



Avances y perspectivas terapéuticas en los principales tumores hormonodependientes e hiperplasia prostática benigna

Manuel Vadillo Buenfil,* David González Bárcena,** Nacu Caracas Portilla,*** Luis Ángel Zelaya García,****
Roberto Vega Serrano,***** Ana María Gómez Ramírez*****

- * Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología.
- ** Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología.
- *** Endocrinólogo: Alumno de Maestría IMSS-CONACYT-UNAM.
- **** Residente de 4º año de Endocrinología.
- ***** Jefe del Departamento de Urología.
- ***** Jefe del Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, IMSS, México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Manuel Vadillo Buenfil
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología (10º y 8º pisos, respectivamente)
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", IMSS
Seris y Zaachila s/n, Colonia "La Raza", Delegación Azcapotzalco México, DF.
CP 02990. Teléfono: 57-24-59-00 ext 1931 Fax: 58-87-65-36.
E-mail: mvadillo_2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 30 Octubre-2000
Fecha de aceptación: 7 Noviembre-2000

Resumen

La incidencia de cáncer y la identificación de neoplasias hormonodependientes va en aumento. En la actualidad la caracterización de receptores citoplasmáticos y de la membrana celular son indispensables para administrar una terapia altamente específica y libre de efectos secundarios. Su caracterización puede realizarse por métodos diversos siendo para nosotros, el estudio por medio de competencia con radioligandos, el más importante. La expresión de receptores membranales ha sido identificada por nosotros en estudios preliminares en el tubo digestivo alto, páncreas, pulmón, próstata, tiroides, glándula mamaria, colorrecto y en la hiperplasia prostática benigna, en especial para el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento insulinoide tipo I. En lo futuro, el uso de nuevos análogos hormonales como los de bombesina/péptido liberador de gastrina, hormona liberadora de la hormona de crecimiento y de la hormona liberadora de la hormona luteinizante permitirán una mayor eficacia y mejor calidad de vida, altamente prometedoras para los pacientes con este padecimiento.

Palabras clave: Receptores, análogos hormonales, cáncer.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(4)Octubre-Diciembre.143-148.

Abstract

The incidence and identification of hormone dependent cancer is still in the rise. Recently, the characterization of cytoplasmic and membrane receptors have become necessary to administrate a highly specific therapy free of side effects. Their characterization can be obtained by a series of methods of which radioligand binding assays are the most important of them all. We have identified the expression of these receptors in tissues from pancreas, the gastrointestinal system, prostate, thyroid, breast, colon and benign prostatic hyperplasia specifically for the epidermal growth factor and the insulin-like growth factor 1. In the future, the use of hormonal analogues of bombesin/gastrin releasing peptide, growth hormone releasing hormone and luteinizing hormone releasing hormone will increase the quality of life and will allow a highly promising and efficacious therapy for patients with these neoplasms.

Key words: Receptors, hormonal analogues, cancer.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(4)Octubre-Diciembre.143-148.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas constituyen una de las principales causas de muerte en el mundo. Numerosos estudios han demostrado la participación de varias hormonas en el crecimiento y desarrollo tumoral, por mencionar algunas: testosterona, estrógenos, progesterona, glucocorticoides, hormona de crecimiento y factores de crecimiento en especial el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-I) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Sus receptores también juegan un importante papel en el mensaje de su hormona específica repercutiendo en la mayoría de los casos en el control de la multiplicación y diferenciación celular. En la actualidad la determinación de su expresión es básica a través de los métodos previamente establecidos como los enzimáticos, la inmunohistoquímica, citometría de flujo y estudios de competencia con radioligandos utilizando una hormona marcada con Iodo¹²⁵ y una no marcada, donde las concentraciones de ambas, juegan un papel decisivo.

