoradiografia, scintigrafia, immunistochimica (IHC), e altre.

I seguenti tumori hanno mostrato l'espressione di recettori della somatostatina: linfoma, carcinoma gastrointestinale, carcinoma della testa e del collo, carcinoma polmonare, carcinoma a cellule di Merkel, melanoma maligno, meningioma, neuroblastoma, carcinoma tiroideo, timoma, carcinoma mammario, feocromocitoma, paraganglioma, carcinoma prostatico, carcinoma ovarico e carcinoma endometriale carcinoma. La negatività di SSTR in alcuni tumori è inversamente correlata alla prognosi, incluso il cancro alla prostata. Le metodologie diverse utilizzate per la valutazione dei SSTR negli studi di origine sono tra i limiti di questa revisione.

Una comprensione approfondita dell'espressione di SSTR nei tumori aprirà i canali per esplorare il potenziale targeting di SSTR, specialmente nell'era della teranostica in cui il targeting di SSTR, sicuro ed efficace, è ora fattibile con l'aiuto di agenti come il lutezio 177 DOTATE.

Traduzione articolo

## Riassunto

**I recettori della somatostatina (SSTR) sono espressi in varie neoplasie e possono essere presi di mira sia per la diagnostica che per la terapia. Questa revisione sistematica mira a compilare e discutere la prevalenza dell'espressione del recettore della somatostatina in varie neoplasie. Abbiamo eseguito una ricerca bibliografica da Google Scholar e PubMed utilizzando parole chiave pertinenti per cercare tutti i dati disponibili pubblicati riguardanti l'espressione di SSTR in vari tipi di cancro. Studi istopatologici e radiografici sono stati inclusi per la valutazione SSTR. Abbiamo scoperto che molti tumori esprimono SSTR con prevalenza variabile. SSTR è ora un biomarcatore teranostico ben consolidato. Ora disponiamo di modalità diagnostiche altamente sensibili e specifiche come le scansioni al gallio 68 DOTATATE e al rame 64 DOTATATE per lo screening di SSTR-2 e quindi indirizzarlo terapeuticamente con lutezio 177 DOTATATE. Una comprensione approfondita dell'espressione di SSTR in altri tumori aprirà i canali per esplorare il potenziale targeting di SSTR.**

## 1. Introduzione

I recettori della somatostatina (SSTR), ben noti per la loro associazione con tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici ben differenziati, sono stati recentemente alla ribalta a causa della rinascita della teranostica. SSTR è stato scoperto e studiato da Brazeau et al. nel 1973 a causa del suo ruolo inibitorio sulla secrezione dell'ormone della crescita da parte delle cellule ipofisarie [1].

Appartenente alla superfamiglia dei recettori eptaelici accoppiati a proteine G [2], il recettore della somatostatina è una proteina ciclica transmembrana tetra-decapeptide (14 aminoacidi) con funzioni regolatrici e secretorie (mostrate nella Figura 1). Esistono principalmente 6 sottotipi: SSTR1, SSTR2A, SSTR2B, SSTR3, SSTR4 e SSTR5 [3]. Ampiamente espressi in tutto il corpo, questi recettori svolgono molte funzioni fisiologiche a seconda del tipo di cellula e hanno effetti antiproliferativi. Questi si trovano non solo nei tessuti normali ma anche in varie condizioni patologiche come disturbi infiammatori cronici e molti tipi di cancro. Tra i tumori, questi sono stati ampiamente utilizzati nelle modalità diagnostiche e terapeutiche nei tumori neuroendocrini

gastroenteropancreatici ben differenziati (GEPNET); tuttavia, si sa molto poco sull'espressione del recettore in varie neoplasie non GEPNET. Questo manoscritto si concentra sull'espressione dei recettori della somatostatina nelle neoplasie non GEPNET.

Negli ultimi due decenni, l'interazione tra l'analogo della somatostatina con i recettori della somatostatina e i conseguenti processi intracellulari ha portato a una nuova era nel campo della diagnostica e della terapia NET (tumori neuroendocrini). L'approccio convenzionale consisteva nell'iniettare octreotide, un analogo della somatostatina, legato a un isotopo radioattivo indio-111, che si lega alle cellule che esprimono i recettori della somatostatina, viene interiorizzato e tracciato su una scansione nucleare SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo). DOTATATE [4], un agonista SSTR polipeptidico di 8 aminoacidi, è risultato avere una migliore sensibilità e specificità. Con i continui progressi, il gallio-68 ha sostituito l'indio-111 e il Ga68-DOTATATE è emerso come una nuova invenzione, che mostra un assorbimento nucleare e una risoluzione spaziale di gran lunga superiori su PET/CT rispetto all'indio-111 su SPECT [5]. Il miglioramento della diagnostica ha aperto la strada alla terapia. Il lutezio-177 (un emettitore beta a corto raggio) è stato collegato a DOTATATE, che ha consentito l'internalizzazione della radioattività alle cellule desiderate e si è rivelato un progresso significativo nella terapia per i NET. Nel 2018, Lu177 DOTATATE è stata la prima terapia a base di radionuclidi mirata alla somatostatina approvata dalla FDA statunitense per GEPNET progressivi metastatici [6].

Questo recente successo nei NET ci ha portato a esplorare il potenziale per utilizzare lo stesso principio nella diagnosi e nella terapia mirata di vari tumori non GEPNET. Attualmente, i dati sui recettori della somatostatina e sulla loro espressione in vari tumori non GEPNET sono limitati. In questa recensione, abbiamo raccolto ciò che è noto sull'espressione differenziale dei recettori della somatostatina in questi tumori.

## 2. Materiali e Metodi

Questa revisione sistematica si basa su una valutazione approfondita della letteratura pubblicata riguardante l'espressione dei recettori della somatostatina in varie neoplasie diverse dai GEPNET. Un'ampia revisione della letteratura è stata condotta utilizzando Google Scholar e PubMed. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave: “prevalenza dei recettori della somatostatina”, “prevalenza dei recettori della somatostatina nei tumori maligni tranne i tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici ben differenziati” e “prevalenza dei recettori della somatostatina in specifici tumori maligni”. Sono stati ammessi articoli relativi all'espressione di SSTR nel carcinoma a cellule di Merkel, nel neuroblastoma, nei carcinomi neuroendocrini a piccole e grandi cellule e nel paraganglioma/feocromocitoma. La ricerca è stata ulteriormente ampliata utilizzando i riferimenti citati nella letteratura identificata pertinente. Gli studi che descrivono l'espressione di SSTR nei pazienti umani e nei tumori sono stati selezionati per la valutazione finale. Sono stati esclusi i manoscritti in lingua diversa dall'inglese.

