

MED-3950 5.-ÅRSOPPGAVEN

PROFESJONSSTUDIET I MEDISIN VED UNIVERSITETET I TROMSØ – NORGES  
ARKTISKE UNIVERSITET



---

**UiT** / NORGES ARKTISKE  
UNIVERSITET

## STEROIDHORMONERS ROLLE I KREFTUTVIKLING

- Et litteraturstudium

Av: Kaja Skjefstad

Veileder: Samer Al-Saad

MK-11

IMB, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT

48140406, [kaja.skjefstad@gmail.com](mailto:kaja.skjefstad@gmail.com)

[samersaad@gmail.com](mailto:samersaad@gmail.com)

Tromsø, 29.05.2014

## INNHALDSFORTEGNELSE

<b>RESYMÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUKSJON</b> .....	<b>5</b>
1.1 KREFT .....	5
1.2 FOLKESYKDOMMEN KREFT .....	7
1.3 STEROIDHORMONER I KREFTUTVIKLING.....	7
<b>2. ENDOKRINOLOGI</b> .....	<b>8</b>
2.1. STEROIDHORMONER .....	8
2.2. DE KVINNELIGE KJØNNSHORMONER .....	9
2.2.1. Østrogen .....	9
2.2.2 Progesteron.....	10
2.2.3. Aromatase.....	11
2.3. SYNTES .....	11
2.4. TRANSPORT OG METABOLISME .....	13
2.4.1. Transport.....	13
2.4.2. Metabolisme.....	14
<b>3. HORMONRESEPTORENE</b> .....	<b>15</b>
3.1. ØSTROGENRESEPTOR.....	15
3.1.1. Oppbygning .....	15
3.1.2. Ulikheter mellom alfa og beta.....	16
3.1.3. Signalering .....	17
3.1.3. A. Østrogenreseptorens genomiske signalering .....	17
3.1.3. B. Transcriptional cross-talk .....	17
3.1.3. C. Østrogenreseptorens liganduavhengige signalering .....	18
3.1.3. D. Østrogenreseptorens raske signalering .....	18
3.2. PROGESTERONRESEPTOR.....	19
3.2.1. Oppbygning .....	19
3.2.2. Signalering .....	20
<b>4. FYSIOLOGISKE OPPGAVER</b> .....	<b>21</b>
4.1. ØSTROGEN .....	21
4.1.2. Østrogen i bryst og genitalia .....	21
4.1.1. Østrogen i det kardiovaskulære system.....	22
4.2. PROGESTERON .....	23
4.2.1. Progesteron i bryst og genitalia.....	23
4.2.2. Progesteron – "graviditetshormonet" .....	24
4.2.3. Progesteron i det kardiovaskulære system .....	25
<b>5. STEROIDHORMONERS ROLLE VED PATOLOGISKE TILSTANDER</b> .....	<b>26</b>
5.1. INFLAMMASJON .....	26
5.2. OSTEOPOROSE (BENSKJØRHET).....	26
5.3. KREFT .....	27
<b>6. HORMONER OG KREFT</b> .....	<b>28</b>
6.1. HORMONAVHENGIG KREFTUTVIKLING (KARSINOGENESE).....	28
6.1.1. Østrogen i karsinogenesen .....	28

6.1.2. Progesteron i karsinogenesen.....	29
6.2. ENDOMETRIEKREFT .....	29
6.2.1. <i>Hormoner i endometriekreft</i> .....	30
6.2.2. <i>"The unopposed estrogen hypothesis"</i> .....	30
6.3. BRYSTKREFT.....	31
6.3.1. <i>Brystkreft og østrogen</i> .....	31
6.3.2. <i>Brystkreft og progesteron</i> .....	32
6.4. LEIOMYOM .....	33
6.6. PR OG EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION (EMT) .....	33
6.7 PR SIN DOBBELTROLLE I KREFTUTVIKLING.....	34
<b>7. EKSOGENE HORMONER .....</b>	<b>36</b>
7.1. OVERGANGSALDEREN .....	36
7.2. HORMONBEHANDLING (HRT).....	36
7.2.1. <i>Historisk tilbakeblikk</i> .....	37
7.3. ANTIKONSEPSJON .....	39
7.3.1. <i>Bivirkninger og gunstige ikke-konsepsjonsvirkninger</i> .....	39
7.3.2. <i>Antikonsepsjon og kreft</i> .....	39
7.3.3. <i>Antikonsepsjon mot kreft</i> .....	40
<b>8. HORMONELL INTERVENSJON .....</b>	<b>41</b>
8.1. ØSTROGEN-ANTAGONISTER.....	41
8.1.1. <i>Tamoxifen</i> .....	41
8.1.2. <i>Raloksifen</i> .....	43
8.2. PROGESTERON-ANTAGONISTER.....	44
8.2.1. <i>Selektive PR modulatorer (SPRM)</i> .....	44
8.3. AROMATASE-HEMMERE .....	45
8.3.1. <i>Aromatase-hemmere i brystkreft</i> .....	46
<b>9. OPPSUMMERING .....</b>	<b>46</b>
<b>10. REFERANSER .....</b>	<b>47</b>

# Resymé

## Formålet med oppgaven

Allerede før jeg startet på medisinstudiet hadde jeg en egen interesse for feltet kreft. Interessen har økt gjennom studiet, så da jeg hadde anledning til å ta et dypdykk innenfor et valgfritt tema i form av 5. årsoppgaven, falt beslutningen raskt på nettopp kreft. Som forskerlinjestudent i gruppen Translasjonell kreftforskning har interessen for kreftterapi økt, noe jeg ønsket å dra inn i oppgaven min. For å snevre inn oppgaven slik at den skulle være noenlunde overkommelig, valgte jeg å fokusere på steroidhormoners rolle i kreftutvikling. Steroidhormoner er involvert i ”det meste” av kroppens prosesser, og har en essensiell rolle i cellevekst og dermed også i utviklingen av patologiske tilstander i kroppen. Jeg har valgt å gjøre et litteraturstudium der jeg spesielt har tatt for meg: kreft, kreftterapi og steroidhormoner i kreft, for å utvide kunnskapen min innenfor kreftutvikling og behandling. Det har vært et krevende og omfattende arbeid å trekke ut essensen i dette enorme fagfeltet, da det har blitt utført mye forskning som har bidratt til ny viten.

## Metode

Litteraturen anvendt i denne oppgaven er funnet gjennom medisinske databaser som PubMed og ved hjelp av søkemotorer som Google Scholar. Jeg har brukt mye tid på å sortere og lese gjennom litteratur, samt velge ut noen nøkkelartikler jeg har lagt hovedvekt på i mitt arbeid. I tillegg har jeg hatt god bruk for lærebøkene ”Clinical Endocrinology” av Saffron Whitehead, ”The Biology Of Cancer” av Robert A. Weinberg samt ”Robbins Basic Pathology” av Kumar et al. Fullstendig litteraturliste er presentert bak i oppgaven. Kildehenvisninger er hentet ut ved hjelp av EndNote.

## Om oppgaven

Innledningsvis i oppgaven vil jeg gi en grundig beskrivelse av hormonene jeg har valgt å fokusere på, østrogen og progesteron, samt deres tilhørende reseptorer. Videre har jeg tatt for meg kreftutvikling assosiert med steroidhormoner før jeg avslutningsvis har sett på hormonintervensjon og hormoner i terapeutisk sammenheng. Arbeidet med oppgaven jeg har gjort har vært en tid- og arbeidskrevende prosess, men også svært lærerik og jeg er stolt av resultatet jeg kan presentere.

# 1. Introduksjon

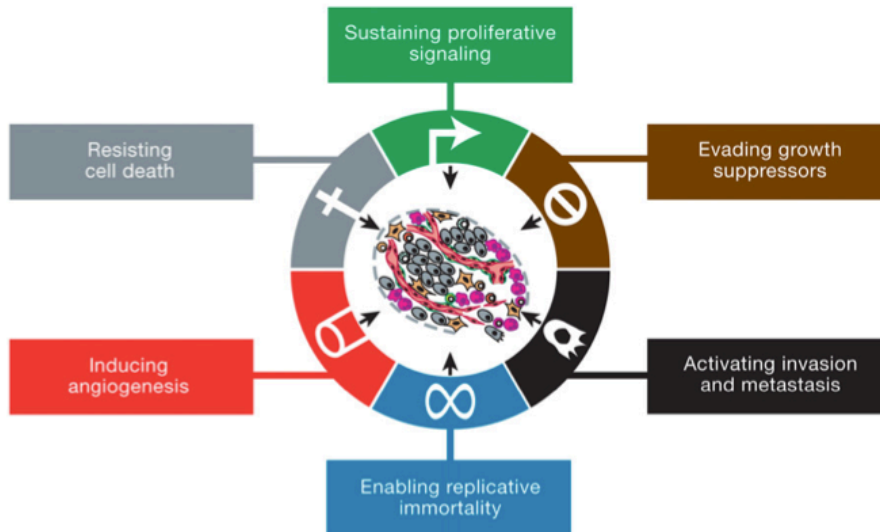
## 1.1 Kreft

Kreft er et fellesbegrep på en rekke ulike sykdommer som har utgangspunkt i neoplastisk vekst. Begrepet neoplasi brukes om vekstforstyrrelser og nyvekst av celler som er tilsynelatende uavhengig av den normale cellevekstkontrollen i kroppen. En neoplasme kalles også for en svulst (tumor), og kan klassifiseres som benign eller malign. Benigne tumorer kalles på folkemunne for ”godartede”: de vokser sakte, mangler evnen til å invadere nærliggende strukturer eller vev og foreligger ofte innkapslet. Maligne tumorer omtales som ”ondartede” og er et synonym med begrepet kreft. Disse tumorene har evnen til å trenge gjennom basalmembranen for så å invadere nabovev og –organer samt spre seg til andre steder i kroppen. De maligne kreftcellene har et aggressivt og hurtig vekstmønster og likner lite på cella de opprinnelig utgikk fra (1).

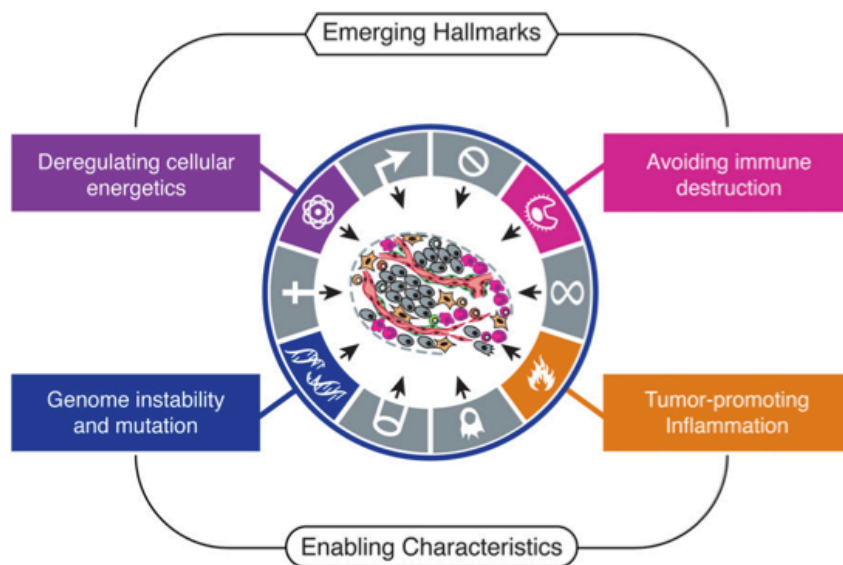
En hvilken som helst normal celle i kroppen kan utvikle seg til en neoplastisk celle hvis den erverver egenskaper og kjennetegn som tillater den å vokse uhemmet og uhensiktsmessig. Majoriteten av tumorer utgår fra epitelceller og omtales for karsinomer. Tumorer som ikke utgår fra epitel kan deles inn i tre hovedgrupper: (I) tumorer som utgår fra mesenchymalt vev (sarkom), (II) tumorer som utgår fra blod- og immunceller (leukemi, lymfom) og (III) tumorer som utgår fra celler og vev i sentralnervesystemet (neuroektoderm) (2).

Douglas Hanahan og Robert A. Weinberg sammenfattet 6 spesifikke kjennetegn ved kreftsykdom i artikkelen *The Hallmarks of Cancer* fra 2000 (Figur 1). I 2011 kom en oppdatert versjon av den anerkjente artikkelen, *The Hallmarks of Cancer: The Next Generation* (Figur 2). Her inkluderte de to fremvoksende kjennetegn i forsøket på å videre forstå og karakterisere egenskapene en normal celle tilegner seg for å bli en kreftcelle.

Neoplastisk cellevekst oppstår når en normal celle i kroppen tilegner seg noen eller flere av egenskapene beskrevet av Hanahan og Weinberg (Figur 1 og Figur 2), noe som tillater den å vokse uhensiktsmessig og uavhengig av organismens kontrollsystem.




Figur 1: The Hallmarks of Cancer: seks kjennetegn som muliggjør en normal celles utvikling til en neoplastisk celle  
*Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70*



Figur 2: The Hallmarks of Cancer: The Next Generation, reprogrammering av cellulær metabolisme og unnvikelse av immunforsvaret anerkjennes som to mulige kjennetegn ved neoplastisk formasjon  
*Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74*

## 1.2 Folkesykdommen kreft

Tall fra Global Cancer Statistics, viser at det i 2012 var 12,7 millioner mennesker diagnostisert med kreftsykdom i verden. Brystkreft er den hyppigste kreftformen diagnostisert blant kvinner, og utgjør 23% av alle krefttilfeller. Lungekreft er den mest dødelige kreftformen uavhengig av kjønn, og utgjør ca 17% av samtlige krefttilfeller på verdensbasis (3). I Norge ble det registrert 30 099 nye tilfeller av kreft i 2012, og 10 906 dødsfall som følge av kreftsykdom (4).

Tall fra 2011: insidens fordelt etter lokalisasjon og kjønn				
Bryst:	23%		Prostata:	31%
Kolon og rektum:	14%		Kolon og rektum:	12%
Lunge:	9%		Lunge:	10%
Livmor og livmorhals:	8%		Urinblære:	6%
Melanom:	6%		Melanom:	5%
Eggstokker:	4%		Leukemi:	4%
Urinblære:	3%		Non-Hodgkin	
Sentralnervesystemet:	4%		Lymfom:	3%
Leukemi:	3%		Sentralnervesystemet:	3%
Non-Hodgkin			Testikler:	2%
Lymfom:	3%		Andre:	22%
Andre:	23%			

Figur 3: kreftinsidens basert på kjønn og lokalisasjon for kreftsykdom. Tall hentet fra kreffregisteret.no.  
(Kaja Skjefstad)

## 1.3 Steroidhormoner i kreftutvikling

Sammenhengen mellom steroidhormoner og kreftutvikling har vært studert i flere tiår og det er velkjent at de kvinnelige kjønnshormonene østrogen og progesteron spiller viktige roller i utviklingen av hormonavhengige krefttyper som bryst-, ovarial- og livmorkreft (5). Likeledes er testosteron sin rolle i utviklingen av prostatakreft et felt som har blitt forsket, og fortsatt forskes, mye på. Hormonenes viktige rolle i kreftutviklingen har blitt bekreftet blant annet gjennom utviklingen av anti-østrogener som tamoxifen og toremifene, samt anti-androgener som cyproteron, som i dag anvendes i bekjempelsen av henholdsvis bryst- og prostatakreft (6, 7).

