

Titolo: Effetti antitumorali degli analoghi di LHRH e somatostatina: studi sperimentali e clinici.
Antitumor effects of analogs of LHRH and somatostatin: experimental and clinical studies

Codice: SST008

Autore Schally et al.

Data: 1990

Rivista: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 37 (6): 1061-1067

Argomento: analoghi della somatostatina e di LHRH

Accesso libero: no

DOI: [10.1016/0960-0760\(90\)90466-x](https://doi.org/10.1016/0960-0760(90)90466-x)

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1981009/>

Parole chiave: somatostatina, LHRH, analoghi, agonisti, antagonisti, inibizione tumorale, recettori, terapia ormonale

Tumore: -

Traduzione: totale, semplificazioni minime

Punti di interesse: Questo articolo fa seguito al precedente (Schally 1988), e qui gli autori riportano risultati clinici e di studi sperimentali con nuove molecole a lento rilascio agoniste e antagoniste di LH-RH (ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante) e di analoghi della somatostatina, soprattutto l'analogo RC-160. In biochimica una molecola agonista è una sostanza in grado di legarsi al recettore come fosse il ligando naturale endogeno ed è in grado di attivare il recettore e la sequenza di reazioni biochimiche che ne conseguono (trasduzione del segnale). Una molecola antagonista invece, è affine al recettore del ligando naturale, ma una volta legata al recettore non è in grado di attivarlo, bloccando di fatto la trasduzione del segnale. Gli autori, in modelli sperimentali e in studi clinici evidenziano come l'uso sinergico di agonisti e antagonisti di LH-RH e di analoghi della somatostatina, porta ad un potenziamento dell'inibizione tumorale. L'uso di analoghi antagonisti dell'LH-RH per il trattamento del cancro eviterebbe la stimolazione transitoria del rilascio dello steroide sessuale che si verifica inizialmente in risposta agli agonisti dell'LH-RH, prevenendo così la temporanea "riacutizzazione" clinica della malattia. Inoltre i recettori per LH-RH sono stati trovati in diversi tipi di tumore, come nel tumore al seno. Infatti in linee di cancro al seno umano è stato dimostrato il legame degli antagonisti di LH-RH ai loro recettori. È stato anche dimostrato che nella linea di cellule tumorali mammarie umane indipendenti dagli estrogeni gli antagonisti LH-RH hanno inibito il tasso di crescita cellulare.

In questo studio vengono riportati i risultati positivi dell'uso di queste sostanze in modo combinato per il tumore alla prostata, tumore al seno, cancro ovarico, carcinoma dell'endometrio, tumore al pancreas, tumore al polmone a piccole cellule, cancro al colon retto e tumori cerebrali. Poiché le manipolazioni ormonali non impediscono la crescita finale di quelle cellule tumorali indipendenti dagli ormoni, è opportuna la combinazione della terapia ormonale con analoghi della somatostatina che potrebbe prevenire questo fenomeno e prolungare la sopravvivenza. Gli analoghi della somatostatina inibiscono la crescita tumorale agendo sul rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione, la trasmissione del segnale o la secrezione di fattori di crescita endogeni come il fattore di crescita epidermico e insulino simile. Istologicamente, i cambiamenti regressivi nei tumori

causati dal trattamento di RC-160, e di agonisti/antagonisti di LH-RH e la loro combinazione sono stati caratterizzati dalla coesistenza di apoptosi (morte cellulare programmata) e necrosi coagulativa.

Per i tumori che vengono stimolati anche da ormoni gastro-intestinali, come il tumore al pancreas, al colon-retto e il tumore al polmone a piccole cellule, gli autori suggeriscono lo sviluppo di una terapia ormonale basata sugli antagonisti della bombesina/peptide di rilascio della gastrina

Abbreviazioni:

CCK, colecistochinine; EGF, fattore di crescita epidermico; FSH, ormone follicolo-stimolante; GH, ormone della crescita; G.I., gastrointestinale; GRP, peptide di rilascio della gastrina; IGF-I, fattore di crescita insulino-simile I o somatomedina C; LH, ormone luteinizzante; LH-RH, ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; SCLC, carcinoma polmonare a piccole cellule; TGF, fattore di crescita trasformante; VIP, peptide intestinale vasoattivo

