

# Historia de los estudios clínicos con los análogos de las hormonas hipotalámicas en México

Andrew V Schally<sup>a</sup> y David González Bárcena<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Endocrine, Polypeptide and Cancer Institute, Veterans Affairs Medical Center, and University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, EUA

<sup>b</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico La Raza, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 5 de agosto de 2006

Aceptado: 12 de agosto de 2006

## RESUMEN SUMMARY

Se revisaron los estudios clínicos iniciales realizados en México, con los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) también conocida como hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En el Instituto Mexicano del Seguro Social se realizaron numerosos estudios clínicos con agonistas de LH-RH, tanto en hombres como en mujeres. Todos los sujetos respondieron al estímulo con agonistas de LH-RH liberando LH y FSH, pero la administración repetida de estos análogos con objeto de estimular la fertilidad, resultó en inhibición de la glándula hipofisaria debido a desensibilización o retroregulación de los receptores de LH-RH.

Se investigó la primera demostración referente a que los antagonistas de LH-RH y los esteroides sexuales inhiben la liberación de LH, FSH, en hombres y mujeres. En México se realizaron varios estudios con los primeros antagonistas de LH-RH con la finalidad de desarrollar nuevos métodos anticonceptivos. El moderno antagonista de LH-RH Cetrorelix mostró ser efectivo en hombres y mujeres en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna y miomas uterinos. Con el agonista D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH y el antagonista Cetrorelix se realizaron numerosos estudios oncológicos en hombres con cáncer de próstata y se demostró la eficacia terapéutica de ambos análogos. Se incluyen algunos estudios endocrinológicos con los primeros análogos de somatostatina, así como estudios clínicos con Vapreótido, análogo de somatostatina, en pacientes que presentaron recaída de carcinoma prostático. Todos estos estudios jugaron un importante papel en la introducción de los análogos de hormonas liberadoras hipotalámicas a la medicina clínica.

Early clinical trials in Mexico with analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) also known as gonadotropin releasing hormone (Gn-RH), were reviewed. Extensive clinical studies were carried out at IMSS with agonists of LH-RH, both in men and woman. All subjects responded to LH-RH agonists with a release of LH and FSH, but repeated administration of these analogs, initially aimed at stimulation of fertility (thought to stimulate fertility), was later shown to result in inhibition due to desensitization of pituitary gland and downregulation of LH-RH receptors. Various clinical investigations with LH-RH antagonists were also carried out. This included the first demonstration that LH-RH antagonists can suppress LH and FSH and sex steroid secretion in men and women. Various studies in Mexico with early LH-RH antagonists aimed at the development of new contraceptive methods were reviewed. Modern LH-RH antagonist Cetrorelix was shown to be effective in men and women and useful in treatment of uterine leiomyomas and benign prostatic hyperplasia. Major oncological studies were also carried out with agonist D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH and antagonist Cetrorelix in men with prostate cancer, which demonstrated therapeutic efficacy of both types of analogs. Some endocrine studies with early analogs of somatostatin were also cited and a clinical trial with somatostatin analog vapreotide in patients with relapsed prostate cancer was reviewed. All these studies played a major role in introducing analogs of hypothalamic-releasing hormones into clinical medicine.

### Palabras clave:

Análogos de hormonas hipotalámicas, péptidos hipotalámicos, LH-RH, TRH, somatostatina.

### Key words:

Analog of hypothalamic hormones, hypothalamic peptides, LH-RH, TRH, somatostatin

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. David González Bárcena. UMAE, Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento Clínico de Endocrinología. Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, 02990 México D.F. Fax: (55) 5564-3336.

## Introducción

Al final de los años 60 y principios de los 70, después de muchos años de extenuante trabajo se logró uno de los mayores descubrimientos de la historia de la endocrinología y la medicina: “el aislamiento y caracterización estructural de las hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de tirotrófina (TRH)<sup>1-7</sup> y la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH)<sup>8-14</sup>, también conocida como GnRH”. La LH-RH particularmente ha tenido gran impacto en medicina y ha conducido a una amplia variedad de aplicaciones clínicas de análogos de LH-RH en el campo de la ginecología y oncología. Tan pronto como se descubrió la estructura de la LH-RH se inició la investigación y desarrollo de sus análogos,<sup>15-19</sup> que produjeron una revolución terapéutica en el cáncer de próstata, la infertilidad y la pubertad precoz.<sup>15-18,20</sup> Miles y miles de hombres, mujeres y niños en todo el mundo disfrutaban su salud y viven por la disponibilidad de estos medicamentos.<sup>16-18,20</sup> Posteriormente, el descubrimiento de la somatostatina,<sup>21</sup> que inhibe la liberación de la hormona de crecimiento, insulina, glucagón y otras, dio lugar al desarrollo de análogos octapéptidos superactivos, los cuales son útiles para el tratamiento de la acromegalia y otros tumores endocrinos.<sup>22-24</sup> Los análogos de somatostatina marcados y los unidos a derivados citotóxicos pueden ser dirigidos para los tumores con receptores de somatostatina, lo que constituye el mayor impacto en los métodos para su localización y para el tratamiento de varios tipos de cáncer.<sup>25-28</sup> Otros avances en el campo de la Neuroendocrinología, Gastroenterología y Oncología<sup>16,29,30</sup> permitieron el desarrollo de antagonistas del péptido liberador de bombesina-gastrina (GRP),<sup>18,31</sup> así como antagonistas de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH),<sup>16,32</sup> prometiendo éstos obtener importantes aplicaciones terapéuticas en patología oncológica.

La evaluación clínica de las hormonas hipotalámicas y sus análogos ha continuado en todo el mundo, pero una parte muy significativa de estos estudios, particularmente de los análogos de LH-RH se realizó en México.

El propósito de este artículo es presentar una revisión selectiva de estudios de análogos de hormonas hipotalámicas realizados en México desde 1972. Estas investigaciones se extendieron en endocrinología, ginecología, urología y oncología, y representan la fase II de los trabajos clínicos en México.

La fase I de esta colaboración Internacional la constituyeron los estudios clínicos pioneros con TRH y LH-RH, realizados principalmente por el doctor Carlos Gual en el Instituto Nacional de la Nutrición (INN).<sup>33-34</sup> La fase II se inició en agosto de 1970 durante el VII Congreso Panamericano de Endocrinología en Sao Paulo, Brasil; fue resultado de una estrecha colaboración entre los doctores González y Schally en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Importantes trabajos en medicina reproductiva con LH-RH y sus análogos también fueron realizados por los doctores Arturo Zárate y Elías Canales en otro Hospital del IMSS en colaboración con uno el doctor Schally.

## Análogos agonistas de LH-RH

En los estudios clínicos iniciales con los agonistas LH-RH, se utilizaron los primeros análogos de LH-RH. En hombres normales el Phe-5-LH-RH, en comparación con el LH-RH sintético mostró la mitad de actividad para incrementar los niveles plasmáticos de LH y FSH.<sup>35</sup> Sin embargo, el des-Gly-10-LH-RH-etilamida administrado por vía endovenosa fue doblemente potente en relación con el decapeptido natural o sintético.<sup>35</sup> Se encontró que el Des-Gly-10-LH-RH-propilamida, el D-Ala-6-LH-RH, y el D-Ala-6-des-Gly-10-LH-RH-etilamida administrados por vía endovenosa eran más potentes que el LH-RH en la liberación de LH y menos potentes para FSH.<sup>36,37</sup> El tiempo de máxima liberación de LH comparado con el de los análogos fue similar al LH-RH (aproximadamente 20 min), pero estos análogos indujeron una liberación más prolongada de gonadotropinas.<sup>36-37</sup> La inyección endovenosa del D-Ala-6-des-Gly-10-LH-RH-etilamida así como el D-Leu-6-des-Gly-10-LH-RH-etilamida<sup>39-40</sup> en mujeres normales fue 5-6 veces más potente y con acción más prolongada que el LH-RH sintético.<sup>38</sup> El pico de respuesta con estos análogos administrados por vía subcutánea no fue muy diferente al obtenido con dosis menores de 20 µg, pero con dosis mayores (250-500 µg) los niveles elevados persistieron durante más de 24 hrs. Para valorar un posible agotamiento hipofisario transitorio, se infundió este análogo durante 48 horas y se incrementó alrededor de 20 UI/ml de LH, manteniéndose éste durante el primer día de la infusión, y en menor cantidad en el siguiente.<sup>39</sup> En mujeres con sospecha de oligomenorrea hipotalámica, la administración intramuscular repetida del D-Leu-6-des-Gly-10-LH-RH aumentó la excreción urinaria de estrógenos y dos mujeres ovularon.<sup>41</sup>

Los análogos de LH-RH también se administraron por vía intranasal. El D-Leu-6-des-Gly-10-LH-RH se administró a 18 hombres sanos en forma de spray (pulverizador), a través de un tubo de vinil, y presentaron una significativa liberación bifásica en los niveles de LH y FSH durante los siguientes 15 minutos;<sup>42</sup> persistieron elevados por un lapso mayor a 12 hr. y con ello mostraron que la administración de este análogo por vía intranasal es un método efectivo para la liberación de LH.<sup>42</sup>

La administración en grandes dosis por vía bucal de este análogo también pudo estimular la liberación de LH; a 13 hombres sanos se les administraron 10 mg por vía bucal; en ocho de ellos se presentó incremento significativo de la LH plasmática dentro de los siguientes 45 minutos, mismo que se mantuvo por más de 5 horas.<sup>43</sup>

El agonista de D-Trp-<sup>6</sup>-LH-RH fue evaluado clínicamente en el Reino Unido (Inglaterra).<sup>44</sup> Algunos estudios también se realizaron con mujeres mexicanas.<sup>45-46</sup> El D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH fue administrado en 11 pacientes estériles amenorreicas, quienes recibieron inyecciones intramusculares de 10 µg, tres veces al día durante 10 días. Subsecuentemente se les administró una infusión endovenosa de 50 µg en un periodo de 8 hr., además de un reforzamiento de 50 µg de este análogo en forma intramuscular. Todas las mujeres presentaron elevación tanto de LH como de FSH después de las inyecciones repetidas y de la infusión del análogo de LH-RH. Cada inyección provocó una elevación significativa en los niveles sanguíneos de las gonadotropinas, quienes a su vez estimu-

laron la secreción de los esteroides ováricos.<sup>45-46</sup> Tres de las 11 pacientes ovularon, pero ninguna se embarazó. En varios casos, la secreción irregular de progesterona indujo a una fase lútea corta, sugiriendo que el D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH aparentemente tuvo un efecto luteolítico.

