

11213

2

28



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA"  
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA**

**MANEJO DEL ESCAPE TUMORAL EN EL CANCER DE  
PROSTATA  
CON EL ANALOGO DE SOMATOSTATINA "RC 160"**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**P R E S E N T A:  
DR. XICOTENCATL GONZALEZ URESTI**



**MEXICO, D. F.**

**FEBRERO DE 1996**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR DAVID GONZALEZ BARCENA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA  
Y**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. ARTURO ROBLES PARAMO**  
*Jefe de Educación Médica e Investigación*

*Hospital de Especialidades Centro Médico "La Baza"*

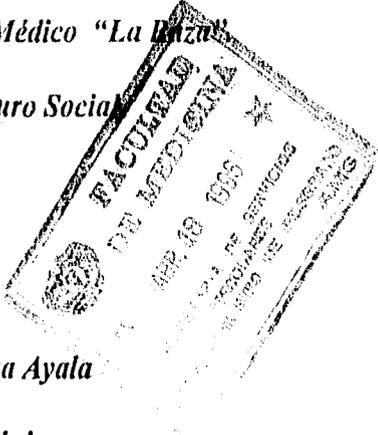
*Instituto Mexicano del Seguro Social*



**ASESORES**

hospital de especialidades

**Dr. Mario Antonio Molina Ayala**  
DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
**Dr. Pedro Torres Ambriz**



**Dr David González Bárcena**

La mayor enseñanza de mis padres podrían ser :  
la verdad, perseverancia, comprensión, amor a  
mis semejantes, amar a mi país.

Sentir su presencia a cada instante es fundamental  
para nunca cejar, para siempre tener un sueño  
que realizar, por lo que les dedico este trabajo,  
con toda la admiración y el cariño del mundo.

Agradezco al Dr Mario Molina Ayala  
por el entusiasmo y asesoría brindados  
en la realización de mi tesis.

Mi agradecimiento al Dr Pedro Torrez Ambriz  
por su disposición y apoyo en el desarrollo  
de esta tesis.

A mi esposa Arcelia, a mis hijos: Arcelia,  
Tannya Alejandra, César Eduardo, que con una  
sonrisa apoyaron mi trabajo diario, con su  
amor estimularon mis ilusiones, hoy ustedes  
son mi esperanza.

A César Alejandro, luchador nato de  
quien en poco tiempo aprendí a adorar  
segundo a segundo lo que amamos.  
Hijo siempre estaré orgulloso de ti,  
espero un día volver a reunirnos y  
abrazarnos por siempre.

A mis maestros que día a día me mostraron  
lo fascinante de la Endocrinología, el  
cariño y respeto por los pacientes.

## INDICE

I.- RESUMEN.....	pág. 1
II.- ANTECEDENTES.....	pág. 2
III.- OBJETIVO.....	pág. 12
IV.- MATERIAL Y METODOS.....	pág. 13
V.- RESULTADOS.....	pág. 15
a).- TABLAS Y GRAFICAS.....	pág. 18
VI.- DISCUSION.....	pág. 31
VII.- CONCLUSIONES.....	pág. 34
VIII.-BIBLIOGRAFIA.....	pág. 35

## RESUMEN

El carcinoma de la próstata es el tumor maligno más frecuente en el hombre, siendo andrógeno-dependiente en el 95% de los casos, sin embargo todos los pacientes presentan escape tumoral a tiempo no precisado. El octapéptido "RC-160" análogo de somatostatina es un inhibidor del crecimiento y replicación celular, lo que ha generado interés en su aplicación oncológica. El presente estudio fue diseñado para establecer la respuesta clínica y bioquímica, en pacientes con cáncer de próstata en estado de escape tumoral tratados con "RC-160" a dosis de 1 miligramo cada 8 hrs. vía subcutánea, todos tenían periodo de remisión variable a las alternativas de bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, continuando con bloqueo androgénico al presentar escape tumoral.

Fueron incluidos 11 pacientes con edad promedio de 72 años (60-80), todos en estadio DII de Whitmore, dos de estos pacientes presentaron paraplejía por metástasis a columna, el promedio de remisión al bloqueo androgénico fue de 3.79 años. Al presentar escape tumoral se les agregó al tratamiento RC 160, determinando en forma basal y mensual: estado clínico (dolor, apetito, karnofsky), marcadores tumorales (antígeno prostático específico, fosfatasa ácida, fracción prostática), testosterona libre, hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante y estudios de gabinete. Se logró un nuevo periodo de remisión en nueve pacientes con excelente respuesta al tratamiento, quedando dentro de este grupo los dos pacientes parapléjicos, todos ellos con mejoría del dolor, karnofsky, estabilización de peso y apetito, con disminución de los marcadores tumorales, un paciente tuvo respuesta estable durante los 6 primeros meses, con remisión en forma tardía, un paciente evolucionó sin respuesta favorable con incremento en los niveles de marcadores tumorales, solo con discreta mejoría del dolor óseo. Los efectos secundarios más importantes fueron: dolor leve en sitio de aplicación del fármaco, distensión abdominal y esteatorrea transitoria durante 2 meses, un paciente desarrolló litiasis vesicular asintomática.

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El carcinoma de la próstata es la neoplasia maligna hormono-dependiente más frecuente (el 90-95% son andrógeno dependientes), seguido por la de mama. Es el tumor maligno más frecuente en el hombre, representando en este el 22.4% de todas las neoplasias, y la tercer causa de muerte por cáncer en hombres mayores de 55 años de edad.(1).Cada año se diagnostican cerca de 90,000 casos nuevos y 26,000 fallecen a causa de la enfermedad en Estados Unidos. (2).Su incidencia aumenta con la edad, y es raro antes de los 50 años, el 80% de los casos informados son en hombres de 65 años y mayores. Desafortunadamente, en el momento de efectuar el diagnóstico, el 40% de los pacientes tienen enfermedad en fase de metástasis. (3).

Se conoce relativamente poco acerca de la etiología, se han asociado factores ambientales, hábitos nutricionales, factores genéticos, hormonales y sexuales.No se ha establecido una relación entre el carcinoma de la próstata, la hiperplasia prostática benigna, prostatitis o enfermedad venérea. (4)

La glándula prostática es un tejido firme, comprimido en forma de cono invertido, que rodea la uretra, la nomenclatura actual la divide en cuatro zonas, central, periférica, fibromuscular y transicional. El carcinoma se presenta principalmente en la zona transicional. Las metástasis ocurren por: 1).-Extensión directa del tumor a través de la cápsula; 2).-Migración a través de los nódulos linfáticos obturadores, iliacos internos, iliacos comunes, oresacros y paraórticos; 3).-Por propagación hematogena.(5).Las metástasis óseas se presentan con mayor frecuencia que las metástasis viscerales, estas ocurren en el siguiente orden; en el hueso (pelvis, vértebras lumbares, vértebras torácicas, costillas, fémur, tibia, húmero): en vísceras (pulmón, hígado, glándulas suprarrenales y cerebro).

Las principales manifestaciones secundarias del carcinoma metastásico de la próstata son :dolor óseo, compresión de la médula espinal, disfunción hematológica (coagulación intravascular diseminada (CID) ), obstrucción uretral, anormalidades metabólicas, manifestaciones pulmonares, obstrucción renal.

Dolor óseo.- Las metástasis ocurren en el 85 % de los pacientes que mueren por carcinoma de la próstata, el dolor óseo puede ser incapacitante y disminuye de manera severa la calidad de vida del paciente. No se ha dilucidado la causa del dolor provocado por estas metástasis, pero parece estar relacionado con un aumento de la síntesis de prostaglandinas, se sabe que estas sensibilizan a los receptores de los nervios periféricos. Por supuesto que la exploración nuclear ósea (gammagrafía) es la prueba más sensible para identificar las metástasis óseas. (6)

Compresión de la médula espinal.- Esta manifestación se desarrolla en 6.7% de los hombres que padecen cáncer prostático, debido posiblemente a la anastomosis de las venas prostáticas con la rica red venosa vertebral que carece de válvulas, a la que drenan también los sinusoides de la médula. Con mayor frecuencia la compresión de la médula espinal se presenta a nivel de las vértebras torácicas, el resto de los casos ocurre en sitios lumbares. La dorsalgia a nivel de la lesión se presenta en 80% de los casos y por lo general precede al desarrollo de síntomas o signos neurológicos. Otro síntoma temprano que puede preceder a la compresión medular hasta por varios meses es la irradiación del dolor a las extremidades inferiores. En general la disfunción motora se presenta antes de perder sensibilidad. En el diagnóstico de una posible compresión medular, la imagen de la resonancia magnética proporciona con mayor detalle la lesión responsable y la mielografía identifica con éxito el nivel de la compresión.

