

Κεφάλαιο 58

Ορμονικοί χειρισμοί

A. Ποταμιάνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ορμονοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου και δη του καρκίνου του μαστού έχει χρησιμοποιηθεί για πρώτη φορά πριν από 100 χρόνια.

Όλες οι ορμονοθεραπείες έχουν σχεδιασθεί να δεσμεύουν τους ορμονικούς υποδοχείς με κάποιο τρόπο και αποτελούν την πρώτη μορφή «στοχευμένης θεραπείας».

Η ωσθηκεκτομή και οι αγωνιστές LHRH μειώνουν τα επίπεδα των οιστρογόνων, μέσω της σύνδεσης και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων.

Οι νέες πληροφορίες για την μοριακή βιολογία των οιστρογονικών υποδοχέων ρίχνουν φως στους μηχανισμούς αντίστασης στην ορμονοθεραπεία.

Οι ορμονικοί παράγοντες στην θεραπεία των νεοπλασιών χρησιμοποιούνται είτε ως αμιγής αντικαρκινική θεραπεία των ορμονοευαίσθητων όγκων είτε για την αντιμετώπιση των παρανεοπλασματικών συνδρόμων είτε για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που προκαλεί ο ίδιος ο καρκίνος.

ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν τη βιολογική τους δράση κυρίως μέσω της σύνδεσης τους με τον υποδοχέα με τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών.^{1,2,3} Ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Ο υποδοχέας απαιτεί ένα σύνδεσμο για την μεταφορά του στον πυρήνα του κυττάρου και για τον μετέ-

πειτα ομοδιμερισμό του και την σύνδεση του με συγκεκριμένες θέσεις της αλληλουχίας του DNA οι οποίες βρίσκονται στις ρυθμιστικές θέσεις των γονιδίων. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν μέσω του πυρηνικού τους υποδοχέα ενεργοποιούν την μεταγραφή των γονιδίων ενώ ο υποδοχέας τους μπορεί να καταστείλει την έκφραση των γονιδίων. Η μέσω των γλυκοκορτικοειδών προκαλούμενη απόπτωση και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού πιθανώς γίνεται μέσω μεταγραφικής εμπλοκής.

Η αναστολή της μεταγραφής γίνεται μέσω της ικανότητας του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών να αναστέλλει την σύνδεση του AP-1 στην αλληλουχία του DNA.⁴

Ο AP-1 είναι ένας πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος αποτελείται από ομο- και ετεροδιμερή των προϊόντων Jun και fos των πρωτοογκογονιδίων. Οι Jun πρωτεΐνες μπορούν να σχηματίζουν ετεροδιμερή μεταξύ τους, με άλλες Jun πρωτεΐνες ή με οποιαδήποτε fos πρωτεΐνη αλλά μόνο οι fos πρωτεΐνες μπορούν να σχηματίσουν ετεροδιμερή με τις Jun πρωτεΐνες. Τα συμπλέγματα αυτά μόλις σχηματισθούν ενώνονται με την AP-1 αλληλουχία του DNA με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση διαφόρων ογκογονιδίων.

Η σύνδεση του AP-1 στην αλληλουχία του DNA θεωρείται απαραίτητη για την ενεργοποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, προωθώντας τα κύτταρα από την G

φάση στην S φάση του κυτταρικού κύκλου.⁵

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι σημαντικοί θεραπευτικοί παράγοντες σε μια σειρά κακοηθών νοσημάτων. Αποτελούν βασικό στοιχείο της πρωταρχικής αντιμετώπισης πολλών αιματολογικών κακοηθειών. Στις αιματολογικές κακοηθειες έχουν επιδείξει αντινεοπλασματική δραστηριότητα είτε μέσω της μείωσης των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων είτε μέσω της μείωσης των μετρητών παραγόντων π.χ της παραπρωτεΐνης.^{6,7}