La dificultad para tratar a la mujer infértil con anovulación con los análogos agonistas de LH-RH fue comprendida posteriormente por el fenómeno de downregulation (retroregulación) de los receptores de LH-RH y por la desensibilización hipofisaria inducida por la administración repetida del análogo de LH-RH.<sup>46</sup> La revisión de estos y otros estudios con los análogos agonistas super activos de LH-RH<sup>40,46-48</sup> demostraron su capacidad de prolongar la liberación de LH y FSH. Con base en los estudios clínicos y básicos, posteriormente se estableció que la administración repetida de estos análogos agonistas produce retroregulación de los receptores LH-RH en la hipófisis que conduce a la inhibición en lugar de la estimulación de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales.<sup>16-18,20,47</sup> Este fenómeno es la base de la amplia utilidad de los agonistas de LH-RH en oncología y ginecología,<sup>16-18,20</sup> así como para el tratamiento de la pubertad precoz.<sup>20</sup>

## Análogos antagonistas LH-RH

### *Antagonistas iniciales*

Los antagonistas LH-RH provocan una inhibición inmediata de la liberación hipofisaria de LH y FSH y la supresión de la secreción de esteroides sexuales.<sup>16-20</sup> Estos antagonistas se unen poderosamente a los receptores hipofisarios de LH-RH, pero por la sustitución de algunos aminoácidos de la secuencia del decapeptido LH-RH, carecen de las características estructurales para el efecto funcional que es la estimulación de la liberación LH y FSH.<sup>16-20</sup> Los antagonistas iniciales de LH-RH fueron desarrollados principalmente para anticoncepción. La alta actividad y la ausencia de toxicidad del D-Phe-2-,D-Trp-3-,D-Phe-6-LH-RH indujeron el inicio de estudios clínicos satisfactorios.

Cuatro adultos sanos sin patología endocrina se ofrecieron como voluntarios para el primer estudio clínico de los inhibidores LH-RH que fue realizado en México.<sup>49-50</sup> El primer día los voluntarios recibieron por vía endovenosa 25 mg de LH-RH sintético. El segundo se administró por vía intramuscular 90 mg del D-Phe-2-,D-Trp-3-,D-Phe-6-LH-RH, y posterior a ello se administraron bolos por vía endovenosa de 25 mg de LH-RH a 1, 4, 8 y 24 hrs. Una sola inyección intramuscular del antagonista suprimió la respuesta del LH-RH en la liberación LH y FSH en las horas 1, 4, 8 y 24. Los niveles basales de gonadotropinas no disminuyeron. La inhibición para una y otra gonadotropinas fue estadísticamente significativa en las horas 1, 4, 8 y 24.<sup>49-50</sup>

Este estudio se amplió en ocho mujeres sanas. Se les administró intramuscularmente 90 mg de D-Phe-2-,D-Trp-3-,D-Phe-6-LH-RH en los días 12 a 14 del ciclo menstrual y disminuyó la respuesta a la administración de 50 µg LH-RH a 3 y 6 horas posteriores. El ciclo menstrual se interrumpió en las ocho pacientes y la ovulación no se presentó.<sup>51</sup> El siguiente paso fue investigar en pacientes ooforectomizadas o pos-

menopáusicas la influencia de la administración única de 90 mg del análogo D-Phe-2-, D-Trp-3-,D-Phe-6-LH-RH. En dos mujeres ooforectomizadas y en una mujer de 35 años de edad con amenorrea de origen ovárico los elevados niveles de LH y FSH disminuyeron.<sup>52</sup> Los resultados de esos estudios con el uso de D-Phe-2-, D-Trp-3-,D-Phe-6-LH-RH, demostraron claramente que los análogos inhibitorios LH-RH eran activos en humanos.<sup>44-52</sup> Subsecuentemente se han sintetizado análogos inhibidores de LH-RH mucho más potentes, especialmente las series de análogos basados en Ac-D-Phe<sup>1</sup>, D-p-CI-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>-LH-RH.

En estudios clínicos en mujeres climatéricas y con amenorrea de origen ovárico, la administración de 50 mg del dímero isophthaloyl D-p-Glu<sup>1</sup>, D-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>-LH-RH disminuyó los niveles de LH y FSH por un periodo de 6 a 8 horas.

En mujeres climatéricas con la administración de 10 mg de N-Ac-D-Phe<sup>1</sup>, D-p-CI-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>-LH-RH, así como del N-Ac-D-Phe<sup>1</sup>, D-p-CI-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>-D-Ala<sup>10</sup>-LH-RH, disminuyeron los niveles de LH y FSH por más de 24 horas.<sup>53</sup>

Estos dos análogos fueron evaluados en mujeres normales con el propósito de inhibir la ovulación, el N-Ac-D-Phe<sup>1</sup>, D-p-CI-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3,6</sup>-LH-RH cuando se les administró el día 12 del ciclo en dosis de 10 mg, bloqueó el pico ovulatorio de LH y la ovulación en ocho de las 14 mujeres normales, seis de esas mujeres menstruaron 12 a 20 días más tarde, y en el siguiente ciclo las 14 pacientes tuvieron ovulación normal y reestablecieron sus menstruaciones normales. Esto demostró que el efecto del antagonista es reversible.

En otro estudio, seis de nueve mujeres normales, recibieron por vía intramuscular el día 12 del ciclo menstrual, el N-Ac-D-p-CI-Phe<sup>1,2</sup>,D-Trp<sup>3</sup>,D-Phe<sup>6</sup>-D-Ala<sup>10</sup>-LH-RH, que bloqueó la ovulación evaluada por los niveles de LH, FSH y progesterona. En algunas mujeres el periodo menstrual se retrasó hasta 10 días.<sup>46,53</sup> Dosis menores de este análogo (2 mg) fueron administradas a 10 mujeres normales entre 20 y 30 años el día doce, quienes tenían ciclos menstruales ovulatorios,<sup>54</sup> produciendo la inhibición del pico de liberación de LH y FSH y la ovulación en seis de las 10 mujeres, en quienes los niveles séricos de progesterona y de pregnandiol estuvieron consistentemente bajos, compatible con ciclos anovulatorios.<sup>54</sup> Estas mujeres menstruaron entre 12 a 26 días después de la administración del antagonista.<sup>54</sup> No se registraron efectos colaterales. La solubilidad del antagonista en solventes acuosos fue pobre, y se requirió el uso de una solución salina al 40% de propilen-glicol como vehículo para su aplicación intramuscular.

Estos estudios demostraron que los análogos antagonistas de LH-RH inhiben potentemente la liberación de LH y FSH en hombres y mujeres. El bloqueo de la ovulación en mujeres normales muestra que los antagonistas de LH-RH pueden ser la base de un nuevo método de control de la fertilidad.

### *Estudios con el antagonista de LH-RH Cetrorelix*

El desarrollo del antagonista [Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>, D-Phe (4CI)<sup>2</sup>, D-Cit<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]-LH-RH (SB-75, Cetrorelix) libre de efectos tóxicos como cianosis y depresión respiratoria con una mínima actividad liberadora de histamina, fue objeto de amplias evaluaciones clínicas.<sup>56-58</sup> Inicialmente se estudió la inhibición de la

liberación de LH y FSH en hombres normales, mujeres posmenopáusicas y pacientes con disgenesia gonadal, utilizando diferentes dosis administradas por vía intramuscular, subcutánea y endovenosa. En hombres normales, en quienes se administró una dosis única de 300 µg de Cetrorelix por vía subcutánea, los niveles de LH y FSH empezaron a disminuir rápidamente una hora después de su administración; la supresión de LH fue mantenida por 14 horas y la de FSH por más de 24 horas. El nadir para LH se observó a las 14 horas y el de FSH a las 24. Los niveles de testosterona total y libre disminuyeron desde la primera hora y su inhibición se mantuvo hasta 14 horas. El nadir para la testosterona total fue a las 6 horas correspondiendo a 56% de inhibición.