Coagulación intravascular diseminada (CID).- Aproximadamente 13 % de los pacientes presentan alguna forma de CID crónica, las cuales se manifiestan como sangrado, de mínimo a severo, (amenazante para la vida), a través de la piel o los tractos gastrointestinal o genitourinario.

La CID es resultado de la liberación de tromboplastina de la próstata, lo que inicia la cascada de la coagulación, también se puede presentar como una obstrucción vascular debido a la coagulación en una o más sistemas orgánicos. Su diagnóstico se puede hacer por los hallazgos de laboratorio, disminución de la cuenta plaquetaria y en el nivel de fibrinógeno, aumento del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y productos de biotransformación de la fibrina.(7)

La dependencia del cáncer prostático a los andrógenos fue observada desde los trabajos iniciales del Dr. Huggins, en donde observó periodos de remisión en los pacientes con cáncer de próstata que sometía a orquidectomía, este hallazgo dio lugar al manejo hormonal de dicho padecimiento.

A pesar de 50 años de uso del tratamiento hormonal muchos aspectos continúan sin aclararse o son motivos de controversia. Por ejemplo no se ha establecido todavía el mecanismo preciso por el que la supresión de andrógenos induce la regresión del cáncer prostático. Pero es más importante el hecho que faltan por definirse los defectos celulares que conducen a una pérdida de la dependencia de los andrógenos y finalmente a la muerte del paciente. Aparentemente son mediados todos los procesos andrógeno-dependientes por el receptor de andrógenos.

En el interior de la célula, la testosterona y en menor grado los andrógenos suprarrenales pueden ser convertidos a dehidrotestosterona (DHT) un andrógeno más potente por medio de la 5 alfa reductasa. La testosterona y la DHT se unen entonces a la misma proteína receptora de alta afinidad.

Tal parece que la descripción previa del receptor androgénico citosólico es un artefacto del procesamiento tisular, como lo sugieren los estudios inmunohistoquímicos recientes, que indican que el receptor de andrógenos es principalmente nuclear. Es probable que los complejos receptores interactúen con secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (DNA), contra la corriente de los genes regulados por andrógenos para mejorar su velocidad de transcripción y producción de ácido ribonucleico (RNA) específico. (8)

En otros casos los complejos receptor-andrógeno pueden actuar inhibiendo la transcripción de genes, conduciendo a la muerte celular, claro está que el mecanismo de muerte celular programada por andrógenos involucra, al menos en parte, la activación de genes específicos. Las concentraciones de receptores de andrógenos son más altas en los órganos accesorios de la reproducción masculina que depende de andrógenos para su crecimiento. Otros tejidos como el músculo esquelético, el hígado, el corazón, tienen menor cantidad del receptor. Aún no se ha aclarado si la presencia de receptores de andrógenos están presentes en gran número de los tejidos que se saben responden a estas hormonas. (9).

Mutaciones genéticas individuales, en humanos y en animales indican que un solo receptor a andrógenos se une a la DHT y a la testosterona, también que la proteína receptora está codificada por la locación del cromosoma X. Se desconoce la importancia relativa de la DHT frente a la testosterona en el carcinoma prostático. Aunque la DHT posee una afinidad varias veces mayor por el receptor que la testosterona, las células del carcinoma prostático difieren en sus concentraciones de 5 alfa reductasa. En general la actividad de la 5 alfa reductasa es menor en el carcinoma prostático que en el tejido prostático normal. (10).

Se ha descrito una recaída después de un tratamiento hormonal convencional, como un fenómeno de escape, esto se considera como una consecuencia del desarrollo de células insensibles a las hormonas. (11).

El carcinoma prostático es un tumor heterogéneo, compuesto probablemente por clones de células andrógeno-dependientes y andrógeno-independientes. La supresión de andrógenos podría producir la muerte de células andrógeno dependientes, que eventualmente podrían ser remplazadas por células andrógeno-independientes, produciendo así el fenómeno de escape. Este mecanismo se conoce como modelo de selección clonal. Los dos mecanismos más conocidos de heterogeneidad tumoral en el cáncer de próstata son el origen celular multifocal y la inestabilidad genética de las células tumorales. (12).

Los mecanismos potenciales de resistencia andrónica son los siguientes:

- a).- Selección clonal de células andrógeno-independiente.
- b).- Pérdida de expresión del receptor a andrógeno.
- c).- Mutación del receptor a andrógeno.
- d).- Mutaciones postraslacionales del receptor a andrógeno.
- e).- Activación (por oncogenes) de las vías proliferativas que son andrógeno-independientes.
- f).- Factores de crecimiento (epidermoide, insulinoide tipos I y II, factor de necrosis tumoral, factor de transformación beta).

Las alternativas de tratamiento para lograr bloqueo andrónico son:

- a).- Castración quirúrgica.
- b).- Castración médica.
  - Estrógenos.

- Agonistas y antagonistas de LH-RH.
- Ketoconazol.
- c).- Antiandrógenos puros. (Antagonista del receptor de andrógeno).
  - Flutamida.
  - Anandron.
  - Casodex.
  - Win.
- d).- Inhibidores de 5 alfa reductasa. (Finasteride).
- e).- Mecanismo de acción mixta.
  - Progestinas (acetato de megestrol, caproato de hidroxiprogesterona, medrogestona).
  - Acetato de ciproterona.
- f).- Supresión suprarrenal.
  - Ketoconazol.
  - Aminoglutetimide.
  - Glucocorticoide.

Sin embargo el desarrollo de hormono-resistencia se presenta en todos los pacientes, a un tiempo impredecible, con mal pronóstico a corto plazo, lo reportado en la literatura son 4 meses de supervivencia una vez que se presenta el escape tumoral. (13, 14).

Es por esto que se insiste en nuevas alternativas de tratamiento, con alta eficacia clínica y baja toxicidad.

Actualmente se realiza un monitoreo estrecho a los pacientes con cáncer de próstata, lo cual permite un diagnóstico temprano de escape tumoral, para lo cual ha demostrado alta sensibilidad y

especificidad el antígeno prostático específico (PSA), por ser una glucoproteína que se produce específicamente en el epitelio prostático, con una correlación estrecha de sus valores con remisión o recidiva tumoral. Además del monitoreo de la fosfatasa ácida fracción prostática, que también ha observado una correlación en aproximadamente 45% de los casos. Se logra evidenciar progresión tumoral por ultrasonido prostático, gammagrama óseo y una adecuada evaluación clínica.(15-19).

El interés oncológico de la aplicación clínica de somatostatina ha sido motivada por conocer sus propiedades antiproliferativas. Es una hormona peptídica secretada por neuronas y células endocrinas, la cual puede estar presente en terminaciones nerviosas y actuar como neurotransmisor.

Las neuronas que secretan somatostatina en la sangre porta-hipofisaria tienen su cuerpo en la región periventricular, por arriba del quiasma óptico, y sus axones terminan en forma difusa en todas las áreas de la capa externa de la eminencia mediana. Fue aislada e identificada en 1973 por Brazeau y cols, mientras que investigaban la hormona liberadora de hormona de crecimiento, desde entonces la hormona tetradecapeptídica se ha identificado no solo en el hipotálamo sino también en las células D de los islotes pancreáticos y en la mucosa gastrointestinal.