Τα γλυκοκορτικοειδή συχνά χρησιμοποιούνται για παράπλευρες χρήσεις στην αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς π.χ αντιεμετική δράση. Συχνά συμπεριλαμβάνονται στην συνολική αντιεμετική αγωγή. Χορηγούνται ως προετοιμασία για την χορήγηση αντινεοπλασματικών παραγόντων οι οποίοι προκαλούν συχνά αλλεργικές αντιδράσεις π.χ ταξάνες.⁸

Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της αγωγής της αντιμετώπισης του ενδοκράνιου οιδήματος, της υπερασβεστιαμίας, της αναπνευστικής δυσχέρειας από λεμφαγγειακές μεταστάσεις του πνεύμονα ή του οστικού πόνου από οστικές μεταστάσεις.⁹⁻¹²

ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

Τα προγεσταγόνα έχουν διάφορες δράσεις στην κυτταρική διαφοροποίηση και στην κυτταρική ανάπτυξη. Η δράση αυτή είναι άμεσα εξαρτώμενη από το τύπο του κυττάρου στόχου.

Εμφανίζουν έμμεση δράση στην ιστική ανάπτυξη μέσω της δράσης τους στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης με αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής της γοναδοτροπίνης.

Εμφανίζουν άμεση δράση στον κυττα-

ρικό πολλαπλασιασμό, με αποτέλεσμα είτε την αναστολή είτε την ενεργοποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ανάλογα με τις συνθήκες ανάπτυξης.^{13,14,15,16}

Η κυτταρική δράση των προγεσταγόνων φαίνεται να υλοποιείται μέσω του πυρηνικού υποδοχέα προγεσταγόνων, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των στεροειδών και θυροειδών πυρηνικών υποδοχέων. Έχουν ανιχνευθεί δύο ισομορφές του πυρηνικού υποδοχέα προγεσταγόνων, οι PR-A και PR-B.

Το σύμπλεγμα του προγεσταγονικού υποδοχέα μέσω της σύνδεσης του με ειδική αλληλουχία του DNA τροποποιεί την μεταφραστική ικανότητα των γονιδίων. Η σύνδεση αυτή απαιτεί ένα σύνδεσμο σύνδεσης όπως ο ομοδιμερισμός του υποδοχέα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αγωνιστικές και οι ανταγωνιστικές θέσεις σύνδεσης του ανθρώπινου υποδοχέα προγεσταγόνων είναι διαφορετικές.^{17,18}

Τα αντιπρογεσταγόνα δεν συνδέονται στην θέση σύνδεσης των προγεσταγόνων, αλλά επάγουν χωροταξικές αλλαγές μέσω της σύνδεσης τους σε διαφορετικές περιοχές της αλυσίδας σύνδεσης.

Το γονίδιο του υποδοχέα προγεσταγόνων κατέχει μια αλληλουχία οιστρογονικής απάντησης στην αλληλουχία προώθησης του. Τα οιστρογόνα άρα είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του γονιδίου του υποδοχέα προγεσταγόνων. Μελέτες σε κυτταρικές σειρές κυττάρων καρκίνου μαστού έδειξαν 90% και πλέον μείωση του υποδοχέα προγεσταγόνων σε ένδεια οιστρογόνων. Η χορήγηση προγεσταγόνων, παρουσία οιστρογόνων, σε κυτταρικές σειρές κυττάρων καρκίνου μαστού με θετικούς υποδοχείς προγεσταγόνων είχε σαν αποτέλεσμα

την αναστολή της ανάπτυξης ενώ χορήγηση προγεσταγόνων, απουσία οιστρογόνων, σε κυτταρικές σειρές κυττάρων καρκίνου μαστού με θετικούς υποδοχείς προγεσταγόνων είχε σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της ανάπτυξης.¹⁹⁻²¹

Τα προγεσταγόνα μέσω του υποδοχέα τους, ρυθμίζουν πολλά γονίδια.

Οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα κύτταρα προσπαθούν να υπερπηδήσουν την αναστολή της ανάπτυξης από τα προγεσταγόνα δεν είναι γνωστοί. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι τα προγεσταγόνα αλληλεπιδρούν με τα AP-1 συμπλέγματα. Η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA) αυξάνει τα επίπεδα της C-Jun mRNA μειώνει τα επίπεδα της Jun-B mRNA και μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα της AP-1 κατά την διάρκεια αναστολής της ανάπτυξης των T47D κυττάρων μέσω της MPA. Ο μηχανισμός με τον οποίο η MPA αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων καρκίνου μαστού δεν είναι γνωστός.²²⁻²⁴

Η οξεική μεγαστρόλη αυξάνει το ποσοστό του μεταγραφικού λιπογενετικού γονιδίου. Η παράπλευρη δράση της, η αύξηση δηλ. του σωματικού βάρους, αποτελεί ένα όπλο στην αντιμετώπιση της καχεξίας των ογκολογικών ασθενών. Η παράπλευρη αυτή δράση της είναι δόσοεξαρτώμενη.^{25,26}

Ο ακριβής μηχανισμός της αντινεοπλασματικής δράσης της οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA) και της οξεικής μεγαστρόλης παραμένει άγνωστος. Φαίνεται ότι αναστέλλουν την σύνθεση των στεροειδών, τους οιστρογονικούς υποδοχείς, αλλοιώνουν τον ορμονικό μεταβολισμό του όγκου, αυξάνουν τον μεταβολισμό των στεροειδών και σκοτώνουν απευθείας τα καρκινικά κύτταρα. Επιρεάζουν κάποιους αυξητικούς παράγο-

ντες, αναστέλλουν τον σχηματισμό στο πλάσμα της θεικής οιστρόνης και σε μεγάλες συγκεντρώσεις την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη.

Η βοιδιαθεσιμότητα των παραγόντων αυτών από το στόμα είναι άγνωστη, μολονότι η απορρόφηση της μεδροξυπρογεστερόνης είναι μικρότερη της οξεικής μεγαστρόλης.

Έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου καθώς και σε άλλους καρκίνους με αναμφίβολα αποτελέσματα.

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, ναυτία και έμετοι, αιμορραγία από τον κόλπο. Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι μια επιθυμητή ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς τελικού σταδίου.²⁷

LHRH ΑΝΑΛΟΓΑ

Η LHRH είναι μια υποφυσιοτροπική ορμόνη η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της αναπαραγωγικής δραστηριότητας. Το δεκαπεπτίδιο συντίθεται στους νευρώνες του υποθαλάμου και καταλήγει στον ιστό στόχο, την υπόφυση. Μέσω της σύνδεσης και της ενεργοποίησης ειδικών υποδοχέων των γοναδοτροπινών η νευροορμόνη ενεργοποιεί την σύνθεση και την έκκριση δύο γοναδοτροπινών, των LH και FSH.^{28,29}

Τα νευροενδοκρινή κύτταρα του υποθαλάμου απελευθερώνουν LHRH κατά ώσεις και αυτό δίνει την δυνατότητα της διατήρησης του ελέγχου του της έκφρασης του γονιδίου των γοναδοτροπινών και των επιπέδων των LH και FSH.³⁰

Η ύπαρξη δύο μορφών LHRH μπορεί να συνδέεται με ειδικές λειτουργίες των πεπτιδίων και να υποδηλώνει την παρουσία πολλών υποτύπων υποδοχέων.

Στο επίπεδο της υπόφυσης, η LHRH μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση και τον

αριθμό των δικών της υποδοχέων σε επίπεδο χρόνου και δόσης. Μικρές δόσεις LHRH όπως ακριβώς και η κατά ώσης απελευθέρωση οδηγεί αρχικά σε υπορύθμιση του αριθμού των υποδοχέων των LHRH και κατόπιν σε υπερρύθμιση τους. Η συνεχής έκθεση σε υψηλές δόσεις νευροορμόνης ή LHRH ανάλογα οδηγεί στην μείωση των θέσεων σύνδεσης, απευαισθητοποίηση της μετάδοσης του σήματος των LHRH με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης και της έκκρισης των γοναδοτροπινών.^{31,32}

Η LHRH αποδομείται γρήγορα στην υπόφυση, η ημίσεια ζωή της στην κυκλοφορία είναι 2-4 min και η συγγένεια της με το υποδοχέα είναι ασταθής και μικρή. Η γνώση αυτή οδήγησε στην σύνθεση δύο διαφορετικών ομάδων LHRH αναλόγων.