## 2. Endokrinologi

Kroppens homeostase ivaretas blant annet ved hjelp av et samarbeid mellom sentralnervesystemet og det endokrinologiske systemet. Mens sentralnervesystemet anvender elektriske signaler og impulser som kommunikasjons- og formidlingsmetode, bruker det endokrine systemet hormoner. Hormoner kan betegnes som kjemiske signaler. Hvert hormon kan binde sin spesifikke reseptor på en målcelle og føre til en hormonspesifikk respons. Man kan dele inn hormoner i tre hovedklasser basert på kjemiske egenskaper: (I) peptid- og proteinhormoner, (II) steroidhormoner, (III) aminosyrederivater og fettsyreforbindelser. Majoriteten er peptid- og proteinhormoner (8).

### 2.1. Steroidhormoner

Steroidhormoner er den nest største hormongruppen bak peptidhormoner. Hormonene dannes via en serie reaksjonstrinn, med kolesterol som felles utgangspunkt. Steroidhormonene frisettes fra binyrebarken, testiklene og eggstokkene (ovariene). I tillegg omdannes sirkulerende forløpere til biologisk aktive steroider av andre vev som placenta, fettvev, hjernen, hud og lever (8). Alle steroidhormonene er fettløselige og deles inn i fem hovedgrupper: (I) glukokortikoider, (II) mineralkortikoider, (III) androgener, (IV) progestagener og (V) østrogener. Kalsitriol, som er den aktive vitamin D<sub>3</sub>-metabolitten, regnes også med som en del av steroidene og produseres i nyrene (9). Binyrebarken er ansvarlig for produksjonen av *kortikoidene*: glukokortikoider, mineralkortikoider og deler av androgenkonsentrasjonen. Fellesnavnet refererer til binyrenes bark (korteks), hvor hormonene produseres. Mineralkortikoidene er essensielle i kroppens salt- og dermed vannbalanse. Aldosteron er det viktigste mineralkortikoidet i kroppen, og har som hovedoppgave å regulere nyrenes natriumreabsorpsjon. Glukokortikoidene har fått sitt navn på grunn av deres viktige rolle i reguleringen av glukosekonsentrasjonen i kroppen. Kortisol regnes som det viktigste glukokortikoidet og er involvert i flere essensielle prosesser i kroppen. Hormonet er blant annet involvert i nedbrytningen av proteiner og fett, veksthemming og bekjemping av inflammasjon. I tillegg regnes det som kroppens viktigste stresshormon, og kortisolkonsentrasjonen øker kraftig når kroppen gjennomgår store påkjenninger. Binyrebarken produserer kortikoider med androgen virkning. Dette vil si hormoner med

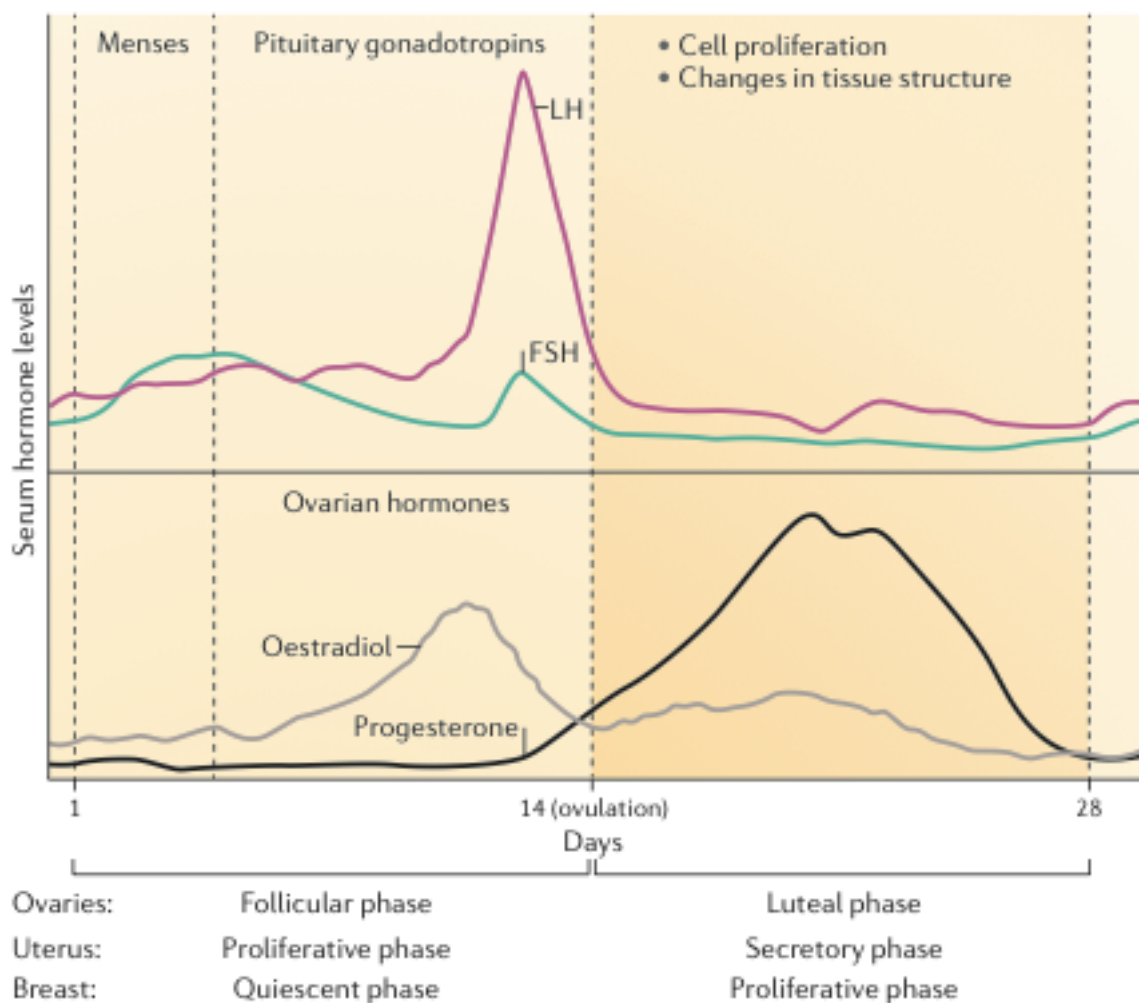


tilsvarende virkning som det mannlige kjønnshormonet testosteron. De viktigste binyrebarkandrogenene er dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAs), dehydroepiandrosteron (DHEA) og androstenedion. Sammenliknet med testosteron som blir utskilt fra testiklene, har binyrebarkandrogenene liten biologisk virkning hos menn. De er avhengig av å bli omdannet til testosteron eller østrogen for å utøve sin biologiske effekt. Hos kvinner sørger de for normal kjønnsbehåring, og er en viktig kilde til østrogen etter overgangsalderen (menopausen) (9). Videre i teksten vil jeg fokusere på østrogener og progestagener, som er de kvinnelige kjønnshormonene, siden de er mest relevante for oppgaven min.

## **2.2. De kvinnelige kjønnshormoner**

### **2.2.1. Østrogen**

Østrogen anvendes som et fellesnavn for tre kvinnelige kjønnshormoner med samme virkning:  $17\beta$ -østradiol (E2), østriol (E3), østron (E1). Østradiol er det hormonet som er mest potent, østriol og østron er svake agonister til reseptoren og medierer en svakere effekt (10, 11). Østron var det første hormonet i kjønnshormonkategorien, androgener, østrogener og progestagener, som ble isolert i 1929 (12). Østrogenkonsentrasjonen i kroppen reguleres av hypothalamus, en region i hjernen som forbinder sentralnervesystemet med det endokrine systemet. Hypothalamus frigjør nevrohormoner som videre regulerer utskillelsen av andre hormoner, deriblant østrogenene (9). Konsentrasjonen av østrogen varierer gjennom menstruasjonssyklusen og når sin topp i follikkelfasen, som er perioden før eggøsningen (13). Konsentrasjonen avtar inn i lutealfasen som kommer etter eggøsningen (9) (Figur 4).



Figur 4: hormonnivå i serum gjennom en normal menstruasjonssyklus.

Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(6):385-96

## 2.2.2 Progesteron

Progesteron tilhører en hormongruppe felles betegnet progestagener, og er det eneste naturlig forekommende hormonet i denne gruppen. Alle andre er syntetiske og kalles progestiner (14). Hormonet ble oppdaget og isolert i 1934 av flere ulike forskningsgrupper, bl.a. Allen et al (15). Konsentrasjonen av progesteron i kroppen varierer, i likhet med østrogenene, under menstruasjonssyklusen (Figur 4). Det produseres store mengder progesteron i det gule legemet (corpus luteum). Corpus luteum består av cellene som utgjør follikkelveggen som kler eggcella inntil eggløsningen oppstår. Follikkelen modnes i løpet av follikkelfasen, og brister når den er ferdigmodnet i eggløsningen (ovulasjonen) (9). Ovulasjonen markerer

overgangen til lutealfasen (tiden fra eggløsning til neste menstruasjon) og det er her progesteronkonsentrasjonen når sin topp (Figur 4). Årsaken til dette er at produksjonen av progesteron er så høy at den overgår kroppens evne til å omdanne progesteron til østrogen (9, 16).

I denne fasen forbereder kroppen seg på en eventuell graviditet. Hvis en graviditet oppstår vil nivåene av progesteron fortsette å øke. Det er da placenta som overtar progesteronproduksjonen og som sørger for økt nivå av hormonet. Hvis det ikke oppstår en graviditet, synker nivået til normalverdi igjen (9, 13) (Figur 4).

### **2.2.3. Aromatase**

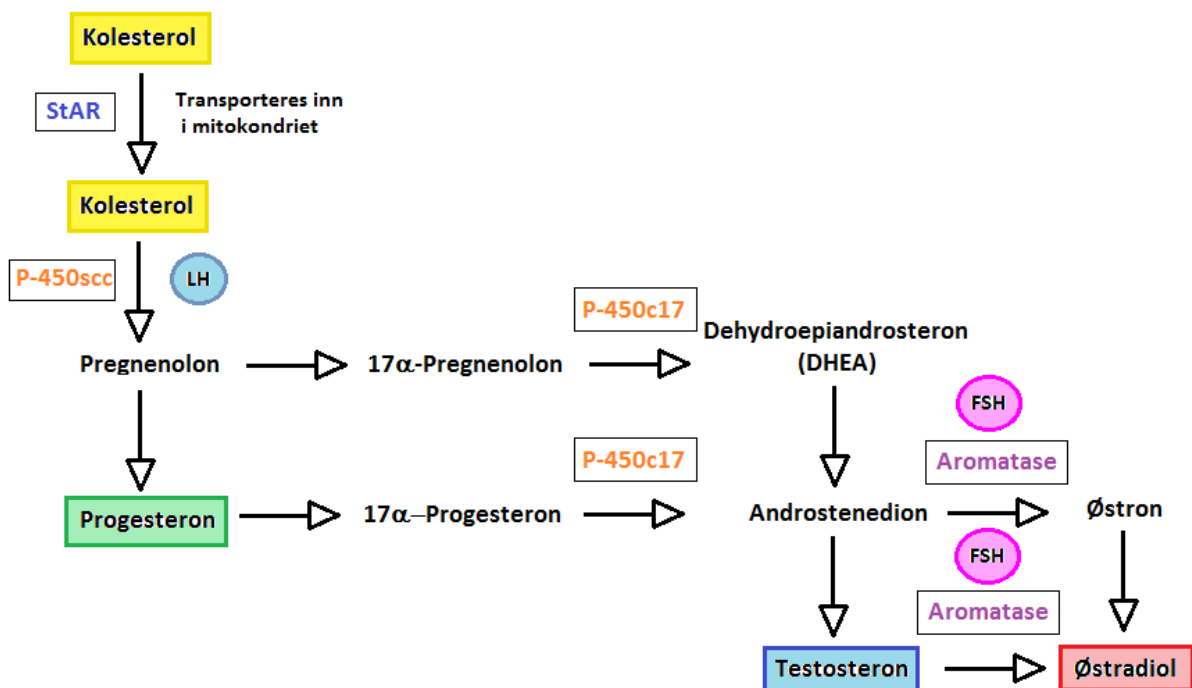
Aromatase er et integrert membranprotein i endoplasmatisk retikulum og enzymet er kjent for å katalysere produksjonen av østrogen fra androgenforløpere (Figur 5) (17). Enzymet er ansvarlig for det siste hastighetsbegrensende trinnet i østrogensyntesen og har følgelig en nøkkelrolle i reguleringen av østrogennivået (18).

## **2.3. Syntese**

Forløperen til steroidhormonene, kolesterol, tas opp av steroidproduserende celler fra sirkulerende low-density lipoprotein partikler (LDL-partikler) via LDL-reseptorer i cellemembranen (19). Det kan også dannes intracellulært via en serie enzymatiske trinn med utgangspunkt i acetat (20). Kolesterol kan enten anvendes direkte i steroidproduksjon eller det kan lagres i fettdråper for senere bruk. Steroidproduserende celler har ikke et lager av ferdigsyntetisert hormon. For økt frigjøring kreves det tilsvarende økt produksjon fra ovarier, testikler eller binyrene (8, 9). Østrogen og progesteron produseres i ovariene på samme måte som de andre steroidhormonene; ved trinnvis omdanning av kolesterol (Figur 5).

Det er follikkelcellene i ovariene som i all hovedsak er ansvarlig for hormonproduksjonen, i tillegg til små mengder som skilles ut fra binyrene. Østradiol sekreseres i store mengder fra ovariene og er det dominerende hormonet i kvinnens fertile alder (21, 22). Hos menn produseres omtrent 80% av østradiolkonsentrasjonen i fettvevet, ved enzymatisk omdanning av testosteron til østradiol via enzymet aromatase (Figur 5) (23).

Selve syntesen oppstår via et samarbeid mellom mitokondrier og endoplasmatisk retikulum i de hormonproduserende cellene i ovariene. Det første trinnet starter i mitokondriene hvor kolesterol transporteres fra den ytre til den indre membranen ved hjelp av et protein kalt steroidogenic acute regulatory protein (StAR). I mitokondriene kløyves kolesterolets sidekjede av ved hjelp av *cholesterol side chain cleavage enzyme*, CYP11A (P-450<sub>scc</sub>) slik at progesteron og pregnenolon dannes (8). Enzymet er dermed ansvarlig for det første og hastighetsbegrensende trinnet i produksjonen av både progesteron og østrogen. Enzymets aktivitet reguleres av hypofysehormonet luteiniserende hormon (LH) som avgjør hvor stor steroidproduksjon blir. Utskillelsen av LH fra hypofysen reguleres av gonadotropin frigjøringshormon (GnRH) utskilt fra hypothalamus. Denne reguleringsaksen kalles for hypothalamus/hypofyse-aksen, og den er hormonsyntesens hovedregulator (Figur 8) (9, 19).



Figur 5: syntese av steroidhormoner i ovariene  
(Kaja Skjefstad)

Det produseres også noe østron i ovariene, men det er hovedsakelig omdanning av østradiol i levercellene som er ansvarlig for østronnivået (21). Østriol produseres i store mengder av placenta, under graviditet. Nivået hos ikke-gravide kvinner er stabilt, og hovedsete for produksjon er det samme som for østron; via østradiol i leverceller (21).