En mujeres posmenopáusicas con la inyección única de Cetrorelix en dosis de 75, 150, 300, 600 y 1200 µg utilizando las vías de administración intramuscular, subcutánea y endovenosa, se inhibieron los niveles basales séricos de LH y FSH, con significativo descenso en todas las dosis y las vías de administración. El descenso de LH y FSH también se obtuvo en pacientes con disgenesia gonadal a los que se les administraron 300 µg de Cetrorelix. Estos resultados mostraron que el Cetrorelix puede ser administrado con seguridad a los humanos, que se encuentra libre de reacciones alérgicas y que es extremadamente activo en pequeñas dosis.<sup>57</sup>

Consecuentemente el Cetrorelix puede ser utilizado para el tratamiento de cáncer de próstata, de la hiperplasia prostática benigna y en condiciones ginecológicas donde la supresión de la función hipofisaria-gonadal es deseable.<sup>16-18,20,56</sup>

### *Tratamiento de leiomiomas uterinos con el antagonista LH-RH Cetrorelix*

Los leiomiomas uterinos representan la tumoración pélvica más común y se asocian a hemorragia uterina anormal e infertilidad. Los miomas son dependientes de estrógenos y se presentan en aproximadamente 25% de mujeres en edad reproductiva. La inducción de la deprivación estrogénica a través de la administración del análogo agonista de LH-RH, como D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH puede ser utilizado como tratamiento médico de los leiomiomas en la mujer premenopáusica.<sup>20</sup> Se evaluó la eficacia del antagonista de LH-RH, Cetrorelix, en el manejo médico de los leiomiomas uterinos. El Cetrorelix se administró en forma simultánea en 18 pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina con edad promedio de 33.3 años, quienes eran candidatas a histerectomía.<sup>58</sup> La dosis inicial de Cetrorelix fue de 5 mg dos veces al día durante el primero y segundo día, continuando con 0.8 mg dos veces al día durante un mínimo de tres meses. El promedio de duración del tratamiento fue de 4.4 meses. En 14 pacientes los niveles séricos de LH, FSH y estradiol disminuyeron después de la aplicación de la primera dosis y continuaron en valores subnormales durante el tiempo de la terapia. Dieciséis mostraron reducción progresiva del volumen uterino; en promedio al tercer mes había disminuido de 410.4 ± 77.1 a 230.8 ± 52.6 ml. Todas las pacientes presentaron amenorrea y bochornos. Después del tratamiento con Cetrorelix se les realizó miomectomía quirúrgica a 12; una se embarazó en corto tiempo. Tres tuvieron buena respuesta con el tratamiento y se decidió únicamente mantenerlas en vigilancia. Una de ellas

se embarazó dos meses después. Estas pacientes mantuvieron el volumen uterino sin cambios durante un periodo de seguimiento mayor de dos años y sólo en tres pacientes fue necesario realizar histerectomía total. En 15 pacientes que no fueron candidatas a histerectomía total la función menstrual se reestableció posterior a un mes de suspendido el antagonista. Numerosos estudios clínicos con Cetrorelix en mujeres con miomatosis se encuentran en progreso en varios países.

Dosis bajas de Cetrorelix y otros antagonistas de LH-RH de liberación prolongada pueden inducir una inhibición parcial del eje hipófisis-gónada sin una marcada internalización de los receptores hipofisarios de LH-RH. Esta supresión transitoria de la función hipofisaria gonadal por dosis bajas de Cetrorelix puede ser un tratamiento de la miomatosis uterina.<sup>58</sup>

## **Estudios clínicos para el tratamiento del cáncer de próstata con análogos de LH-RH**

### *Agonistas LH-RH*

En Estados Unidos de Norteamérica, el carcinoma de la próstata representa el tumor maligno de mayor frecuencia entre los hombres y es la segunda causa de muerte relacionada a cáncer.<sup>16-18, 25</sup> Aproximadamente 70% de los carcinomas prostáticos son dependientes de testosterona. El manejo del carcinoma prostático avanzado (Estadio C o D) se basa en la dependencia androgénica del tumor incluyéndose en este tratamiento a la orquidectomía quirúrgica, administración de estrógenos o antiandrógenos. Sin embargo, la castración quirúrgica se asocia al impacto psicológico, mientras que los estrógenos tienen efectos colaterales cardiovasculares, hepáticos y mamotrópicos. Los antiandrógenos pueden ser hepatotóxicos. En 1982 se introdujo una nueva terapia endocrina para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata basada en el uso de análogos agonistas de LH-RH.<sup>59,60,61</sup>

Los estudios experimentales iniciales realizados en 1981<sup>59</sup> mostraron que la administración crónica de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH suprimió el crecimiento tumoral en ratas Dunning R-327-H con carcinoma prostático y disminuyó los niveles de LH, FSH y testosterona;<sup>59</sup> esta demostración condujo a los estudios clínicos. La eficacia de la paliación con análogos agonistas de LH-RH en hombres con carcinoma avanzado de próstata inicialmente fue demostrada en colaboración con Tolis y cols.,<sup>60</sup> en un estudio clínico realizado en Montreal, Canadá en 1980-81. En este estudio se documentó la disminución de los niveles de testosterona y una marcada mejoría subjetiva y objetiva en los pacientes con carcinoma prostático en estadio C o D posterior al tratamiento con análogos agonistas Decapeptil y Buserelina.<sup>60</sup> Los beneficios derivados de este tratamiento se deben a la castración médica inducida por la administración crónica de los análogos de LH-RH. Estos hallazgos fueron confirmados y extendidos a otros estudios clínicos con agonistas de LH-RH en pacientes con carcinoma prostático en Europa, Estados Unidos y en México.<sup>16,17,61-66</sup>

En el primer estudio en México<sup>62</sup> 20 pacientes con carcinoma prostático estadio D2 fueron tratados por más de 18 meses con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH. Este análogo se administró diariamente

por vía subcutánea en una sola dosis de 1 000 µg. Todos los pacientes presentaban dolor óseo y elevación de los niveles de fosfatasa ácida y alcalina; después de la primera semana de su administración el dolor óseo disminuyó notablemente y desaparecieron los datos de óstetismo. La fosfatasa ácida disminuyó progresivamente alcanzando valores normales después de 12 semanas. Inicialmente los niveles de testosterona plasmática se encontraban dentro de los límites normales, pero durante el tratamiento con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH disminuyeron a niveles de castración. Los valores basales de prolactina, hormona de crecimiento, tiotropina y cortisol no mostraron cambios significativos.<sup>62</sup> Durante el tratamiento con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH dos pacientes fallecieron a pesar de la mejoría subjetiva inicial y de la disminución de los niveles de testosterona, presentaron incremento en los niveles de fosfatasa ácida acompañándose de un deterioro general, que indica que tenían un carcinoma andrógono independiente.

Un paciente que desarrolló progresivamente metástasis hepáticas, óseas y pulmonares a pesar de una orquidectomía previa fue también tratado con el análogo. Tres meses después sus niveles de fosfatasa ácida se encontraban dentro de valores normales y se observó una regresión parcial de las metástasis. La regresión ocasional de las metástasis con la terapia con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH también ha sido observada en otros pacientes con carcinoma prostático. Estos resultados confirman que el D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH y otros agonistas LH-RH pueden ser utilizados como una terapia endocrina efectiva para el tratamiento del carcinoma avanzado de próstata evitando así los efectos colaterales de los estrógenos y el impacto psicológico de la castración quirúrgica.<sup>62</sup>

En el segundo estudio,<sup>63</sup> 40 pacientes con carcinoma prostático estadio D2 fueron tratados por más de 30 meses con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH. Este análogo se administró subcutáneamente en una dosis diaria de 1 mg por día durante siete días. Subsecuentemente la dosis fue reducida a 100 µg por día; con este régimen terapéutico se demostró que se mantiene un bloqueo persistente del eje hipófisis-gónada. En los estudios de seguimiento, 30 hombres continuaron con esta terapia cada mes por más de dos años. Se les tomaron muestras sanguíneas antes de la inyección del análogo y posteriormente a 1, 2, 4, 6 horas, midiendo por RIA los niveles de LH, FSH y testosterona. La primera administración de 1 mg de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH produjo una marcada elevación de LH y FSH que se mantuvo más de 24 horas; sin embargo, un mes después y durante el tiempo de la terapia, los valores basales de LH y FSH disminuyeron a subnormales, los de testosterona disminuyeron a niveles de castración y no se observó incremento de gonadotropinas y testosterona, durante el tratamiento con D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH.<sup>62</sup>

Estos resultados muestran que la administración crónica de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH en las dosis utilizadas con este régimen bloquea el eje hipófisis-gonadal y que el fenómeno de "escape" con el agonista LH-RH no se presenta.<sup>63</sup> Los resultados acumulados refuerzan el punto de vista de que la administración a largo plazo de agonistas de LH-RH sea la terapia preferida por los hombres que tienen carcinoma prostático metastásico.