La somatostatina es un polipeptido de 14 aminoácidos que existe en forma recta y cíclica, se ha podido sintetizar y también se han generado anticuerpos contra ella. La somatostatina también aparece cuando menos en una forma de mayor tamaño que contiene 28 aminoácidos, que tal vez sea la precursora de la somatostatina de 14 aminoácidos, sus principales acciones son inhibitorias. Inhibe la secreción de gastrina, secretina, motilina, colecistocinina, polipéptido inhibitor gástrico, insulina, glucagón y hormona de crecimiento. Inhibe así mismo la secreción de ácido gástrico, la

secreción exocrina del páncreas, la contracción vesicular, el vaciamiento gástrico, la absorción de aminoácidos, la absorción de glucosa y triglicéridos por el intestino delgado, la liberación de acetilcolina por los nervios colinérgicos, inhibiendo además la secreción endocrina pancreática.(20,21)

Una de las más importantes funciones de la somatostatina, además de sus efectos hormonales y regulatorios, es que actúa como un inhibidor natural del crecimiento, con propiedades antiproliferativas, efectos inhibitorios en numerosos procesos celulares incluyendo la replicación celular. Siendo estos efectos de considerable interés en oncología en donde la constante necesidad de nuevos agentes anti-cancerosos con toxicidad mínima y alta eficacia terapéutica, para terapia curativa o paliativa. El péptido natural tiene una vida media en plasma de 3 minutos, donde es rápidamente inactivado por peptidasas, por lo que la aplicación clínica de la hormona natural ha sido limitada, pues se necesitaría tratamiento continuo intravenoso para lograr efectos terapéuticos. Al realizar sustitución de algunos aminoácidos se ha creado una larga lista de análogos, en donde la secuencia de aminoácidos determina su especificidad, estos análogos son relativamente resistentes a las enzimas proteolíticas, lo cual alarga su vida media.

Los análogos de la somatostatina más estudiados son:

- 1).-SMS llamado sandostatín con una vida media de 113 min. Y una dosis que varía de 200 a 1500 mcgs.
- 2).-BIM 23014 llamado somatulina (Francia) con una vida media de 100 min. y su dosis es de 1000 a 1500 mcgs.
- 3).-RC 160 (Debiopharm Suiza) con una vida media de 90 min. y dosis de 3000 mcgs. para el manejo de cáncer de próstata.

Los efectos secundarios indeseables reportados son: Dolor en sitio de la inyección , dolor abdominal , diarrea, flatulencia, distensión abdominal, intolerancia a la glucosa y litiasis vesicular.

Los análogos de la somatostatina actúan en forma más potente sobre inhibición de la producción local de factores de crecimiento, tales como: factores de crecimiento insulinoideos tipos I y II , factor de crecimiento epidermoide y de crecimiento derivado de plaquetas .

Los efectos moleculares son inhibición de la separación centrosomal lo cual está directamente asociado a inhibición de síntesis de DNA y replicación celular, estos efectos han dado una diferencia dramática por su baja toxicidad, en comparación de agentes quimioterápicos en oncología. Se ha indicado en insulinomas , glucagonomas, vipomas, gastrinomas, síndrome carcinómide, acromeglia y otros tumores hipofisarios, cáncer de mama, cáncer pancreático, condrosarcoma.

Hasta el momento se pueden describir dos grandes etapas en el tratamiento de cáncer de próstata, la primera cuando el Dr. Huggins demuestra la dependencia androgénica, sometiendo los pacientes a orquidectomía, posteriormente este descubrimiento abre las puertas para la aplicación clínica del bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-gonada. La segunda gran etapa con el descubrimiento de la hormona liberadora de hormona luteinizante y la creación de sus análogos arrancando en 1982 su aplicación clínica en humanos con gran utilidad y trascendencia con aceptación de más de 70% sobre las demás alternativas de bloqueo gonadal, cabe mencionar que la sobrevida, calidad de vida se han descrito ampliamente por el grupo encabezado por el Dr. David González Bárcena, demostrando ser la alternativa de mayor eficacia en el cáncer de próstata.

Los estudios experimentales del Dr. Andrew V. Schally sobre somatostatina soportan las grandes bases para la aplicación clínica de sus análogos, evidenciando acción antitumoral directa,

inhibiendo la síntesis de DNA, mediados por receptores específicos localizados en las células tumorales, realizando en 1990 estudios experimentales en hamsters con terapia combinada de

análogos agonistas de LH-RH y somatostatina en cáncer de páncreas con gran poder paliativo. (21-29). Aplicando desde 1993 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" en el Departamento Clínico de Endocrinología terapia combinada con análogos agonistas y antagonistas +RC 160 en el escape tumoral del cáncer de próstata. Motivo de la actual investigación

**OBJETIVO**

Demostrar la eficacia terapéutica del RC 160 en pacientes con escape tumoral del cáncer de próstata.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó revisión prospectiva, longitudinal, descriptiva y observacional de todos los pacientes con cáncer de próstata y evidencia clínica, bioquímica y gammagráfica de escape tumoral que recibieron tratamiento con RC 160, en el Departamento Clínico de Endocrinología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, captados de marzo de 1993 a noviembre de 1995.

Dicha investigación fue aprobada por el Comité Científico y de Investigación del HECMR.

Se trataron 12 pacientes con RC 160 a dosis de 1 mg., subcutáneo cada 8 horas, con cáncer de próstata y escape tumoral, se excluyó un paciente por abandono de tratamiento.

## METODOLOGIA

En la Clínica de Tumores Hormono-Dependientes, del Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, se seleccionaron todos los pacientes con cáncer de próstata, bloqueo andrógeno y escape tumoral tratados con RC 160, vistos de 1993 a 1995, encontrando un total de 12 pacientes, los cuales habían presentado periodo de remisión variable al bloqueo gonadal, 7 por administración de análogo agonista de LH-RH D-Trp6, 4 con administración de análogo antagonista de LH-RH SB 75, y un paciente con orquidectomía más ketoconazol, todos ellos con evidencia clínica, bioquímica y gammagráfica de escape tumoral, de los que se obtuvo características clínicas de los pacientes (edad, estadio de Whitmore, grado de diferenciación celular, periodo de remisión al bloqueo gonadal, inicio del RC 160, apetito, peso, escala de dolor óseo, grado de manifestación tumoral en escala de Karnofsky), marcadores tumorales (PSA, fosfatasa ácida, fracción prostática), testosterona libre, LH,FSH, efectos secundarios y estudios de gabinete realizados. Todo el análisis se realizó en forma basal y

mensual. La información fue integrada en tablas de concentrado de datos donde se incluyó a 11 pacientes excluyendo 1 por abandono de tratamiento.

Los resultados son presentados en tablas y gráficas utilizando estadística descriptiva, ecuación para desviación estándar y ecuación para la mediana.

## RESULTADOS

Se estudiaron 12 pacientes con cáncer de próstata , manejados en forma inicial con bloqueo androgénico presentando periodo de remisión variable, con evidencia clínica, bioquímica y gammagráfica de escape tumoral, agregando al tratamiento RC 160, un paciente abandonó el tratamiento a los dos meses por lo que fue excluido de la investigación. El promedio de edad fue de 72 años (rango de 60-80), todos ellos en estadio DII de Whitmore, con clasificación histológica de Gleason de 4-10, desconociéndose en un paciente el grado de diferenciación celular. Para el bloqueo gonadal se les administró a seis pacientes análogo agonista de LH-RH D Trp-6, cuatro con análogo antagonista de LH-RH SB 75 y un paciente fue sometido a orquidectomía más ketoconazol, fármacos que se mantuvieron durante todo el tratamiento. (Tabla 1). Desde la primera semana de tratamiento con RC 160, se observó mejoría del dolor óseo, de severo a moderado, incluso en algunos pacientes desapareció por completo, se estabilizó el peso y apetito lo cual permitió una mejor calidad de vida , con manifestaciones de actividad tumoral en la escala de Karnofsky estable desde el primer mes de tratamiento, logrando en dos pacientes Karnofsky de 100 a los tres meses de iniciado el RC 160. (Tabla 2).