Riassunto/Abstract

Per il trattamento dei tumori sensibili agli ormoni sono in fase di sviluppo molti approcci clinici basati su analoghi di LH-RH e somatostatina. L'inibizione dell'asse ipofisario-gonadico costituisce la base per applicazioni oncologiche di agonisti LH-RH. Gli agonisti e gli antagonisti dell'LH-RH sono stati utilizzati in pazienti con cancro alla prostata e potrebbero essere utili anche per il trattamento del cancro al seno e dei carcinomi ovarico, endometriale e pancreatico. Alcuni degli effetti degli analoghi LH-RH possono essere dovuti all'azione diretta poiché i recettori LH-RH sono stati trovati in questi tumori. L'utilizzo di sistemi di erogazione basata su microcapsule di PLG, rende il trattamento più efficace.

Gli analoghi ottapeptidici della somatostatina come l'analogo RC-160 e analoghi correlati sono stati progettati specificamente per l'attività antitumorale. Questi analoghi della somatostatina, in virtù dell'ampio spettro di attività, sembrano inibire vari tumori attraverso molteplici meccanismi. Le azioni antiproliferative dirette degli analoghi della somatostatina sembrano essere mediate da recettori specifici situati sulle cellule tumorali. Siti di legame ad alta affinità per RC-160 e analoghi correlati sono stati trovati nei tumori umani del pancreas, della prostata, della mammella e delle ovaie e nei tumori cerebrali come i meningiomi.

La somministrazione in vivo dell'analogo RC-160 inibisce la crescita dei tumori della prostata Dunning R-3327 nei ratti, dei tumori mammari MXT nei topi e dei tumori pancreatici duttali indotti nei criceti. La combinazione di microcapsule di RC-160 con [D-Trp6] -LH-RH determina un potenziamento sinergico dell'inibizione di questi tumori. L'analogo della somatostatina RC-160 e l'antagonista dell'LH-RH SB-75 sono oggetto di ulteriori studi sperimentali e studi clinici finalizzati all'esplorazione dei loro effetti inibitori sui processi di crescita maligna.

Introduzione

In questo articolo riassumeremo studi recenti con analoghi di LH - RH e somatostatina condotti dal nostro gruppo in vari modelli di tumori endocrino-dipendenti o sensibili agli ormoni. Verrà inoltre menzionato lo sviluppo di nuove classi di peptidi antitumorali basati su analoghi LH-RH portatori di vari radicali citotossici e di antagonisti del recettore bombesina / GRP. Verranno brevemente citati studi clinici con analoghi di LH-RH e somatostatina su neoplasie specifiche. Questo articolo si concentrerà sugli effetti inibitori degli analoghi del peptide su vari tumori in vivo e in vitro e sui

recettori peptidici di membrana presenti in molti tumori. Ci sono buone ragioni per enfatizzare i recettori peptidici. La conoscenza delle caratteristiche e della distribuzione dei recettori per LH-RH e della somatostatina e dei fattori di crescita come EGF e IGF-I può essere importante per l'identificazione di neoplasie che rispondono agli ormoni, per la selezione di una terapia razionale e può anche avere un valore prognostico per alcuni tumori [1-4].

Un alto contenuto di recettori può consentire la localizzazione di alcuni tumori e metastasi utilizzando tecniche di scansione con opportuni radio-ligandi [3, 5]. Le informazioni sui livelli dei recettori di membrana possono rendere fattibile la proiezione di qualsiasi possibile effetto diretto degli analoghi su alcuni tumori. Inoltre, la presenza di siti di legame per peptidi come LH-RH, somatostatina e bombesina/GRP in alcuni tipi di cancro può essere eventualmente utilizzata per prendere di mira vari agenti chemioterapici legati ad analoghi idonei, che agiscono come vettori di questi radicali citotossici [6, 7]. Le sezioni di questa recensione che seguono si concentrano su neoplasie specifiche e/o sullo sviluppo di nuove classi di peptidi antitumorali.