Abbiamo utilizzato le linee guida PRISMA per raccogliere dati per questo manoscritto. Con le ricerche di parole chiave predefinite, abbiamo identificato circa 150 manoscritti. A causa dell'accesso limitato a un sottoinsieme di articoli, sono stati selezionati 123 articoli per un'ulteriore analisi. Tra questi, la maggior parte si è concentrata sulle GEPNET. Dopo aver escluso gli articoli incentrati esclusivamente sui GEPNET (carcinoma a cellule di Merkel e para/pheos inclusi), sono rimasti 57 articoli. Di questi, tre articoli includevano studi sugli animali, che sono stati esclusi. Alla fine abbiamo raccolto i dati e riassunto i nostri risultati sulla base di 54 articoli pubblicati. Il diagramma di flusso PRISMA è visualizzato nella Figura 2.

I seguenti tumori hanno mostrato l'espressione di SSTR: linfoma, carcinoma gastrointestinale, carcinoma della testa e del collo, carcinoma polmonare, carcinoma a cellule di Merkel, melanoma maligno, meningioma, neuroblastoma, carcinoma tiroideo, timoma, carcinoma mammario,

feocromocitoma, paraganglioma, carcinoma prostatico, carcinoma ovarico e carcinoma endometriale.

### 3. Risultati e Discussione

#### 3.1. Linfomi

I linfomi sono un gruppo eterogeneo di tumori ematogeni che variano da indolenti ad aggressivi. Mentre alcuni linfomi possono essere trattati efficacemente, molti sottotipi necessitano ancora di buone strategie terapeutiche, in particolare per la malattia refrattaria recidivante. Abbiamo analizzato la letteratura disponibile per esplorare la possibilità di prendere di mira l'SSTR come potenziale opzione terapeutica. In breve, Dalm et al. [7] hanno studiato 10 pazienti (inclusi 6 linfomi orbitali, 2 con Hodgkin e 2 con linfoma non Hodgkin) nel 2004. RT-PCR quantitativa, autoradiografia utilizzando  $I^{125}\text{Tyr}^3$  octreotide e immunoistochimica (IHC) sono stati utilizzati per studiare l'espressione di SSTR. La bassa espressione del trascritto di SSTR 2 e 3 è stata notata mediante PCR quantitativa. Allo stesso modo, l'autoradiografia ha mostrato un legame basso e l'immunoreattività non era rilevabile dall'IHC. Un anno dopo, Ferone e colleghi [8] hanno affermato che l'assorbimento di  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide era inferiore nei linfomi rispetto ai NET. La sensibilità del recettore della somatostatina alla scintigrafia è risultata variabile, nel range del 95-100% nel linfoma di Hodgkin e dell'80% nel linfoma non Hodgkin (NHL), ma ha mostrato scarsa utilità come strumento diagnostico specifico per i linfomi. Tuttavia, hanno affermato che, in via eccezionale, la scintigrafia del recettore della somatostatina (SRS) potrebbe essere utilizzata nel linfoma di tipo MALT extragastrico per la stadiazione. In congruenza con questo, uno studio clinico dall'Austria [9] ha studiato il ruolo dell'espressione di SSTR nel linfoma extragastrico di tipo MALT. Lo studio ha incluso 30 pazienti, di cui 24 con linfoma primitivo extragastrico di tipo MALT, 5 con iniziale disseminazione gastrica in siti extragastrici e 1 con linfoma primitivo di tipo MALT parotideo che si diffondeva allo stomaco, ai polmoni e ai linfonodi. La scintigrafia SSTR con  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide ha mostrato scansioni positive in tutti i linfomi primari extragastrici e scansioni negative nei linfomi con origine gastrica disseminati in altri siti. Le scansioni con octreotide sono state utilizzate anche per valutare la risoluzione o la persistenza della malattia e quindi l'efficacia della terapia, che è stata confermata con risonanza magnetica e biopsia. Lo studio ha concluso che l'espressione di SSTR potrebbe essere utilizzata per differenziare i linfomi di tipo MALT extragastrico da quelli gastrici e potrebbe essere utilizzata per la stadiazione e il monitoraggio della progressione della malattia. Al contrario, un altro studio dalla Germania [10] ha confrontato CXCR4, un recettore per le chemochine, e l'espressione di SSTR nei linfomi di tipo MALT di origine gastrica ed extragastrica mediante immunoistochimica utilizzando anticorpi monoclonali di coniglio contro SSTR. Tra i 55 casi studiati, CXCR4 è stato osservato nel 92% dei casi, mentre i sottotipi SSTR erano meno frequenti e come segue: SSTR5 (50%), SSTR3 (35%), SSTR2A (27%), SSTR4 (18%) e SSTR1 (2%). Rispetto allo studio precedente, l'espressione di SSTR 3, 4 e 5 è risultata più elevata nei linfomi di tipo MALT gastrico rispetto a quello extragastrico. È interessante notare che la negatività SSTR5 in questi tumori extragastrici era associata a una prognosi infausta. Un altro studio pilota dalla Finlandia [11] ha utilizzato FDG PET/CT e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT per valutare l'espressione di SSTR 2, 3 e 5 in 21 pazienti con linfoma di nuova diagnosi. Il punteggio di Krenning è un metodo per valutare l'assorbimento del tracciante da parte dei tumori neuroendocrini su una scansione con octreotide. Un punteggio di Krenning  $\geq 2$  sull'assorbimento di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC è stato considerato positivo. Sebbene 20 pazienti fossero positivi a FDG, solo 13 (62%) hanno mostrato captazione di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC. Il più alto assorbimento di Ga è stato osservato nel linfoma di Hodgkin nodulare sclerosante e nel linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Nella maggior parte dei sottotipi, SSTR2 ha mostrato la più forte immunoreattività, mentre SSTR3 e SSTR5 erano più spesso negativi. Lo studio ha