En estudios subsecuentes se usó una preparación de liberación sostenida del D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH (Decapeptil) en

microcápsulas de poli (DL-Lactide-co-Glycolide) para tratar pacientes con carcinoma prostático avanzado.<sup>64</sup> Inicialmente evaluamos en 10 pacientes con carcinoma avanzado de próstata sin terapia previa durante un periodo de dos meses: la respuesta hormonal del eje hipófisis-testículo y la seguridad y tolerancia a la administración de una dosis única por vía intramuscular de una preparación de acción prolongada de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH en forma de microcápsulas destinadas a liberar 50, 100, o 200 microgramos por día durante un mes.<sup>64</sup> Los niveles séricos de LH, testosterona y de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH se determinaron por radioinmunoanálisis por más de 60 días. Después de administrar la primera dosis de las microcápsulas se presentó un incremento bifásico en los niveles séricos de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH. El pico máximo del Decapeptil se obtuvo entre las horas 1 y 3; un segundo pico se presentó entre la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> semana. Inicialmente los niveles de LH presentaron un pico a los 60 minutos persistiendo elevados por más de 24 hr. La LH inició su descenso el segundo día alcanzando valores subnormales después de una semana. La testosterona se elevó durante la primera semana y disminuyó subsecuentemente a menos de 100 mg/dl. Un rebote en LH y testosterona se observó el día 50 después de la administración única de las microcápsulas. Después de la primera semana de tratamiento, se observó disminución del dolor óseo en todos los pacientes, mejoría en el flujo urinario y reversión de los signos de prostatismo. No se observaron efectos colaterales, y la tolerancia fue muy buena.<sup>64</sup> Nuestros resultados muestran que una dosis única de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH en microcápsulas suprime el eje hipófisis-testículo por más de 30 días y su uso facilita el tratamiento y también mejora la respuesta terapéutica.<sup>65</sup>

La administración crónica del agonista LH-RH en pacientes con carcinoma prostático<sup>66</sup> no afecta la respuesta de la prueba de tolerancia bucal a la glucosa. Todos los resultados demuestran que el D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH y otros agonistas pueden ser utilizados como terapia endocrina efectiva en el carcinoma de próstata avanzado.<sup>66</sup> Las microcápsulas e implantes de depósito de los agonistas LH-RH (Decapeptil, Leuprolide y Zoladex) pueden ser administrados cada 30 a 90 días haciendo más conveniente y eficaz el tratamiento de los pacientes con carcinoma prostático. En la actualidad la terapia con agonistas de LH-RH es el método de elección para el tratamiento de los pacientes con carcinoma prostático avanzado.

En alrededor de 70% de los casos los agonistas LH-RH son seleccionados como la terapéutica primaria inicial.<sup>16</sup>

La administración de un antiandrógono siete días antes y de dos a cuatro semanas después de la primera inyección del agonista LH-RH puede prevenir la exacerbación de la enfermedad.<sup>16</sup> Sin embargo, los beneficios del uso continuo de la combinación del agonista LH-RH y antiandrógenos, así como la administración exclusiva del agonista LH-RH es controversial. Los agonistas LH-RH pueden ser utilizados previos a los tratamientos locales en pacientes con carcinoma prostático localizado y con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.<sup>61</sup> El tratamiento con agonistas de LH-RH se recomienda en pacientes con elevación del antígeno prostático específico después de la cirugía o radioterapia.<sup>61</sup> Los agonistas LH-RH pueden ser utilizados previos a la prostatectomía en pacientes con carcinoma localmente avanzado o antes de la radioterapia externa.<sup>61</sup>

## Antagonistas de LH-RH

### *Carcinoma prostático*

El uso de antagonistas de LH-RH puede evitar la exacerbación temporal de la enfermedad que se presenta en 10 a 20% de los pacientes con cáncer de próstata, a los que se les administra una sola dosis del agonista de LH-RH.

Los efectos inhibitorios del antagonista Sb-75 Cetrorelix sobre el crecimiento de los carcinomas prostáticos fueron inicialmente documentados experimentalmente en ratas Dunning R-3327-H, portadoras de carcinoma prostático, y en ratones inmunodeprimidos con trasplante de adenocarcinoma prostático humano andrógeno-dependientes PC-82.<sup>16-18, 61</sup> Estos estudios demostraron la eficacia del Cetrorelix en la inhibición del crecimiento de los cánceres prostáticos experimentales androgenodependientes.

En el primer estudio clínico evaluamos la respuesta a la administración subcutánea de 500 µg de Cetrorelix cada 12 horas durante seis semanas en seis pacientes con carcinoma prostático (2 en estadio C y 4 en Estadio D-2). Después de la primera semana de terapia con SB-75, se observó disminución significativa del dolor óseo, mejoría del flujo urinario y reversión de los signos de prostatismo que continuó durante las siguientes semanas de tratamiento, y no necesitaron analgésicos. El antígeno prostático específico así como las fosfatasa ácida y alcalina disminuyeron gradualmente alcanzando los valores normales en la 6ª semana. Los valores séricos de testosterona inicialmente se encontraban en valores normales, disminuyeron a valores de castración. El mayor descenso de los niveles de la testosterona libre se observó después de la primera dosis; la inhibición máxima se observó entre 6 a 12 horas, con un descenso simultáneo de ambas gonadotropinas.<sup>67</sup> Los resultados de ese estudio muestran que el antagonista Cetrorelix puede ser administrado con seguridad por periodos prolongados en los hombres con carcinoma prostático.<sup>67</sup>

El segundo estudio incluyó a 36 pacientes con carcinoma prostático en estadio D con niveles elevados de antígeno prostático específico y dolor óseo.<sup>68</sup> Dieciséis pacientes recibieron (Grupo 1) 500 mcg de Cetrorelix cada 12 horas por vía subcutánea hasta 37 meses. Mostraron remisión clínica 13, pero posteriormente cinco recayeron.<sup>68</sup> El grupo 2 incluyó 20 pacientes a los que se les administró por vía subcutánea los primeros dos días una dosis inicial de 5 mg Cetrorelix cada 12 horas y posteriormente 800 µg dos veces al día por más de 20 meses. Mostraron remisión clínica 19 pacientes, pero posteriormente tres recayeron.<sup>68</sup>

Para evaluar la respuesta en pacientes parapléjicos por invasión metastásica a columna vertebral con cáncer de próstata avanzado estadio D-2, se trató a cinco pacientes con el antagonista Cetrorelix. Después de la primera semana de tratamiento hubo una disminución significativa del dolor óseo, con recuperación de la sensibilidad térmica y vibratoria, así como la movilidad de los dedos de los pies. La mejoría neurológica continuó durante el tratamiento y al tercer mes todos los pacientes fueron capaces de caminar con ayuda de un bastón. En un paciente la mielografía mostró que la compresión de la médula espinal había desaparecido y que el volumen prostático evaluado por ultrasonido había dismi-

nuido significativamente. La función urinaria mejoró en los cinco pacientes. Durante la terapia con Cetrorelix se mantuvo una inhibición persistente de las gonadotropinas y la testosterona y los niveles elevados del antígeno prostático específico disminuyeron gradualmente.<sup>69</sup>

El Cetrorelix puede ser utilizado para el manejo de los pacientes con carcinoma prostático y metástasis a la columna vertebral, médula ósea y otros sitios en los cuales los agonistas de LH-RH no pueden ser indicados en forma aislada debido a la posibilidad de exacerbación inicial.

La mejoría clínica y la ausencia de efectos colaterales sugieren que el antagonista de LH-RH Cetrorelix es adecuado para la terapia del cáncer de próstata avanzado. Algunos de estos resultados han sido ya publicados.<sup>70</sup> Sin embargo todas las terapéuticas hormonales que producen privación androgénica, incluyendo la castración, agonistas o antagonistas de LH-RH producen la remisión por un periodo limitado y la mayoría de los pacientes con carcinoma prostático avanzado recaen en un lapso de 2 a 3 años.<sup>16, 18, 61, 70</sup> El tratamiento de la recaída del carcinoma prostático andrógeno independiente se mantiene como un desafío importante en oncología.

Se está tratando de mejorar la respuesta terapéutica y la duración a través de la combinación de agonistas o antagonistas de LH-RH con péptidos como los análogos de somatostatina, antagonistas de bombesina/GRP, o antagonistas de GH-RH (hormona liberadora de hormona de crecimiento), los cuales inhiben los factores de crecimiento endógeno tales como IGF-I, IGF-II (Factores de Crecimiento Insulinoides tipo I y II) y el EGF (Factor de Crecimiento Epidermoide).<sup>16-18, 70</sup>

Debido a que los receptores de LH-RH, somatostatina y bombesina/GRP se han identificado en muestras de biopsias de cáncer prostático humano, los análogos citotóxicos de estos péptidos pueden también ser utilizados en la recaída del carcinoma prostático.<sup>25</sup>

### *Hiperplasia prostática benigna*

Once pacientes con hiperplasia prostática benigna que presentaban prostatismo y obstrucción de flujo urinario fueron tratados con 500 µg de Cetrorelix (Sb-75) dos veces al día por vía subcutánea durante cuatro semanas. Desde la primera semana de su administración presentaron importante mejoría clínica,<sup>67</sup> la que continuó durante el curso del tratamiento. Los niveles séricos del antígeno prostático específico y de las fosfatasa ácida y prostática que previo a terapia con SB-75 se encontraban moderadamente elevados, disminuyeron a valores normales en la 4ª semana. En cuatro pacientes después de la primera dosis, los niveles de testosterona total y libre disminuyeron a niveles de castración, y en siete al quinto día de la administración del análogo antagonista.<sup>67</sup> El promedio del volumen prostático medido por ultrasonido disminuyó significativamente en todos los pacientes de  $67.84 \pm 8.86$  a  $37.92 \pm 8.52$  cm<sup>3</sup> ( $p < 0.01$ ), lo que representa una disminución de 44%.<sup>67</sup>

La rápida disminución del volumen prostático y la mejoría de los síntomas obstructivos de prostatismo obtenidos con el análogo antagonista Cetrorelix en pacientes con hiperplasia prostática benigna, puede disminuir la morbilidad de la cirugía prostática y ofrecer una alternativa terapéutica en aquellos hombres que son considerados con alto riesgo quirúrgico.<sup>67</sup>

Los hallazgos originales de que el Cetrorelix producía mejoría a largo plazo en pacientes con hiperplasia prostática benigna<sup>67</sup> fueron confirmados y ampliados con estudios adicionales por Comaru-Schally y cols.<sup>71</sup>

Se efectuaron estudios doble ciego en pacientes con hiperplasia prostática benigna sintomáticos utilizando preparaciones de depósito de larga duración de Cetrorelix, y otros estudios clínicos continúan en progreso.