- Οι LHRH αγωνιστές, με μεγάλη συγγένεια στον υποδοχέα και μιμούνται την δράση της νευροορμόνης στην υπόφυση
- Οι LHRH ανταγωνιστές, που συναγωνίζονται την LHRH στην σύνδεση με τον υποδοχέα αλλά είναι ελεύθεροι ενδογενούς δραστηριότητας.

LHRH αγωνιστές

Χρόνια ερευνών της σχέσης δομής και δράσης των LHRH μορίων οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι και η NH₂ και η COOH τελική αλληλουχία του πεπτιδίου είναι σημαντική στην σύνδεση με τον υποδοχέα ενώ η NH₂ τελική αλληλουχία του πεπτιδίου είναι σημαντική στην ενεργοποίηση του υποδοχέα. Η αποδόμηση της ενδογενούς LHRH συμβαίνει κυρίως στην θέση 6 του Gly υπολείμματος.³³

Πολλοί συνθετικοί LHRH αγωνιστές χαρακτηρίζονται από την παρουσία του D-αμινοξέος στη θέση 6. Αυτές οι ενώσεις έχουν την ίδια δραστηριότητα με το ενδογενές δεκαπεπτίδιο αλλά είναι πιο

ανθεκτικές στην ενζυμική αποδόμηση και εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με τον υποφυσιακό υποδοχέα. Αυτή η δραστηριότητα αυξήθηκε με την προσθήκη υδροφοβικών ομάδων στο 6 αμινοξύ. Στο επίπεδο της υπόφυσης οι LHRH αγωνιστές εμφανίζουν τις ίδιες βιολογικές δραστηριότητες που παρατηρούνται μετά από LHRH ευαισθητοποίηση. Μικρές δόσεις ή κατά ώσης απελευθέρωση LHRH αγωνιστών οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποδοχέα και έκκριση γοναδοτροπινών. Η συνεχής έκθεση σε LHRH αγωνιστές οδηγεί μετά από ένα αρχικό φαινόμενο έκκρισης LH και FSH (flare-up φαινόμενο) στην μείωση των θέσεων σύνδεσης και απευαισθητοποίηση των υποδοχέων με αποτέλεσμα την αναστολή των υπόφυση-γονάδων λειτουργιών. Το απώτερο αποτέλεσμα είναι η χημική στειρώση.

Οι LHRH ανταγωνιστές

Οι LHRH ανταγωνιστές εμφανίζουν πολλαπλές αντικαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 1,2,3,6,8 και 10.

Οι LHRH ανταγωνιστές συναγωνίζονται την ενδογενή LHRH και συνδέονται με μεγάλη συγγένεια με τον υποφυσιακό υποδοχέα αλλά δεν ενεργοποιούν τον ενδοκυττάριο καταρράκτη που οδηγεί στην σύνθεση και στην έκκριση γοναδοτροπινών. Προκαλούν δηλαδή άμεση ιατρογενή υποφυσεκτομή χωρίς flare-up φαινόμενο, τυπικό των LHRH αγωνιστών. Βρίσκονται υπό κλινικές μελέτες και δεν είναι διαθέσιμοι στην κλινική πράξη.^{34,35}

Η χημική στειρώση, ωθηκεκτομή και ορχεκτομή, αποτελεί την βάση της χρήσης τους στην θεραπεία εκείνων των νεοπλασιών που η πρόοδος τους εξαρτάται από γοναδικά στεροειδή όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη, του εν-

δομητρίου και των ωοθηκών. Αποτελούν την ασφαλή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή της χειρουργικής στείρωσης. Αναστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροπινών στερώντας από τα καρκινικά κύτταρα το αρχικό ερέθισμα. Συνήθως συνδυάζονται και με αντι-οιστρογονικούς παράγοντες με στόχο να αντιμετωπίσουν το αρχικό φαινόμενο έκκρισης LH και FSH από τους ίδιους.