concluso che l'espressione di SSTR in alcuni sottotipi di linfoma potrebbe essere presa di mira per il trattamento. In uno studio comparativo condotto nei Paesi Bassi [12], la scintigrafia SSTR con <sup>111</sup>In-Pentetreotide è stata utilizzata in modo prospettico nella stadiazione iniziale di 50 pazienti non trattati con NHL di basso grado. I risultati sono stati confrontati con i metodi di stadiazione convenzionali. La scintigrafia con somatostatina è risultata positiva nell'84% (42/50 pazienti) dei casi. Nel 20% (10/50) dei casi la scintigrafia ha evidenziato anche nuove lesioni. Tuttavia, nel 38% dei casi, le lesioni visualizzate con metodi convenzionali sono state perse alla scintigrafia. Complessivamente, la scintigrafia è risultata avere un'elevata specificità (98-100%), ma la sensibilità era bassa (62% nelle lesioni sopradiaframmatiche e 44% nelle lesioni infra diaframmatiche). Con una sensibilità limitata, si è concluso che la scintigrafia non dovrebbe essere utilizzata per il work-up ma piuttosto per la stadiazione in pazienti selezionati con NHL di basso grado. Riteniamo che l'espressione di SSTR abbia un potenziale diagnostico e terapeutico in alcuni sottogruppi di linfomi; tuttavia, è imperativo studiare l'espressione di SSTR con l'attuale generazione di imaging SSTR, che è altamente sensibile e specifico per il rilevamento di SSTR.

### 3.2. Neoplasia endometriale

È stato scoperto che i recettori della somatostatina sono espressi nei tessuti endometriali. Uno studio recente nel 2018 [13] ha utilizzato RT-PCR per valutare l'espressione del trascritto dell'mRNA di SSTR in pazienti con endometrio ectopico ed eutopico e ha confrontato l'espressione con un gruppo di controllo. Nell'endometriosi con tessuto endometriale ectopico, l'espressione era la seguente: SSTR5 (96,7%), SSTR4 (50%), SSTR3 (53,3%), SSTR2 (70%) e SSTR1 (43,3%). Tra i 12 pazienti studiati con endometrio eutopico, sono stati osservati risultati simili, come segue: SSTR5 (83,3%), SSTR4 (58,3%), SSTR3 (58,3%), SSTR2 (41,7%) e SSTR1 (33,3%). In confronto, l'endometrio normale aveva generalmente un'espressione inferiore di SSTR ad eccezione di SSTR5.

### 3.3. Neoplasia prostatica

Il cancro alla prostata è tra i tumori più comuni che affliggono i maschi. Il trattamento della malattia refrattaria metastatica può essere impegnativo. Nel 2020, uno studio tedesco [14] ha esplorato nuovi bersagli teranostici. Lo studio ha analizzato l'espressione di SSTR e CXCR4 in 276 campioni di cancro alla prostata e ha riportato un'espressione di intensità molto bassa sia di SSTR che di CXCR4. L'espressione è stata annotata come segue: SSTR5 (10,5%), SSTR3 (0,7%) e SSTR2A (9,1%), mentre non è stata identificata alcuna espressione di CXCR4 o SSTR1. Questo studio ha concluso che i recettori della somatostatina non avevano alcun potenziale terapeutico per il cancro alla prostata.

Savelli et al. [15] hanno studiato sei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) per l'espressione di SSTR con PET-CT dopo la somministrazione di <sup>68</sup>Ga-DOTANOC. Tra i sei soggetti, è stato riscontrato che due pazienti avevano un aumento dell'assorbimento di DOTANOC. La letteratura suggerisce che <sup>68</sup>Ga-DOTANOC manca di affinità per SSTR3, mentre <sup>68</sup>Ga-DOTANOC aveva un'alta affinità per SSTR 2, 3 e 5. Nel 2014, un altro gruppo di ricercatori dalla Germania [16] ha valutato l'espressione di SSTR2 nel cancro alla prostata tramite IHC quantitativo. Lo studio ha analizzato 3261 esemplari. L'epitelio prostatico normale mostrava sempre una colorazione membranosa per SSTR2. Tra i campioni di cancro alla prostata, solo il 13% mostrava una colorazione citoplasmatica e membranosa da moderata a forte. Complessivamente, l'espressione di SSTR2 nei campioni è stata osservata come segue: assente nel 56,1%, debole nel 31%, moderata nell'8,5% e forte colorazione nel 4,4% dei campioni. Si è visto che la colorazione SSTR aveva una correlazione inversa con il punteggio di Gleason e i tassi di proliferazione. Nei tumori della prostata con colorazione negativa, c'era un'alta probabilità di sviluppare metastasi. In questo studio, la negatività di SSTR2 ha predetto un esito sfavorevole e una prognosi infausta. Nel 2000 Halmos et al. [17] hanno studiato i livelli del trascritto dell'mRNA per SSTR1, SSTR2 e

SSTR5 mediante RT-PCR in 80 campioni di cancro alla prostata. Il rilevamento di SSTR era il seguente: SSTR1 (86%), SSTR2 (14%) e SSTR5 (64%). Per studiare l'affinità e la specificità dei siti di legame è stato utilizzato anche un analogo della somatostatina ciclica octapeptide RC-160. Un totale del 65% di questi campioni ha mostrato legame con RC-160 e l'affinità era simile sia negli stati di cancro ad alto che a basso rischio.

### 3.4. Tumori gastrointestinali

L'espressione del recettore della somatostatina è stata studiata anche nel cancro gastrico.

Nel 2012, un gruppo di ricercatori italiani [18] ha eseguito l'IHC per SSTR2A e HER2 per correlare l'espressione con la classificazione, la stadiazione, la differenziazione e gli esiti del cancro gastrico. Sono stati studiati un totale di 51 pazienti e l'espressione di SSTR2A è stata identificata in 38 casi (74,5%). È interessante notare che la prevalenza era più alta nei tumori ben differenziati (96%) e di tipo intestinale (97%) rispetto a quelli scarsamente differenziati (52%) e di tipo diffuso (20%). Un altro studio di Hu et al. ha confrontato l'espressione di SSTR3 [19] in 40 casi con adenocarcinoma gastrico e 40 casi con mucosa gastrica normale. I metodi di immunofluorescenza, RT-PCR e Western blot sono stati utilizzati per analizzare l'espressione di SSTR3 o i livelli di trascrizione dell'mRNA. L'espressione di SSTR3 è risultata più alta nella normale mucosa gastrica (62,5%) rispetto al cancro gastrico (25%). È stato scoperto che l'octreotide ha un effetto inibitorio e apoptotico sul cancro gastrico e sulla mucosa normale con espressione di SSTR3.