CANCRO ALLA PROSTATA

L'inibizione della funzione ipofisaria e gonadica che si verifica dopo la somministrazione cronica di agonisti di LH-RH ha reso possibile un nuovo approccio per il trattamento del cancro alla prostata e di altri tumori dipendenti dagli ormoni sessuali [8]. Vari studi clinici hanno documentato che agonisti-LH-RH, Buserelin, Leuprolide o Zoladex possono essere utilizzati con successo per il trattamento palliativo di pazienti con carcinoma prostatico avanzato. Inizialmente, i superagonisti di LH-RH venivano somministrati quotidianamente per via sottocutanea (s.c.) o intranasale [8]. Successivamente, abbiamo sviluppato un sistema di rilascio a lunga azione in microcapsule progettato per rilasciare una dose controllata del peptide per un periodo di 30 giorni [9]. I sistemi di rilascio prolungato che possono essere iniettati una volta al mese rendono più conveniente ed efficace il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico e altre neoplasie [8, 11]. Tuttavia, la durata della remissione nei pazienti con cancro alla prostata è limitata, poiché le manipolazioni ormonali non impediscono la crescita finale delle cellule indipendenti dagli ormoni [12]. La combinazione della terapia ormonale con analoghi della somatostatina potrebbe prevenire questo fenomeno e prolungare la sopravvivenza [13]. Gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire il cancro alla prostata riducendo il rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione, la trasmissione del segnale o la secrezione di fattori di crescita endogeni. I fattori di crescita, in particolare EGF e IGF-I, potrebbero essere implicati nella proliferazione neoplastica delle cellule prostatiche. I nostri studi hanno rivelato la presenza di recettori di membrana per LH-RH, somatostatina ed EGF in campioni di cancro alla prostata umano [4, 14]. Abbiamo anche dimostrato che i moderni analoghi octapeptidici superattivi della somatostatina, come RC-121 e RC-160, inibiscono significativamente la crescita dei tumori della prostata Dunning R3327 e, quando somministrati in combinazione con le microcapsule di agonisti LH-RH, potenziano gli effetti di questi ultimi [15]. La combinazione di agonisti o antagonisti di LH-RH con analoghi della somatostatina potrebbe determinare un aumento della risposta terapeutica nei pazienti con carcinoma prostatico avanzato [13]. Gli analoghi della somatostatina potrebbero essere provati anche in pazienti con cancro alla prostata che hanno ricaduto alla terapia di ablazione degli androgeni [13].

Antagonisti di LH-RH

Gli antagonisti dell'LH-RH rappresentano un'altra classe di composti che possono essere utili per il trattamento dei tumori dipendenti dagli ormoni. Sebbene sia necessaria la somministrazione cronica

ripetuta di agonisti LH-RH per inibire il rilascio di LH e FSH e ridurre i livelli di steroidi sessuali, effetti simili possono essere ottenuti con una singola somministrazione di antagonisti LH-RH [8]. Questi antagonisti agiscono sugli stessi recettori dell'LH-RH e provocano un'immediata inibizione del rilascio di gonadotropine e steroidi sessuali. Dal 1972, centinaia di antagonisti dell'LH-RH sono stati sintetizzati e testati. Recentemente, nuovi antagonisti di LH-RH sono stati sintetizzati nel nostro laboratorio e testati in vitro e in vivo. Questi nuovi antagonisti hanno inibito il rilascio di LH e FSH nelle donne ipergonadotropiche e non hanno causato effetti collaterali [18]. Gli uomini normali hanno mostrato una riduzione dell'80% dei livelli di testosterone sierico totale e libero. I risultati preliminari in pazienti con carcinoma prostatico avanzato (D2) trattati con antagonisti di LH-RH indicano una persistente inibizione dei livelli sierici di LH e FSH e una diminuzione dei livelli sierici di testosterone [18]. Recentemente, abbiamo ottenuto una marcata inibizione della crescita del cancro alla prostata Dunning R3327 nei ratti dopo il trattamento con microcapsule dell'antagonista SB-75. Studi in vitro indicano che l'agonista LH-RH, gli antagonisti LH-RH SB-29, SB-30, SB-75 e l'analogo della somatostatina RC-160 esercitano effetti inibitori diretti sulla crescita del carcinoma prostatico umano. L'azione diretta di questi analoghi sui tumori aumenterebbe la loro applicazione oncologica. Il vantaggio degli antagonisti sarebbe che inibiscono le secrezioni di LH, FSH e steroidi sessuali dall'inizio della somministrazione. L'uso di analoghi antagonisti dell'LH-RH per il trattamento del cancro eviterebbe la stimolazione transitoria del rilascio dello steroide sessuale che si verifica inizialmente in risposta agli agonisti dell'LH-RH, prevenendo così la temporanea "riacutizzazione" clinica della malattia.