Η δράση τους μπορεί να ασκείται απευθείας στα καρκινικά κύτταρα, διότι πολλοί όγκοι διαθέτουν υποδοχείς LHRH. Φαίνεται να αναστέλλουν τον καταρράκτη σήματος που οδηγεί στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μέχρι στιγμής δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι LHRH αγωνιστές αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε κυτταρικό επίπεδο.

Οι LHRH αγωνιστές έχουν κυτταροστατική δράση σε μια σειρά ορμονοεξαρτώμενων όγκων. Αποτελούν την εναλλακτική λύση στην χειρουργική στείρωση και καταστέλλουν τον άξονα υπόφυσης-γονάδων μέσω της υπορύθμισης των υποδοχέων της LHRH στο επίπεδο της υπόφυσης.³⁶

Οι LHRH ανταγωνιστές συναγωνίζονται την ενδογενή LHRH και συνδέονται με μεγάλη συγγένεια με τον υποφυσιακό υποδοχέα. Πρόσφατα έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς LHRH και σε ορμονοεξαρτώμενους και σε μη ορμονοεξαρτώμενους όγκους. Το εύρημα αυτό αποτελεί σημείο έρευνας και θεραπευτικό στόχο.³⁷

ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Ο μηχανισμός με τον οποίο υψηλές δόσεις ανδρογόνων αναστέλλουν τον καρκίνο του μαστού είναι αδιευκρίνιστος. Φαίνεται ότι οι υψηλές δόσεις ανδρογόνων υψηλές δόσεις ανδρογόνων

αναστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροπινών και την μετέπειτα έκκριση των οιστρογόνων.

Τα ανδρογόνα συνδέονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων σε συγκεντρώσεις 1.000 φορές μεγαλύτερες των οιστρογόνων και υπό αυτές τις συνθήκες ευαισθητοποιούν τον πολλαπλασιασμό του καρκίνου του μαστού.³⁸

Φαρμακολογικές δόσεις ανδρογόνων χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς.^{39,40}

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τριχοφυΐα, η αλλαγή της εικόνας του σώματος και η κατακράτηση υγρών.

Έχουν πρόσφατα αποσυρθεί από την ελληνική αγορά.

ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Τα στεροειδή αντιανδρογόνα, παράγωγα της προγεστερόνης, έχουν διπλή δράση στον ανδρογονικό μηχανισμό.

Αναστέλλουν την πυρηνική σύνδεση των ανδρογόνων, καταστέλλουν την παραγωγή γοναδοτροπινών μέσω αρνητικού feedback όμοιου με εκείνου των οιστρογόνων και έτσι οδηγούν στην αναστολή παραγωγής ανδρογόνων από τις γονάδες.⁴¹

Τα αμιγή μη στεροειδή αντιανδρογόνα δεν καταστέλλουν την παραγωγή γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης αλλά είναι ισχυροί αναστολείς της πυρηνικής σύνδεσης των ανδρογόνων.⁴²

Τα αντιανδρογόνα στεροειδή και μη χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη.^{43,44}

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η γυναικομαστία, η αλλαγή της εικόνας του σώματος και η ηπατική δυσλειτουργία

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα οιστρογόνα ασκούν την δράση τους μέσω της σύνδεσης τους με τον πυρηνικό υποδοχέα των οιστρογόνων. Αυξάνουν την έκκριση από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και άλλων κολλαγολυτικών ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά αυξάνουν την προώθηση του όγκου μέσω της φαγοκυττάρωσης των παρακείμενων βασικών μεμβρανών.⁴⁵⁻⁴⁸

Σε φαρμακολογικές δόσεις τα οιστρογόνα αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου του μαστού.