Østradiol produseres ved et samarbeid mellom tekacellene og granulocellene i follikkelen. Granulocellene mangler enzymet P-450c17 som omdanner 17α-progesteron til

androstenedion (Figur 5), som videre omdannes til østron og østradiol. Tekacellene har derimot dette enzymet og er ansvarlig for denne reaksjonen. De mangler aromatase som er enzymet som er ansvarlig for neste trinn i østrogenproduksjonen. Det produserte androstenedionet diffunderer derfor ut av tekacellene og inn i granulocellene som har store konsentrasjoner av aromatase (Figur 8). Her omdannes androstenedion via testosteron og østron til østradiol (9). Enzymaktiviteten til aromatase er regulert av hypofysehormonet follikkelstimulerende hormon (FSH) som sammen med LH regulerer hormonnivået av østrogen og progesteron i kroppen (9).

Hovedgrunnen til at kvinner har en mye større konsentrasjon av østrogen enn menn er de høye nivåene av aromatase. Menneskes Leydigceller produserer noe østrogen, men har lave nivåer av aromatase og dermed lav produksjon (9).

Etter menopausen synker østrogenkonsentrasjonen i kroppen hos kvinner betraktelig. Hovedsete for syntesen er ikke lenger ovariene, men omdannelsen av sirkulerende testosteron ved hjelp av aromataseenzymer i ekstragonadalt vev. Østron er det dominerende hormonet hos postmenopausale kvinner (21).

## **2.4. Transport og metabolisme**

### **2.4.1. Transport**

I motsetning til nysyntetiserte protein- og peptidhormoner som kan lagres intracellulært i cellene som produserer de, frigjøres steroidhormoner til sirkulasjonen direkte etter produksjonen (8). Både østrogen og progesteron er fettløselige hormoner og kan derfor ikke transporteres fritt rundt i blodbanen. De sirkulerer i bundet form, enten til albumin eller spesifikke steroidbindende globuliner (SHBG) (9). Kun 2-3% av hormonene foreligger i fri form (ubundet), og det er kun fritt hormon som kan gå inn i cellene og utøve sin effekt. Det er kun hormon i fri form som regnes som biologisk aktivt (21, 22). Det er en likevekt mellom mengden bundet og ubundet hormoner. Hvis konsentrasjonen av ubundet hormoner synker på grunn av økt bruk/behov, vil bundet hormon frigjøres fra sine transportprotein inntil likevekt er gjenopnådd (8).

### **2.4.2. Metabolisme**

Bindingen av steroidhormoner til transportproteiner sikrer et midlertidig lager av sirkulerende hormoner, siden dette forsinket metabolismen og dermed utskillelsen av hormonene (22).

Degraderingen av østrogen skjer flere steder i kroppen, men hovedsete er lever og gastrointestinal traktus. Over 50% av østrogenet konjugeres i lever. Etter konjugeringen er hormonet klar for å skilles ut enten via galle eller urin. En andel av det konjugerte hormonet som skilles ut via gallen, spaltes ved hjelp av hydrolyse i tarmen via tarmflorabakterier.

Hormonene kan så enten skilles ut med avføringen eller reabsorberes til sirkulasjonen. Det reabsorberte, hydrolyserte hormonet går tilbake til lever for å skilles ut eller forbli i sirkulasjonen og binde sin reseptor i aktuelle målvev (24-26).

### 3. Hormonreseptorene

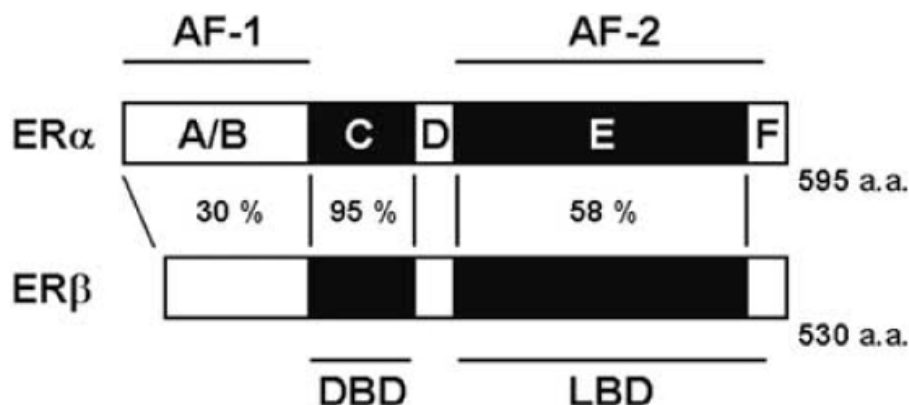
#### 3.1. Østrogenreseptor

De tidligste banebrytende funnene innenfor østrogensignallering ble gjort av Elwood Jensen, på siste halvdel av 50-tallet. Han var den første som oppdaget og beskrev et østrogenbindende protein, i dag kjent som østrogenreseptor alfa ( $ER\alpha$ ) (27). 15 år senere, i 1973, ble reseptoren karakterisert på bakgrunn av dens bindingsaktivitet i livmor (uterus) fra rotte og dermed anerkjent som den første østrogenreseptoren (28). Fram til 1995, ble det antatt at dette var den eneste østrogenreseptoren og at den ene og alene var ansvarlig for effekten av østrogener, både naturlige og syntetiske. En gruppe forskere klarte derimot i 1996 å klonere en ny type østrogenreseptor fra en rotteprostata, i dag kjent som  $ER\beta$  (29, 30).

$ER\alpha$  og  $ER\beta$  kodes av ulike gener lokalisert på ulike kromosomer, ERS1 og ERS2. Det er identifisert flere ulike mRNA splice-varianter av reseptorene, og flere isoformer er beskrevet i både sykt og friskt vev (31, 32).

##### 3.1.1. Oppbygning

ER er bygd opp av ulike komponenter, strukturelt bevart gjennom evolusjonen, med hver sin unike funksjon (10). Områdene er inndelt i domener kalt A/B, C, D og E/F (Figur 6) (33). Det viktigste, og best konserverte området, kalles DNA-bindingsdomene (DBD, C-domene) og er ansvarlig for gjenkjenning av, samt selve bindingen til, DNA.



Figur 6: oppbygning av ER-reseptorene, inndelt i domener

Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Current genomics*. 2006;7(8):497-508.

DBD gjenkjenner spesifikke områder på DNA kalt estrogen response elements (ERE) (33). ERE faller inn under fellesbetegnelsen hormone response element (HRE), som representerer spesifikke områder på DNA som lar seg endre ved påvirkning av hormoner (8). Ligandet binder til et domene lokalisert på den COOH-terminale enden kalt ligandbindende domene (LBD, E/F-domene). Den N-terminale delen (A/B-domene) er minst strukturelt bevart og kan variere fra reseptor til reseptor i både lengde samt aminosyresekvens. Den utøver sin virkning gjennom intermolekylære samt intramolekylære interaksjoner, og er også involvert i aktiveringen av transkripsjonen (34, 35). Aktiveringsfunksjon-domenene (AF) har hovedansvaret for initieringen av transkripsjonen. AF-1 er lokalisert på N-terminus, AF-2 er ligandavhengig og dermed assosiert med LBD på COOH-terminus. De rekrutterer og interagerer med et stort antall av koaktivatorer samt kohemmere som er med på å regulere transkripsjonen (10). AF-1 er i stand til å aktiveres selv uten binding av ligand. Dette skjer via mitogen-activated protein kinase (MAPK)-signalkaskaden (33). Hinge-området, D-domenet, er involvert i dimeriseringen (forening av to reseptorer) av reseptorene under aktivering samt endring av reseptorens konformasjon ved binding av ligand. I tillegg har de ansvaret for binding av reseptor til bærerprotein (chaperonprotein) i cytoplasma når det ikke er hormon tilgjengelig for å aktivere den (8, 33).

I dag er det vel kjent at østrogener medierer sine effekter via både ER $\alpha$  og ER $\beta$ . Begge tilhører kjernereseptorfamilien av transkripsjonsfaktorer og er hovedsakelig lokalisert i cellekjernene. Reseptorene er i tillegg lokalisert ekstra-nukleært bundet til chaperonproteiner av typen heat shock proteiner, samt i cellemembranen (10, 36, 37). Reseptorisotypene har lik oppbygning, men varierer i det N-terminale domene. De har likevel samme affinitet til østradiol (10).

### **3.1.2. Ulikheter mellom alfa og beta**

Reseptorene finnes uttrykt i mange ulike vev, i noen er de likt uttrykt mens i andre er den ene reseptoren i overtall. Den vanligste inndelingen er (11):

- ER $\alpha$ : uterus, tekaceller i ovariene, melkekjertler og duktale strukturer i bryst, leydigceller i testiklene, bitestiklene, stromale celler i prostata, beinvev, hjerne, fettvev og lever.
- ER $\beta$ : granulosaaceller i ovariene, spermatocytter i testiklene, epitelceller i prostata, kolon, beinmarg, endotel, hjerne og spyttkjertler



ER $\beta$  kan regulere genuttrykk mediert av ER $\alpha$  ved å hemme ER $\alpha$  sin transkripsjonelle aktivitet. På denne måten kan man omtale ER $\beta$  som en tumor-suppressor, siden den hindrer vekst (10).

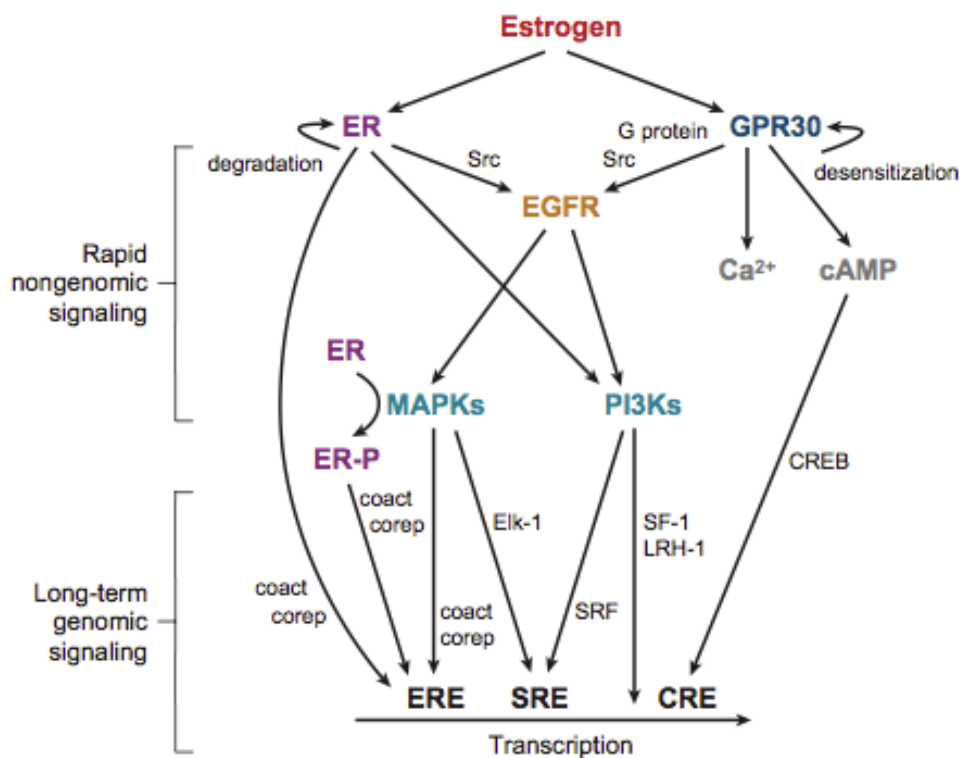
### **3.1.3. Signalering**

#### **3.1.3. A. Østrogenreseptorens genomiske signalering**

De lipofile egenskapene tillater hormonene å diffundere gjennom cellemembranen på målcellene og binde sine reseptorer. Reseptorene er plassert intracellulært, enten i cytosol bundet til chaperonproteiner eller i cellekjernen (8). Binding av ligand til reseptor fører til dimerisering av to reseptorer og komplekset transporteres så til kjernen (36). Ved binding til reseptor i cytosol, vil reseptoren først dissosieres fra chaperonproteinet før reseptorene dimeriseres. I cellekjernen fungerer hormon/reseptor-komplekset som en transkripsjonsfaktor som bindes direkte til DNA ved hjelp av DBD til ERE (omtalt i avsnitt 3.1.1.). AF-1 og AF-2 rekrutterer flere ulike transkripsjonsfaktorer og kinaser som MAPK og AKT (protein kinase B, PKB), som endrer transkripsjon og translasjon av ulike gener til mRNA og videre til proteiner (Figur 7) (38-40). Denne signalveien medfører komplekse endringer av genuttrykk og tar ofte timer til dager før endringene inntreffer. Hormoneffekten omtales for genomisk effekt (Figur 7) (36). Nøyaktig hvilke endringer som inntreffer som respons på hormonbindingen varierer fra celle til celle i ulike organer og avhenger blant annet av hvilke koregulatoriske molekyler som er tilstede i den aktuelle cellen (10).

#### **3.1.3. B. Transcriptional cross-talk**

Senere tids forskning har vist at østrogenene også utøver sine effekter via andre signalmetoder. Ved å indirekte assosiere med DNA gjennom en mekanisme kalt "transcriptional cross-talk", kan østrogen påvirke transkripsjonen av gener som er avhengig av østrogen-signalerings uten å binde direkte til et ERE (41). Dette skjer ved at aktiverte østrogenreseptorer binder til og aktiverer andre transkripsjonsfaktorer i kjernen som medierer den indirekte effekten (Figur 7). Det anslås at omtrent 35% av genene som transkriberes som respons på østrogenstimulering syntetiseres nettopp via denne mekanismen (8, 33, 42).



Figur 7: skjematisk oversikt over "transcriptional cross-talk" mellom rask (ikke-genomisk) og genomisk signalering via klassiske ER og GPR30.

Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI, Sklar LA, Hathaway HJ. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:165-90

### 3.1.3. C. Østrogenreseptorens liganduavhengige signalering

Flere ulike signalmolekyler kan føre til stimulering av ER. Dette ble bevist blant annet i 1993 da Smith et al. demonstrerte hvordan flere ulike substanser, som dopamin, kunne stimulere ER og føre til ligand-uavhengig transkripsjonell aktivitet (43, 44). Tilsvarende er også bevist for signalsubstanser som epidermal vekstfaktor (EGF) og insulin-like growth factor (IGF-1) (43). Thyroideahormoner kan binde og aktivere ER $\alpha$ , mens GnRH kan regulere ER $\alpha$ s transkripsjonelle aktivitet gjennom å merke proteinet for degradering (45, 46).

### 3.1.3. D. Østrogenreseptorens raske signalering

Med rask signalering menes cellulære responser som fører til raske endringer i for eksempel kinaseaktivitet og fosfataseaktivitet som inntreffer etter sekunder til minutter. Slike endringer omtales ofte som "ikke-genomiske", dette er derimot ikke helt korrekt da disse raske endringene på lang sikt kan føre til endringer på gennivå (47). Økt kinaseaktivitet kan blant

annet føre til endringer på transkripsjonsnivå ved å aktivere eller hemme transkripsjonsfaktorer som ELK-1 eller serum respons faktorer (SRF) som igjen fører til endringer av genstranskripsjon (48). Denne typen respons involverer mange ulike signalveier og varierer fra celle til celle (33).