Para nosotros, este último, constituye el mejor ya que nos permite una caracterización parcial permitiendo calcular la afinidad, densidad o concentración, especificidad, asociación y disociación, entre otras. El objetivo de este artículo es mostrar las bases para el entendimiento de la hormonoterapia en aquellos tumores dependientes de hormonas como los del tubo digestivo alto, páncreas, pulmón, próstata, tiroides, glándula mamaria, colorrectal y en la hiperplasia prostática benigna. Además, en la mayoría de las veces en el carcinoma avanzado el empleo de la cirugía, radioterapia y quimioterapia ofrecen pocas expectativas de control, presentándose recidivas a corto plazo.^{1,2}

CÁNCER GÁSTRICO

La gastrina es sintetizada y secretada en las células G del antro gástrico y también tiene el efecto de estimular la secreción ácida gástrica con la función de ser una hormona trófica. Estas propiedades han sido observadas en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, entidad que se caracteriza por hipergastrinemia produciendo hiperplasia masiva de la mucosa del *fundus* gástrico, ejemplo de los efectos tróficos de esta hormona.³ Hasta el momento, el papel de los receptores de gastrina y las vías de las señales de transducción intracelulares son poco conocidas, motivo por el cual, el encontrar un tratamiento efectivo para el cáncer gástrico ha sido poco alentador. Los receptores de gastrina se han encontrado en varios sitios del tubo digestivo participando en las mitosis de sus células sobre todo en estómago, páncreas y tumores colorrectales. Varios antagonistas de este receptor han sido estudiados en animales de experimentación como el CR 2093,⁴ el L365-260⁵ constituyendo muy probablemente a futuro una opción te-

rapéutica en aquellos tumores que expresen receptores a dicha hormona. Por otro lado, el encontrar sitios de unión de alta afinidad para la bombesina/péptido liberador de gastrina (GRP) en la submucosa y plexo mientérico del tracto gastrointestinal humano abrió un campo de investigación fértil en la patología neoplásica de este sistema. Estudios de esta hormona y su receptor permitirán su aplicación en humanos en tumores del esófago, estómago, intestino delgado y colorrecto.⁶

PÁNCREAS

El carcinoma exocrino del páncreas constituye una de las neoplasias más agresivas en el organismo humano. La incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica en 1997 fue de 27,600 nuevos casos, y 28,100 muertes por esta causa fueron captadas. Su tratamiento es muy pobre, ya que la sobrevida en promedio después del diagnóstico es de 2.8 meses. La presencia de receptores en el citoplasma celular para estrógenos y andrógenos hace posible el manejo con hormonoterapia. En 1989, reportamos los resultados obtenidos con el uso del análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) (D-Trp-6-LH-RH) en 17 pacientes con diagnóstico de carcinoma exocrino de páncreas (Estadio IV) donde se rebasó el tiempo de sobrevida promedio así como también se logró mejoría en la calidad de vida. Nuevos estudios en animales han reportado que células malignas de esta neoplasia también presentan receptores para factores de crecimiento en especial para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) en su membrana celular, participando en la mitogénesis de sus células. También, en cultivos de líneas celulares de cáncer de páncreas se ha observado crecimiento y diferenciación aumentada de estas células con la participación del factor de crecimiento de transformación a (TGF- α), EGF-R y la expresión concomitante de su RNAm, motivo por el cual se ha considerado que este receptor es de suma importancia en su crecimiento.⁷ Nosotros, en hamsters investigamos el efecto de un análogo de la bombesina (RC-3095) sobre el carcinoma pancreático inducido con nitrosamina, utilizando una dosis aguda de esta hormona y apreciando que los receptores para el EGF sufrían el fenómeno de regulación descendente ("down regulation"), efecto que nos demostró la capacidad de este análogo de modificar a este receptor, aun no siendo su receptor específico; este estudio abre la posibilidad de contar con una nueva arma terapéutica en el manejo del cáncer exocrino del páncreas probablemente utilizando la combinación de análogos agonistas o antagonistas del LH-RH con análogos de la somatostatina/bombesina/GRP o de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH). Todo hace indicar que el uso de esta forma de tratamiento deberá iniciarse en el momento del diagnóstico histopa-