Nuestros hallazgos sugieren que dosis bajas de Cetrorelix liberadas a través de preparaciones de depósito pueden inducir una inhibición parcial del eje hipofisis-gónada sin una marcada retroregulación de los receptores LH-RH y sin disminuir la testosterona sérica a niveles de castración. Un tratamiento adecuado para la hiperplasia prostática benigna puede consistir en una supresión transitoria del eje hipofisis-gónada con dosis bajas de Cetrorelix.

Para establecer el tiempo de remisión después de la terapia con Cetrorelix, se evaluaron 19 pacientes (edades  $70.7 \pm 6.9$  rango de 60 a 86 años) no candidatos a prostatectomía o que rechazaron la cirugía. Los pacientes recibieron Cetrorelix de 4 a 12 semanas dependiendo del volumen prostático inicial y su respuesta.

Los síntomas urinarios y ultrasonido prostático transabdominal fueron evaluados inicialmente y cada dos semanas durante la terapia con Cetrorelix y posteriormente cada tres meses hasta la suspensión del antagonista. Desde la primera semana hubo notable mejoría clínica, la que se mantuvo durante el tratamiento. El promedio inicial del volumen prostático por ultrasonido fue de  $81.7 \pm 47.8$  ml y después del tratamiento  $48.8 \pm 40.8$  ml ( $p = 0.0001$ ). El promedio de los valores iniciales del antígeno prostático específico fue de  $7.5 \pm 9.7$  ng/ml y después del tratamiento  $5.8 \pm 10.7$  ng/ml ( $p = 0.013$ ).

Los niveles séricos de LH, FSH y testosterona disminuyeron posterior a la primera dosis de Cetrorelix, normalizándose entre la 4ª y 6ª semanas después de interrumpido el tratamiento.

Un paciente no respondió a tres ciclos de tratamiento; tres recayeron después de 10, 12 y 26 meses de remisión respectivamente y recibieron un segundo ciclo obteniéndose nuevamente la remisión.

Cuatro pacientes que no fueron candidatos a prostatectomía recibieron sólo un ciclo de 4 a 12 semanas de Cetrorelix y se mantuvieron en remisión durante el periodo de seguimiento. Once de los 19 pacientes estuvieron en remisión (6 a 8.3 años) con un bajo índice de síntomas de acuerdo con el Registro Internacional de Síntomas Prostáticos (International Prostatic Symptom Score) con una buena calidad de vida. Sus niveles de testosterona total fueron de  $459 \pm 190.1$  ng/dl y PSA de  $2.7 \pm 2$  ng/ml.

Nuestros resultados muestran que el antagonista de LH-RH Cetrorelix produce una prolongada mejoría en pacientes con hiperplasia prostática benigna convirtiéndolo en una novedosa arma terapéutica para este padecimiento.

## Estudios clínicos con D-TRP<sup>6</sup>-LH-RH en pacientes con cáncer pancreático

Estudios experimentales demostraron que la inducción de una deficiencia de esteroides sexuales a través de la admi-

nistración de D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH inhibía el crecimiento de cánceres pancreáticos,<sup>16-18</sup> basados en ellos se realizaron estudios clínicos con confirmación histológica de adenocarcinoma de páncreas irresecable (estadio III y IV)<sup>72</sup> administrando por vía subcutánea diariamente el análogo D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH. Durante los primeros siete días 1000 µg y posteriormente 100 µg diarios. Esta terapéutica produjo mejoría clínica y en algunos pacientes, incremento de la supervivencia. Una paciente en estadio IV tuvo supervivencia total de 16 meses. Además de la mejoría subjetiva y objetiva que se observó desde la 3ª semana, a los 11 meses de tratamiento durante una laparotomía efectuada por los mismos cirujanos se observó disminución de la masa tumoral y de las metástasis hepáticas. Aún así el promedio de supervivencia del grupo fue de 7.2 meses,<sup>73</sup> mayor que lo reportado (de 2.5 a 3 meses). Sin embargo, en otros estudios clínicos no se pudo confirmar el efecto benéfico del agonista de LH-RH en pacientes con carcinoma pancreático.<sup>16</sup> En un estudio clínico realizado en Alemania, 36 pacientes con carcinoma ductal pancreático avanzado fueron tratados con el análogo agonista Buserelina. No se observó remisión ni parcial ni completa y 26 mostraron progresión tumoral.<sup>74</sup> Por lo tanto la terapia basada únicamente en agonistas de LH RH no puede ser recomendada para pacientes con carcinoma avanzado de páncreas.

## Estudios clínicos con análogos de TRH

Se realizaron varios estudios clínicos con análogos de TRH (hormona liberadora de tirotrófina). Los efectos de la TRH y sus análogos Pyro-Glu-His-D-Ala-OH y Pyro-Glu-Fen-Gly-OH sobre la secreción gástrica fueron analizados en cinco pacientes con úlcera duodenal. Inicialmente se midió la secreción gástrica basal y los niveles séricos de gastrina, PRL y TSH por radioinmunoanálisis. TRH, Pyro-Glu-His-D-ALA-OH y Pyro-Glu-Fen-Gly-OH se administraron por vía endovenosa, seguido de 5mg/kg de peso de gluconato de calcio endovenoso, midiendo nuevamente la secreción ácida gástrica y niveles hormonales. La estimulación con calcio elevó la secreción ácida gástrica, pero este incremento se bloqueó después de la administración de TRH y sus análogos. La prolactina y TSH se incrementaron posterior a la administración de TRH, pero no lo hicieron con los análogos. Otros análogos de TRH producen un efecto inhibitorio similar sobre la secreción gástrica.<sup>47,75</sup>

Se concluye que la TRH y sus análogos inhiben la secreción gástrica posterior a la administración de calcio e independientemente de la influencia vagal y hormonal.<sup>75</sup> Los análogos no tienen efectos sobre los niveles de TSH y pueden ser utilizados en el tratamiento de las úlceras duodenales.

## Estudios con análogos de Somatostatina

### Estudios endocrinológicos

Debido a la corta vida media plasmática de Somatostatina 14, se sintetizaron análogos más estables para poder desarrollar su potencial terapéutico.<sup>16,22,24</sup>

En la ciudad de México se realizaron estudios clínicos de

los primeros análogos.<sup>76,78</sup> En un grupo de individuos normales se compararon los efectos de varias dosis de Somatostatina (SS) y del análogo Ala-2-D-Trp<sup>8</sup>-Cys<sup>14</sup>-SS sobre la liberación inducida con arginina, de insulina, glucagón y hormona de crecimiento. La Somatostatina en dosis de 100 µg/hora bloqueó la liberación de insulina, glucagón y hormona de crecimiento. La misma dosis de Ala-2-D-Trp<sup>8</sup>-D-Cys<sup>14</sup>-SS inhibió la liberación de hormona de crecimiento y glucagón, pero los niveles de insulina sólo disminuyeron 24%, sin ser estadísticamente significativa.

El análogo D-5-F-Trp<sup>8</sup>-D-Cys<sup>14</sup>-SS con un Trp<sup>8</sup> halogenado en dosis de 10 o 20 µg por hora, bloqueó la liberación inducida con arginina de la hormona de crecimiento e inhibió al glucagón, pero se incrementaron los niveles de insulina.<sup>76</sup> Dosis mayores de Ala-2-D-Trp<sup>8</sup>-D-Cys<sup>14</sup>-SS (300 µg por hora) indujeron una inhibición parcial de la secreción de insulina y bloquearon la secreción de la hormona de crecimiento. Estos resultados indican que en humanos este análogo es un inhibidor menos potente de la liberación de insulina que la somatostatina.<sup>76,77</sup>

Estudios clínicos en México, en voluntarios sanos y en pacientes acromegálicos, también mostraron que la dosis de 50 µg/hr de Phe<sup>4</sup>-somatostatina suprime potentemente la secreción de la hormona de crecimiento estimulada por arginina, induciendo una inhibición parcial de la liberación de insulina en comparación con la somatostatina.<sup>78</sup>

Se sintetizaron, con fines terapéuticos, nuevos análogos octapéptidos de somatostatina que incluyen al octreótido (Sandostatin), Vapreótido (RC-160) y Lanreótido. Estos análogos tienen vida media más prolongada y son 50 veces más potentes que la somatostatina. La inhibición prolongada de los niveles de hormona de crecimiento en acromegálicos con la administración del moderno análogo de somatostatina RC-160 (Vapreotide) también fue demostrada en México. (No publicado.)