De raske endringene som har blitt observert i forbindelse med østrogenstimulering ble lenge tilskrevet effekten av de klassiske østrogenreseptorene, ER $\alpha$  og ER $\beta$ . På tidlig 2000-tallet ble det derimot oppdaget en membranbundet G-proteinkoblet reseptor (GPR30) som bandt østrogen og førte til både genomiske og "ikke-genomiske" endringer i cellene (32, 36). Filardo et al. (49) presenterte i 2000 funn som viste at GPR30 er ansvarlig for den østrogenmedierte aktiveringen av kinasene ERK 1/2 i celler som mangler klassiske ER. Reseptoren er i dag anerkjent som den tredje ER, i tillegg til ER $\alpha$  og ER $\beta$ , og flere funksjoner, både i friskt og sykt vev, har blitt kartlagt (50).

I dag vet vi at det finnes ER i cytosol, transmembrane ER, samt G-proteinkoblede reseptorer bundet til cellemembranen som medierer raske responser ved binding av østrogen (36, 51). De raske endringene er hovedsakelig involvert i cellebevegelse (motilitet), kontroll av programmert celledød (apoptose), celledvekst (proliferasjon) og morfologiske endringer i cella (52).

## **3.2. Progesteronreseptor**

Progesteron (P) utøver sin effekt via binding til intracellulære progesteronreseptorer (53).

Progesteronreseptorene (PR) foreligger i to ulike isoformer, PR-A og PR-B (13). De er kodet av samme gen, men har hvert sitt distinkte startkodon for translasjon (AUG-signal) samt hver sin spesifikke promotor som sørger for uttrykk av de ulike isoformene (54, 55). PR-A og PR-B har ulik vevsdistribusjon og har ulike funksjoner.

### **3.2.1. Oppbygning**

PR tilhører kjernereseptorfamilien, og har lik oppbygning som ER. Reseptoren består av ulike funksjonelle domener og inndelingen er lik med N-terminus (A/B), DNA-bindingsdomene (C-domene) og ligandbindingsdomene (E/F) (Figur 6). I tillegg inneholder reseptoren flere

aktiveringsfunksjoner (AF) og inhibitoriske funksjoner (IF) som er med i reguleringen av transkripsjonsaktiviteten ved stimulering av reseptoren (53, 56, 57).

Reseptorene PR-A og PR-B har lik oppbygning, bortsett fra en lengre aminosyrehale på 164 aminosyrer i den N-terminale delen av PR-B. Ellers er de homolog i oppbygningen når det gjelder ligandbindingsdomene (LBD) og DNA-bindingsdomene (DBD) (58). Flere studier har vist at aminosyrehalen på PR-B koder for en aktiveringsmekanisme som tillater PR-B å aktivere spesifikke gener som PR-A ikke kan (55, 59). Dette viser at PR-A og PR-B kan ha ulike funksjoner i en og samme celle. Studier utført på mus hvor enten PR-A, PR-B eller begge proteinene var slått ut, viste at reseptorene utøver ulike funksjoner i ulike deler av kroppen (60). PR-A er hovedsakelig involvert i progesterons virkning på uterus og ovarier, PR-B er viktigere i sammenheng med progesterons proliferative effekt i brystkjertlene ved graviditet (58). Aupperlee et al. (55), viste at PR-A og PR-B har ulik plassering i cellene. PR-A ble kun observert i cellekjernen, mens PR-B ble observert både i cellekjernen og cytoplasma.

### **3.2.2. Signalering**

PR er en kjernereseptor som tilhører gruppen av ligandavhengige transkripsjonsfaktorer, på lik linje med ER. Ved binding av ligand dimeriserer to reseptorer (enten homo- eller heterodimer) og utøver så sin effekt ved å binde direkte til spesifikke progesteronrespons elementer (PREs), som tilhører gruppen hormon respons elementer (HRE), på DNA eller ved å påvirke andre transkripsjonsfaktorer som allerede er bundet til DNA. Dette utgjør PR sine genomiske effekter. I tillegg til å fungere som en transkripsjonsfaktor kan reseptoren mediere raske, ”ikke-genomiske effekter” (61-63). Disse raske endringene inkluderer åpning av ionekanaler, aktivering av sekundære budbringere samt endring i kinase- og fosfataseaktivitet og oppstår i løpet av sekunder til minutter. Dette er for raskt til at gentranskripsjonsmaskineriet rekker å igangsettes og omtales derfor som ikke-genomiske (64). Ekstranukleær signaler medieres hovedsakelig av PR-B, siden den er lokalisert både i cellekjernen og i cytoplasma. PR-A er ikke i stand til å aktivere proteinkinaserelaterte signalveier på lik linje med PR-B (58, 65).

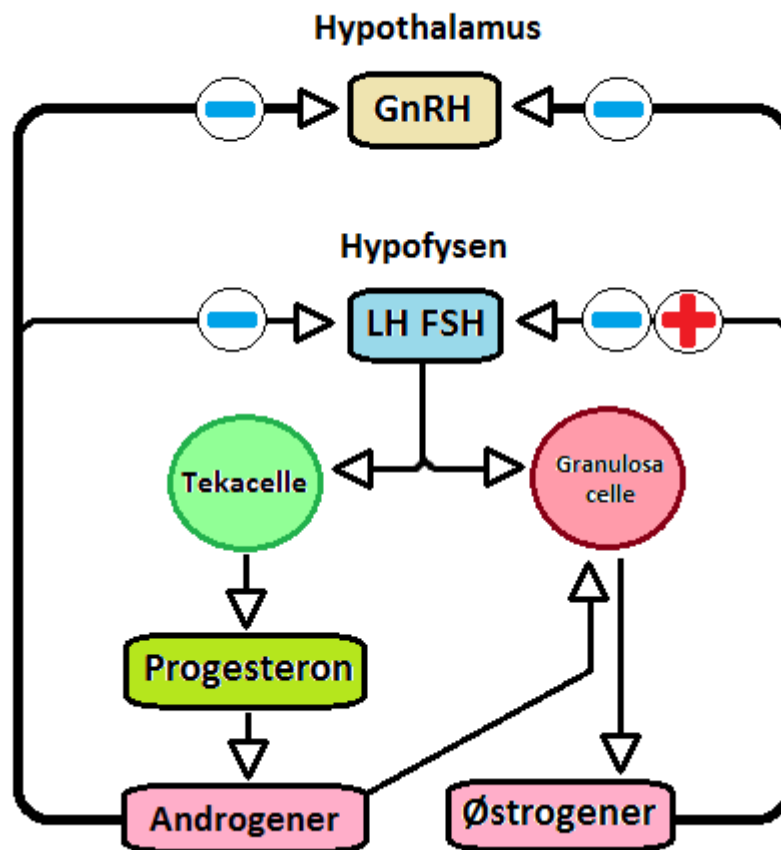
## 4. Fysiologiske oppgaver

### 4.1. Østrogen

Østrogenerne og androgenene spiller nøkkelroller i utviklingen og vedlikeholdet av en normal seksual- og reproduksjonsfysiologi. De er ansvarlig for flere biologiske effekter i ulike deler av kroppen, som det kardiovaskulære system, muskel og skjelett, immunforsvaret og i sentralnervesystemet. Forsøk utført på mus hvor både ER $\alpha$  og ER $\beta$  er slått ut har vist at de kan overleve uten reseptorene, men at dette får store konsekvenser for reproduksjonsfysiologien (10, 66, 67). På molekylært nivå kontrollerer østrogenerne cellulær vekst, utvikling og differensiering ved å være med på reguleringen av andre signalsubstanser og signalveier. Dette inkluderer progesteron, endothelial growth factor receptor (EGFR), insulin like growth factor (IGF), transforming growth factor- $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) samt viktige protoonkogener (32, 68, 69). I tillegg er østrogen assosiert med flere patologiske tilstander som overvekt, kardiovaskulære sykdommer og inflammasjon. I neoplasi regnes hormonet som mutasjonsfremkallende og kan forårsake kromosomale avvik og amplifikasjoner samt nedregulere anti-proliferatoriske signaler. Dette bidrar i utviklingen av ulike type svulster bl.a. i endometriet, bryst, prostata og ovarie (21, 32).

#### 4.1.2. Østrogen i bryst og genitalia

Østrogen er essensiell i utviklingen av kjønnsorganene. Uterus, ovarier, brystkjertler og prostata er fullstendig avhengig av østrogenerne og androgenene for at kjønnskarakteristika skal utvikles normalt (10). Østrogenproduksjonen er lav i barndommen, men tiltar i puberteten. Hypotalamus skiller ut gonadotropinstimulerende hormon (Gn-HR) som videre stimulerer hypofysen til frisetting av luteiniserende hormon (LH) og folikkelstimulerende hormon (FSH). LH stimulerer granulocellene i ovariene til østrogenproduksjon (Figur 8). Den økte produksjonen av østrogen som observeres i puberteten fører til vekst av uterus, egglederne samt de ytre kjønnsorganer. Slimhinnen i vagina endrer morfologi fra kubisk epitel til flerlaget epitel. I brystkjertlene skjer det også forandringer, med vekst av kjertelvev samt utvikling av melkegangene (9, 11). Studier utført på ER $\alpha$ -knockout mus har vist at  $\alpha$ -reseptoren er helt nødvendig for normal brystkjertelutvikling (70, 71).



**Figur 8: hormonell regulering av ovariens funksjon. GnRH utskilt fra hypothalamus stimulerer til utskillelse av LH og FSH fra hypofysen som igjen stimulerer teka- og granulocellene til å produsere østrogen og progesteron. Konsentrasjonen av hormonene virker tilbake på hypofysen og hypothalamus og sørger for en feed-back loop**  
*(Kaja Skjefstad)*

Østrogenkonsentrasjonen er størst i den follikulære fasen, og det er da man kan observere de største vekstendringene i uterus. Dette er også perioden hvor progesteronkonsentrasjonen er lavest, noe som fører til at østrogenaktiviteten ikke nedreguleres av progesteron, som i lutealfasen (9, 72). Østrogen stimulerer syntesen av egne reseptorer og progesteronreseptorer i endometriet. Østrogen forsterker dermed sin egen virkning. Progesteron hemmer syntesen av østrogenreseptorer i endometriet, og man kan derfor si at østrogen og progesteron har resiproke roller i endometriet (9).

#### 4.1.1. Østrogen i det kardiovaskulære system

Begge isoformene av østrogenreseptoren er uttrykt både i endotel samt i hjertemuskulatur og har en beskyttende rolle ved skade og i stressituasjoner (64). Østrogen har både en akutt innsettende effekt samt en langvarig effekt for å sikre et stabilt miljø i det sirkulatoriske system. Den akutte effekten inkluderer blant annet utvidelese av blodkarene (vasodilatasjon)

for å hindre stress på karveggen, hindre proliferasjon av glatte muskelceller samt stimulere til nydannelse av endotel ved karskade (64). Østrogen medierer disse effektene ved å aktivere signalkaskader som phosphoinositide 3-kinase (PI3K) og generere sekundære budbringere som nitrogenoksid (NO) og cyklisk AMP (73). De langvarige effektene er tilskrevet den klassiske ER-aktivering som fører til økt transkripsjon av gener som er viktige i vedlikeholdet av det kardiovaskulære systemet. Studier har vist at det er hovedsakelig ER $\alpha$  som medierer de raske, ”ikke-genomiske” effektene ved østrogenpåvirkning på vaskulaturen, mens både ER $\alpha$  og ER $\beta$  er involvert i reguleringen av de genomiske endringene i det vaskulære systemet (74, 75). Etter menopausen, når østrogenproduksjonen i kroppen faller, har kvinner økt risiko for å utvikle hjerte- og karsykdommer. Dette skyldes blant annet tapet av østrogens beskyttende effekt (6).

## **4.2. Progesteron**

Ved binding av progesteron til PR, initieres transkripsjon av spesifikke gener i ulike organer som bryst, uterus, sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system (76). Den biologiske effekten og konsekvensen av hormonbindingen varierer fra vev til vev og er avhengig av de ulike koregulatoriske faktorer som er involvert i gentranskripsjonen. Aktivering av PR tillater et vidt spekter av progesteronavhengige endringer i de ulike vevene (53).

De to reseptorisoformene PR-A og PR-B har ulike fysiologiske funksjoner i ulike vev (77). I en celle hvor begge isoformene uttrykkes kan reseptorene dimerisere og binde til DNA på tre ulike måter: A:A, B:B (homodimerer) eller A:B (heterodimer) (54). På molekylært nivå er det viktig å få fram ulikhetene mellom isoformene. Det er kun PR-A som fungerer som en transkripsjonell hemmer av ER, PR-B er involvert i reguleringen av celledifferensieringen (78)

### **4.2.1. Progesteron i bryst og genitalia**

Progesteron har flere viktige funksjoner når det kommer til utvikling av genitalia samt i brystutviklingen. De to isoformene av progesteronreseptoren, PR-A og PR-B, er uttrykt i relativt lik mengde i brystvev. Forsøk utført på mus har vist at PR-B er den isoformen som er viktigst med tanke på utvikling av brystkjertlene ved graviditet, mens PR-A er viktigst når det kommer til ovarialfunksjon (79). I bryst sørger progesteron for proliferasjon av cellene som bekler melkekjertlene i brystet, slik at de blir større og kan sekretere brystmelk (11, 61).

Brystets proliferasjonshastighet er størst i den progesterondominerende lutealfasen av menstruasjonssyklusen. Museforsøk har vist at mangel på PR fører til ufullstendig brystkjertelutvikling (60).

Progesteron har også en viktig funksjon når det kommer til befruktningen av en eggcelle. Sædcella har et hode som inneholder kromosomene samt en lysosomliknende struktur kalt for akrosomet. Akrosomet inneholder proteolytiske enzymer som bryter gjennom zona pellucida, den tykke kappen som omgir eggcella, slik at sædcella kan smelte sammen med egget. Det er progesteron som initierer frigjøringen av enzymene fra akrosomet, noe som beviser hormonets essensielle rolle i befruktningen (9, 64). Progesteron virker i tillegg relakserende på muskulaturen i livmoren, noe som hindrer avstøting av et befruktet egg (11). Hormonets viktigste oppgave er å beskytte egget slik at graviditeten kan fortsette. I endometriet har progesteron en såkalt "anti-østrogen effekt" ved å øke omgjøringen av østradiol til det mindre potente hormonet østron, samt senke antallet av østrogenreseptorer (80). I tillegg stimulerer progesteron epitelcellene i endometriet til å differensiere til en sekretorisk tilstand og til kjertelvekst (81).

#### **4.2.2. Progesteron – "graviditetshormonet"**

Mot siste del av graviditeten hemmer progesteron produksjonen av melkeprotein ved å nedregulere aktiviteten til hypofysehormonet *prolaktin*. Progesteron sørger også for å tette igjen bindingene mellom kjertelcellene (tight-junctions mellom epitelcellene) i melkegangene til fødselen er overstått. Det er små åpninger mellom epitelcellene gjennom graviditeten, det er derfor essensielt at progesteron tetter disse åpningene for å hindre at akkumulert melk strømmer tilbake til melkekjertlene hvor det ble produsert (61). Produksjonen av progesteron faller kraftig etter fødsel. Det tillater prolaktin å utøve sin virkning slik at melkeproduksjonen kan starte (9).