tológico y corroboración de la presencia de los receptores ya mencionados.^{8,9}

CARCINOMA PULMONAR

El 1996 esta neoplasia ocupó el segundo lugar en frecuencia en los Estados Unidos de Norteamérica. En la mujer constituyó el 25% como causa de muerte por cáncer, mientras que en el hombre este porcentaje se incrementó al 32%.¹⁰ La curación de esta neoplasia está relacionada con el estadio clínico al momento del diagnóstico, por ejemplo, en el estadio I el porcentaje de curación es de alrededor de 70% y un 5% en el estadio III-B.¹¹ Los intentos por definir el pronóstico en los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas mediante inmunohistoquímica para EGF-R no han sido concluyentes como lo demostraron Pfeiffer y cols. en 1996.¹² También, Johnson en 1995¹³ ha expresado que ninguno de los marcadores existentes pueden ser considerados como estándar para la selección de los pacientes a ser tratados hasta la evaluación de nuevos estudios prospectivos. La expresión de receptores para IGF-I ha sido reportada por nosotros en los carcinomas de células pequeñas y no pequeñas del pulmón en los animales de experimentación estudiados. Dichos receptores mostraron alta afinidad para esta hormona donde además se apreció el fenómeno de regulación ascendente ("up-regulation") al ser tratados con análogos antagonistas de GH-RH (MZ-4-71 y MZ-5-156) expresando en los controles una concentración de 152.5 ± 23.5 y postratamiento de 248.0 ± 22.0 fmol/mg de proteínas, resultados en relación al análogo MZ-4-71. Al evaluar el MZ-5-156 se observó para los controles 144.7 ± 10.6 y postratamiento 256.0 ± 1.0 fmol/mg de proteínas. Este incremento pudo estar en relación a la síntesis de más receptores de IGF-I debido a la exposición biológica inicial a estos antagonistas.¹⁴ Por otro lado, estudios de receptores para la somatostatina y sus análogos como el RC-160 han demostrado su existencia en líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas así como en muestras de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En las células NCL H69 se apreciaron dos sitios de unión específica para el RC-160, uno con alta y el otro con baja afinidad. El estudio con el análisis de Scatchard indicó la presencia de una sola clase de receptores con alta afinidad en cada muestra de cáncer pulmonar de los pacientes estudiados.¹⁵ Estos resultados demostraron que la presencia de receptores para estos péptidos permitirán el tratamiento con hormonoterapia en aquellos casos de carcinoma de pulmón de las estirpes comentadas así como en estadios avanzados y fuera de tratamiento oncológico. Hasta el momento no existen estudios clínicos en el humano en este tipo de neoplasia, por lo que en lo futuro serán área de investigación muy fructí-

fera al utilizar los análogos antagonistas de GH-RH, los de bombesina/GRP y los análogos de la somatostatina en especial el RC-160 (Vapreotide).