## Estudios oncológicos

La sandostatina es el análogo de la somatostatina más investigado en estudios clínicos y ha mostrado ser selectivo para inhibir el crecimiento de varios tumores endocrinos.<sup>6,18,22-24</sup> La sandostatina y los análogos de la somatostatina tales como el (Vapreótido) RC-160 y el Lanreótido han sido utilizados para el tratamiento de la acromegalia, tumores endocrinos del sistema gastroenteropancreático (incluyendo a los carcinoides), insulinomas, glucagonomas, gastrinomas y vipomas).<sup>16,18</sup> Actualmente se dispone de preparaciones de liberación prolongada de sandostatina LAR de depósito para aplicación mensual.<sup>18</sup> Experimentalmente el RC-160 ha mostrado ser un potente supresor del crecimiento tumoral en varios modelos como los de cánceres pancreático, prostático, renal, colorrectal, gástrico y mamario.<sup>16-18, 23-27</sup>

La Somatostatina y sus análogos octapéptidos ejercen sus efectos a través de receptores específicos de membrana. Se conocen por lo menos cinco subtipos distintos de receptores (sst<sub>1-5</sub>) que han sido clonados y caracterizados,<sup>79</sup> estos se encuentran distribuidos tanto en tejidos normales como en cancerosos. Mientras la somatostatina muestra una alta afinidad al sst<sub>1-5</sub>, los octapéptidos sintéticos tales como el

octreotide y el vapreótido, se unen preferentemente a sst<sub>2</sub> y sst<sub>5</sub>, mostrando afinidad moderada a sst<sub>3</sub> y una baja afinidad a sst<sub>1</sub> y sst<sub>4</sub>.<sup>16,18,25-28</sup> Estos modernos análogos de somatostatina se han utilizado para el tratamiento de varios cánceres humanos como el de mama, páncreas y pulmón,<sup>16,24</sup> pero los efectos paliativos benéficos han sido obtenidos únicamente en carcinoma hepatocelular.<sup>16,24,25</sup> Los pobres resultados terapéuticos con los análogos de somatostatina pueden ser debido al hecho de que en los cánceres humanos existe pérdida en la expresión del gen para SSTR-2, como se ha demostrado en los cánceres colorrectales y pancreáticos.<sup>80</sup> Sin embargo la expresión de SSTR-5 y SSTR-3 en varios cánceres podrá hacer posible la terapia con análogos de somatostatina marcados con varios radioisótopos o con análogos citotóxicos de somatostatina.<sup>16,18,25-27</sup> La presencia de receptores de somatostatina, utilizando técnicas de escaneo, permite la localización de algunos tumores y sus metástasis.<sup>26-28,81</sup> Los análogos de somatostatina radiomarcados tales como [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-Octreotide, y el [<sup>111</sup>In-pentretotide (OctreoScan), se utilizan clínicamente para la localización de tumores que expresan receptores de somatostatina.<sup>26-28,81</sup> Un nuevo abordaje consiste en unir los análogos de somatostatina con agentes quimioterapéuticos que pueden ser dirigidos específicamente a los receptores de somatostatina de algunos cánceres (balas mágicas).

Con este fin se ha sintetizado el análogo citotóxico AN-238 a través de la unión del octapéptido RC-121 con un derivado superactivo de la doxorubicina (DOX) 2-pirrolino-Dox. Este análogo citotóxico AN-238 ha demostrado gran efectividad en muchos de los modelos experimentales de cáncer.<sup>25</sup>

Los receptores de somatostatina se expresan en un gran porcentaje en especímenes de carcinomas prostáticos humanos.<sup>82</sup> Los SSTR-1 y SSTR-5 son los principales subtipos de receptores presentes en los tumores primarios de próstata.<sup>82</sup> Los estudios han mostrado que 52 de 80 especímenes quirúrgicos de cáncer de próstata (65%) muestran receptores para el análogo de somatostatina vapreótido (RC-160).<sup>82</sup>

El tratamiento de las recaídas del carcinoma prostático andrógeno-independiente permanece como el gran reto, porque la terapia con análogos agonistas de LH-RH no previene la recaída a pesar de presentar deprivación androgénica.<sup>16,18,81</sup> Con base en estudios experimentales se demostró que la combinación de un análogo agonista de LH-RH, más el análogo de somatostatina RC-160 (Vapreótido) inducía una mayor inhibición del crecimiento tumoral en animales portadores de carcinoma prostático.<sup>83</sup> En 1966 se decidió evaluar esta terapia combinada en pacientes con carcinoma prostático al momento de la recaída.<sup>84,85</sup> Nuestro estudio incluyó 13 pacientes con carcinoma prostático andrógeno independiente en estadio D3. Ocho pacientes habían sido manejados con el agonista de depósito D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH, con promedio de remisión de 68 meses. Cinco pacientes fueron inicialmente tratados con orquidectomía quirúrgica, pero recayeron en un promedio de 33 meses.<sup>85</sup> En este grupo de orquidectomizados al administrarles ketoconazol se obtuvo un periodo adicional de remisión con promedio de 10 meses.

Al momento de la recaída a todos los pacientes se les administró por vía subcutánea 1 mg de Vapreótido 3 veces al

día, manteniendo la administración del D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH o ketoconazol. Después de tres meses de tratamiento, ocho de los 13 demostraron mejoría clínica con el Vapreótido. En seis pacientes el antígeno prostático específico disminuyó de  $234.5 \pm 308.5$  a  $68.2 \pm 60.5$  ng/ml (promedio de disminución de  $71 \pm 8\%$ ). Adicionalmente dos mostraron un marcado descenso en la fosfatasa ácida prostática. En los que respondieron, hubo disminución en la escala de dolor óseo y un aumento en la calificación de la escala de Karnofsky. Dos pacientes tuvieron remisión completa, en cuatro fue parcial, dos con respuesta de estabilidad, cuatro no respondieron y uno no fue valorable. Tres pacientes presentaron recaída a los 5, 17 y 19 meses respectivamente. Tres que fueron seguidos por más de tres años continuaban en remisión.

En algunos pacientes con carcinoma prostático refractarios a la ablación androgénica, inducida por los análogos de LH-RH y orquidectomía, al momento del escape la terapia con el análogo de somatostatina Vapreótide puede inducir respuestas clínicas objetivas.<sup>85</sup>

Koutsilieris y cols. han reportado una respuesta clínica objetiva y mejoría sintomática con la terapia combinada del análogo de somatostatina Lanreótide, el análogo de LH-RH Decapeptil y dexametasona en pacientes con escape tumoral metastático en estadio D3.<sup>86</sup>

Nuestros resultados están de acuerdo con lo reportado por Koutsilieris y cols.<sup>86</sup> y demuestran que los análogos de somatostatina pueden inducir respuestas clínicas objetivas en pacientes con carcinomas prostáticos andrógeno independientes. Sin embargo, investigaciones en modelos experimentales de carcinoma de próstata sugieren que con los análogos citotóxicos de somatostatina se obtendrán mejores resultados en el manejo clínico de la recaída de los carcinomas prostáticos, que la respuesta inducida con los análogos octapéptidos de somatostatina.<sup>25</sup>

## Conclusiones, epílogo y reflexiones

Los estudios clínicos de los análogos agonistas y antagonistas de LH-RH fueron ampliación y continuación de las investigaciones pioneras en México con LH-RH y TRH sintéticos. Estas investigaciones con análogos de LH-RH tuvieron su mayor impacto en los campos de endocrinología, medicina reproductiva y oncología. Estos estudios clínicos también beneficiaron al Instituto Mexicano del Seguro Social y contribuyeron a establecer a México como un importante Centro Clínico en la neuroendocrinología, endocrinología, medicina reproductiva y ginecología. El trabajo clínico en México jugó un papel importante al introducir estas clases de compuestos dentro de la medicina. Miles de pacientes se han beneficiado directa o indirectamente de estas investigaciones. Debido a la importancia de los estudios clínicos en carcinoma prostático la dirección de los estudios en México cambió de la endocrinología y la ginecología a la oncología. El desarrollo de nuevas clases de análogos peptídicos debe conducir a un tratamiento más efectivo de varios cánceres. Más de 100 publicaciones (artículos, resúmenes, revisiones y capítulos en libros) resultaron de los esfuerzos clínicos en México con los análogos hipotalámicos.

México ha reconocido las contribuciones del doctor Andrew V. Schally a la ciencia mexicana y a la medicina. Él ha sido nombrado Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina, de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Durante la sesión solemne de la celebración de los 450 años de su fundación en septiembre del 2001, la Universidad Nacional Autónoma de México por conducto de su Rector doctor Juan Ramón de la Fuente, distinguió al doctor Schally con el grado de "Doctor Honoris Causa".

La colaboración del doctor Schally, fue oficialmente reconocida por el Instituto Mexicano del Seguro Social cuando recibió una distinción del Director General del IMSS en 1997 por sus contribuciones al desarrollo de la Endocrinología en México.

También fue altamente honrado al compartir el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1977 por sus descubrimientos concernientes al aislamiento e identificación de las hormonas peptídicas producidas por el hipotálamo (la cita del premio original en sueco se lee "för deras upptäckter rörande hjärnans produktion av peptidhormoner").

Para resaltar la importancia de la colaboración de Andrew V. Schally y David González Bárcena en los estudios iniciales con análogos agonistas y antagonistas de LH-RH, TRH y somatostatina, Schally gustoso invitó a David González Bárcena (también a Abba Kastin quien fue un gran colaborador con Arturo Zárate y David González Bárcena) a asistir y compartir este honor en la Ceremonia del Premio Nobel llevada a cabo en Estocolmo en diciembre de 1977.

## Addendum

Mientras esta revisión estaba siendo preparada, Ana Ma. Comarú-Schally, MD., F.A.C.P., falleció de carcinoma de tiroides tres días después de habersele realizado una cirugía de cuello. Será recordada por David González Bárcena y muchos otros amigos en varios países. Su muerte intensifica nuestra labor de continuar trabajando en el tratamiento del cáncer.