Progesteron hemmer muskelkontraksjon av de glatte muskelfibrene i myometriet, som er det midterste laget i uterus, mens østrogen stimulerer kontraksjon. Hormonnivåene balanserer i forhold til hverandre gjennom store deler av graviditeten noe som hindrer kontraksjoner av muskulaturen i form av *rier*. Like før fødselen øker konsentrasjonen av østrogen kraftig, samtidig som progesteronproduksjonen avtar, noe som tillater sammentrekning av uterus. Riene starter og dermed er fødselen i gang (9). Nedreguleringen av progesteron skyldes delvis en endring i PR-A/PR-B ratio i de glatte muskelcellene i myometriet. Gjennom graviditeten er



det PR-B isoformen som er dominerende i uttrykk, men mot fødselen øker PR-A uttrykket. Denne endringen er antatt å ha noe å gjøre med igangsettingen av fødselen (82).

#### **4.2.3. Progesteron i det kardiovaskulære system**

Det er ved flere anledninger påvist uttrykk av PR i endotelceller samt i hjertemuskelceller (83-85). Progesteron hemmer proliferasjon av begge celletypene ved henholdsvis å redusere uttrykk av cyclin A og E i endotelcellene, noe som hindrer cellene fra å fullføre cellesyklus og dele seg. I tillegg er progesteron med på å hemme vekstfaktoraktivering av signalveier i hjertemuskelcella, noe som også hindrer celledeling (85, 86).

## **5. Steroidhormoners rolle ved patologiske tilstander**

Steroidhormoner har flere viktige fysiologiske funksjoner i menneskekroppen. Likevel må de gunstige effektene ses i sammenheng med steroidhormonenes rolle i patologiske tilstander i kroppen, og da spesielt i kreft (6). Sammenhengen mellom ovarialfunksjon og utviklingen av brystkreft har lenge vært kjent, og flere koblinger mellom steroidhormoner og ulike former for kreft har blitt oppdaget gjennom årene. I denne delen av oppgaven vil jeg fokusere på hormonenes rolle i utviklingen av ulike patologiske tilstander i kroppen som inflammasjon, osteoporose og kreft.

### **5.1. Inflammasjon**

Inflammasjon er kroppens forsvarsmekanisme mot celledskade. Betennelsescellene i den inflammatoriske prosessen sørger for å fjerne døde celler og vev som følge av celledskaden. Først ødelegger eller nøytraliserer inflammasjonsprosessen årsaken til celledskaden (mikrobe, toksin etc.), så tilheles og repareres det skadete området. Dette er jobben til immuncellene granulocytter, makrofager og lymfocytter (1).

Østrogens anti-inflammatoriske effekt medieres via flere mekanismer som ved å nøytraliserer frie radikaler, hemme apoptose av vaskulære celler, generere NO samt nedregulere cytokiner og renin-angiotensin-aldosteron sløyfa (RAS) (73). NO er et viktig molekyl som beskytter det vaskulære systemet ved å virke vasodilaterende og nedregulere rekruttering av immunceller. Østrogen stimulerer produksjonen av NO via sine ikke-genomiske signalveier AKT og PI3K, og er på denne måten involvert i vedlikeholdet av det vaskulære systemet (87).

C-reaktivt protein (CRP) anvendes for å påvise tilstedeværelsen av inflammasjon i kroppen. Studier hvor man har sammenliknet CRP-nivåer med østrogen- og progesteronnivå viser en klar sammenheng mellom uttrykket av inflammasjonsmarkøren og hormonene. Økt nivå av CRP er assosiert med økt nivå av østrogen i kvinner, mens økt nivå av østrogen i menn virker pro-inflammatorisk og øker CRP-nivået (23, 88).

### **5.2. Osteoporose (benskjørhet)**

Etter menopausen fører tapet av østrogen til reduksjon i bentettheten. Dette kan føre til osteoporose (6). Osteoporose betegnes som en systemisk skjelettsykdom som kjennetegnes

ved tap av benmasse, abnormal benstruktur og en økt risiko for benbrudd. Det er den vanligste ervervede bensykdommen hos voksne og så mange som 33% av kvinner og 20% av menn i den vestlige verden vil oppleve et benbrudd som skyldes osteoporotiske endringer etter å ha fylt 50 år (8). Årsaken til den reduserte bentettheten er økt aktivitet blant osteoklastene, som er benrelaterte eteceller som bryter ned benvev, noe som fører til økt benresorpsjon. Osteoklastaktiviteten overgår aktiviteten til osteoblastene, cellene som bygger benvevet og produserer bensubstans (osteoid), og resultatet blir derfor redusert benmasse (89). Den vanligste underliggende årsaken bak den økte osteoklastaktiviteten hos kvinner er østrogenmangel assosiert med menopausen. Østrogenmangelen fører til økt syntese av cytokinet receptor activator nuclear factor-kappaB ligand (RANKL), som er essensiell i syntesen av osteoklastforløpere. Normalt nedregulerer østrogen RANKL-uttrykket, noe som bidrar til homeostase i benvevet. Etter menopausen er østrogennivået så lavt at RANKL oppreguleres og fører til økt osteoklastaktivitet og dernest redusert bentetthet (90, 91). Osteoporose i menn skyldes ofte økt nivå av glukokortikoider og nedsatt gonadefunksjon på grunn av høy alder, samt livsstilsfaktorer og medikamenter. Som regel finner man ingen åpenbar grunn til den nedsatte bentettheten (92).

### **5.3. Kreft**

Utviklingen av kreft er en kompleks mekanisme som kan beskrives med de seks kjennetegnene etablert av Hanahan og Weinberg: motstå programmert celledød, indukere karnydannelse, tilegne egenskaper som tillater uendelig celledeling, unngå veksthemmende signaler, opprettholde signaler om celledeling og tilegne invasive og metastatiske egenskaper (Figur 1) (93). I 2011 publiserte de en oppdatert versjon av deres banebrytende artikkel med navnet The Hallmarks of cancer: The next generation, som introduserte to nye kjennetegn: omprogrammering av den cellulære metabolismen og hindre immunologisk destruksjon (Figur 2) (94). Det første av de to nye kjennetegnene beskriver endring i cellemetabolismen slik at den fasiliterer den ukontrollerte celledelingen. Det andre innebærer at kreftcellene unngår destruksjon av de immunologiske cellene, spesielt T- og B-celler, makrofager og naturlige dreper celler (NK-celler). Disse kjennetegnene er et resultat av en rekke somatiske mutasjoner som har oppstått i cellyklusen og som har ført til ukontrollert og uhensiktsmessig celledeling. Disse mutasjonene kan skyldes både ytre faktorer (tobakk, virus, kjemikalier og stråling) og indre faktorer (arv, hormoner og immunkomponenter).

## 6. Hormoner og kreft

Tall fra 2012 innhentet av American Cancer Society viser at omtrent 35% av nye krefttilfeller faller inn under kategorien hormonrelaterte krefttyper, hvert år. Dette inkluderer bryst-, livmor-, prostata-, testikkel- og thyroideakreft (95, 96). Disse organenes vekst og utvikling er kontrollert av et eller flere steroidhormoner eller polypeptidhormoner.

Det er gjort store framskritt i å forstå sammenhengen mellom steroidhormoner og kreft, mye takket være to viktige oppdagelser: (a) antall vev og celler som påvirkes av steroidhormoner har økt enormt, grunnet ny kunnskap som tillater påvisning av reseptoruttrykk. I tillegg vet man nå at (b) effekten av steroidhormoner er langt bredere enn den klassiske kjernereseptormedierte effekten som lenge var antatt å være den eneste (5).

Senere tids forskning har vist oss at det finnes flere hormonfølsomme tumortyper enn først antatt. Det er blant annet vist sammenheng mellom østrogen- og progesteronuttrykk og utviklingen av ikke-småcellet lungekreft (39, 97, 98).

### 6.1. Hormonavhengig kreftutvikling (karsinogenese)

Forholdet og sammenhengen mellom kreftutvikling og hormoner har blitt studert i flere tiår. Teorien om at hormonene kan forårsake, eller øke insidensen av, neoplasi ble tidlig foreslått av forskere som Bittner (99), Huggins (100) og Furth (101). I den hormonelle karsinogenesen er det endogene og eksogene hormoner som driver proliferasjonen av cellene og dermed den potensielle akkumulasjonen av genmutasjoner som kan initiere neoplasi. Dette er i kontrast til den velkjente mekanismen involvert i kreftutvikling hvor virus og kjemikalier er årsaken bak neoplasien (96). Forskning har påvist flere mutasjoner i enkelte nøkkelgener som er involvert i den hormonelle karsinogenesen. Noen av disse er BRCA1, BRCA2, TP53 (bryst- og ovarialkreft) (5, 100, 101), PTEN (livmorkreft) (102-105), HER2/NEU, RAS og MYC (brystkreft) (1).

#### 6.1.1. Østrogen i karsinogenesen

Kreftutvikling består av flere mekanismer og kan deles inn i ulike faser. En av disse avgjørende fasene er metastase. Gjennom karsinogenesen endrer kreftcellene sine adhesive egenskaper. Dette skyldes at nøkkelproteiner involvert i adhesjon mellom cellene og

cellebevegelse (motilitet) som E-cadherin, metalloproteinaser (MMP), catenin og integriner endrer egenskaper gjennom tumorutviklingen (1).

ER $\alpha$ -uttrykk i tumorvev har vist seg å hemme transkripsjonen av E-cadherin samt oppregulere transkripsjonen av genet metastasis-associated protein (MTA1) og MMP2 som bidrar til invasive egenskaper (106). Normalt er ER $\beta$ -uttrykk assosiert med nedregulering av MMP1 og MMP2. I tumorvev kan syntesen av ER $\beta$  opphøre, dette er igjen assosiert med høyt uttrykk av disse metalloproteinaser som induserer invasjon, angiogenese og metastase. Redusert uttrykk av ER $\beta$  fører også til redusert uttrykk av integrin og E-cadherin noe som bidrar ytterligere til tumorens invasive og metastatiske egenskaper (10, 31, 106). Tap av ER er generelt assosiert med en dårligere prognose, spesielt for brystkreftpasienter. ER kan anvendes i hormonbehandling med Tamoxifen, noe som kan øke overlevelsen i denne pasientgruppen. Behandlingen forutsetter at reseptoren fortsatt er uttrykt, og kan derfor ikke anvendes hos pasienter hvor ER ikke uttrykkes lenger (6).

### **6.1.2. Progesteron i karsinogenesisen**

I hormonavhengig-kreft kan man relativt ofte finne en overekspressjon av progesteronassosierte koregulatorer, noe som innebærer at proteinene kan styrke progesterons effekt i det aktuelle vevet. Den koregulatoren som er best kartlagt i kreftvev er steroid receptor coactivator 3 (SRC-3), tidligere omtalt som AIB-1 (amplified in breast cancer-1). Aktiviteten til og uttrykk av SRC-3 er flere ganger observert som forhøyet i brystkreft (107, 108). Ulike forskningsgrupper har også påvist abnormalt uttrykk av både SRC-2 og SRC-3 i flere maligne tilstander, inkludert endometriekreft, prostatakreft og meningiom (108-110). SRC-2 og SRC-3 er medlem i p160 SRC-familien som medierer den transkripsjonelle funksjonen til kjernereseptorer og ulike transkripsjonsfaktorer. Nøyaktig hvilken mekanisme som ligger bak SRCs overekspressjon i kreftutvikling er ikke kartlagt, men det er vist at SRC har mange viktige roller i igangsettingen av kreftutviklingen, progresjonen og til slutt metastaseringen via ulike signalveier (111).

## **6.2. Endometriekreft**

Kreft i livmoren (uterus) er den vanligste gynekologiske maligniteten i den vestlige verden, og majoriteten av tilfellene rammer livmorens innerste lag (endometriet). Det har vært en jevn økning i antall tilfeller over flere år (95). Krefttypen består av flere ulike histologiske

varianter som kan være både østrogenavhengig og ikke-østrogenavhengig. Flere risikofaktorer er etablert og inkluderer sen menopause, tidlig menarke (den første menstruasjonsblødningen), overvekt og høyt nivå av eksogent eller endogent østrogen (1).

### **6.2.1. Hormoner i endometriekreft**

Tidlig menarke og sen menopause resulterer i en lang premenopausal periode med langvarig østrogenpåvirkning, noe som har vist sammenheng med utvikling av endometriekreft og endometriehyperplasi (112). Vainio et al. (113) estimerte i 2002 at overvekt øker risikoen for å utvikle endometriekreft med 2-5 ganger både hos pre- og postmenopausale kvinner (72). MacDonald et al. (114) var første ute med resultater som beviste at fettvev er særdeles rikt på enzymet aromatase, som katalyserer omdanningen av androstenedion til østron. Østron kan videre omdannes til det mer potente østradiol. Overvektige kvinner har i tillegg lavere nivåer av transportproteinet SHBG, noe som resulterer i større konsentrasjoner av ubundet, og dermed biologisk aktivt, østrogen (115).

### **6.2.2. ”The unopposed estrogen hypothesis”**

”The unopposed estrogen hypothesis” beskriver forholdet mellom endogene steroidhormoner og risikoen for å utvikle endometriekreft. Den tar utgangspunkt i to viktige observasjoner som gjenspeiler østrogen og progesterons resiproke regulering av endometrivevet: (a) i den follikulære fasen av menstruasjonssyklusen øker endometriets proliferasjonshastighet når nivået av østrogen er høyt og nivået av progesteron er lavt, og (b) hos kvinner som bruker eksogene østrogen uten progesteron, kan endometriet bli hyperplastisk og i verste fall føre til kreftutvikling (72, 116-118). Progesteron har en beskyttende effekt på endometriet via sine ”anti-østrogen”-mekanismer beskrevet i avsnitt 4.2.1. Progesterons beskyttende effekt blir tydelig når man sammenligner risiko for utvikling av kreft mellom kvinner som bruker p-piller som kun inneholder østrogen, og kvinner som bruker kombinasjonspreparater. Det siste alternativet inneholder både østrogen og progestin, hvor progestin regulerer østrogens proliferative egenskaper og minker risikoen for hyperplasi- og kreftutvikling (119-121).

Dette ble også bevist da insidensen av endometriekreft økte kraftig i forbindelse med innføring av hormonbehandling (HRT) mot post-menopausale plager (122).

### 6.3. Brystkreft

Brystkreft kan klassifiseres ved hjelp av immunhistokjemi inn i tre hovedgrupper: (a) ER $\alpha$ -positiv, (b) HER2/Neu-positiv og (c) trippel-negativ, avhengig av hvilke hormonreseptorer som uttrykkes i svulstvevet. Trippel-negativ betyr at uttrykket av hormonreseptor ikke er tilstede (123-125). Brystkreft er assosiert med flere ulike risikofaktorer: alder, genetikk og arv, langvarig eksponering for østrogener, ioniserende stråling og livsstil (overvekt, alkoholkonsum og et fettriakt kosthold). Selve årsaken til kreftutviklingen er ukjent, men assosieres med genetiske endringer, hormonell påvirkning og miljøfaktorer (1).