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

La próstata es de los tejidos más sensibles al manejo con hormonoterapia debido a la presencia de receptores citoplasmáticos para hormonas sexuales así como para factores de crecimiento en la membrana celular. En la fisiopatología, los andrógenos en especial la dehidrotestosterona así como los factores de crecimiento como por ejemplo, el factor de crecimiento insulinoide tipo-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento epidérmico con sus respectivos receptores son de los que más participan en esta entidad clínica. Nuestros estudios con el análogo antagonista de LH-RH (SB-75, Cetrorelix) han mostrado que este padecimiento es capaz de ser modificado mediante el empleo de esta hormona con resultados clínicos muy satisfactorios, lográndose reducción del volumen prostático, mejoría de la sintomatología urinaria, del antígeno prostático específico y notable reducción de los niveles de testosterona mediante el bloqueo temporal del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. La presencia de alto riesgo quirúrgico, al inicio de nuestros estudios, permitieron el manejo de los pacientes con este análogo, logrando un tiempo de remisión en algunos de ellos hasta de 8.5 años al momento actual e incrementando su calidad de vida.¹⁶ En la actualidad, hemos iniciado la caracterización de receptores membranales para péptidos como el EGF e IGF-I en tejido prostático procedente de pacientes sometidos a resección transuretral de próstata (RTUP). Nuestras primeras observaciones sugieren la existencia del receptor para el factor de crecimiento epidérmico en muestras de tejido prostático con hiperplasia pero apreciándose un bajo nivel de expresión.¹⁷ Estos estudios serán complementados con la determinación de la expresión del RNAM de este receptor por medio de RT-PCR sobre todo para ratificar el grado de expresión membranar contemplando así la posibilidad de que existan defectos postransduccionales en estas células. La existencia de receptores de membrana para el EGF amplían el campo de manejo con análogos hormonales ya que este receptor podría ser modificado con los nuevos análogos de bombesina/GRP (RC-3095), así como los análogos de LH-RH (Cetrorelix) y análogos de la somatostatina como el RC-160 como lo han demostrado estudios en animales de experimentación sobre todo en cáncer de páncreas.¹⁸ Estos primeros estudios pueden servir de base para futuras investigaciones clínicas en pacientes con hiperplasia prostática benigna ya sea utilizando monoterapia o bien con la asociación de dos o más análogos.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Esta neoplasia constituye la segunda causa de mortalidad en el varón. Sólo en los Estados Unidos de Norteamérica se presentaron 334,500 nuevos casos, y 41,800 muertes fueron captadas en 1997 por este padecimiento. El tratamiento en los estadios iniciales, la cirugía constituye el modelo para su manejo pero, en aquellos que han evolucionado o bien son captados en etapas avanzadas, la hormonoterapia juega un papel primordial en su manejo.

Nuestros estudios con el análogo agonista de LH-RH (D-Trp-6-LH-RH) mostraron una evolución clínica satisfactoria así como con el análogo antagonista del LH-RH (Cetrorelix). En 1994, publicamos nuestros primeros resultados con este antagonista donde pudimos apreciar en seis pacientes en estadios C y D2 mejoría del cuadro clínico consistente en disminución de la sintomatología urinaria e incremento en la calidad de vida, descenso de las fosfatasa, del antígeno prostático específico y de la testosterona tanto de la fracción libre como de la total.¹⁶ En la actualidad hemos iniciado la caracterización parcial de receptores para el EGF, IGF-I y somatostatina en tejido prostático con diagnóstico de adenocarcinoma obteniendo las muestras de tejido mediante resección transuretral de esta glándula en aquellos pacientes que desarrollen retención aguda de orina por obstrucción uretral debido a crecimiento prostático severo. Tres muestras de pacientes estudiamos inicialmente para determinar la expresión del EGF-R, encontrando sólo en uno baja expresión de este receptor y en las otras dos no se encontró unión del EGF al EGF-R (unión negativa). Los Gleason de estas tres muestras fueron: 2, 4 y 8, lo que nos indica muy probablemente que no existe correlación entre la expresión del EGF-R con el grado de diferenciación histopatológica. Tampoco pudimos apreciar correlación entre el I-PSS (Escala Internacional de Evaluación de Síntomas Prostáticos) y el antígeno prostático específico como podemos apreciar

Cuadro I. Expresión de receptores del EGF, puntuación internacional de los síntomas prostáticos, antígeno prostático específico y clasificación de Gleason en 3 muestras de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata.

No. muestra	EGF-R	I-PSS* (PreQx)	PSA (ng/mL)	Gleason
0054	+	22	2.90	2
0056	-	4	3.99	4
0060	-	23	153.00	8

* 0-7 (leve), 8-19 (moderado), 20-35 (severo).

en el *cuadro I*. Este receptor, muy probablemente esté en relación con el pronóstico de la enfermedad, observando en aquéllos donde se exprese, una respuesta al tratamiento muy pobre con metástasis a corto plazo. En aquellos con EGF-Rs negativos, muy probablemente la evolución de la enfermedad sea mejor a largo plazo. Todas estas observaciones continuarán realizándose en nuestro estudio ampliando el número de la muestra para permitirnos obtener conclusiones sólidas que repercutan en la integridad del paciente.¹⁷