En este grupo de estudio se trataron dos pacientes parapléjicos (caso 9 y 10) los cuales mostraron mejoría de los signos neurológicos desde las dos primeras semanas de tratamiento, logrando movilización de miembros inferiores, recuperando control de esfínteres y reflejos osteotendinosos. Inicialmente los pacientes presentaron distensión abdominal de leve a moderada, con esteatorrea tres de ellos requiriendo administración de enzimas pancreáticas suspendiéndolas a los cuatro

Al presentar escape tumoral se corroboró bloqueo gonadal en nueve pacientes, en dos más el bloqueo fue parcial, aunque siempre se mantuvieron muy por debajo de los niveles de castración, lo cual se estuvo monitorizando durante todo el tiempo de aplicación del RC 160. (Gráfica 1 , Tabla 3)

En la tabla 4 se presentan los niveles séricos del antígeno prostático específico, el cual nos permitió realizar diagnóstico en forma temprana de escape tumoral y valorar la respuesta bioquímica al manejo con RC 160. Por antígeno prostático específico se observaron periodos de remisión variable al tratamiento con RC 160. En el primer mes seis pacientes presentaron disminución del 75% , nueve pacientes remisión a los tres meses , cinco pacientes a los seis meses, permaneciendo al momento del corte cuatro pacientes en periodo de remisión, dos a veintinueve meses y dos más a once y quince meses. Tres pacientes observaron progresión a los cuatro, dieciséis y veintinueve meses posterior al RC 160 y fallecieron por actividad tumoral, un paciente falleció a los once meses en fase de remisión por infarto agudo al miocardio. Un paciente presentó respuesta estable durante los seis primeros meses con posterior periodo de remisión, un paciente no respondió falleciendo a los seis meses por progresión tumoral, observando aplicación irregular del fármaco que pudo condicionar la actividad tumoral. Un paciente abandonó en remisión a los tres meses de iniciado el tratamiento. Los casos uno y dos se catalogaron de buena respuesta por PAP-clínica, ya que por PSA no se realizaron diluciones.

La fosfatasa ácida y fracción prostática por su origen en múltiples sitios no observó correlación con el PSA o el estado clínico, como se demuestra en los cuadros 5 y 6, además de ser una muestra pequeña como para lograr una correlación significativa.

El periodo de remisión al bloqueo gonadal fue variable con un promedio de 45.09 meses (rango de 6- 91), observando remisión variable a la terapia combinada con RC 160, promedio de 12.4 meses (rango de 3 -29), con sobrevida promedio de 13.6 meses (rango de 3-30), falleciendo tres pacientes por progresión tumoral a los 30, 17 y 5 meses , coincidiendo en ellos un mes de actividad tumoral antes de la defunción, un paciente abandonó a los tres meses en estado de remisión, otro paciente falleció en estado de remisión a los once meses por IAM. Un paciente no tuvo respuesta falleciendo por actividad tumoral a los seis meses. Permaneciendo aún cinco pacientes en el estudio al momento del corte, como se observa en la tabla 7 y gráfica 6.

Al momento del diagnóstico del cáncer todos los pacientes tuvieron gammagrámas óseos compatibles con sitios de metástasis los cuales disminuyeron a la administración de los análogos de LH-RH, siendo en tres pacientes negativos a los cuatro meses de iniciado el periodo de remisión.

Al presentar escape tumoral se realizaron gammagrámas previos al inicio de la terapia combinada con RC 160 siendo positivos para metástasis en todos los pacientes observando en los gammagrámas de seguimiento disminución de los sitios de lesión y compresión medular de los pacientes parapléjicos, sin llegar a negativizarse. En los dos pacientes parapléjicos se realizaron mielografías y resonancia nuclear magnética observando al mes disminución importante sobre los sitios de compresión medular, correlacionando con la clínica y los gammagrámas.

Todos los pacientes tuvieron ultrasonido hepático basal normal , reportando los de seguimiento un paciente con formación de litos vesiculares asintomáticos, al cual solo se indicaron medidas dietéticas.

TERAPIA COMBINADA LH-RH+RC-160

CARACTERISTICAS CLINICAS  
TABLA 1

bloqueo	CASO	EDAD (AÑOS)	GLEASON	ESTADIO	INICIO DE RC
D T r p 6 LH RH	1	78	6	DII	MARZO 93
	2	70	4	DII	JUNIO 93
	3	80	7	DII	MARZO 93
	4	70	9	DII	MARZO 93
	5	76	9	DII	JUNIO 93
	6	74	-	DII	OCTUBRE 93
SB 75	7	60	6	DII	ABRIL 94
	8	74	8	DII	DICIEMBRE 94
LH RH	9 *	71	9	DII	FEBRERO 95
	10 *	76	10	DII	MARZO 95
ORQ KTZ	11	63	5	DII	ABRIL 95
□	12	75	8	DII	JULIO 95

\* PACIENTES PARAPLEJICOS

□ EXCLUIDO DEL ESTUDIO POR ABANDONO DE TRATAMIENTO

\*Se seleccionaron doce pacientes con cáncer de próstata en escape tumoral manejados con bloqueo gonadal agregando al tratamiento RC 160 captados de marzo de 1993 a julio de 1995.

**CALIDAD DE VIDA  
DURANTE LA ADMINISTRACION DEL RC 160  
TABLA 2**

CASO	KARNOFSKY			DOLOR		
	BASAL	3 MESES	6 MESES	BASAL	3 MESES	6 MESES
1	70	80	80	+++	++	0
2	70	80	80 (5 mes)	+++	0	-
3	90	100	100	++	0	0
4	70	70	-	++	+	-
5	80	90	90	+++	++	+
6	70	80	80	+++	+	+
7	90	100	100	+	0	0
8	70	80	-	++	++	-
9	50	60	60	+++	++	++
10	60	70	70	++	+	+
11	70	80	80	+++	++	+++

**ESCALA DE DOLOR**

- 0 SIN DOLOR
- + LEVE
- ++ MODERADO
- +++ SEVERO

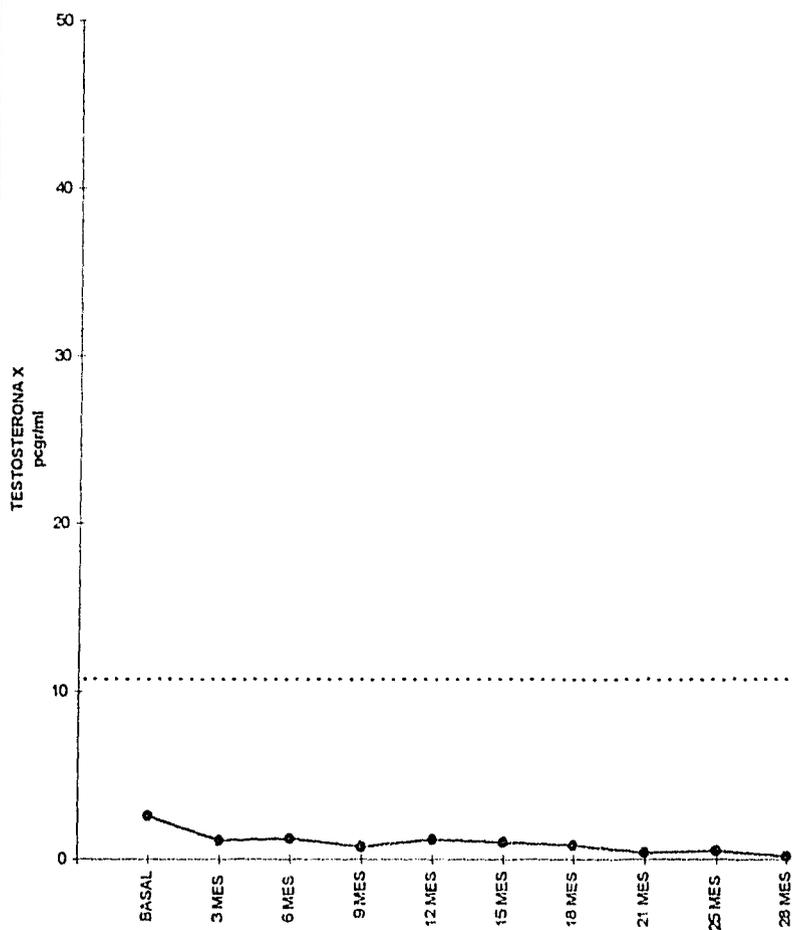
\*A la administración del RC 160 disminuyó en forma importante la intensidad del dolor mejorando su calidad de vida.