#### 6.3.1. Brystkreft og østrogen

Store mengder data fra både kliniske- og eksperimentelle studier har vist at steroidhormoner, og da spesielt østrogen, er involvert i utviklingen av brystkreft (115). Langvarig eksponering for høye østrogennivåer er nevnt som en risikofaktor. Dette innebærer at en langvarig premenopausal periode, barnløshet og sen alder for førstegangsfødsel utgjør risikofaktorer for utvikling av brystkreft (1). Hos post-menopausale kvinner er det fettvevet som står for østrogenproduksjonen ved omdanning av androstenedione til østron. Post-menopausale, overvektige kvinner står derfor i faresonen for å utvikle brystkreft på grunn av den betydelige østrogenproduksjonen som skyldes store mengder østrogenproduserende fettvev (96). MacMahon et al. (126) utførte en stor internasjonalt studie blant amerikanske og asiatiske kvinner for å kartlegge effekten av kumulativ østrogeneksposisjon på brystkreftutvikling. Funnene bekreftet teorien om at kvinner med tidlig menarke og sen menopause har økt risiko for brystkreftutvikling grunnet flere menstruasjonssykluser og dermed langvarig østrogeneksponering. Dette er også bevist ved at kvinner som har blitt påført ”kunstig” menopause, pga fjerning av begge ovarier, har signifikant redusert risiko for å utvikle brystkreft (127).

Forskning har vist at det er primært ER $\alpha$  som er ansvarlig for østrogenaktiviteten i brystvev, og også i tilfeller med brystkreft (115, 128). Museforsøk har vist at reseptoren ikke er essensiell i tumorutviklingen, men at fravær av østrogensignalling hemmer vekst og progresjon av tumoren. Betegnelsen ”ER-positiv brystkreft” klassifiserer dermed en pasientgruppe hvor tumor uttrykker ER $\alpha$  (129).

Det er viktig å påpeke at det ikke er selve tilstedeværelsen av reseptoren som er årsak i sykdomsutviklingen, men det enorme antallet av ulike signalveier som aktiveres ved binding

av reseptoren. Som beskrevet ovenfor, har østrogen indirekte effekt på brystvevet ved å stimulere ulike vekstfaktorer som EGFR og IGF som igjen kan ha en innvirkende effekt på malignitetsutvikling i brystvevet. I tillegg til disse vekstfremmende effektene er det også vist at østrogen har anti-apoptotiske effekter som kan bidra til tumorvekst (128). Lin et al. (130) publiserte funn som viste hvordan ER $\alpha$  påvirker transkripsjonen av antiapoptotiske gener som BIRC5 (survivin) og B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) og dermed hemmer apoptose. Det er også funnet en kobling mellom østrogen og genet WNT11. Wnt11 er en del av wnt-signalsystemet som er en av de viktigste kontrollørene av embryologien. Mutasjoner i signalsystemet er sterkt assosiert med utviklingen av prostatakreft, og det er antatt at mutasjonen er av anti-apoptotisk karakter i brystkreftutvikling (131, 132).

### **6.3.2. Brystkreft og progesteron**

I endometriet regnes progesteron for å ha en beskyttende rolle grunnet sine antiøstrogen-effekter. Endometriet gjennomgår sin proliferative fase i forkant av eggløsningen, den follikulære fasen. I brystet skjer proliferasjonen i lutealfasen, hvor progesteronkonsentrasjonen er størst (Figur 4). Flere studier har vist at kvinner med mange lutealfaser, som ved tidlig menarke og sen menopause, har økt risiko for å utvikle brystkreft grunnet de gjentatte eksponeringene for høyt progesteronnivå. Progesteron har derfor ikke den samme beskyttende effekten i brystvevet som i endometriet (13). Det har vist seg at progesteron er et proliferativt hormon i brystvevet, uavhengig av østrogen (61, 133). To store kliniske studier, The Womens Health Initiative (WHI) og the Million Women Study, har vist hvordan progestin utgjør en risiko for brystkreftutvikling hos post-menopausale kvinner som mottar HRT (134, 135). Studiene viste også at kvinner som tok progestin i kombinasjon med østrogen var mer utsatt for brystkreft enn kvinner som kun tok østrogen. Nøyaktig hvilke mekanismer som ligger bak progesterons rolle som risikofaktor for utvikling av brystkreft er ikke kartlagt, men flere teorier har blitt publisert (61).

Museforsøk har vist at BRCA1-mutasjon fører til overuttrykk av PR og medfører hyperproliferativ respons ved binding av progesteron. Denne effekten kan stoppes ved å tilføre PR antagonist RU486, noe som beviser at tumorutvikling i mus med BRCA1-mutasjoner er avhengig av PR (136).

Selv om progesteron regnes som et veksthormon i brystet og utgjør en risikofaktor i utviklingen av brystkreft, er det fordelaktig med uttrykk av progesteron i forhold til pasientens prognose. Utrykk er assosiert med mindre aggressiv og invasiv vekst (61). I tillegg er



ER+/PR+-tumorer mer sensitiv for endokrin behandling enn tumorer som kun uttrykker ER, og PR-uttrykk er generelt assosiert med bedre overlevelse (137-139). Tap av PR i ER-positive tumorer har vist sammenheng med forhøyet nivå av EGFR og HER2 samt økt aktivitet i PI3K/Akt/mTOR signalveien (140-145). Dette kan indikere at det økte nivået av vekstfaktorene og den økte aktiviteten i PI3K signalkaskaden bidrar til den mer aggressive naturen til en ER+/PR- tumor (61).

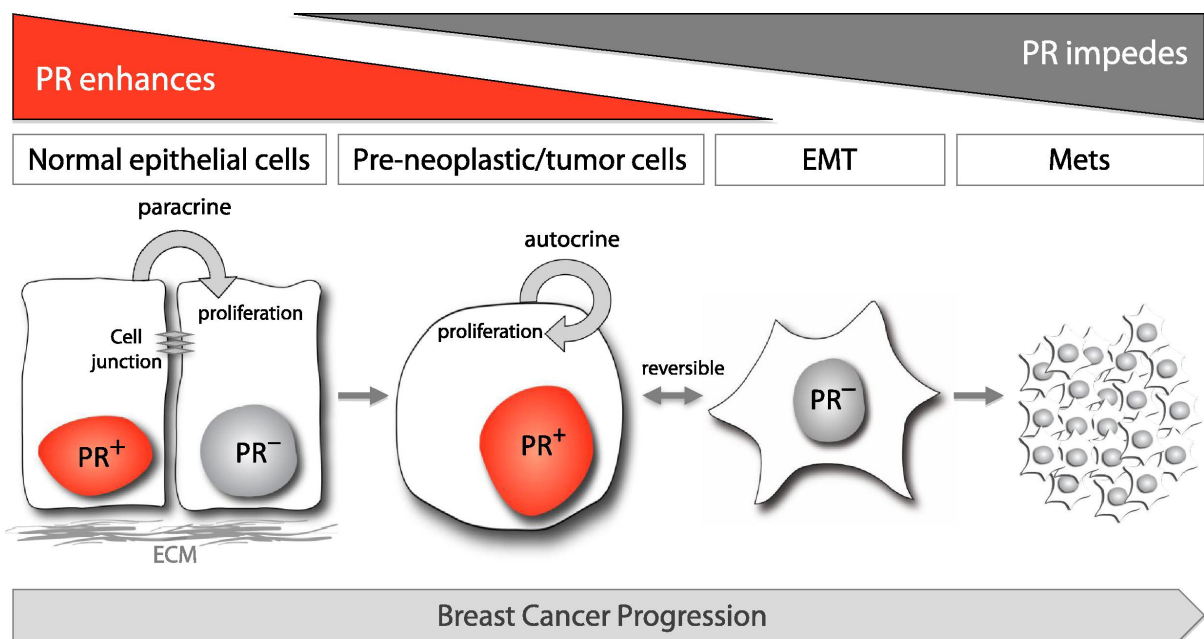
Uttrykket av de to progesteronisoformene PR-A og PR-B har vist seg å endres gjennom tumorutvikling. Fra å være relativt likt uttrykt i normalt brystvev, ser man en overvekt av PR-A i brystkreft (146). Tumorer i brystet hvor PR-A er dominerende har vist seg å være mer aggressiv og assosiert med resistens mot endokrin behandling (147).

#### **6.4. Leiomyom**

Benigne tumorer som utvikles fra det glatte muskellaget i myometriet i uterus betegnes leiomyomer. De kalles ofte uterine fibromer på grunn av den faste konsistensen og er den vanligste benigne tumoren hos kvinner (1). Både østrogen og progesteron har en kjent virkning på leiomyomer og stimulerer veksten av disse. Progesteron stimulerer både til vekst og veksthemming via ulike mekanismer. Oppregulering av EGF og Bcl-2 samt nedregulering av TNF- $\alpha$  mediert av progesteron fører til økt vekst. Veksthemmingen skjer ved at progesteron nedregulerer IGF-1 (148).

#### **6.6. PR og epithelial to mesenchymal transition (EMT)**

PR-tap er assosiert med dårligere prognose noe som har ledet forskere til å utforme en teori hvor PR i seg selv, uavhengig av hormon, har tumor-suppressoregenskaper. Den lave differensieringen som finnes i PR-negative tumorer åpner opp muligheten for at PR kan være involvert i nedreguleringen av EMT, prosessen hvor epitelcellene mister sin polaritet og festet til basalmembranen (Figur 9). De tilegner seg migrasjonsegenskaper og prosessen regnes for å være et nøkkelskritt i metastaseringen av epiteliale kreftceller (61). Zuo et al. (149) viste i 2010 hvordan progestin direkte kan inaktivere signalkaskaden PI3K-snail-EMT, som er en viktig signalvei som er involvert i EMT, i en brystkreftcellelinje og dermed hindre EMT *in vitro*. Det syntetiske hormonet interagerer også med EGFR-signalveien som i neste omgang hemmer PI3K og nedregulerte EMT.



**Figur 9: progesteron er en risikofaktor for utvikling av brystkreft og er involvert i den pre-neoplastiske utviklingen av cella ved å stimulere ferdigutviklede epitelceller til å proliferere videre. Senere i kreftcelleutviklingen fungerer progesteron som en tumor-suppressor ved å hemme EMT**

*Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. Molecular and cellular endocrinology. 2012;357(1-2):4-17.*

Denne teorien forklarer hvordan PR-tap er med på å fremme EMT og dermed metastase. Andre teorier har blitt publisert angående PR sin rolle i metastaseringen av brysttumorer. Forskere har vist hvordan PR øker uttrykk av nøkkelproteiner involvert i migrasjon og adhesjon som MMPs, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), plasminogenaktivator-systemet (PA) og fokale adhesjonskinaser (FAK) (150-153). Alle disse proteinene legger til rette for cella slik at den kan tilegne seg mer invasive egenskaper og bidrar dermed til metastase av kreftcellene (55). Dette viser hvordan PR samtidig kan oppfattes som onkogen.

## 6.7 PR sin dobbeltrolle i kreftutvikling

De ulike ovennevnte resultatene underbygger den komplekse rollen til PR i kreftutvikling og kan være med på å forklare hvorfor PR-uttrykk både kan ha en positiv og en negativ prognostisk effekt. De ulike effektene av PR-uttrykk kan også tilskrives endring i PR-A/PR-B ratio. I følge Bellance et al. (153) induserer PR-B-uttrykk cellemigrasjon gjennom både ikke-

genomiske, men også genomiske endringer som blant annet involverer FAK. De har også bevist hvordan celler som uttrykker hormonbundet PR-B har økt evne til motilitet sammenliknet med celler som ikke uttrykker PR. Celler med høyere uttrykk av ubundet PR-B har i midlertidig økt evne til motilitet i forhold til celler som uttrykker hormonbundet PR-B. Dette skyldes at ubundet PR-B i større grad er lokalisert i cellekjernene, noe som viser at cellemigrasjon mediert av PR-B er avhengig av at majoriteten av PR-B er lokalisert i cytoplasma (153). Høyt uttrykk av PR-B kombinert med lavt nivå av progesteron fremmer dermed metastase av brystkreftceller. De beskrev også hvordan ulike nivåer av PR-A-uttrykk påvirker den PR-B-induserte cellemigrasjonen. Jo høyere PR-A-uttrykk i den samme cella, jo mer forsterkes migrasjonsegenskapene til cella via PR-B-signalering. I celler som uttrykte kun PR-A, ble det ikke observert noen endringer i cellenes evne til migrasjon (153). Dette er med på å forsterke teorien om den viktige rollen endringer i PR-A/PR-B ratio har når det gjelder spredningsevnen til kreftceller.

For at progesterons proliferative effekt skal fungere optimalt, er de maligne cellene avhengig av de raske endringene som oppstår ved hormonbinding til ekstranukleære reseptorer. Denne bindingen aktiverer signalkaskader som p21/Ras/MAPK og PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B, som har vist seg å være viktig både med tanke på celleproliferasjon, og også cellemotilitet og celledhesjon (58, 61, 150, 152, 154, 155). Progesteronmediert ekstra-nukleær signalering er kun påvist i kreftceller og andre endrede cellelinjer. Dens rolle i normalt brystvev er ikke kartlagt (61).

## **7. Eksogene hormoner**

Eksogene hormoner gjenspeiler hormoner som blir tilført kroppen. Det finnes to eksterne hovedkilder av kvinnelige kjønnshormoner som både påvirker celleproliferasjon og dermed risikoen for utvikling av hormonrelaterte krefttyper. Effekten av (a) hormone replacement therapy (HRT) og (b) antikonsepsjon har blitt studert nøye gjennom flere tiår, og har vist seg å spille en viktig rolle med tanke på utviklingen av bryst-, ovarial-, livmorhals- og endometrikreft (96). Det finnes flere forskjellige administrasjonsmetoder: oral (tabletter), transdermal (plaster), gelé, krem og vaginalring. Ved behandling av atrofiske tilstander i vagina assosiert med menopausen, anbefales det nå lokal behandling ved hjelp av vaginalring for å unngå systemiske virkninger og bivirkninger (122).

### **7.1. Overgangsalderen**

Overgangsalderen, også kjent som klimakteriet, som er noen år før og noen år etter menopausen, kjennetegnes ved uregelmessige menstruasjonsblødninger med korte og lange mellomrom inntil blødningene opphører – amenoré. Selve menopausen defineres som det tidspunktet hvor menstruasjonsblødningene og egglosningene opphører. Ovariens follikkelceller vil bli mer og mer dysfunksjonelle mot menopausen og siden follikkelcellene er ansvarlig for produksjonen av østrogen og progesteron, opphører også hormonproduksjonen i ovariene (9). Når østrogenproduksjonen blir så lav at det ikke lengre er tilstrekkelig mengde for å bygge opp endometriet for å motta et eventuelt befruktet egg, opphører menstruasjonen og menopausen har oppstått (156).

Klimakteriet er en fysiologisk prosess som alle kvinner går igjennom. Noen kvinner opplever plagsomme symptomer i forbindelse med menopausen: hetetokter med svette, rødme i huden, osteoporose, uro og stress i kroppen. Graden av plager varierer veldig fra kvinne til kvinne, og på langt nær alle trenger behandling for å lette symptomene sine.

### **7.2. Hormonbehandling (HRT)**

”Hormone replacement therapy” (HRT) er østrogenbaserte medikamenter eller produkter som blant annet anvendes for å dempe symptomer i forbindelse med overgangsalderen. Tall fra 1995 viste at 38% av amerikanske postmenopausale kvinner anvendte HRT for å behandle sine menopausesyntomer (157, 158).