CÁNCER DE TIROIDES

Los tumores tiroideos son las neoplasias endocrinas más frecuentes y el 10% de ellos pueden ser malignos, con una mortalidad que oscila entre el 9-12%. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es una hormona peptídica con capacidad de estimular el crecimiento y la diferenciación celular tanto del tejido normal como neoplásico. La presencia de su receptor (EGF-R) en la superficie celular garantiza sus acciones intracelulares que determinan un incremento de las mitosis celulares en las células blanco. Por otra parte, el factor de crecimiento insulinoide tipo I también participa en la regulación de las mitosis celulares en conjunto con su receptor membranal en condiciones normales, pero en las células tumorales muy probablemente participe como una hormona de función autocrina-paracrina. Nuestros primeros resultados en el estudio de muestras de cáncer de tiroides tuvieron el objetivo de identificar la expresión de receptores para EGF e IGF-I, mostrando que el receptor del EGF tiene una expresión muy baja, no así la expresión para el IGF-I. Estos reportes preliminares por medio de estudios de competencia con radioligandos para estos receptores mostraron una baja capacidad de unión tanto en el tejido tiroideo normal, neoplásico, como en sus metástasis. En este primer reporte los tejidos estudiados para el EGF-R mostraron un porcentaje de máxima capacidad de unión específica en el tejido tiroideo normal de $0.19 \pm 0.68 \pm 0.07$. En el cáncer de tiroides (papilar y folicular) el porcentaje de máxima unión específica fue de 0.05 ± 0.04 a 1.06 ± 0.0 y en sus metástasis de 0.27 ± 0.01 a 0.66 ± 0.01 que comparados con nuestros controles positivos que oscilaron entre 2 y 5% constituyen un porcentaje muy bajo de máxima capacidad de unión específica que ha sido interpretado como una unión prácticamente nula del EGF a su receptor. Con respecto al IGF-I-R encontramos que el carcinoma folicular de tiroides tuvo un porcentaje de máxima capacidad de unión específica de 3.3 lo que sugiere positividad para la expresión de este receptor. Continuaremos estudiando estos grupos de muestras procedentes de pacientes con cáncer de tiroides para aumentar el tamaño de la muestra, así como

realizar estudios de desplazamiento y saturación del receptor que nos permitan calcular su afinidad al igual que su concentración, consolidando nuestras conclusiones.¹⁹

CARCINOMA MAMARIO

El cáncer mamario constituye el 30.9% de todos los cánceres de la mujer y el 17% del número total de muertes por esta neoplasia.¹⁰ El estudio de las características de los receptores para estrógenos y EGF en esta neoplasia son indispensables por varios motivos, a) su pronóstico, b) invasividad y c) selección del tratamiento hormonal o bien el uso de antiestrógenos como el tamoxifeno. Los datos publicados por Sainsbury y cols.²⁰ en 1985 lo confirman, al demostrar correlación entre receptores de estrógenos y EGF-Rs. Cincuenta y tres pacientes de 104 (50.9%) expresaron receptores para estrógenos, sólo 4 (8%) presentaron EGF-Rs, mientras que en los tumores con receptores estrógeno negativos 31 de 51 (61%) expresaron el EGF-R. También en los ganglios linfáticos metastáticos se encontraron positivos en 10 de 14 pacientes (71%). Por otro lado, la identificación de receptores para somatostatina, LH-RH y bombesina/GRP permitirán ampliar el campo de tratamiento de las etapas avanzadas de esta neoplasia utilizando los nuevos análogos antagonistas de LH-RH, bombesina/GRP o análogos de la somatostatina.