CANCRO AL SENO

Circa un terzo di tutti i tumori al seno sono dipendenti dagli estrogeni. Inoltre, la prolattina, l'ormone della crescita e vari fattori di crescita come IGF-I, EGF e TGF possono anche essere coinvolti nella crescita e nella trasformazione maligna delle cellule di cancro al seno umano [13, 19]. I tumori al seno umano e le linee cellulari cancerose come MCF-7 hanno recettori per IGF-I e EGF [1,2, 13, 19]. La presenza di recettori EGF è associata a prognosi sfavorevole e malattia avanzata nelle pazienti con cancro al seno. Gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire i tumori al seno riducendo il rilascio di GH e prolattina e interferendo con l'azione o la secrezione dei fattori di crescita endogeni. Negli studi clinici condotti finora, sono state osservate la regressione della massa tumorale e scomparsa delle metastasi in donne in premenopausa e postmenopausa con carcinoma mammario trattate con agonisti di LH-RH, Buserelin, Zoladex o Leuprolide [8, 20]. Sono possibili anche alcuni effetti antitumorali diretti degli analoghi dell'LH-RH e degli analoghi della somatostatina sui carcinomi mammari, poiché diversi gruppi hanno trovato recettori per l'LH-RH e la somatostatina nel cancro al seno umano [1, 2, 4, 8, 13]. Dovrebbe essere possibile correlare i livelli di questi recettori peptidici con i parametri clinici per identificare meglio le neoplasie endocrino-responsive. Questo approccio potrebbe essere utile per guidare una terapia ormonale razionale nelle donne con cancro al seno [2]. Nei topi portatori di cancro al seno MXT, le microcapsule che rilasciano l'analogo della somatostatina RC-160 hanno inibito significativamente la crescita dei tumori mammari [21]. La combinazione di agonisti di LH-RH e RC-160 è stata la più efficace nell'inibire la crescita del tumore. Istologicamente, i cambiamenti regressivi nei tumori causati dal trattamento di RC-160, e di agonisti di LH-RH e la loro combinazione sono stati caratterizzati dalla coesistenza di apoptosi (morte cellulare programmata) e necrosi coagulativa [21]. Nel modello MXT di adenocarcinoma mammario, l'antagonista LH-RH SB-75, somministrato

sotto forma di microcapsule, ha provocato l'inibizione dell'84% della crescita tumorale [22]. Questa inibizione era maggiore di quella indotta dall'ovariectomia. I cambiamenti regressivi nei tumori trattati erano ancora una volta caratteristici dell'apoptosi. In considerazione della sua potenza e di un effetto inibitorio immediato, l'antagonista dell'LH-RH SB-75 potrebbe essere considerato come un possibile nuovo agente ormonale per il trattamento del cancro al seno [22]. È stato dimostrato il legame degli antagonisti di LH-RH ai loro recettori in linee di al cancro al seno umano. È stato anche dimostrato che nella linea di cellule tumorali mammarie umane indipendenti dagli estrogeni gli antagonisti LH-RH SB-29, SB-30 e SB-75 hanno inibito il tasso di crescita cellulare [23]. Questi risultati supportano il concetto che questi nuovi antagonisti dell'LH-RH possono inibire direttamente la crescita dei tumori mammari umani. Uno degli approcci per migliorare la risposta terapeutica nel carcinoma mammario potrebbe essere basato su un trattamento combinato che utilizza agonisti o antagonisti dell'LH-RH con analoghi della somatostatina [13]. Gli analoghi della somatostatina vengono provati in aggiunta agli analoghi agonistici dell'LH-RH nel trattamento palliativo del cancro al seno nelle donne, a seconda dello stato dei recettori.

CANCRO OVARICO

Le gonadotropine sono state implicate nella carcinogenesi ovarica [8, 24]. La soppressione della secrezione di gonadotropine prodotte dagli agonisti dell'LH-RH inibisce la crescita dei tumori dell'epitelio ovarico [8, 24]. Gli agonisti dell'LH-RH possono essere utili per il trattamento di pazienti con carcinoma ovarico avanzato che hanno avuto una recidiva dopo la chemioterapia e coloro che non possono tollerare la chemioterapia. Anche i tumori dell'epitelio ovarico umano hanno siti di legame LH-RH [24]. Pertanto, alcuni degli effetti inibitori degli agonisti dell'LH-RH potrebbero essere diretti. Recettori per la somatostatina e l'EGF sono stati trovati anche nei tumori ovarici umani [4, 8]. La combinazione di analoghi della somatostatina come RC-160 con agonisti o antagonisti dell'LH-RH potrebbe migliorare la risposta clinica.