CANCER DE PROSTATA  
 ADMINISTRACION DE ANALOGOS DE LH-RH + RC-160  
 AL ESCAPE TUMORAL  
 DETERMINACIONES DE TESTOSTERONA LIBRE  
 (picogramos/ml) (*picomolas/ml*) TABLA 3  
 Valores Normales (11.537-40.092) (40-139)

CASO	BASAL	3er MES	6 MES	9 MES	12 MES	15 MES	18 MES	21 MES	25 MES	28 MES
1 AEL	0.1 <u>3.467</u>	0.001 <u>.0034</u>	0.9 <u>3.12</u>	0.5 <u>1.73</u>	0.9 <u>3.12</u>	0.8 <u>3.12</u>	0.9 <u>3.12</u>			
2 CPCH	0.95 <u>3.29</u>	1.3 <u>4.50</u>	0.9 <u>3.12</u> 5° MES							
3 EQA	0.70 <u>2.42</u>	0.59 <u>2.04</u>	1.23 <u>4.26</u>	1.22 <u>4.22</u>	2.7 <u>9.36</u>	1.9 <u>6.58</u>	2.3 <u>7.97</u>	0.15 <u>0.52</u>	0.51 <u>1.76</u>	0.31 <u>1.07</u>
4 JAM	0.55 <u>1.90</u>	2.29 <u>7.93</u>	0.39 <u>1.35</u>							
5 CTB	0.70 <u>2.42</u>	0.001 <u>0.003</u>	0.50 <u>0.17</u>	0.28 <u>0.97</u>	0.17 <u>0.58</u>	0.8 <u>2.77</u>	0.04 <u>0.13</u>	0.67 <u>2.32</u>	0.49 <u>1.69</u>	0.04 <u>0.13</u>
6 HRP	0.90 <u>3.12</u>	0.05 <u>0.17</u>	0.9 <u>3.12</u>	0.52 <u>1.80</u>	0.90 <u>3.12</u> 11MES					
7 APM	9.28 <u>32.17</u>	6.3 <u>21.8</u>	5.59 <u>19.38</u>		1.15 <u>3.98</u>	0.52 <u>1.80</u>	0.14 <u>0.48</u>			
8 PRS	0.66 <u>2.26</u>	0.30 <u>1.04</u>								
9 LVP	2.1 <u>7.28</u>	0.52 <u>1.80</u>	0.05 <u>0.17</u>	1.5 <u>5.2</u>						
10 MCG	8.1 <u>28.08</u>	0.59 <u>2.04</u>	1.90 <u>6.58</u>	0.30 <u>1.35</u>						
11 FFZ	4.43 <u>15.3</u>	0.31 <u>1.07</u>	0.12 <u>0.41</u>							
X	2.58 n=11	1.11 n=11	1.24 n=9	0.73 n=6	1.16 n=4	1.00 n=4	0.84 n=3	0.41 n=2	0.5 n=2	0.17 n=2
DS±	3.09	1.76	1.54	0.45	0.83	0.52	0.90			
ERDS±	0.97	0.55	0.51	0.20	0.41	0.30	0.52			

\*Durante la terapia combinada de análogos LH-RH + RC 160 se mantienen los niveles séricos de testosterona libre muy por debajo de los niveles de castración.

CANCER DE PROSTATA  
ADMINISTRACION DE ANALOGOS LH-RH + RC-160  
ESCAPE TUMORAL  
NIVELES DE TESTOSTERONA X (picogramos/ml)  
GRAFICA 1



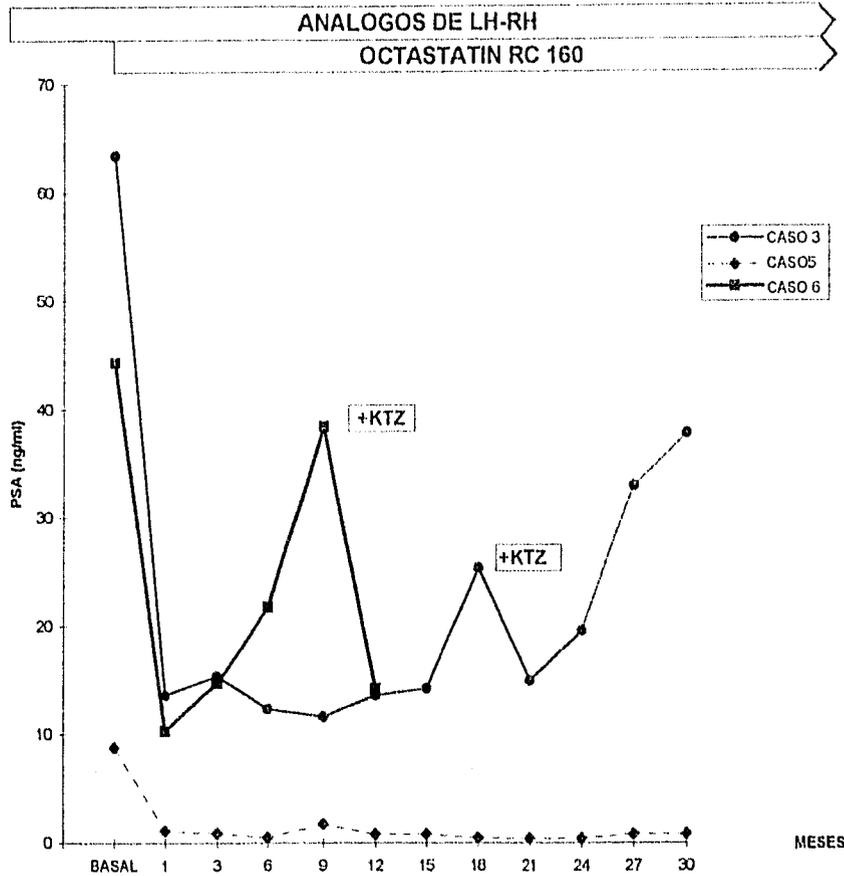
Determinaciones séricas de testosterona libre durante la terapia combinada con niveles muy por debajo de los niveles normales.

CANCER DE PROSTATA  
 TERAPIA COMBINADA ANALOGOS DE LH-RH + RC-160  
 AL ESCAPE TUMORAL  
 DETERMINACIONES DE PSA (ng/ml)  
 TABLA 4 CASO 3-11

CASO	BASAL	1er MES	3er MES	6 MES	9 MES	12 MES	15 MES	18 MES	21 MES	24 MES	27 MES	30 MES
3 EQA	63.4	13.60	15.3	12.3	11.6	13.6	14.2	25.3	14.9	19.5	32.9	37.7
4 JAM	50.3	78.8	87	247								
5 CTB	8.8	1.1	0.9	0.5	1.7	0.8	0.8	0.43		0.4	0.8	0.8
6 HHP	44.3	10.3	14.7	21.7	38.4	14.2						
7 APM	>150	>150	>150	5133	1520	346.5	114.54					
8 PRS	781	>150	460									
9 LVP	200	94	415	662.2								
10 MCG	1086	1050	52.1	82.5								
11 FFZ	906	954	158	581.8								
	n=11	n=11	n=11	n=9	n=6	n=4	n=4	n=2	n=2	n=2	n=2	n=2

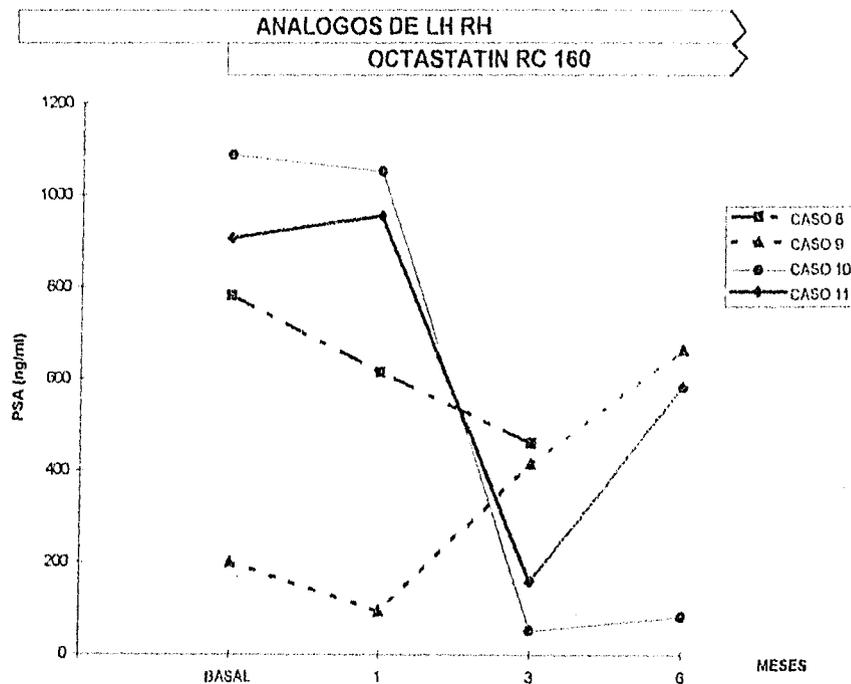
\* En los casos 1 y 2 no se realizaron diluciones del PSA por lo que se evaluaron en forma clínica, gammagráfica y por PAP como de buena respuesta, identificando en el resto de los casos respuesta variable a la terapia combinada, con el caso 4 que no respondió siendo reconocido como de aplicación irregular del RC 160.