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal es una neoplasia que va en aumento. En México, es el segundo tumor más frecuente del tubo digestivo. La incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica en 1997 fue de 131,200 nuevos casos y 54,900 muertes fueron captadas en ese mismo año. En lo que respecta a la carcinogénesis de este tumor, de la etapa de adenoma temprano al carcinoma se ha observado la participación de la mutación del gen p53 y la sobre-expresión del proto-oncogen Ras, y de la etapa de carcinoma a sus metástasis, los factores de crecimiento y receptores específicos juegan un papel primordial en su desarrollo. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) probablemente constituya un marcador de pronóstico en esta neoplasia, sobre todo, de invasividad y sobrevida. Este tumor, también ha mostrado ser hormonodependiente, principalmente a hormonas gastrointestinales y factores de crecimiento. Nosotros hemos reportado los resultados iniciales acerca de la expresión de los sitios de unión al EGF-R en tumores colorrectales donde su expresión ha sido variable, pero con positividad entre + y +++.² Los análogos de la somatostatina ya sea solos o en combinación con análogos de la bombesina/GRP o los de la hormona

liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH) constituirán una nueva arma terapéutica en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado sobre todo en aquellos pacientes en etapas Dukes C y D, donde se ha observado que con el tratamiento convencional la recidiva se presenta en promedio a los dos años.²

DISCUSIÓN

El uso de antiestrógenos-andrógenos y de los análogos hormonales en la actualidad va en aumento. Cada día, se acumula más experiencia y todo parece indicar que la expresión de los receptores en el citoplasma, núcleo y membrana celular marcarán las reglas para su uso en el tratamiento del cáncer. Pocas son las experiencias en el manejo del cáncer colorrectal con análogos hormonales; éste es un campo promisorio y en los próximos años los análogos de la somatostatina, bombesina/GRP así como los de la GH-RH ocuparán un lugar importante en el manejo de esta entidad clínica. También, en la hiperplasia prostática benigna y en el cáncer de la próstata estos fármacos serán utilizados; en la primera en asociación con análogos del LH-RH llevarán a cabo un bloqueo hormonal más completo y en el segundo, serán utilizados en el momento de la recidiva tumoral en aquellos pacientes tratados previamente con análogos del LH-RH o con antiandrógenos. En los carcinomas de la próstata andrógeno-independientes serán de gran utilidad ya que se ha demostrado que los factores de crecimiento juegan un papel clave en su control. Por otro lado, el conocimiento de las características del receptor de membrana para el EGF tendrán dos finalidades, podrán servir como marcadores de pronóstico así como también permitirán el uso de los análogos hormonales ya mencionados, debido a que pueden modificar a este receptor aun siendo la hormona no específica, fenómeno que ha sido observado con el uso de los análogos de la bombesina/GRP y con los análogos del LH-RH. La fracción intracitoplasmática de este receptor tirosina-cinasa en la actualidad es estudiada debido a la relación estrecha que guarda con los proto-oncogenes y que probablemente esta unión participe en la génesis tumoral mediante la captura de los mensajes procedentes del núcleo para después controlar la multiplicación y diferenciación celular. La propuesta de que en toda neoplasia deberá conocerse la expresión o ausencia de los receptores específicos antes de iniciar el manejo con algún análogo hormonal sigue vigente, ya que de ello dependerá la respuesta al manejo que se le de al paciente. No cabe duda que la hormonoterapia en el manejo del cáncer en los próximos años continuará avanzando y con los estudios moleculares de la genética podrá combatirse esta entidad con más precisión.