Uno studio preclinico dalla Cina [20] ha valutato l'impatto del gene SST sullo sviluppo del cancro gastrico. Lo studio aveva lo scopo di eliminare il gene SST dalle cellule di cancro gastrico. Le cellule trasformate avevano una maggiore espressione della proteina SEMA5A e quindi un aumento dell'invasività e del potenziale di migrazione. In questo studio, l'espressione del gene SST è stata associata a un ridotto potenziale invasivo e la sua assenza nelle cellule di cancro gastrico ha portato a un aumento del potenziale metastatico.

Un altro studio del 2002 [21] ha studiato i livelli del trascritto SSTR2 e l'espressione del recettore radiografico in 100 casi di cancro del colon-retto e li ha confrontati con la corrispondente mucosa normale mediante RT-PCR quantitativa e <sup>111</sup>In-Pentetreotide. Sebbene SSTR2 fosse espresso in tutti i tumori, la mucosa normale in questi casi riportava un'espressione più elevata, sebbene non significativa dal punto di vista statistico. Rispetto al tessuto normale, l'espressione di SSTR2 nelle cellule tumorali del colon-retto era inversamente correlata alle cellule CEA elevate. Questa relazione inversa di SSTR2 può essere utilizzata come indicatore prognostico sfavorevole. Mentre gli studi di cui sopra hanno mostrato una relazione SSTR variabile con i tumori gastrici e coloretali, studi simili sugli animali knockout hanno mostrato risultati sorprendenti. Uno studio del 2013 [22] ha evidenziato il ruolo soppressivo del tumore dell'espressione di SSTR1 (nella sua forma metilata) sulle cellule tumorali gastriche. Prima dell'intervento, l'ipermetilazione del promotore o la downregulation di SSTR1 è stata osservata nel carcinoma gastrico Epstein-Barr Virus (EBV) positivo ma non nelle linee cellulari di carcinoma gastrico EBV-negativo. Successivamente, sono stati utilizzati agenti demetilanti del DNA e il knock-down di SSTR1 è stato eseguito utilizzando l'interferenza dell'RNA, con conseguente aumento della tendenza proliferativa nelle cellule di cancro gastrico positive all'EBV. Anche le cellule di cancro gastrico knock-down SSTR1 hanno mostrato maggiori proprietà di migrazione e invasività. Lo stesso studio ha anche analizzato l'effetto della trasfezione di SSTR1 nei topi nudi con cellule tumorali gastriche e si è notato un significativo restringimento del tumore rispetto ai topi di controllo. Pertanto, l'inibizione di SSTR1 potrebbe non essere una strategia efficace per i tumori guidati da EBV. Tuttavia, i carcinomi gastrici guidati da EBV sono estremamente rari e sono necessari ulteriori studi nei modelli di xenotrapianto derivati dal paziente e negli studi clinici sull'uomo.

### 3.5. Carcinoma tiroideo

L'espressione di SSTR è stata studiata nei tumori della tiroide e del timo. Uno studio ha analizzato le trascrizioni dell'mRNA di SSTR in colture monostrato di carcinoma tiroideo mediante RT-PCR [23]. Sono state confrontate cinque linee di cellule tiroidee, tra cui carcinoma papillare, carcinoma follicolare, carcinoma anaplastico e cinque campioni di tessuto tiroideo normale. Nei campioni tiroidei normali, l'espressione di SSTR3 con colorazione variabile era del 100%, SSTR5 era fortemente positivo nel 60% dei campioni. Inoltre, l'espressione era debolmente positiva nel 60%, 20% e 0% rispettivamente per SSTR2, SSTR1 e SSTR4. Tra l'adenoma follicolare e il carcinoma, è stata osservata l'espressione di tutti i sottotipi di SSTR tranne SSTR4, di cui SSTR1 e SSTR3 erano dominanti. Il carcinoma papillare aveva una bassa espressione tramite elettroforesi su gel. Nel carcinoma anaplastico, SSTR ha mostrato un'espressione variabile di SSTR 1, 3 e 5 e una debole espressione di SSTR2. Poche linee cellulari di carcinoma anaplastico esprimevano anche SSTR4. È stato anche notato che l'espressione di SSTR nelle colture monostrato era maggiore rispetto agli xenotrapianti. Per un'ulteriore caratterizzazione dei tumori della tiroide sono necessari studi sull'uomo che valutino l'espressione di SSTR mediante immunoistochimica o scansione PET basata su analoghi radiomarcanti della somatostatina.

### 3.6. Timoma

Nel 2000, Ferone et al., dai Paesi Bassi [24], hanno studiato l'espressione in vivo e in vitro dei siti di legame della somatostatina (SS) nel timoma. <sup>111</sup>In-DTPA-D-octreotide è stato iniettato e l'assorbimento è stato notato nei pazienti con timoma con SPECT. RT-PCR è stato utilizzato per studiare le trascrizioni dell'mRNA SSTR. I campioni sono stati ottenuti da 1 paziente con timoma e 3 timi normali. Il timo normale era positivo per SSTR1, 2A e 3. Nessuna espressione di SS mRNA è stata notata nel timoma. Il tessuto tumorale del timoma in vivo ha mostrato l'espressione di mRNA di SSTR1, SSTR2A e SSTR3. Le cellule tumorali di timoma coltivate in vitro erano positive solo per SSTR3.

Uno studio che ha utilizzato la scintigrafia con <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide per esplorare l'espressione di SSTR ha rilevato che 16 su 17 casi di timoma (94%) erano positivi per SSTR alla scansione, mentre tutti e 4 i casi di iperplasia timica erano negativi. Sulla base di queste osservazioni, l'octreotide è stato usato aneddoticamente con qualche beneficio clinico [25].