CANCER DE PROSTATA  
 TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LH-RH+RC 160  
 GRUPO DE BUENA RESPUESTA CON PSA < 100 ng/ml  
 GRAFICA 2



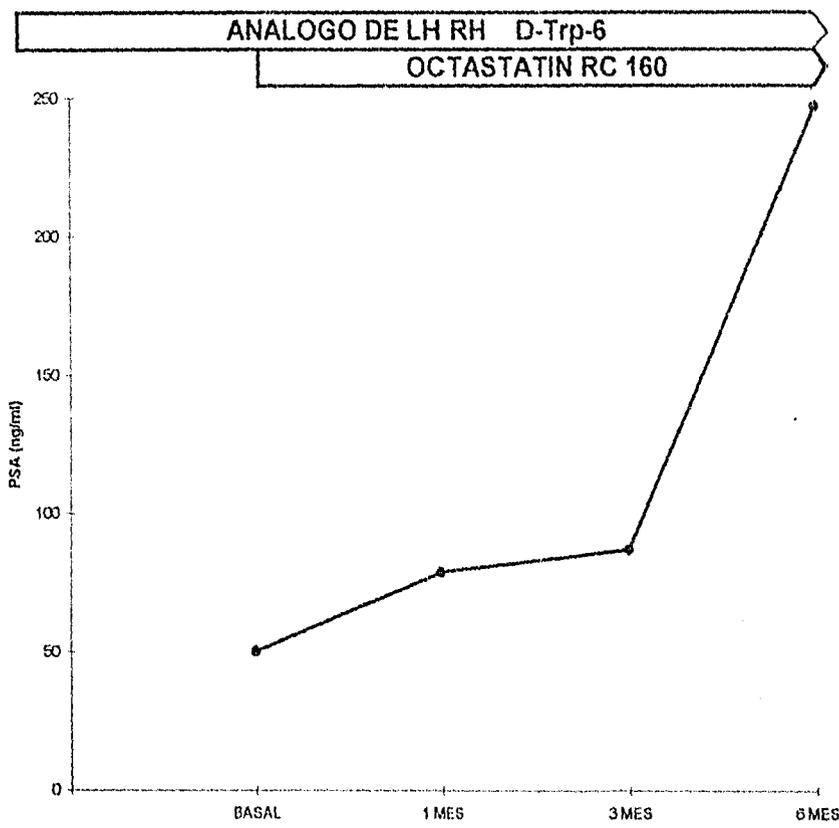
\*Los casos presentados en esta gráfica están agrupados por buena respuesta y determinaciones séricas de PSA con excelente evolución desde el 1er. mes de terapia combinada de análogos LH-RH+ RC 160. Determinaciones de PSA < 100 ng/ml.

CANCER DE PROSTATA  
 TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LH-RH+ RC160  
 GRUPO DE BUENA RESPUESTA PSA >150 ng/ml  
 GRAFICA 3



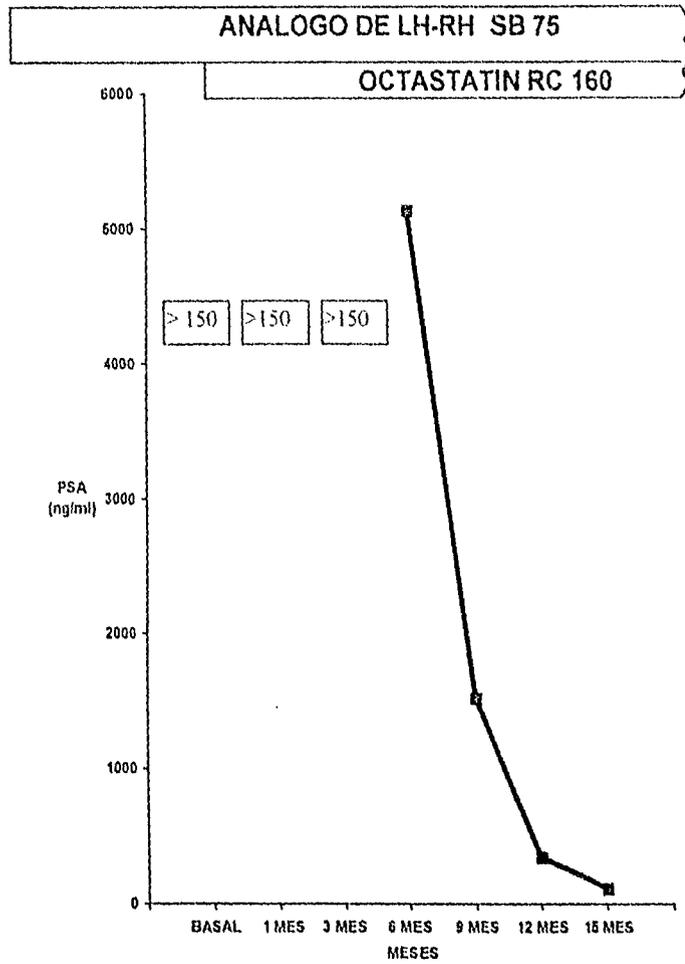
\*En este grupo de pacientes se observa buena respuesta aunque en algunos de ellos como en el caso 9 presenta nuevamente a los seis meses actividad tumoral, PSA>150 ng/ml.

TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LH-RH + RC-160  
PSA (ng/ml)  
PACIENTE QUE NO RESPONDIO (CASO #4)  
GRAFICA 4



\* En este paciente no se obtuvo respuesta por administración irregular del RC 160

CANCER DE PROSTATA  
TERAPIA COMBINADA EN EL ESCAPE TUMORAL  
CASO 7      GRAFICA 5      PSA (ng/ml)



\*Se observa en este paciente respuesta estable en los primeros seis meses con periodo de remisión en fase tardía.

**CANCER DE PROSTATA**  
**TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LII-RH+RC-160**  
**AL ESCAPE TUMORAL**  
**DETERMINACIONES DE FOSFATASA ACIDA (Ui/ml)**  
**TABLA 5**

CASO	BASAL	1 MES	2 MES	3 MES	4 MES	5 MES	6 MES	7 MES	8 MES	9 MES	10 MES	11 MES
1	8.84	8.83	7.34	12		9.0	4.0		7.8	7.1	12	9.6
2	12	13.34	17.17	14.01	24.87							
3	8.33	9.0		13.3	10.5	9.6	9.6	7.8				
4	7.8	8.33	9.0	8.33	9.66							
5	6.16	4.2	6.3	6.8								
6	7.8	7.5	6.8	8.2			8.3			5.5	5.5	4.7
7	53.5	13.3		50.4	113		10.2			2.5	227.6	396.7
8	377								139.7			
9	16.0		12.8				17.8					
10	14.4		9.2				7.38	19.7				
11	38.4	365.7		171	45.7							
X	50.02	53.77	9.80	33.40	40.74	13.4	8.84	14.65	51.70	5.03	81.7	137.02
DS±	109.47	126.0	3.90	53.28	42.94	6.22	1.10	7.14	76.12	2.33	126.39	224.9
ERDS	34.62	47.65	1.59	18.8	21.47	6.22	0.55	7.14	53.84	1.65	89.39	159.02

\*La fosfatasa ácida es originada en muchos sitios por lo que no encontramos correlación con la respuesta terapéutica.