## Referencias

1. Schally AV, Bowers CY, Redding TW, Barrett JF. Isolation of Thyrotropin Releasing Factor (TRF) from Porcine Hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* 1966;25:165-169.
2. Folkers K, Enzmann F., Bøler J., Bowers CY, Schally AV. Discovery of Modification of the Synthetic Tripeptide-Sequence of the Thyrotropin Releasing Hormone Having Activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;37:123-126.
3. Bøler J., Enzmann F., Folkers K., Bowers CY, Schally AV. The Identity of Chemical and Hormonal Properties of the Thyrotropin Releasing Hormone and Pyroglutamyl-Histidine-Proline Amide. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;37:705-710.
4. Schally AV, Redding TW, Bowers CY, Barrett JF. Isolation and properties of porcine thyrotropin releasing hormone. *J Biol Chem* 1969;244:4077-4088.
5. Bowers CY, Schally AV, Enzmann, Bøler J, Folkers K. Porcine Thyrotropin Releasing Hormone is (Pyro) Glu-His-Pro(NH<sub>2</sub>). *Endocrinology* 1970;86:1143-1153.
6. Nair RMG, Barrett JF, Bowers CY, Schally AV. Structure of Porcine Thyrotropin Releasing Hormone. *Biochemistry* 1970;9:1103-1106.
7. Burgus R, Dunn TF, Desiderio D, Guillemin R. Structure moleculaire du facteur hypothalamique hypophysiotrope TRF d'origine ovine: mise en evidence par spectrometrie de masse de la sequence PCA His-Pro-NH<sub>2</sub>. *C.R. Acad. Sci. Paris* 1969;269:1870-1873.
8. Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RMG, Matsuo H, Redding TW, et al.

- Isolation and properties of the FSH- and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43:393-399.
9. **Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV.** Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43:1334-1339.
  10. **Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y, et al.** Gonadotropin-releasing hormone: One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971;173:1036-1038.
  11. **Schally AV, Kastin AJ, Arimura A.** Hypothalamic FSH and LH-regulating hormone, structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* 1971;22:703-721.
  12. **Baba Y, Matsuo H, Schally AV.** Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. II. Confirmation of the proposed structure by conventional sequential analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;44:459-463.
  13. **Matsuo H, Arimura A, Schally AV.** Synthesis of the porcine LH- and FSH-releasing hormone by the solid-phase method. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;45:822-827.
  14. **Schally AV, Nair RMG, Redding TW, Arimura A.** Isolation of the LH- and FSH-releasing hormone from porcine hypothalamic. *J Biol Chem* 1971;246:7230-7236.
  15. **Schally AV.** Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science* 1978;202:18-28.
  16. **Schally AV, Comaru-Schally AM.** Hypothalamic and other peptide hormones. In *Cancer Medicine*, 6th Edition, edited by Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E. pp. 911-926 Lewiston NY, B.C. Decker Inc., 2003.
  17. **Schally AV.** Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20:1247-1262.
  18. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, et al.** Hypothalamic Hormones and Cancer. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2001;22:248-291.
  19. **Karten MJ, Rivier JE.** Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: Rationale and perspective. *Endocr Rev* 1986;7:44-66.
  20. **Schally AV.** LH-RH analogues: I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:401-409.
  21. **Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al.** Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-79.
  22. **Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al.** 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;31:1133-1140.
  23. **Cai R-Z, Szoke B, Lu R, Fu D, Redding TW, Schally AV.** Synthesis and biological activity of highly potent octapeptide analogs of somatostatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1896-1900.
  24. **Schally A.V.** Oncological applications of somatostatin analogs. *Cancer Res* 1988;48:6977-6985.
  25. **Schally AV, Nagy A.** New Approaches to Treatment of Various Cancers Based on Cytotoxic Analogs of LHRH, Somatostatin and Bombesin. *Life Sciences* 2003;72:2305-2320 Traducido al español con permiso del Editor: Nuevas estrategias para el tratamiento de varios cánceres con análogos citotóxicos de LH-RH, somatostatina y bombesina *Gac Med Mex* 2003;139 (Suplemento 4): 33-43.
  26. **Reubi, J-C. and Laissue, J.A.** Multiple actions of somatostatin in neoplastic disease. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:110-115.
  27. **Lamberts S.W., de Herder W.W. and Hofland L.J.** Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002;13: 451-457.
  28. **Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al.** Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]- and [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]octreotide: The Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993;20:716-731.
  29. **Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, Moody TW, Fedorko J, Fischler A, et al.** Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. *Nature* 1985;316:823-826.
  30. **Spindel ER, Giladi E, Segerson TP and Nagalla S.** Bombesin-like peptides: of ligands and receptors. *Recent Prog. Horm. Res* 1993;48: 365-391.
  31. **Cai R-Z, Reile H, Armatis P and Schally AV.** Potent bombesin antagonists with C-terminal Leu  $\alpha$ (CH<sub>2</sub>N)-Tac-NH<sub>2</sub> or its derivatives. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12664-12668.
  32. **Schally AV, Varga JL.** Antagonistic Analogs of Growth Hormone-Releasing Hormone: New Potential Antitumor Agents. *Trends in Endocrinol Metab* 1999;10:383-391.
  33. **Schally AV and Gual C.** Some recollections of early clinical studies on hypothalamic hormones: A tale of a successful international collaboration. *The Endocrinologist* 2001;11:341-396
  34. **Schally AV and Gual C.** Antología de los primeros estudios clínicos con hormonas hipotalámicas: Relato de una exitosa colaboración internacional. *Gac Méd Méx* 2002;138:89-100
  35. **Kastin AJ, Schally AV, González-Bárcena D, Coy DH, Miller MC, Porias H, et al.** Clinical comparison of natural LH-RH, synthetic LH-RH, and two analogues of LH-RH. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:801-804.
  36. **Kastin AJ, Arimura A, González-Bárcena D, Coy DH, Miller MC, Nishi N, et al.** Increased potency of four analogues of LH-releasing hormone in man. *Int J Fertil* 1974;19:202-206.
  37. **Lara Vasconcelos M, Kastin AJ, Schalch DS, Zepeda López F, Schally AV, González-Bárcena D, et al.** Niveles plasmáticos de gonadotropinas hipofisarias post LH-RH natural, sintético y 5 análogos. *Revista de Investigación Clínica (México)* 1975;XIV Reunión Anual:80-81.
  38. **Soria J, Zárate A, Canales ES, Ayala A, Schally AV, Coy DH, et al.** Increased and prolonged LH-RH/FSH-RH activity of synthetic (D-Ala<sup>6</sup>, Des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>)-LH-RH-ethylamide in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:145-146.
  39. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Schalch DS, Villanueva-Olmedo L, Lee L.** Gonadotropin hyperresponsiveness in man after administration of long acting analogues of LH-RH orally and by different parenteral routes at several doses. *Endocrinology (supplement)* 1975;96:240, Abstract No.379.
  40. **Kastin AJ, Schally AV, González-Bárcena D, Zárate A, Besser M, Hall R.** Clinical studies with hypothalamic peptides. *Excerpta Medica International Congress No. 374. Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones. Proceedings of the First International Symposium on Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones, Madrid 5-7 May, 1975, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, pp 235-243.*
  41. **Zárate A, Canales ES, Ayala a, Soria J, Schally AV, Kastin AJ, et al.** Use of long acting LH-RH analogs in the treatment of female infertility. In: *Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones. Charro-Salgado AL, Fernandez-Durango R, Lopez del Campo JG (Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, pp 288-290.*
  42. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Schalch DS, Coy DH, Schally AV.** Prolonged elevation of luteinizing hormone (LH) after intranasal administration of an analog of LH-releasing hormone. *Fertil Steril* 1976;27:1246-1249.
  43. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Miller MC 3rd, Schalch DS, Coy DH, Schally AV, et al.** Stimulation of luteinizing hormone (LH) release after oral administration of an analogue of LH releasing hormone. *Lancet* 1975;2:1126-1131.
  44. **Schally AV, Kastin AJ, Coy DH, Edward T Tyler.** Prize Oration: LH-releasing hormone and its analogues: recent basic and clinical investigations. *Int J Fertil* 1976;21:1-30.
  45. **Canales ES, Montvelinsky H, Fonseca ME, Zárate A, Kastin AJ, Coy DH, et al.** The use of a potent stimulatory LHRH analog (D-Trp-6, LHRH) in the induction of ovulation. *Int J Fertil* 1980;25:193-197.
  46. **Zárate A, Canales E, Schally AV, Coy DH, Comaru-Schally AM.** The use of LH-RH agonists and antagonists as antifertility agents in the human female. *Proceedings of the PARFR meeting, Chicago, May 1981; LH-RH peptides as female and male contraceptives. Zucchini GI, Shelton JD, Sciarra JJ (Eds.) Harper and Row, New York, 1981, pp 227-236.*
  47. **González-Bárcena D.** Analogs of hypothalamic hormones. Present and future clinical applications. *Arch Invest Med (Mex)* 1985;16 (Supplement 3):11-23.
  48. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Escalante-Herrera A, González-Martínez A, Coy DH, Schally AV.** Long acting analogues of luteinizing hormone-releasing hormone. *Excerpta Medica International Congress No. 374. Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones. Proceedings of the First International Symposium on Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones, Madrid 5-7 May, 1975, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, pp 300-306.*
  49. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Coy DH, Nikolics K, Schally AV.** Suppression of gonadotropin release in man by an inhibitory analogue of LH-releasing hormone. *Lancet* 1977;2:997-998.
  50. **González-Bárcena D, Kastin AJ, Schally AV, Coy D, Vilchez-Martínez JA, Pedroza-García E, et al.** Inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)-induced LH and follicle stimulating hormone release in man by synthetic competitive antagonistic LH-RH analogs. *Fertil Steril* 1978;29:246-247.
  51. **Canales ES, Montvelinsky H, Zárate A, Kastin AJ, Coy DH, Schally AV.** Suppressive effect of an inhibitory LHRH analog on the gonadotropin response to LHRH in normal women. *Int J Fertil* 1980;25:190-192.
  52. **González-Bárcena D, Ortiz HT, Gordon F, Kastin AJ, Coy D, Schally AV.** Influence of LH-RH agonists and antagonists on gonadotropin release in humans. *Int J Fertil* 1980;25:185-189.
  53. **Schally AV, Coy DH.** Stimulatory and inhibitory analogs of LH-releasing hormone: basic and clinical studies. In: *Peptides and proteins in control of reproduction. McCann SM, Dhindsa DS (Eds.) Elsevier Biomedical, New York, 1983, pp 89-110.*
  54. **Zárate A, Canales ES, Sthory I, Coy DH, Comaru-Schally AM, Schally AV.** Anovulatory effect of a LHRH antagonist in women. *Contraception* 1981;24:315-320.
  55. **Bajusz S, Csernus VJ, Janaky T, Bokser L, Fekete M, Schally AV.** New antagonists of LHRH. II. Inhibition and potentiation of LHRH by closely related analogues. *Int J Pept Protein Res* 1988;32:425-435.
  56. **Schally AV, Srkalovic G, Szende B, Redding TW, Korkut E, Szepeshazi K, et al.** New Antagonistic Analogs of LH-RH: Experimental Oncological and Clinical Studies. In: *The Basic Science of GnRH Analogues. Proceedings of the 2nd International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, Geneva, Switzerland, November 1990. Lunenfeld B (Ed.) Parthenon Publishing Group, New Jersey, 1990, pp 25-35.*