### 3.7. Carcinoma a cellule di Merkel (MCC)

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è un tumore della pelle aggressivo in cui l'immunoterapia ha mostrato un'attività significativa. Tuttavia, i casi refrattari all'immunoterapia non hanno opzioni terapeutiche valide e la mortalità è elevata. La conoscenza dell'espressione della somatostatina può essere utilizzata sia per la diagnosi che per il trattamento. Un recente case report dall'Italia ha documentato un paziente con MCC metastatico [26] che presentava recidiva loco-regionale dopo intervento chirurgico e chemioradioterapia. Octreoscan e IHC hanno rivelato una maggiore espressione dei recettori della somatostatina. Il paziente è stato quindi avviato con octreotide mensile con un buon controllo della malattia nel corso di 2 anni. Successivamente, al paziente sono stati somministrati quattro cicli di avelumab continuando con octreotide e si è ottenuta la remissione.

Un altro studio [27] ha analizzato SSTR2A e SSTR5 con IHC negli MCC. I dati sono stati raccolti da una coorte francese e sono stati prelevati 105 campioni da 98 pazienti. Tra questi, l'espressione di SSTR è stata notata come segue: SSTR2A (59,2%), SSTR5 (44,9%) e almeno un SSTR nel 76,5% dei tumori.

Un altro studio retrospettivo [28] ha valutato 40 pazienti con MCC metastatico per l'espressione di SSTR mediante scintigrafia con somatostatina. Complessivamente, l'85% dei casi ha mostrato captazione alla scintigrafia con somatostatina. Gli analoghi della somatostatina sono stati utilizzati

per il trattamento di 19 pazienti, di cui 7 hanno dimostrato una risposta. Gli altri 12 casi non hanno avuto risposta; tuttavia, 5 di questi 12 hanno mostrato il controllo della malattia.

Papotti et al. hanno documentato risultati simili nel loro studio del 1999. Essi [29] hanno valutato l'espressione di SSTR2 nel carcinoma a cellule di Merkel primario e metastatico. Lo studio ha analizzato 10 casi mediante RT-PCR e Southern blot. Il rilevamento variabile delle trascrizioni dell'mRNA di SSTR2 e dell'espressione proteica è stato rilevato nel 90% dei casi.

Inoltre, un'analisi retrospettiva di Seattle [30] ha analizzato 45 casi con MCC metastatico. <sup>111</sup>In-pentetreotide è stato utilizzato per valutare l'assorbimento di SSTR; 35 pazienti (78%) hanno mostrato assorbimento per SSTR2 e SSTR5. Complessivamente, 33 di questi pazienti sono stati trattati con octreotide. Tra questi, 19 pazienti hanno avuto una risposta variabile. Gli altri 12 casi hanno ricevuto radioterapia in concomitanza con octreotide. Ulteriori analisi di efficacia [31] erano in attesa al momento della preparazione del manoscritto.

### 3.8. Neoplasie toraciche

L'espressione di SSTR è stata studiata nel cancro del polmone; tuttavia, l'espressione di SSTR sembra limitata nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Al contrario, i tumori neuroendocrini nel torace, incluso il carcinoma polmonare a piccole cellule, possono potenzialmente trarre beneficio dal targeting dei recettori della somatostatina [31].

Strauss et al. [32] hanno studiato l'espressione di SSTR2 in pazienti con NSCLC utilizzando <sup>68</sup>Ga-DOTATOC con studi PET dinamici. Sono stati condotti anche studi dinamici con FDG

(Fluorodeoxyglucose - <sup>18</sup>F) per confrontare l'espressione di SSTR. Questo studio ha riportato un assorbimento moderato di <sup>68</sup>Ga-DOTATOC per l'espressione di SSTR2 in 7 pazienti su 9. Al contrario, nessuno degli 8 campioni di metastasi ha mostrato alcun assorbimento DOTATOC per SSTR2; tuttavia, FDG era positivo. La mancanza di espressione di SSTR2 nelle metastasi potrebbe essere dovuta a una perdita di espressione genica da parte di una varietà di meccanismi, rispetto al NSCLC primario. Muscarella et al. [33] hanno utilizzato l'<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe(1)-octreotide e la PCR quantitativa in tempo reale per confrontare l'espressione radiografica e i livelli di trascrizione dell'mRNA di SSTR2A, 3 e 5 nei tumori polmonari neuroendocrini. Nello studio sono stati arruolati in totale 21 pazienti con carcinoma polmonare neuroendocrino che sono stati confrontati con 24 donatori sani. È stato riscontrato un aumento significativo dell'assorbimento di SSTR2A e SSTR5 nel carcinoma polmonare neuroendocrino rispetto al gruppo di controllo.

Un altro studio dalla Germania [34] ha studiato l'espressione di SSTR nel carcinoma polmonare a piccole cellule. Lo studio ha arruolato 21 pazienti con SCLC in stadio esteso e ha utilizzato <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT con PET/TC per la valutazione. Dei 21 casi, 4 erano PET positivi, 6 intermedi e 11 negativi. La colorazione IHC è stata eseguita in 19 casi. SSTR2A è stato osservato in 6 casi (1 con colorazione lieve, 2 con colorazione moderata e 3 con colorazione intensa) e negativo nei restanti campioni. Al contrario, la colorazione SSTR5 era negativa in 16 casi, con colorazione lieve in 1 e colorazione moderata in 2 casi.

Una serie di casi dall'Italia [35] ha analizzato i tipi di espressione di SSTR 2A e 3 tra 218 tumori neuroendocrini polmonari, che includevano carcinoma metastatico (24), carcinoma atipico (73), carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (60) e 61 casi di resezione chirurgica di carcinoma polmonare a piccole cellule mediante immunocistochemica. Tra gli 883 casi di NET di polmoni resecati chirurgicamente dal 1989 al 2007, sono stati selezionati questi 218 "casi clinicamente aggressivi". L'espressione di SSTR2A è stata dimostrata come segue: controllo carcinoidi tipici (TC) (34%), TC metastatico (71%), carcinoidi atipici (51%), NEC a grandi cellule (33%) e SCLC (38%).