Ο ακριβής μηχανισμός της αναστολής αυτής παραμένει άγνωστος, αλλά η μείωση των επιπέδων του οιστρογονικού υποδοχέα mRNA και κατά συνέπεια των πρωτεϊνών μπορεί να είναι ένας πιθανός μηχανισμός.^{45,49-50}

Έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και του προστάτη.

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ανορεξία, ναυτία και έμετοι, η γυναικομαστία, η αλλαγή της εικόνας του σώματος, η ηπατική δυσλειτουργία και η κατακράτηση υγρών. Έχει αναφερθεί παροδική υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις η οποία έχει συνδεθεί με την μετέπειτα ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η φωσφορική εστραμουστίνη είναι ο συνδυασμός οιστραδιόλης με μεχλωραιθαμίνη, με ασθενές οιστρογονικό αποτέλεσμα και με δράση της μεχλωραιθαμίνης στα μικροσωληνάρια και όχι ως αλκυλιωτής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Green S, Chambon P. Nuclear receptors enhance our understanding of transcription regulation. *Trends Genet.* 1998;4:306-

314

2. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor family. *Science* 1998;240:889-895
3. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989;56:335-344
4. Yang-Yen HF, Chambard JC, Sun Y-L, et al. Transcriptional interference between C-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990;62:1205-1221
5. Saatcioglu F, Helmberg A, Karin M. Modulation of immune function interference between nuclear receptors and AP-1. *Fundam Clin Immunol* 1994;2:2-11
6. Hall TC, Choi OS, Abadi A. High dose corticoid therapy in Hodgkin's disease and other lymphomas. *Ann Intern Med* 1967;66:1144-1150
7. Alexanian R, Haunt A, Talley RW. Treatment of multiple myeloma: combination therapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969;208:1680-1684
8. Wiernick PH, Schwartz EL, Strauman J. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987;47:2486-2493
9. Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *JCO* 1988;6:543-548
10. Brennan MJ. Corticosteroids in the treatment of solid tumors. *Med Clin North Am* 1973;57:1225-1239
11. Steward AF. Therapy of malignancy associated hypercalcemia. *Am J Med* 1983;74:475-480
12. Foley K. Management of cancer pain. De Vita VT, et al *Cancer Principles and Practice*, 2005, 7th edition.
13. Hall TC, Dedrick MM, Nevinny HB. Prognostic value of hormonally induced hypercalcemia in breast cancer. *Cancer chemotherapy Rep* 1963;30:21-26
14. VanderBurg B, Kalkhoven E, Isbrucker L. Effects of progestins on the proliferation of estrogen-dependent human breast cancer cells under growth defined conditions. *J*