RECONOCIMIENTOS

Estos estudios preliminares en cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna fueron realizados gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT), Proyecto 29417-M y al Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) del Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo brindado a los estudios de receptores en cáncer colorrectal y tiroideo. A la Srita. Claudia Orozco Huerta por su contribución secretarial en este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Vadillo BM. Actualidades y perspectivas endocrinas en cáncer. *Rev Mex End y Nut* 1996; 4(1): 1-5.
- Vadillo BM, Caracas PN, Rodríguez RF, Cuevas MOJ, Normandia AM, González BD. Sitios de unión al receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) en neoplasias colorrectales humanas por medio de estudios de competencia con radioligandos. (Resultados preliminares). XXXVIII Reunión Anual SMNE, Morelia, Mich, Mex, Suplem 1998, resumen 88.
- Ishizuka J, Martínez J, Townsend CM, Thompson JC. The effect of gastrin on growth of human stomach cancer cells. *Ann Surg* 1992; 215(5): 528-535.
- Watson S, Crosbee DM, Morris DL, Robertson JFR, Makovec F, Rovati LC, Hardeastle JD. Therapeutic effect of the gastrin receptor antagonist, CR 2093 on gastrointestinal tumour cell growth. *Br J Cancer* 1992; 65: 879-883.
- Watson S, Durrant L, Elston P, Morris D. Inhibitory effects of the gastrin receptor antagonist (L-365, 260) on gastrointestinal tumour cells. *Cancer* 1991; 68(6): 1255-1260.
- Preston SR, Woodhouse LF, Jones-Blackett S, Wyatt JJ, Primrose JN. High affinity binding sites for gastrin releasing peptide on human gastric cancer and Menetrier's mucosa. *Br J Cancer* 1995; 71(5): 1087-1089.
- Kore M. Growth factors and pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 87-91.
- González BD, Ibarra OMA, García CF, Gutiérrez SC, Camaru-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.
- Vadillo BM, Halmos G, Szepeshazi K, Rodríguez ME, Schally AV. Down regulation of receptors for EGF in nitrosamine-induced pancreatic cancer in Hamsters by a single administration of bombesin antagonist RC-3095. Abstract Book Vol II: June 14-15. Abst N° P3-711. 932, 10th International Congress of Endocrinology, San Francisco, CA, USA 1996.
- Parker SL, Tong T, Boden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 65: 5-27.
- Minna JD, Pass H, Gladstein. Cancer of the lung, In: V.T. De Vita, S. Hellman and S.A Rosenberg (eds), *Cancer, Principles and Practice of Oncology* J.B Lippincott Company, Philadelphia 1989: 591-705.
- Pfeiffer P, Clausen PP, Andersen K, Rose C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small-cell lung cancer: An immunohistochemical study on cryosections. *Br J Cancer* 1996; 74(1): 86-91.
- Johnson BE. Biologic and molecular prognostic factors-impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 107 (6 Suppl): 287S-290S.
- Pinsky J, Schally AV, Jungwirth A, Groot K, Halmos G, Armantis P, Zorandi M, Vadillo BM. Inhibition of growth of human small cell and non-small cell lung carcinomas by antagonists of growth hormone releasing hormone (GH-RH). *Int J Oncol* 1996; 9: 1099-1105.
- Byrne KJ, Halmos G, Pinski J, Groot K, Szepeshazi K, Schally AV, Carney DN. Somatostatin receptor expression in lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(11): 1682-1687.
- González BD, Vadillo BM, Gómez OF, Fuentes GM, Cárdenas CI, Graef SA, Camaru-Schally AM, Schally AV. Responses to the antagonistic analog of LH-RH, SB-75, Cetrorelix in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate* 1994; 24: 84-92.
- Caracas PN, Vadillo BM, González BD. *Expresión de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) en muestras de hiperplasia prostática benigna en humanos mediante el empleo de estudios de competencia con radioligandos, tesis para obtener el título de Endocrinólogo* 1999: 1-37.
- Szepeshazi K, Halmos G, Schally AV, Arencibia JM, Groot K, Vadillo BM, Rodríguez ME. Growth inhibition of experimental pancreatic cancers and sustained reduction in epidermal growth factor receptors during therapy with hormonal peptide analogs. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 444-452.
- Vadillo BM, Caracas PN, Pizarro CMA, German HA, González BD. Expresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) como marcador de pronóstico y perspectivas terapéuticas en pacientes con cáncer de tiroides y sus metástasis (Resultados Preliminares) *Rev Argentina de Endocrinol y Metab* 2000, Vol 37 suplemento, resumen N° 6 p 22.
- Sainsbury JRC, Sherbet GV, Farndon JR, Harris AL. Epidermal growth factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer. *Lancet* 1985; 1(8425): 364-366.