Kim et al. [36] hanno studiato l'espressione di SSTR [36] nel carcinoma polmonare a piccole cellule refrattario (SCLC) e nei NET polmonari avanzati. In totale, 9 pazienti sono stati selezionati e sottoposti a <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET. Complessivamente, 7 di questi 9 erano carcinomi

neuroendocrini di alto grado (6 carcinoma polmonare a piccole cellule, 1 carcinoma neuroendocrino di alto grado) e 2 erano casi di carcinoidi atipici. Tra i 7 NEC di alto grado, è stato dimostrato un aumento dell'assorbimento di SSTR2 in 5 casi (71,4%), mentre la scansione era negativa negli altri 2 casi.

### 3.9. Meningioma

I meningiomi rappresentano circa un terzo di tutti i tumori primari cerebrali e spinali. Nel 2000, Schultz et al. hanno utilizzato anticorpi specifici per il recettore della somatostatina [37] per studiare l'espressione di SSTR mediante IHC in 40 casi selezionati casualmente di meningiomi. In questa coorte, 29 casi (70%) erano positivi per SSTR2A, con una forte colorazione osservata in 20 casi. Per confermare e correlare l'espressione specifica di SSTR, è stato condotto uno studio prospettico su 16 casi di meningiomi resecati chirurgicamente. Sono stati osservati risultati simili e l'espressione di SSTR2 è stata dimostrata in 12 casi (75%).

Wu et al. [38] hanno effettuato una revisione della letteratura sull'espressione di SSTR2 in numerosi studi sul meningioma. Varie tecniche, tra cui IHC, RT-PCR, PET/CT, PET MRI e SPECT SRS sono state utilizzate in diversi studi. La revisione della letteratura ha concluso che SSTR2 era espresso in quasi tutti i casi di meningiomi. Sebbene il trattamento per i meningiomi sia tipicamente chirurgico, il targeting SSTR può essere considerato un approccio terapeutico praticabile per i pazienti inoperabili e metastatici e dovrebbe essere convalidato in studi clinici prospettici.

### 3.10. Feocromocitoma e Paraganglioma

Feocromocitomi e paragangliomi sono rari tumori neuroendocrini secernenti catecolamine. Questi tumori esprimono i recettori della somatostatina e abbiamo cercato di rivedere i dati disponibili sull'espressione di SSTR. Lejon et al. [39] hanno studiato 151 tumori, inclusi 127 feocromocitomi e 24 paragangliomi. L'intensità di assorbimento per ciascun sottotipo di recettore è stata classificata come negativa, intermedia positiva e fortemente positiva. L'assorbimento è stato fortemente positivo per SSTR2 (74%) e SSTR3 (78%) ma negativo per SSTR1, SSTR4 e SSTR5. È stato inoltre osservato che il 66% dei paragangliomi (15/24) e il 54% dei feocromocitomi (69/127) erano fortemente positivi per SSTR2. Per SSTR3, sono stati osservati tassi di assorbimento fortemente positivi nei feocromocitomi (64%) e nei paragangliomi (62%). Tra i tumori metastatizzati, SSTR2 è risultato fortemente positivo nel 71% ed è stata osservata una forte espressione di SSTR3 (28,6%). Un altro studio del Regno Unito [40] ha utilizzato la colorazione immunoistochimica e ha analizzato campioni di 77 pazienti con feocromocitoma e paraganglioma per SSTR. Tra i recettori, è stato osservato un aumento dell'assorbimento per SSTR1, 2, 3 e 5. Tra questi, SSTR3 era il più diffuso ed è stato riscontrato nel 95% dei tumori. Questa conoscenza può essere utilizzata come bersaglio terapeutico per paragangliomi e feocromocitomi maligni.

Kammerer et al. [41] hanno valutato l'espressione di SSTR mediante immunoistochimica in 66 campioni tumorali inclusi in paraffina prelevati da 55 pazienti con paraganglioma confermato istologicamente. L'assorbimento della prevalenza del recettore è stato dimostrato come segue: SSTR2A (89%), SSTR5 (47%), SSTR3 (35%), SSTR1 (35%) e SSTR4 (14%). Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra l'espressione di SSTR e la classificazione dei tumori o tra tumori primari e metastatici.

### 3.11. Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

È noto che i tumori della testa e del collo contribuiscono a quasi il 5% dei decessi correlati al cancro e la prevalenza è maggiore nei maschi più anziani. Uno studio dal Giappone [42] ha valutato l'espressione della metilazione di SST e SSTR1 utilizzando RT-PCR quantitativa. La somatostatina (SST) è un ormone antisecretorio e inibitorio che imita un gene oncosoppressore. L'ipermetilazione del gene promotore SST e SSTR1 può portare al silenziamento genico. I campioni sono stati

prelevati da 36 tumori a cellule squamose della testa e del collo e da 36 tessuti normali. Lo studio ha osservato che la metilazione dell'SST è stata trovata nell'81% dei carcinomi a cellule squamose della testa e del collo ed è stata vista correlare con le dimensioni del tumore. Inoltre, la metilazione di SSTR1 è stata osservata nel 64% dei campioni e in questi è stata osservata una correlazione tra dimensione del tumore e stadiazione.

Un altro gruppo di ricercatori dell'Università di Cambridge [43] ha analizzato i recettori della somatostatina in 78 campioni di carcinoma a cellule squamose della testa e del collo. L'espressione del recettore è stata dimostrata come segue: SSTR5 (82%), SSTR1 (69%) e SSTR2 (54%). L'espressione di SSTR3 e SSTR4 è stata raramente osservata.

### 3.11.1. Carcinoma a cellule squamose della laringe

Tra i tumori della testa e del collo, i tumori della laringe devono essere discussi separatamente. I dati SEER dal 2015 al 2019 riportano un'incidenza di 2,8 per 100.000 uomini e donne all'anno e un tasso di mortalità di quasi 0,9 per 100.000 uomini e donne all'anno. Di questi, i tumori della glottide comprendono i 2/3 dei casi e tipicamente si presentano prima con i sintomi della raucedine. Tuttavia, i tumori sopra e sottoglottici di solito si presentano in stadi avanzati, con metastasi che portano ad un aumento della mortalità. Uno studio dalla Cina [44] ha raccolto campioni da 87 pazienti con carcinoma a cellule squamose della laringe. La tecnologia di pirosequenziamento del bisolfito è stata utilizzata per misurare la metilazione del DNA. Associazioni significative sono state notate in pazienti con diversi gradi e stadi di carcinoma laringeo per la metilazione di SSTR2 rispetto ai tessuti normali. L'analisi di ripartizione in seguito ha rivelato che l'associazione è stata osservata principalmente nei pazienti di età inferiore ai 60 anni e non nei pazienti di età superiore ai 60 anni. Questa associazione è stata osservata nella diversa stadiazione dei pazienti con carcinoma laringeo. Lo studio ha anche concluso che la metilazione del promotore SSTR2 è un fattore prognostico sfavorevole per il carcinoma a cellule squamose della laringe. Ciò sottolinea la necessità di ulteriori studi per esporre la correlazione diretta della metilazione di SSTR2 con la classificazione e la stadiazione del carcinoma laringeo e utilizzarla per la previsione della prognosi e il trattamento.