Women's Health Initiative (WHI) og Million Women Study beskrev ulempene med HRT-behandlingen. Det inkluderte økt risiko for cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom, hjerteinfarkt og brystkreft. Fordeler ved behandlingen var forbedring av postmenopausale plager, redusert risiko for kolonkreft og redusert risiko for osteoporose (135, 159). Selv om studiene har blitt kritisert og motstridende funn har blitt publisert i etterkant, opplevde man en markant nedgang i bruken av HRT i kjølvannet av resultatene. I tillegg ble det gjort innskrenkninger i klinikken med tanke på å skrive ut resept for HRT. I dag er det få kvinner som får behandling for sine postmenopausale plager, og behandlingen er kortvarig. HRT skal kun anvendes i 1-2 år inntil menopauseplagene er redusert, og med den lavest mulige østrogendosen (8). HRT-behandling starter som regel oralt, enten med ekvint konjugert østrogen (utviklet fra hoppeurin, består av en blanding av flere ulike østrogentyper) eller syntetiske østrogener som 17 $\beta$ -østradiol. Det anvendes først og fremst kombinasjonspreparater som inneholder en progestinkomponent i tillegg til østrogenkomponenten for å unngå østrogeninduserte endometrieforandringer i form av hyperplasi eller malignitet (8, 160).

### **7.2.1. Historisk tilbakeblikk**

Det første syntetiske østrogenet dietylstilbestrol (DES) ble utviklet i 1938, av Dodds et al. (161) (Figur 10). Syntesen av DES mottok massiv respons og resulterte i flere hundre publikasjoner på anvendelsen av stoffet. Food and Drug Administration (FDA) godkjente bruken av DES i USA i 1940, noe som førte til en enorm søknadsstrøm fra ulike farmasøytiske firmaer om å få markedsføre legemidlet (Figur 10). DES ble lansert som behandling mot symptomer i forbindelse med overgangsalderen. I tillegg ble det publisert en rekke bøker som beskrev flere fordeler ved bruken av HRT, noe som var med på å øke salget av østrogenprodukter.

I løpet av en 30-årsperiode, fra 1945-1975, økte antallet kvinner som brukte østrogen tilskudd voldsomt og hele 28 millioner resepter på østrogenpreparater ble utskrevet i USA i 1975 (162). På midten av 70-tallet kom de første rapportene som hevdet at post-menopausale kvinner som anvendte DES hadde økt risiko for å utvikle endometriekreft (122), noe som førte til en kraftig nedgang i salget av DES (Figur 10). Flere studier sørget i midlertidig for å snu denne trenden relativt raskt, da det ble vist at ved å tilsette et progestin i behandlingen stoppet de østrogeninduserte endometrieforandringene. Dette førte til en gradvis økning av DES-bruken gjennom 80- og 90-tallet (122).

<b>Historiske milepæler innenfor hormonterapi</b>	
<b>År</b>	<b>Beskrivelse</b>
1889	Brown-Sequard tester ut ekstrakt fra hundetestikler på seg selv for å reversere aldringsprosessen
1890-årene	Ovarin, derivert fra ku-ovarianer, anvendes i behandlingen av menopausale plager
1928	Østrogenplaster introduseres for menopausale plager av Searle
1930-årene (tidlig)	Orale preparater derivert fra humant urin fra gravide anvendes mot menopausale plager
1930-årene (seint)	Orale preparater derivert fra hoppeurin anvendes mot menopausale plager
1937	Ethinyl estradiol patenteres
1938	Formel på DES publiseres av Dodds
1941	FDA godkjenner markedsføring av DES for behandling av menopausale plager, Albright foreslår at DES mulig stimulerer benformasjon
1942	FDA godkjenner Premarin 1.25 mg for behandling av menopausale plager
1943	Testosteron-pellets implantert under huden rapporteres å øke seksuell nytelse
1960-tallet	Orale antikonsepsjonsmidler utviklet for å regulere menstruasjonen hindrer graviditet
1972	FDA uttaler: "østrogener kan muligens være effektiv ved behandling av enkelte former for osteoporose"
1970-tallet	Coronary Drug Project randomisert klinisk studie av menn med hjerte/karsykdom behandlet med konjugert ekvint østrogen stoppes grunnet tidlig blodproppdannelse og økt risiko for slag  Første rapportene om økt risiko for blodproppdannelse og slag blant kvinner som brukte orale antikonsepsjonsmidler
1975	Rapporter om økt risiko for endometriekreft ved bruk av syntetiske østrogener
1978	FDA proklamerer at alle østrogenprodukter skal merkes med økt risiko for utvikling av kreft og blodproppformasjon
1985	Ulike rapporter publiseres vedrørende kardiovaskulær risiko i østrogenbrukere: Framingham Heart Study rapporterer om økt risiko for slag, blodpropp, og hjertesykdom. Nurses' Health Study rapporterer om redusert risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer
1986	FDA fastslår østrogener som effektiv behandling mot osteoporose
1990	FDA godkjenner ikke østrogener som preventiv behandling mot hjerte- og karsykdommer
1995	Postmenopausal Østrogen-progestin Intervensjon-studie (PEPI) foreslår redusert risiko for hjerte/karsykdom for konjugert ekvint østrogen i kombinasjon med et progestin
1998	Heart and Estrogen/progestin replacement study (HERS) av kvinner med hjerte/karsykdom (med intakt uterus) rapporterer ingen redusert risiko ved bruk av kombinasjonspreparat (østrogen + progestin)
2002	Women's Health Initiative rapporterer at risiko ved bruk av kombinasjonspreparater overgår eventuelle fordeler etter 5.2 år under behandling
2003	FDA innfører advarsel på østrogenpreparater: østrogener og progestiner skal ikke anvendes som preventiv behandling for kardiovaskulær sykdom. FDA vurderer, men godkjenner ikke, osteoporose som indikasjon for anvendelse av kombinasjonspreparat
2004	Women's Health Initiative rapporterer ingen fordeler ved bruk av konjugert ekvint østrogen mot utvikling av hjerte/karsykdom

**Figur 10: Tidslinje over milepæler innenfor hormonell terapi**

*(Kaja Skjefstad) Inspirert av: Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. The American journal of medicine. 2005;118 Suppl 12B:64-73*

### **7.3. Antikonsepsjon**

Oral hormonell antikonsepsjon kan gis enten som en kombinasjon av østrogen og progestin (P-piller) eller som rent progestin (M-piller, minipiller) (163). Preparatene anvendes for å forhindre uønsket graviditet og virker via ulike signalveier. Kombinasjonspillene virker ved å hindre eggløsningen og hemmer dermed muligheten for befruktning. I tillegg fører p-pillen til endringer i livmorens miljø som vanskeligjør befruktning (9).

#### **7.3.1. Bivirkninger og gunstige ikke-konsepsjonsvirkninger**

De fleste bivirkningene ved bruk av antikonsepsjonspreparater er milde og kan være forbigående. Dette inkluderer humørforandringer, vektendringer og kvalme. I tillegg finnes noen alvorlige bivirkninger som er viktige å ta i betraktning, spesielt hvis kvinnen som ønsker å anvende oral antikonsepsjon er røyker og over 35 år. Østrogener øker risikoen for venøs trombose, noe som forsterkes ytterligere ved røyking eller høy alder (9). Annen form for prevensjon bør vurderes i slike tilfeller.

Kort tid etter introduksjonen av det første kombinerte orale anti-konsepsjonspreparatet i USA på 60-tallet (Figur 10), ble det rapportert et tilfelle av venøs trombose assosiert med bruk av legemidlet (164). Flere studier har bekreftet denne bivirkningen og vist en 2-6 ganger økt risiko for utviklingen av venøs trombose ved bruk av orale antikonsepsjonsmidler (165-168). Grunnet disse bivirkningene ble det forsøkt å redusere konsentrasjonen av østrogen, noe som raskt viste seg å føre til redusert risiko for venetrombose (169-172). For ytterligere å begrense bivirkningene, ble det gjort endringer av progesteron-komponenten i legemidlet.

Førstegenerasjons-progesteron (Norethisterone og Lynestrol) ble erstattet med andregenerasjons- (Levonorgestrel) og tredjegenerasjons-progesteron (Gestodene, Desogestrel og Norgestimate) (173). Forskning har vist at anti-konsepsjon bestående av østrogen og tredjegenerasjons-progestagener medfører en høyere risiko for utvikling av venøs trombose enn det som består av østrogen og andregenerasjons-progestagener (174-177).

#### **7.3.2. Antikonsepsjon og kreft**

Steven A. Narod et al. (178), viste i 1998 hvordan risikoen for å utvikle kreft i ovariene hos kvinner med BRCA1- eller BRCA2-mutasjon ble kraftig redusert ved samtidig bruk av antikonsepsjon. Risikoen ble redusert med hele 60 % ved bruk i over seks år.

Steven A. Narod et al. (179) viste senere hvordan antikonsepsjonbruk over 5 år økte risikoen for å utvikle brystkreft hos kvinner som hadde BRCA1-mutasjon, i forhold til kvinner med BRCA1-mutasjon som aldri hadde brukt antikonsepsjon. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (180) konkluderte med en signifikant økning i risikoen for å utvikle brystkreft blant kvinner som brukte orale antikonsepsjonsmidler av kombinasjonstypen (østrogen og progesteron). De konkluderte med at den økte risikoen vedvarte i 10 år etter at kvinnene hadde avsluttet behandlingen. Etter denne tiårsperioden kunne man ikke registrere økt risiko for å utvikle brystkreft. Dette er i kontrast til funnene til Marchbanks et al. (181) som avviste at kvinner under pågående eller tidligere antikonsepsjons-behandling hadde økt risiko for utvikling av brystkreft.

### **7.3.3. Antikonsepsjon mot kreft**

Hormonell antikonsepsjon har en beskyttende effekt på utviklingen av ovarial- og endometriekreft (182). Dette gjelder både under selve behandlingen, men også mange år i etterkant av avsluttet behandling. Den positive effekten av antikonsepsjonsmiddelbruk har ført til redusert dødelighet hos kvinner som senere utviklet ovarial- og endometriekreft (183). Den beskyttende effekten på utviklingen av ovarialkreft ble beskrevet allerede i 1979 og er bevist for både preparater med høyt innhold av hormon og preparater med lavt innhold av hormon (183-185). Forskningsgruppa bak observasjonen beskrev en hypotese som forklarte funnene med en reduksjon i antall eggøsninger (186), noe som raskt ble bekreftet av flere studier blant annet The Cancer and Steroid Hormone Study (187).

I 1983 kom de første rapportene som beskrev en assosiasjon mellom antikonsepsjonspreparater og redusert risiko for utvikling av kolorektalkreft (188). Funnene har i ettertid blitt bekreftet gjennom metaanalyser. Observasjonene viser at den reduserte risikoen er mest markant hos kvinner som nylig har anvendt antikonsepsjonspreparater av kombinasjonstypen (189).



## **8. Hormonell intervensjon**

I løpet av 60-tallet ble det utviklet antagonister for både østrogen samt progesteron. Progesteronantagonistene ble raskt forkastet grunnet sterke bivirkninger, men østrogenantagonister, som Tamoxifen som ble presentert på 70-tallet, brukes i dag som en del av kreftterapien. Aromatasehemmere ble godkjent for bruk i kreftbehandling på 90-tallet og anvendes fortsatt (13).

Nye progesteronantagonister har blitt utviklet og godkjent, og brukes i dag alene og i kombinasjon med østrogenantagonister i både antikonsepsjon samt i hormonbehandling.

### **8.1. Østrogen-antagonister**

Faktumet at østrogen utskilt fra ovariene fremmer karsinogenesen i brystet, ledet i 1936 forskeren Antoine Lacassagne til å utforme teorien om at en antagonist mot østrogen ville hemme utviklingen av brystkreft (190). Det første anti-østrogene legemidlet Etamoxytetriphenol, senere videreutviklet til Clomiphene, ble rapportert i 1958 av Leonard Lerner (191, 192). Både Etamoxytetriphenol og Clomiphene viste seg å ha anti-konsepsjonsegenskaper i dyreforsøk og var derfor aktuell med tanke på fertilitetskontroll. Det viste seg derimot at Clomiphene hadde motsatt effekt i kvinner enn resultatene fra de eksperimentelle studiene utført på rotter. Preparatet stimulerte eggløsning samt økte fertiliteten i pre-menopausale kvinner (193). Etamoxytetriphenol viste seg å være for toksisk for å anvendes i fertilitetskontroll. De toksiske effektene ledet til at andre studier som undersøkte effekten av Etamoxytetriphenol i behandlingen av brystkreft ble avbrutt (194, 195).

#### **8.1.1. Tamoxifen**

Interessen for syntetiske østrogener var stor på 40- og 50-tallet, men det var ikke i kreftterapien de hadde sin mest sentrale rolle. Flere syntetiske østrogener var allerede produsert for å bekjempe brystkreft, men interessen i forskningsmiljøene var liten, da det kun var et fåtall av pasientene som responderte på behandlingen (196, 197). Det var innenfor feltene fertilitet og anti-konsepsjon den store interessen for anti-østrogener lå, dette var nemlig et veletablert marked sammenliknet med kreftterapi (6).

De mislykkede forsøkene på å introdusere østrogen-antagonister som anti-konsepsjonsmidler på slutten av 50-tallet, engasjerte en gruppe forskere ved ICI Pharmaceuticals Division i USA

til å utvikle en ikke-toksisk variant av anti-østrogener som kunne anvendes i fertilitetskontroll (6). En rekke forsøk ble utført på ulike rottemodeller og førte til oppdagelsen av en forbindelse kalt triphenylethylene, senere kjent som tamoxifen (198-202). Ved lanseringen av preparatet valgte de å inkludere ”kontroll av hormonavhengige tumorer” som en del av patentet, men det opprinnelige bruksområde var i fertilitetskontroll. Preparatet fikk ikke den oppmerksomheten utviklerne hadde håpet, og var på grensen til å bli fjernet fra markedet (6). En av forskerne som utviklet tamoxifen, Arthur L. Walpole, hadde personlig interesse i kreftterapi og klarte å overbevise ICI Pharmaceutical å lansere tamoxifen som en del av behandlingen av brystkreft i Storbritannia i 1973 (6). Hans personlige engasjement er en av de viktigste årsakene til at oppmerksomheten rundt tamoxifen ikke ble borte (196, 203, 204).

Det var i denne tidsperioden (siste halvdel av 50-tallet) Elwood Jensen gjorde sine banebrytende funn i kartleggingen av østrogenreseptoren og dens målvev (27). Det var stort engasjement knyttet til anvendelsen av østrogenreseptoren som et mål for klinisk respons ved hormonell behandling av brystkreft (205). I 1975 ble påvisning av reseptoren bekreftet som en prediktiv test for å evaluere effekten av endokrin terapi hos brystkreftpasienter (206).

Den første, omfattende kliniske studien som ble utført for å teste tamoxifen var The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) som inkluderte 13 388 randomiserte, pre- og postmenopausale kvinner med høy risiko for å utvikle brystkreft. Pasientene ble delt i to ulike grupper: a) de som fikk tamoxifen, b) de som fikk placebo (medikament uten virkestoff), over en periode på 5 år. Resultatene viste en reduksjon på 50 % i insidensen av brystkrefttilfeller i gruppen som ble behandlet med tamoxifen. Det ble også observert en reduksjon, dog ikke signifikant, i antall benbrudd blant kvinner som hadde mottatt tamoxifen (207, 208).