**CANCER DE PROSTATA**  
**TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LH-RH+RC-160**  
**AL ESCAPE TUMORAL**  
**DETERMINACIONES DE FOSFATASA ACIDA**  
**FRACCION PROSTATICA (Ui/ml)**  
**TABLA 6**

CASO	BASAL	1MES	2MES	3MES	4MES	5MES	6MES	7MES	8MES	9MES	10MES	11MES
1	2.7	4.33	1.2	1.5		0.66	0.67		1.14	1.5	3.0	0.66
2	4.5	3.69	8.51	5.67	7.54							
3	1.17	1.2		1.33	0.81		0.6	0.6	0.64			
4	0.64	1.67	1.84	1.67	1.33							
5	0.5	0.5	0.3	0.28								
6	0.64	0.72	1.0	0.66			1.2			4.7	0.9	0.1
7	35	5.0		35.0	20.1		6.4			0.5	216.5	382
8	345.6								134.9			
9	1.0		1.0	1.0		1.79						
10	8.5		2.8				2.91	6.72				
11	29.7	354.9		158.4	30.7							
X	39.08	46.49	2.37	22.83	12.09	1.22	2.35	3.66	45.56	2.23	73.46	127.58
DS±	102.39	124.62	2.81	52.03	12.98	0.79	2.44	4.32	77.37	2.19	121.87	220.32
ERDS	32.37	47.10	1.14	18.39	6.49	0.79	1.22	4.36	54.70	1.54	87.59	155.79

\*En este grupo de pacientes no se encontró correlación entre los niveles séricos de fosfatasa ácida fracción prostática con la respuesta clínica, gammagráfica y determinaciones de PSA.

**CANCER DE PROSTATA  
TERAPIA COMBINADA DE ANALOGOS LH-RH+RC-160  
AL ESCAPE TUMORAL  
RELACIÓN DE SOBREVIDA-REMISION  
TABLA 7**

CASO	REMISION AL BLOQUEO GONADAL MESES	BLOQUEO GONADAL	ESTADO	REMISION AL RC-160 MESES	SOBREVIDA MESES
1 AEL *	48	SI	REMISION	16	17
2 CPCH *	72	SI	REMISION	4	5
3 EQA *	91	SI	REMISION	29	30
4 JAM *	64	SI	NO RESPUESTA	0	6
5 CTB	72	SI	REMISION	29	---
6 HHP *	51	SI	REMISION (INFARTO)	11	11
7 AMP	20	PARCIAL	ESTABLE-REMISION	18	---
8 PRS	25	SI	REMISION	3	---
9 LVP	14	SI	REMISION	3	---
10 MCG	6	PARCIAL	REMISION	8	---
11 FFZ	33	SI	REMISION	3	---

X=45.9

X=19  
(4-29)

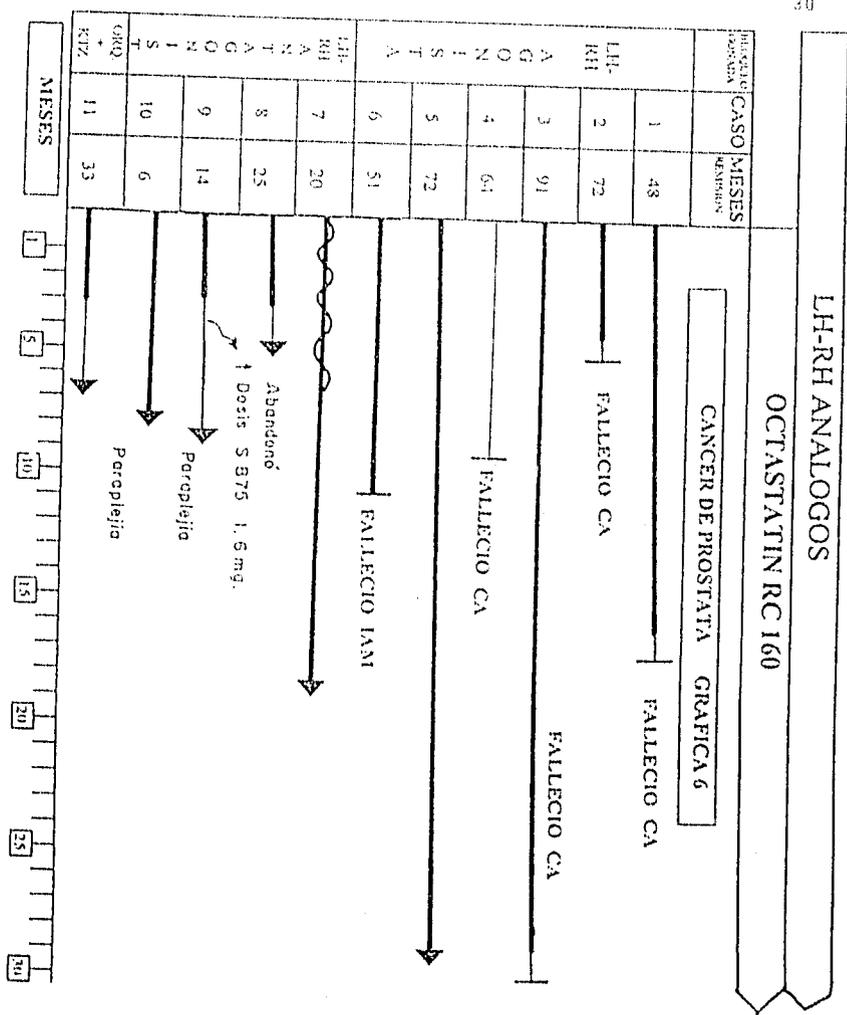
X=15.7  
(5-30)

\* FALLECIERON

No se correlacionó el periodo de remisión al bloqueo gonadal promedio de 45.9 meses con la respuesta y sobrevida al manejo con RC 160.

TERAPIA COMBINADA CON ANALOGOS LH-RH + RC 160 AL ESCAPE TUMORAL

30



## DISCUSION

El gran avance en el tratamiento del cáncer de próstata con los análogos de LH-RH marcó una etapa espectacular por la aceptación, calidad de vida y pobres efectos secundarios, respondiendo la gran mayoría de los casos por ser andrógeno dependientes. Se ha propuesto además efecto antitumoral directo por la mejoría observada en pacientes con orquidectomía y actividad tumoral a los que se les agrega al tratamiento un análogo de LH-RH, con lo que se inhibe además la participación de la hormona foliculo estimulante en la expresión de receptores para hormona luteinizante en las células de Leydig. El camino que trazaron los análogos agonistas de LH-RH, fue aprovechado por los antagonistas superpotentes con respuesta desde las primeras horas de su aplicación evitando además el fenómeno de exaerbación (flare-up) observado durante la primera semana de aplicación de los análogos agonistas de LH-RH. Todos los pacientes que inicialmente se identifican como andrógeno-dependientes por tener periodo de remisión al bloqueo gonadal presentan periodo de actividad tumoral a tiempo variable descrito como fenómeno de escape, donde las alternativas ofrecidas hasta el momento son de escasa respuesta y grandes efectos secundarios, sobre todo los agentes quimioterápicos utilizados por Oncología.

El Dr. Andrew V. Schally en 1988 y 1990 reporta sus estudios experimentales en hamsters con implantación de cáncer de páncreas, estudios in vitro en cáncer prostático, tumores hipofisarios, tumores endocrinos del sistema gastroenteropancreático, tumor carcinoide, insulinosas, glucagonomas, vipomas, condrosarcomas, cáncer colorectal, tumores cerebrales, de mama, en los que identificó receptores para somatostatina, por lo que utilizó terapia combinada de análogos agonistas de LH-RH + el octastatín RC 160 análogo de la somatostatina, obteniendo resultados alentadores con lo que cambian las expectativas de tratamiento para estas entidades. Describió

ampliamente los mecanismos de acción antitumoral de análogos de somatostatina que son de gran espectro además de interferir con factores de crecimiento, secreción hipofisaria, pancreática, estómago e intestino, efectos antiploriferativos directos y a nivel molecular inhibición de la separación centrosomal lo cual esta directamente relacionado a bloqueo de síntesis de DNA y replicación celular.

En este trabajo se utilizó terapia combinada de análogos LH-RH agonistas y antagonistas más RC 160 al momento del escape tumoral a dosis de 1 mg. subcutáneo cada 8 hrs. evaluando previamente datos clínicos, bioquímicos y gammagráficos utilizando como mejor parámetro objetivo de seguimiento el antígeno prostático específico.

Desde la primer semana de terapia combinada se observó estabilización de peso, apetito y dolor óseo, en seis pacientes la disminución del antígeno prostático específico fue del 75% en el primer mes, presentando tres casos progresión tumoral a los cuatro, dieciséis y veintinueve meses, estados en los que no se encontró correlación con la fosfatasa ácida y fracción prostática siendo mucho menor a lo reportado en la literatura que puede corresponder en el 45% de los casos. No encontramos correlación del antígeno prostático específico con la edad, Gleason, estadio, pero sí con la actividad o remisión al tratamiento, siendo catalogado como el mejor marcador tumoral prostático. El 81.8% de los casos presentó nuevo período de remisión coincidiendo hasta un mes antes de la muerte por cáncer, teniendo un tiempo relativamente corto de actividad tumoral siendo valorados en la escala de Karnofsky con buena calidad de vida, siendo un claro ejemplo el caso tres con Karnofsky de 100 durante 29 meses hasta un mes antes de su defunción por cáncer. Contrario a lo reportado en la literatura se obtuvo respuesta espectacular en los pacientes parapléjicos, los cuales mostraron mejoría del daño neurológico, con movimiento de los dedos de

los pies desde la primera semana de tratamiento, lo que marca una innovación en el manejo de compresión medular por metástasis.