### 3.11.2. Carcinoma rinofaringeo

Analogamente ai tumori della laringe sopra e sottoglottica, i tumori nasofaringei possono rimanere asintomatici per un periodo prolungato perché originano dalla fossa di Rosenmuller, una sede occulta che non provoca lo sviluppo dei primi sintomi. Di conseguenza, di solito si presentano in uno stadio avanzato [45]. Nel 2002 Loh et al. ottenuto campioni di biopsia da 12 pazienti con carcinoma nasofaringeo (NPC) e 5 soggetti senza tumori serviti come gruppo di controllo. L'octreotide I<sup>125</sup> marcato con tirosina e la somatostatina 28 marcata con I<sup>125</sup> sono stati usati per studiare l'espressione di SSTR. L'espressione di SSTR2 da moderata a elevata è stata osservata in 9 su 12 pazienti (75%) con carcinoma nasofaringeo. Più tardi, nel 2015, uno studio dall'Austria [46] ha utilizzato 68Ga-DOTA-TOC-PET/CT per controllare l'assorbimento del recettore della somatostatina nel carcinoma nasofaringeo positivo per EBV. Un aumento dell'assorbimento, paragonabile a NET ben differenziati, è stato notato in tutti e cinque i pazienti nello studio. Questa osservazione può aprire nuove opportunità diagnostiche e terapeutiche in un sottogruppo di pazienti con NPC.

### 3.12. Tumore al seno

A livello globale, il cancro al seno è noto per essere la causa più comune di morte nelle donne. La presentazione varia dallo stadio iniziale a localmente avanzato o metastatico. Poiché la somatostatina è diffusamente espressa, la sua espressione nei campioni di cancro al seno potrebbe essere canalizzata per approcci diagnostici o terapeutici. Nel 2005, un gruppo di ricercatori canadesi

[47] ha utilizzato RT-PCR e IHC e ha riportato l'espressione del sottotipo SSTR come segue: SSTR1 (84%), SSTR2 (79%), SSTR3 (89%), SSTR4 (68%), SSTR4 (68%), e SSTR5 (68%). Tra questi, la correlazione con i livelli del recettore degli estrogeni (ER) è stata osservata con SSTR1, 2 e 4, mentre una correlazione con i livelli del recettore del progesterone (PR) è stata osservata solo con SSTR2.

Al contrario, risultati variabili sono stati documentati da Zou et al. nel 2019. Hanno studiato l'espressione di SSTR in 160 campioni di carcinoma mammario duttale utilizzando IHC [48]. Qualsiasi cambiamento nella proliferazione cellulare attraverso l'espressione del recettore della somatostatina è stato monitorato con citometria a flusso. I campioni di carcinoma mammario includevano 83 carcinomi duttali scarsamente differenziati, 54 moderatamente differenziati e 23 ben differenziati. I livelli di espressione di SSTR sono stati annotati come segue: SSTR1 (90%), SSTR4 (71,3%), SSTR5 (44,4%), SSTR3 (41,9%) e SSTR2 (34,4%). Lo studio ha anche menzionato che i livelli di espressione di SSTR erano inversamente correlati con la differenziazione del tumore. Non è stata osservata alcuna associazione tra espressione del recettore e recettori ormonali (ER/PR). Queste inferenze richiedono ulteriori studi per elaborare l'espressione dei recettori ormonali SSTR e ER/PR.

### 3.13. Tumori ovarici

Tra le neoplasie ginecologiche, i tumori ovarici sono rispettivamente il secondo e il terzo tumore più comune nei paesi sviluppati e in via di sviluppo. Nel 1991, un gruppo di ricercatori in Svizzera ha esplorato [49] l'espressione del recettore della somatostatina in 57 campioni di tumori ovarici utilizzando l'autoradiografia in vitro con ligandi della somatostatina marcati con <sup>125</sup>I. I campioni includevano 51 tumori epiteliali, 4 tumori stromali del cordone sessuale e 2 tumori a cellule germinali. Di questi, solo tre sono risultati positivi all'SSTR; tutti e 3 erano tumori epiteliali ben differenziati. Questi campioni erano positivi anche per il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) ma negativi per ER e PR. Lo studio non ha riportato alcuna espressione del recettore della somatostatina nei tessuti ovarici sani.

Successivamente, nel 2002, è stato condotto uno studio più ampio con campioni provenienti da archivi di patologia presso NHS Hospitals Trust, Regno Unito [50]. Lo studio ha incluso campioni di una coorte di tumori ovarici benigni (35) e maligni (63). Di questi, 26/35 tumori benigni e 57/63 tumori maligni (90%) erano positivi per i recettori della somatostatina. Tra i tumori maligni, la prevalenza di SSTR è stata osservata come segue: SSTR1 (76%), SSTR2 (77%), SSTR3 (29%) e SSTR5 (71%). Lo studio ha anche riportato un aumento dei livelli di espressione di SSTR1 e SSTR2 nella vascolarizzazione di tumori ovarici benigni e maligni.

Un altro studio [51] ha analizzato 47 campioni tramite IHC. La prevalenza del recettore è stata osservata come segue: SSTR1 (19%), SSTR2A (28%), SSTR3 (42%), SSTR4 (17%) e SSTR5 (21%).

Sono necessari ulteriori studi per chiarire e classificare l'espressione di SSTR in vari tumori ovarici, tra cui l'origine epiteliale, del cordone sessuale-stromale e delle cellule germinali. L'espressione di SSTR basata sulla vascolarizzazione nei tumori benigni e maligni può anche fornire informazioni sui loro indicatori prognostici.