CARCINOMA ENDOMETRIALE

Il coinvolgimento degli estrogeni nella patogenesi dell'adenocarcinoma endometriale è stato a lungo riconosciuto [8, 25]. Una percentuale significativa di carcinomi endometriali umani di diversi tipi istologici mostra recettori ad alta affinità per LH-RH e EGF [25]. Ciò potrebbe fornire un razionale per l'uso di agonisti e antagonisti dell'LH-RH per la gestione del carcinoma endometriale [25]. Il meccanismo principale con cui gli analoghi dell'LH-RH potrebbero influenzare il cancro dell'endometrio può essere la deprivazione di estrogeni, ma in aggiunta deve essere considerato un effetto diretto [25].

IL CANCRO DEL PANCREAS

Vari risultati suggeriscono che potrebbe essere possibile sviluppare una terapia ormonale per il cancro esocrino del pancreas basata su nuovi analoghi della somatostatina in combinazione con agonisti e antagonisti dell'LH-RH [8, 13]. Gli analoghi della somatostatina sopprimono la secrezione e/o l'azione di ormoni gastro intestinali (gastrina, secretina e colecistochinina), che potrebbero influenzare la crescita delle cellule maligne del pancreas [13]. Gli analoghi della somatostatina inibiscono anche l'azione o la secrezione di fattori di crescita come EGF e IGF-I, che

si ritiene siano coinvolti nei processi neoplastici [8, 13, 26]. Gli steroidi sessuali possono anche svolgere un ruolo nella crescita del pancreas canceroso [27]. L'effetto terapeutico degli agonisti dell'LH-RH potrebbe essere in parte spiegato dalla creazione di uno stato di privazione degli steroidi sessuali. Un effetto diretto degli analoghi di LH-RH sulle cellule tumorali è anche possibile poiché le nostre recenti osservazioni indicano la presenza dei recettori per LH-RH nei carcinomi pancreatici di criceto e nei tumori pancreatici umani [28]. L'azione antiproliferativa diretta degli analoghi della somatostatina potrebbe anche essere mediata da recettori specifici situati sulle cellule tumorali pancreatiche [13]. Siti di legame ad alta affinità per la somatostatina e i suoi analoghi octapeptidici RC-160 e RC-98-I sono stati trovati nei tessuti pancreatici umani normali e nei tumori pancreatici [4].

Al contrario, Sandostatin (SMS 201-995) si legava solo al pancreas normale, non ai tumori pancreatici umani [4]. Le proprietà antitumorali dell'RC-160 e dei relativi analoghi potrebbero essere, in parte, dovute al fatto che si legano ai recettori sui tumori [4] e in molti casi inibiscono la crescita di questi tumori. L'SMS-201-995 si lega solo ai tessuti normali [4], dove è antisecretorio [26], ma nel pancreas e in altri tumori non induce la regressione del tumore. Una marcata inibizione della crescita tumorale si verifica nei criceti con carcinoma pancreatico indotto dopo il trattamento con microcapsule dell'analogo della somatostatina RC-160 o analogo di LH-RH [13, 29, 30]. La combinazione di entrambi i peptidi ha prodotto i migliori risultati in termini di prolungamento della sopravvivenza, eliminazione dell'ascite e segni di regressione istologica [13, 29, 30]. Istologicamente, i tumori trattati con questi analoghi hanno mostrato notevoli cambiamenti regressivi caratteristici dell'apoptosi [30]. Il trattamento cronico con l'antagonista dell'LH-RH SB-75 causa anche una potente inibizione della crescita del tumore pancreatico [31].