57. **González-Bárcena D, Vadillo Buenfil M, García Procel E, Guerra-Argüero L, Cárdenas Cornejo I, Schally AV.** Inhibition of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and sex-steroid levels in men and women with a potent antagonist analog of luteinizing hormone-releasing hormone, Cetorelix (SB-75). *Eur J Endocrinol* 1994;131:286-292.
58. **González-Bárcena D, Bañuelos-Alvarez R, Pérez-Ochoa E, Cárdenas-Cornejo I, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al.** Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetorelix. *Hum Reprod* 1997;12:2028-2035.
59. **Redding TW, Schally AV.** Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp-6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6509-6512.
60. **Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas AT, et al.** Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:1658-1662.
61. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Plonowski A, Nagy A, Halmos G, Rekasi Z.** Peptide analogs in the Therapy of Prostate Cancer. *Prostate* 2000;45:158-66.
62. **González-Bárcena D, Pérez-Sánchez P, Ureta-Sánchez S, Berea Domínguez H, Graef-Sánchez A, Becerril Morales M, et al.** Treatment of advanced prostatic carcinoma with D-Trp-6-LH-RH. *Prostate* 1985;7:21-30.
63. **González-Bárcena D, Pérez-Sánchez P, Berea-Domínguez H, Graef-Sánchez A, Becerril-Morales M, Schally AV, et al.** Persistent blockade of the pituitary-gonadal axis in patients with prostatic carcinoma during chronic administration of D-Trp-6-LH-RH. *Prostate* 1986;9:207-215.
64. **González-Bárcena D, Pérez-Sánchez PL, Graef A, Gómez AM, Berea H, Comaru-Schally AM, et al.** Inhibition of the pituitary-gonadal axis by a single intramuscular administration of D-Trp-6-LH-RH (Decapeptyl) in a sustained-release formulation in patients with prostatic carcinoma. *Prostate* 1989;14:291-300.
65. **González-Bárcena, Sánchez P, Ureta S, Berea H, Graef A, Becerril M, et al.** Cáncer de Próstata: Progresos terapéuticos. Boletín del Colegio Mexicano de Urología, A.C. 1986;3:1-5.
66. **González-Bárcena D, Pérez-Sánchez P, Hernández-Meza AR, Rangel-García N, Graef-Sánchez A, Comaru-Schally AM, et al.** Influence of the chronic administration of LH-RH agonist on the oral glucose tolerance test in patients with prostatic carcinoma. *Arch Invest Med (Mex)* 1987;18:273-278.
67. **González-Bárcena D, Vadillo-Buenfil M, Gómez-Orta F, Fuentes García M, Cárdenas-Cornejo I, Graef-Sánchez A, et al.** Responses to the antagonistic analog of LH-RH (SB-75, Cetorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate* 1994;24:84-92.
68. **González-Bárcena D, Cortéz-Morales A, Vadillo-Buenfil M, Comaru-Schally AM, Schally AV.** Treatment of Patients with Advanced Prostate Cancer with LHRH Antagonist Cetorelix In: Treatment with GNRH Analogs: Controversies & Perspectives' a Satellite Symposium of 15th World Congress of Fertility & Sterility, Bologna, Italy, September 15-16. Filicori M, Flamigni C (Eds.). Parthenon, Carnforth UK 1995, pp 139-144.
69. **González-Bárcena D, Vadillo-Buenfil M, Cortéz-Morales A, Fuentes-García M, Cárdenas-Cornejo I, Comaru-Schally AM, et al.** Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonist Cetorelix as Primary Single Therapy in Patients with Advanced Prostatic Cancer and Paraplegia due to Metastatic Invasion of Spinal Cord. *Urology* 1995;45:275-281.
70. **Schally AV, Comaru-Schally AM, González-Bárcena D.** Present Status of Agonistic and Antagonistic Analogs of LH-RH in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Biomed Pharmacother* 1992;46:465-471.
71. **Comaru-Schally AM, Brannan W, Schally AV, Colcolough M, Monga M.** Efficacy and safety of LH-RH antagonist Cetorelix in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3826-3831.
72. **González-Bárcena D, Rangel-García NE, Pérez-Sánchez PL, Gutiérrez-Samperio C, García-Carrasco F, Comaru-Schally AM, et al.** Response to D-Trp-6-LH-RH in advanced adenocarcinoma of pancreas. *Lancet* 1986;2:154.
73. **González-Bárcena D, Ibarra-Olmos MA, García-Carrasco F, Gutiérrez-Samperio C, Comaru-Schally AM, Schally AV.** Influence of D-Trp-6-LH-RH on the survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Biomed Pharmacother* 1989;43:313-317.
74. **Friess H, Buchler M, Kruger M, Beger HG.** Treatment of duct carcinoma of the pancreas with the LH-RH analogue buserelin. *Pancreas* 1992;7:516-521.
75. **Gutiérrez-Samperio C, Solorzano-Prieto H, Medina-Santillán R, Mares-Gómez G, González-Bárcena D.** Efectos de TRH y sus análogos sobre la secreción gástrica y otras hormonas en pacientes con úlcera duodenal. *Rev Med IMSS (Méx)* 1988;26:191-198.
76. **González-Bárcena D, Mendoza F, Medina R, Coy DH, Murphy WA, Schally AV.** Effect of Ala-2-D-Trp-8-D-Cys-14-somatostatin on the arginine induced release of insulin, GH and glucagon in normal men. *Endocr Res* 1984;10:39-48.
77. **González-Bárcena D, Mendoza F, Graef A, Medina R, Comaru-Schally AM, Schally AV.** Selective inhibitory effect of the analog D5-F-Trp8-D-Cys14 somatostatin on the arginine induced release of insulin, growth hormone and glucagon, in normal human beings. *Arch Invest Med (Mex)* 1985;16:105-114.
78. **Schally AV, Coy DH, Murphy WA, Redding TW, Comaru-Schally AM, Hall R, et al.** Physiological and clinical studies with somatostatin analogs and pro-somatostatin. In: 2<sup>nd</sup> International Symposium on somatostatin Athens, Greece. Raptis S, Rosenthal J, Gerich JE (Eds.) Attempto Verlag, Tübingen University Press, Tübingen, Germany 1984, pp.188-196.
79. **Reisine T, Bell GI.** Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev* 1995;16:427-442.
80. **Buscail L, Saint-Laurent N, Chastre E, Vaillant JC, Gespach C, Capella G, et al.** loss of sst2 somatostatin receptor gene expression in human pancreatic and colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:1823-1827.
81. **Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC.** Somatostatin receptor scintigraphy. In: Nuclear Medicine Annual. Freeman IM (Ed.) Raven Press, New York, 1995, pp 1-50.
82. **Halmos G, Schally AV, Sun B, Davis R, Bostwick DG, Plonowski A.** High expression of somatostatin receptors and Ribonucleic Acid for its receptor subtypes in organ- confined and locally advanced human prostate cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2564-2571.
83. **Schally AV, Redding TW.** Somatostatin analogs as adjuncts to agonists of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of experimental prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7275-7279.
84. **González-Bárcena D, Molina-Ayala MA, Cortéz-Morales A, Vadillo-Buenfil I, Cárdenas-Cornejo I, Comaru-Schally AM, et al.** Response to administration of somatostatin analog RC-160 (Vapreotide) in patients with advanced prostatic cancer at the relapse time. 80<sup>th</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society. New Orleans, LA 1998, June 24-27, Abstract P3-164, p421.
85. **González-Bárcena D, Schally AV, Vadillo-Buenfil M, Cortéz-Morales A, Hernández L V, Cárdenas-Cornejo I, et al.** Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analog RC-160 (Vapreotide) at the time of relapse. *Prostate* 2003;56:183-191.
86. **Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambou TA.** combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5729-5736.