- Steroid Biochem Mol Biol 1992;42:457-465
15. Jeng MH, Jordan VC. Growth stimulation and differential regulation of transforming growth factor, TGF α 1, TGF α 2 and TGF α 3 messenger RNA levels by norethindrone in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1991;5:1120-1128
 16. Alkhalaf M, Murphy LC. Regulation of C-Jun and Jun-B by progestins in T47D human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1992;6:1625-1633
 17. Beck CA, Weigel NL, Edwards DP. Effects hormone and cellular modulators of protein phosphorylation of human progesterone receptors. *Mol Endocrinol* 1992;6:607-620
 18. Tsai M-J, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994;63:451-486
 19. Horwitz JR, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J Biol Chem* 1978;253:2223-2228
 20. Hisson JR, Moore MR. Progestin effects on the growth in the human breast cancer cells T47D – possible therapeutic implications. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:706-711
 21. Vignon F, Bardon S, Chalbos D et al. Anti-estrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1124-1130
 22. Murphy LC, Murphy LJ, Dubin D, Bell GI et al. Expression of gene encoding epidermal growth factor in human breast cancer cells. Regulation by progestins. *Cancer Res* 1988;48:4555-4560
 23. Murphy LC, Murphy LJ, et al. Progestins regulation of EGF-receptor mRNA accumulation in T47D human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;156:192-195
 24. Murphy LC, Dotzliu H. Regulation of transforming growth factor alpha, and transforming growth factor beta mRNA abundance in T47D human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1989;3:611-617
 25. Hamburger AW, Parnes H, Gordan GB. Megastrol acetate-induced differentiation of 3t3-L1 adipocytes in vitro. *Semin Oncol* 1988;12(Suppl 1):76-78
 26. Asner J, Tcheckmedynian NS, Tait N. Studies of high dose Megastrol acetate: potential implications to cachexia. *Semin Oncol* 1988;12(Suppl 1):68-75
 27. De Vita VT, et al *Cancer Principles and Practice*, 2005, 7th edition.
 28. Sherwood N, Lovejoy D, Coe I. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocr Rev* 1993;14:241-245
 29. Shupnik MA. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone. *Biol Reprod* 1996;54:279-286
 30. Karla SP. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 1993;14:507-538
 31. Stojilkovic SS, Catt KJ. Expression and signal transduction pathways of gonadotropin-releasing hormone receptors. *Rec Prog Horm Res* 1995;30:161-205
 32. Schally AV. Hypothalamic hormones from neuroendocrinology to cancer therapy. *AntiCancer Drugs* 1994;5:115-130
 33. Sealfon SC, Weinstein H, Millar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev* 1997;18:180-205
 34. Rivier JE, Porter J, Rivier C. New effective gonadotropin-releasing hormone antagonists with minimal potency for histamine release in vitro. *J Med Chem* 1989;29:1846-1851
 35. Rivier JE. Novel antagonists of GnRH: a compendium of their physicochemical properties, activities relative potencies and efficacy in humans. In *GnRH Analogs: The state of the art* 1993:13-26
 36. Yates C, Wells A, Turner T. Luteinising hormone-releasing hormone analogs reverses the cell adhesion profile of EGFR overexpressing DU-145 human prostate carcinoma subline. *BJC* 2005;92:366-375

37. Limonta P, Montagnani M, Moretti M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extra pituitary sites of action. *Exp Opin Invest Drugs* 2001;10(4):709-720
38. Hsueh AJW, Dufau ML, Catt KJ. Direct inhibition effect of estrogen on Levding cell function by hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1978;103:1096-1102
39. Zava DT, McGuire WL. Androgen action through estrogen receptor in a human breast cancer cell line. *Endocrinology* 1978; 103:624-631
40. Lippman M, Bolan G, Huff K. The effects of Androgens and antiestrogens on hormone responsive breast cancer in long term tissue culture. *Cancer Res* 1978;36: 4610-4618
41. Neri R, Kassem N. Biological and clinical properties of antiandrogens. *Prog Cancer Res Ther* 1984;31:507-518
42. Newling DWW for the Casodex Study Group. The response of advanced prostate cancer to a new non-steroidal antiandrogen: results of a multicenter open II study of casodex. *Eur Urol* 1990;18(3):18-21
43. Blackledge G. Casodex-mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer Suppl* 1993;72:3830-3833
44. Kaisary AV. Current clinical studies with a new non-steroid antiandrogen: Casodex. *Prostate Suppl* 1994;5:27-33
45. Dickson RB, Lippman ME. Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocr Rev* 1987;8:29-43
46. Lippman ME, Dickson RB, Gelmann EP. Growth regulation of human breast carcinoma occurs through regulated growth factor secretion. *J Cell Biochem* 1987;35:1-16
47. VanderBurg B, deGroot RT, Isbrucker L. Direct stimulation by estrogen of growth factor signal transduction pathways in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:111-115
48. Philips A, Chabas D, Rochefort H. Estradiol increases and antiestrogen antagonizes growth factor-induced activator protein-1 activity in MCF-7 breast cancer cells without affecting C-FOS and C-Jun synthesis. *J Biol Chem* 1993;268:14103-14108
49. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H. Estrogen regulation of insuline-like growth factor 1 gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J Biol Chem* 1994;269:16433-16442
50. Mader S, Kumar V, deVernevil H, Chambon P. Three amino acids of the estrogen receptor are essential to its ability to distinguish an estrogen from a glucocorticoid responsive element. *Nature* 1989;338:271-274