CANCRO DEL COLON-RETTO E TUMORI CEREBRALI

Poiché gli steroidi sessuali, ormoni gastro-intestinali e fattori di crescita possono essere coinvolti nella carcinogenesi del colon, un approccio simile a quello utilizzato per il cancro del pancreas e basato sull'uso combinato di analoghi della somatostatina e analoghi dell'LH-RH potrebbe essere previsto anche per il cancro del colon-retto [13]. Potrebbero essere provati anche gli antagonisti di bombesina. Recentemente, vari tumori cerebrali, inclusi astrocitomi e meningiomi, sono stati trovati per contenere livelli significativi di recettori ad alta affinità per la somatostatina [3-5]. È stata anche stabilita la presenza di recettori per EGF e IGF-I nei tumori cerebrali umani [13]. I ligandi iodati possono essere utilizzati per la localizzazione dei tumori [3, 5]. È possibile che gli analoghi della somatostatina possano inibire la crescita di alcuni tumori cerebrali. È stato dimostrato che gli analoghi RC-160 e RC-121 penetrano attraverso la barriera ematoencefalica [32].

CARCINOMA POLMONE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

Questo tumore rappresenta il 20-25% di tutti i casi di cancro ai polmoni. La maggior parte dei casi di SCLC sono già metastatici al momento della diagnosi e sebbene la chemioterapia possa essere utilizzata, la sopravvivenza a lungo termine è rara e sono necessarie nuove modalità terapeutiche [33]. Prove recenti indicano che l'SCLC può essere dipendente da ormoni. Questo tumore produce peptidi come bombesina o peptide di rilascio della gastrina (GRP) che agiscono come fattori di crescita autocrini. Le linee cellulari SCLC hanno anche recettori per bombesina / GRP e la loro crescita clonale è stimolata dalla bombesina [33]. Di conseguenza, si potrebbe prendere in

considerazione lo sviluppo di una terapia ormonale basata sugli antagonisti della bombesina. Abbiamo sintetizzato antagonisti inibiscono il legame della GRP al recettore e alcuni di questi antagonisti GRP / bombesina sono attivi in vivo. Studi futuri determineranno la loro possibile applicazione in un trattamento di SCLC.

SINTESI DI ANALOGHI LH-RH CHE TRASPORTANO RADICALI CITOTOSSICI

Sono in fase di sviluppo ulteriori nuove classi di farmaci antitumorali basati su analoghi di LH-RH contenenti vari radicali citotossici come il melfalan e complessi metallici correlati al cisplatino. Gli agonisti e gli antagonisti dell'LH-RH che trasportano vari radicali citotossici sono stati progettati come agenti chemioterapici mirati destinati al trattamento dei tumori che contengono recettori per l'LH-RH. I primi composti di questa classe sono già stati descritti altrove [6, 7]. Peptidi citotossici simili contenenti agenti chemioterapici sono stati progettati per il trattamento dei tumori che contengono recettori per la somatostatina o la bombesina / GRP. Tali analoghi potrebbero esercitare l'effetto di agonisti o antagonisti e, allo stesso tempo, agire come agenti chemioterapici mirati alle cellule tumorali dalle loro porzioni peptidiche per le quali sono presenti siti di legame sulle membrane cellulari. Possiamo supporre che un peptide contenente un composto di composto chemioterapico possa essere legato ai recettori di membrana e interiorizzato. Dopo l'endocitosi, un tale composto potrebbe interferire con gli eventi intracellulari nelle cellule tumorali. Recentemente, abbiamo prodotto circa 60 analoghi di LH-RH che contengono vari altri radicali citotossici. Gli analoghi agonistici e antagonisti contenenti radicali citotossici hanno mostrato un'elevata attività biologica in vitro e in vivo. È stato riscontrato che alcuni agonisti e antagonisti contenenti radicali citotossici si legano con elevata affinità ai recettori LH-RH nei tumori della mammella e della prostata umani. Nei test di citotossicità in colture di cancro al seno umano e linee cellulari di cancro alla prostata, alcuni analoghi contenenti gruppi citotossici hanno fortemente inibito proliferazione cellulare. Alcuni di questi composti vengono testati in vivo. Poiché l'azione antitumorale può essere esercitata in misura maggiore a livello locale, o almeno in siti più selettivi che hanno i recettori della membrana cellulare, la tossicità periferica sarebbe ridotta. La disponibilità di composti citotossici legati a peptidi ormonali che possono essere mirati a determinati tumori che possiedono recettori per quei peptidi, e quindi più selettivi per uccidere le cellule tumorali, potrebbe essere di significativa importanza terapeutica pratica.