Los efectos secundarios a la aplicación del RC 160 fueron transitorios, encontrando solo un paciente que desarrolló litiasis vesicular que solo ameritó indicaciones alimentarias.

Por los resultados obtenidos en este estudio se debe considerar al RC 160 como alternativa de primera elección en el manejo del escape tumoral en el cáncer de próstata.

Se debe aprovechar al máximo los avances tecnológicos para el diagnóstico y seguimiento de esta neoplasia ya que se ha logrado la estandarización y utilidad del PSA, ultrasonido transrectal con técnica de Donald, estudios específicos para la detección de lesiones metastásicas, como serie ósea radiológica metastásica, tomografía axial computarizada, resonancia nuclear magnética y el gammagràma óseo, ya que la mayoría de casos reportados son en fases avanzadas.

Solo nos hemos referido al cáncer de próstata andrógeno dependiente, que si bien es la gran mayoría, aún no se dispone de una alternativa para las líneas celulares andrógeno independientes que se comportan de manera mucho más agresiva ya que los pocos casos reportados en el Departamento han muerto a tiempo relativamente corto y pésima calidad de vida. Cabría preguntar ¿tendrían estos casos posibilidad de tratamiento con los análogos de bombesina?. Lo que si podemos afirmar es que la investigación debe ser continua y permanente.

### CONCLUSIONES

\*La terapia combinada de los análogos de LH-RH + RC 160 en pacientes con cáncer de próstata y escape tumoral es de alta eficacia clínica induciendo remisión en el 81.8% de los casos, por lo que se debe considerar como la primera alternativa de elección.

\*No correlaciona la edad, Gleason, estadio, periodo de remisión al bloqueo gonadal con la respuesta al manejo del escape tumoral.

\*El RC 160 mejora la calidad de vida y disminuye el dolor óseo observando periodos de remisión hasta un mes antes del fallecimiento por cáncer.

\*La correlación que existe entre los niveles séricos del PSA y la respuesta clínica lo convierte en el marcador tumoral prostático de mayor sensibilidad y especificidad.

\*No se encontró correlación entre los niveles de fosfatasa ácida y la fracción prostática con la respuesta al RC 160.

\*En el diagnóstico y seguimiento del cáncer prostático son de gran utilidad el ultrasonido transrectal, suprapúbico, gammagrama óseo, y en los pacientes que se sospecha afección medular la mielografía, tomografía axial computarizada y resonancia nuclear magnética.

\*Los efectos secundarios a la administración del RC 160 son mínimos y transitorios, cursando solo un paciente con litiasis vesicular asintomática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Schmidh. JD., Clinical Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Suppl.*, 1992; 70:221-24.
- 2.- Mostafli FK. Pathology of Carcinoma of the Prostate. *Cancer Suppl.* 1992; 70:235-53.
- 3.- Graham SD. Criticall Assessment of Postate Cancer Staging. *Cancer Suppl.* 1992; 70:269-74.
- 4.- Bostwick DG, Cooner WH. The Association of Benign Prostatic Hyperplasia and Cancer of the prostate. *Cancer Suppl.* 1992:291-301.
- 5.- Edwqrd PD, Crawford ED. Pretreatment of Metastatic Disease. *Cancer Suppl.* 1994; 74:2182-86.
- 6.- Ellis WJ, Lange PH. Prostate Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1994;809-824,
- 7.- McLeod DG, Crawford D. Controversias in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Cancer Suppl.* 1992, 70: 324-28.
- 8.- Santen RJ. Endocrine Treatment of Prostate Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992; 75: 3:685-89.
- 9.- Mahler C, Denis L. Management ef Relapsing Disease in Prostate Cancer. *Cancer Suppl.* 1992; 70 :324-29.
- 10.- Draz JP, Smedt ED, Attan SK. Al. Phase I Trial of High-Dose Fosfestrol in Hormone-Refractory Adenocarcinoma of the Prostate. *The Prostate* 1994; 24: 62-66.
- 11.- Sant PA. Neuroendocrine Differentiation in Carcinoma of the Prostate. *Cancer Suppl.*, 1992; 70: 254-68.

- 12.- Taplin PA. Mutation of the androgen receptor Gene in Metastatic androgen-independent prostate cancer. *New Eng. J. of Medicine* 1995; 32 : 1393- 441.
- 13.- Gittes RF. Carcinoma of The Prostate. *New Eng. J. of Medicine* 1991; 324 : 234-36.
- 14.- González-Bárcena D, Vadillo-Buenfil M. Responses to the Antagonist Analog of LH-RH (SB 75, Cetrorelix) in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia or Prostatic Cancer. *The Prostate* 1994;24:84-92.
- 15.- Lee F, Litt PJ. Predicted Prostate Specific Antigen Results Using Transrectal Ultrasound Gland Volume. *Cancer Suppl.* 1992;70 :211-20.
- 16.-Cooper EH, Robinson RG. Tumor Markers in Prostate Cancer. *Cancer Suppl.* 1992; 70 :225-229.
- 17.-Hans L, Cackett TK. Prostate Specific Antigen Predominantly forms a Complex With Alpha 1-Antichymotrypsin in Blood. *Cancer Suppl.* 1992; 70:230-34.
- 18.- Stamey TA, Prestigiacomo AF. Standardization of Immunoassays for Prostate Specific Antigen. *Cancer* ,1994; 74 : 1662-66.
- 19.-Nakamura RM. Current and Future Directions Regarding Quality Assurance and Standardization of prostatic specific antigen Immunoassays. *Cancer* 1994; 74 :1655- 59.
- 20.- Parmer H, Mollard BM. Somatostatin and somatostatin analogues in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 1989; 16 : 95-115.
- 21.- Thomas F, Parmer H, Prevost G. Les analogues de la Somatostatine en Cancerologie. *Bull Cancer* 1991; 78: 693-707.
- 22.- Logothetis CJ, Hossain EA. SMS 201-995 in the Treatment of Refractory Prostatic Carcinoma. *Anticancer Research* 1994; 14: 2731-34.

- 23.-Parmer J, Phillips CR. Therapeutic response to somatostatin analogue,BIM 23014, in Metastatic Prostatic Cancer. *Clinical Experimental Metastasis*1995; 10 : 3-11.
- 24.- Prevost G, Lanson M.Molecular Heterogeneity of Somatostatin Analogue BIM 23014 Receptor in Human Breast Carcinoma Cell using Chemical Cross-Linking Assay. *Cancer Research* 1992; 52: 843-850.
- 25.- González-Bárcena D, Pérez-Sánchez P, Ureta-Sánchez S, Berea-Dominguez H, Graef-Sánchez A , Becerril-Morales M, Comaru-Schally AM, Schally AV. Treatment of Advanced Prostatic Carcinoma with D-Trp-6-LH-RH.*Prostate* 1985; 7:21-30
- 26.- González-Bárcena D, Ibarra-Olmos MA, García- Carrasco F, Gutierrez-Sampeiro C,Comaru-Schally AM, Schally AV. Influence of D-Trp-6-LH-RH on the Survival time in patients with advanced pancreatic cancer.*Biomed Pharmacol ther.* 1989; 43: 313-17.
- 27.- Schally AV. Oncological Applications of Somatostatin Analogues. *Cancer R.* 1988; 48: 6977-85.
- 28.- Szende B, Srkalovic G, Schally AV. Inhibitory Effects of Analogs of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone and Somatostatin on Pancreatic Cancers in Hamsters. *Cancer* 1990; 65: 2279-90.
- 29.- Schally AV, Konturek J. Endocrine gastrointestinal and antitumor activity of Somatostatin analogs. In TW Moddy (ed) , *Neural and Endocrine Peptides and Receptors* , New York Plenum Publishing Corp. 1986; 78-83.