### 3.14. Melanoma maligno e uveale

Il melanoma maligno è uno dei tumori più aggressivi della pelle e i tassi di sopravvivenza dipendono principalmente dallo stadio in cui viene diagnosticato il cancro. I progressi nell'immunoterapia hanno migliorato i risultati nei pazienti con malattia metastatica. Tuttavia, le opzioni di trattamento per i casi refrattari agli inibitori del checkpoint immunitario sono limitate. L'espressione di SSTR è stata valutata nel melanoma per possibili approcci terapeutici in un unico piccolo studio. Nel 2001, Lum et al. [52] hanno analizzato 23 campioni di 17 pazienti con

melanomi utilizzando <sup>111</sup>In-pentetreotide octreoscan e RT-PCR. L'espressione SSTR è stata annotata come segue: SSTR1 (96%), SSTR2 (83%), SSTR3 (61%), SSTR4 (57%) e SSTR5 (9%). Tuttavia, solo il 63% di questi tumori potrebbe essere rilevato dall'octreoscan, creando così un'enorme discrepanza. Tuttavia, è stato notato che l'espressione di SSTR2 si trascrive in una proteina funzionale che potrebbe legare l'octreoscan. Un'analisi approfondita dell'espressione di SSTR in un pool di pazienti più ampio può aiutare a trovare nuovi approcci per la terapia mirata.

#### Melanoma uveale

Tra i melanomi, il melanoma uveale ha una prognosi molto sfavorevole. Poiché i melanomi uveali provengono dalle cellule della cresta neurale, è stata esplorata anche l'espressione del recettore della somatostatina in essi. Uno studio ungherese del 2018 ha utilizzato RT-PCR, un test di legame del ligando e analisi Western blot [53] per studiare l'espressione di SSTR e i livelli di trascrizione dell'mRNA in 46 campioni di melanoma uveale umano. L'espressione di SSTR è stata osservata nel 70% dei campioni. Tra i recettori della somatostatina, l'espressione era più alta con SSTR2 (65,2%) e SSTR5 (66,6%).

Un altro studio ha precedentemente valutato i pazienti con melanoma uveale esteso per l'espressione del recettore della somatostatina utilizzando IHC, scintigrafia e SPECT [54]. Trentuno pazienti sono stati raggruppati. Tra questi, il 46% ha mostrato l'espressione di SSTR tramite immunostochimica di indio-octreotide. Tra tutti questi casi, la colorazione è risultata positiva per SSTR2A. Tra questi, a 7 è stato somministrato octreotide LAR come intervento terapeutico. Post-octreotide LAR, 2 sono deceduti entro 1 mese dalla prima dose, mentre gli altri 2 hanno avuto una malattia stabile per quasi 5 mesi. Per riassumere, poiché è stata osservata una certa stabilità della malattia con la somministrazione di octreotide LAR, l'introduzione precoce della terapia mirata a SSTR2A potrebbe essere studiata con effetti a lungo termine sui tassi prognostici e di sopravvivenza.

#### 3.15. Neuroblastoma

In [55], sono stati studiati 69 casi di un'ampia coorte con neuroblastoma a rischio variabile, inclusi 36 tumori ad alto rischio e 33 tumori non ad alto rischio [55]. L'espressione di SSTR2 è stata valutata utilizzando IHC DOTA-Tyr-octreotide. L'espressione del recettore era più alta nei tumori non ad alto rischio. Inoltre, è stato riscontrato che il gruppo avido di metaiodobenzilguanidina (MIBG) aveva un'espressione di SSTR2 più elevata rispetto al gruppo non avido di MIBG. Non è stata osservata alcuna correlazione tra l'espressione di SSTR in relazione all'età, allo stadio o alle caratteristiche istologiche. È stato notato che l'espressione di SSTR ha una correlazione significativa con lo stato di differenziazione. I tumori del neuroblastoma a rischio inferiore/intermedio avevano un'espressione significativa di SSTR2 rispetto ai tumori ad alto rischio. Ciò potrebbe aiutare a stimare il carico della malattia e pianificare i cicli di trattamento di conseguenza. Anche se l'espressione di SSTR2 è stata notata alla diagnosi, con il peggioramento della progressione della malattia, è stata osservata una downregulation.

#### 4. Conclusioni

Sulla base delle osservazioni negli studi sopra menzionati, i recettori della somatostatina o le trascrizioni rilevanti dell'mRNA sono risultate prevalenti nei linfomi extragastrici, nel linfoma di Hodgkin, nel linfoma non-Hodgkin, nel DLBCL, nel cancro gastrico (SSTR2), nel timoma (SSTR3), nel carcinoma a cellule di Merkel (SSTR2), alcuni sottogruppi di cancro del polmone (SSTR2), meningioma (SSTR2), feocromocitoma/paraganglioma (SSTR2, SSTR3), cancro della testa e del collo (SSTR1, 2, 5) e alcuni tumori ginecologici (SSTR1). Tra le condizioni benigne, è stato notato che SSTR5 è prevalente nel tessuto endometriale ectopico ed eutopico, che è spesso difficile da differenziare dalle neoplasie. Le metodologie variabili utilizzate per la valutazione SSTR negli studi di origine sono tra i limiti di questa revisione. La valutazione RT-PCR del

trascritto dell'mRNA di SSTR può generare ipotesi, ma non è certamente l'ideale per la bioselezione dei pazienti per il targeting terapeutico. La tabella 1 riassume la prevalenza dei recettori della somatostatina in vari tipi di cancro sulla base della revisione della letteratura.

L'espressione di SSTR può essere potenzialmente utilizzata per aiutare a valutare il carico di malattia in alcuni tumori, inclusi linfomi extragastrici, linfomi non Hodgkin, neoplasie endometriali, cancro gastrico e tumori della testa e del collo. L'espressione variabile è stata osservata nel neuroblastoma. La negatività di SSTR in alcuni tumori è inversamente correlata alla prognosi, incluso il cancro alla prostata.

Nel complesso, ci sono prove sufficienti per giustificare un'ulteriore valutazione dell'espressione di SSTR in alcuni tipi di tumore selezionati, specialmente nell'era della teranostica in cui il targeting SSTR sicuro ed efficace è ora fattibile con l'aiuto di agenti come il lutezio 177 DOTATE.