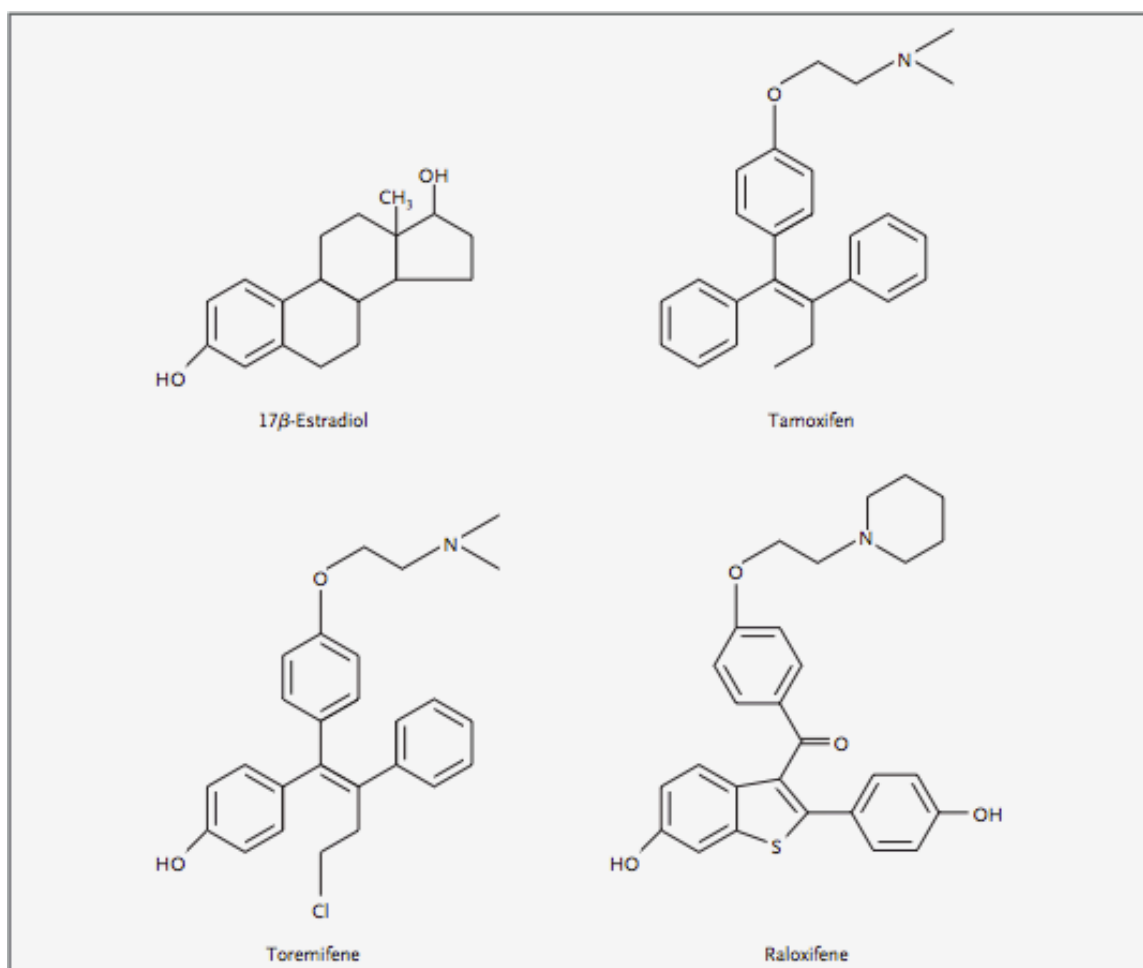
I dag regnes tamoxifen som gullstandarden innenfor endokrin behandling av brystkreftpasienter med østrogenpositive-tumorer, og standard adjuvant behandling er 5 år med tamoxifen (209).

Tamoxifen er et såkalt pro-drug som omdannes til den aktive metabolitten 4-hydroxytamoxifen i målvevet, med høy affinitet for østrogenreseptoren (Figur 11) (210). Tamoxifen regnes som et SERM: selective estrogen receptor modulator, et begrep som ble lansert av Jordan et al. (211-213). Dette innebærer at forbindelsen har ulike egenskaper i ulike målvev, noe som tillater selektiv hemming eller stimulering av østrogenliknende effekter i de ulike vevene (214). Tamoxifen har anti-østrogeneffekt i bryst, østrogenliknende effekt i

beinvev og kombinert anti-østrogen og østrogenliknende effekt i uterus (200, 211, 215). Man har registrert en firedoblet risiko for å utvikle endometriekreft blant post-menopausale kvinner som har mottatt tamoxifen-behandling (216).

SERM utøver sin funksjon ved å binde til østrogenreseptoren og endre dens konformasjon slik at transkripsjonsaktivatoren (AF-1 og AF-2) enten aktiverer koaktivatorer eller kohemmere, eventuelt antagoniserer aktiviteten til AF-1 og/eller AF-2 (8).

Toremifene er også et SERM, godkjent av FDA i forebygging og behandling av brystkreft (Figur 11) (217).



Figur 11: den kjemiske strukturen til 17β-østradiol (øverst til venstre) og de tre ulike SERMene tamoxifen, toremifene og raloksifen som anvendes i klinikken i dag.

*Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. Nature reviews Drug discovery. 2003;2(3):205-13.*

### 8.1.2. Raloksifen

SERM binder til østrogenreseptoren og hemmer benresorpsjon, noe som fører til økt beintetthet (218). Denne kunnskapen førte til utviklingen av droloxifene, senere kjent som

raloksifen, som er et andregenerasjons SERM og anvendes i behandlingen av post-menopausal osteoporose (Figur 11) (8, 219). Raloksifen ble i utgangspunktet utviklet for å anvendes i behandlingen mot brystkreft, men arbeidet ble lagt på is på slutten av 80-tallet da preparatet viste seg å være ineffektivt samt hemme virkningen av tamoxifen (220). The Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) viste i 1999 at raloksifen var like effektiv som tamoxifen i å redusere risikoen for å utvikle brystkreft, og hadde lavere insidens av vaskulære bivirkninger som blodproppdannelse, samt endometriekreft og katarakt (grå stær) (219, 221, 222).

Raloksifen er i dag godkjent av FDA i forebygging og behandling av osteoporose, samt forebygging av brystkreft hos post-menopausale kvinner (217).

## **8.2. Progesteron-antagonister**

Den første PR-antagonisten (PA) mifepristone, ble syntetisert i 1980 som en del av et forskningsprosjekt utført av det franske farmasøytifirmaet Roussel-Uclaf hvor formålet var å utvikle en glukokortikoid reseptorantagonist (223-225). Mifepristone viste seg å ha både antiprogesteron og antiglukokortikoide egenskaper. Mifepristone anvendes i dag til svangerskapsavbrudd i 1. trimester og er en komponent i nødprevensjon, ”angrepillen”. Chu et al. (226), viste at mifepristone kan anvendes i behandlingen av Cushings syndrom (forhøyet produksjon av glukokortikoidet kortisol) grunnet sine anti-glukokortikoide egenskaper. Preparatet har også blitt vurdert og testet i behandlingen av endometriose (227) og leiomyomer i uterus (228).

I kjølvannet av utviklingen av mifepristone har det blitt utviklet flere liknende komponenter som fungerer som både PA og selektive progesteron reseptor modulatorer (SPRM) (229).

### **8.2.1. Selektive PR modulatorer (SPRM)**

Utviklingen av tamoxifen representerer en viktig milepæl i oppdagelsen av steroidhormonreseptorers vevsselektivitet og ulike vevsresponser. Tamoxifen regnes som prototypen av SERM. SPRM er PR sin analog til SERM. Dette er PR-ligander som kan virke som agonist, antagonist eller med en kombinert effekt, avhengig av hvilket vev de binder sin PR i (230).

Kliniske studier har undersøkt potensialet til SPRM i behandlingen av uterine leiomyomer. Resultatene viser reduksjon i smerter, blødning, størrelse på leiomyomene og en generelt økt livskvalitet hos kvinner behandlet med SPRM (231). Det er per i dag ingen SPRM-preparater som er godkjent for langtidsbehandling av leiomyomer, grunnet manglende informasjon når det gjelder langtidseffektene (232).

Behandling med antiprogesteriner har vist seg å hemme østrogenmediert vekst av tumorer i brystet, *in vitro* (233). Mifepristone og onapristone, som er en PA på lik linje med mifepristone, har blitt testet i behandlingen av brystkreft i postmenopausale kvinner, uten gode resultater. De anti-glukokortikoide egenskapene og levertoksisiteten som er bivirkningene ved bruk av SPRM har hindret de fra å bli godkjent i langtidsbehandling (233, 234).

De selektive PR-modulatorene kan potensielt mediere progesterons positive effekter i et målorgan uten å mediere de systemiske, negative effektene i andre organer. Ideelt sett ville en SPRM ha antiproliferative egenskaper i bryst og endometrie, men uten bivirkningene assosiert med glukokortikoidhemming. Videre forskning innenfor SPRM-preparater kan forhåpentligvis resultere i en SPRM som blir like suksessfull som tamoxifen innenfor SERM.

### **8.3. Aromatase-hemmere**

Aromatase er et integrert membranprotein i endoplasmatisk retikulum, og ansvarlig for å katalysere det siste hastighetsbegrensende trinnet i østrogensyntesen. I post-menopausale kvinner skjer denne reaksjonen i hud, muskel-, bein- og fettvev (235). Aromatase-hemmere, eller anti-aromatasemidler, hemmer cytochrome p-450 komponenten i enzymkomplekset aromatase og hindrer dermed østrogensyntesen (236). Preparatene kan deles inn i to hovedtyper: type I-hemmere har liknende oppbygning som androgener og inaktiverer aromatase irreversibelt ved å blokkere ligandbindingssetet, type II-hemmere er reversible og likner ikke på steroider i strukturen. De kan også deles inn i førstegenerasjons (aminoglutethimide), andregenerasjons (formestane, fadrazole) og tredjegerasjons (anastrozole, letrozole, exemestane) midler (236).

### **8.3.1. Aromatase-hemmere i brystkreft**

Aromatase-hemmere senker den lokale østrogenproduksjonen i brystet hos post-menopausale kvinner med østrogenpositiv-brystkreft, og har dermed vist seg å være effektivt i brystkreftterapi (209). Dette gjelder ikke pre-menopausale kvinner, da nedregulering av østrogenkonsentrasjonen vil stimulere hypothalamus og hypofysen til økt utskillelse av henholdsvis GnRH og FSH som videre stimulerer ovariene til økt østrogenproduksjon og resulterer i en økt totalkonsentrasjon av østrogen. I dag anvendes aromatase-hemmere i brystkreftterapien hos postmenopausale kvinner og behandling innebærer enten 2 år med aromatasebehandling etterfulgt av 5 år med tamoxifen, eller 5 år med aromatasehemmer (237).

## **9. Oppsummering**

Sammenhengen mellom steroidhormoner og kreftutvikling har vært et aktuelt tema i flere tiår, og mye forskning har blitt og blir publisert om temaet den dag i dag. Den foreløpige kartleggingen av de utallige signalveiene og det komplekse maskineriet involvert i steroidhormonsignalerer har ført til utviklingen av hormonpreparater og anti-hormonpreparater som har bidratt til å redusere plager i forbindelse med menopause samt økt overlevelsen i pasientgruppen rammet av brystkreft. Det er fortsatt en lang vei å gå før man kan si at steroidhormoners rolle i kreftutvikling er klar, men milepæler som utviklingen av Tamoxifen, aromatase-hemmere og anti-androgener, som anvendes i kreftterapien den dag i dag, gir håp om at økt kunnskap innenfor feltet vil føre til flere liknende seire innenfor kreftbehandling.

## 10. Referanser

1. Kumar V, Robbins SL, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. XII, 910 s. : ill. p.
2. Weinberg RA. The biology of cancer. New York: Garland Science; 2007. XIX, 796 s. : ill. + 1 CD-ROM og bilag p.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
4. Krefregisteret. Kreftstatistikk  
<http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2012/2012>.
5. Castagnetta L, Granata OM, Cocciadiferro L, Saetta A, Polito L, Bronte G, et al. Sex steroids, carcinogenesis, and cancer progression. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1028:233-46.
6. Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. Nature reviews Drug discovery. 2003;2(3):205-13.
7. Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. The Urologic clinics of North America. 1991;18(1):111-22.
8. Whitehead SA, Miell J. Clinical endocrinology. Banbury: Scion; 2013. XX, 460 s. : ill. p.
9. Haug E, Sjaastad ØV, Sand O, Toverud KC, Kamp Nielsen B. Menneskets fysiologi. [København]: Gad; 2006. 526 s. : ill. ; 29 cm p.
10. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev. 2007;87(3):905-31.
11. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. XXXV, 1116 s. : ill. p.
12. Lednicer D. Steroid chemistry at a glance. Hoboken: Wiley; 2010. viii, 144 s. : ill p.
13. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. Nat Rev Cancer. 2013;13(6):385-96.
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003;46, Supplement 1(0):7-16.
15. Allen WM. THE ISOLATION OF CRYSTALLINE PROGESTIN. Science (New York, NY). 1935;82(2118):89-93.

16. Szoltys M. Hormonal regulation of ovarian function in vivo and in vitro. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 1992;43(4 Suppl 1):51-6.
17. Lo J, Di Nardo G, Griswold J, Egbuta C, Jiang W, Gilardi G, et al. Structural basis for the functional roles of critical residues in human cytochrome p450 aromatase. *Biochemistry*. 2013;52(34):5821-9.
18. Kazmi N, Marquez-Garban DC, Aivazyan L, Hamilton N, Garon EB, Goodglick L, et al. The role of estrogen, progesterone and aromatase in human non-small-cell lung cancer. *Lung cancer management*. 2012;1(4):259-72.
19. Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013;379(1-2):62-73.
20. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *Journal of lipid research*. 2011;52(1):6-34.
21. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *The New England journal of medicine*. 2002;346(5):340-52.
22. Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clinical endocrinology*. 1974;3(1):69-96.
23. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, Nyante SJ, Lopez DS, Bradwin G, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013;1(6):919-28.
24. Eriksson H, Gustafsson J-Å. Excretion of Steroid Hormones in Adults. *European Journal of Biochemistry*. 1970;16(2):268-77.
25. Gorbach SL, Goldin BR. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Preventive medicine*. 1987;16(4):525-31.
26. Zhang D, Trudeau VL. Integration of membrane and nuclear estrogen receptor signaling. *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology*. 2006;144(3):306-15.
27. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res*. 1962;18(4):387.
28. Jensen EV, DeSombre ER. Estrogen-Receptor Interaction: Estrogenic hormones effect transformation of specific receptor proteins to a biochemically functional form. *Science*. 1973;182(4108):126-34.
29. Kuiper G, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J-A. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(12):5925-30.
30. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiological reviews*. 2001;81(4):1535-65.



31. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-70.
32. Gao H, Dahlman-Wright K. The gene regulatory networks controlled by estrogens. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;334(1-2):83-90.
33. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Current genomics*. 2006;7(8):497-508.
34. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(12):5925-30.
35. Walter P, Green S, Greene G, Krust A, Bornert JM, Jeltsch JM, et al. Cloning of the human estrogen receptor cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985;82(23):7889-93.
36. Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI, Sklar LA, Hathaway HJ. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:165-90.
37. Acconcia F, Kumar R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors. *Cancer letters*. 2006;238(1):1-14.
38. Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM, Lehninger AL. *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W.H. Freeman; 2013. XXVIII, 1198 s., flere pag. : ill. p.
39. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2011;76(9):910-20.
40. O'Malley BW. A life-long search for the molecular pathways of steroid hormone action. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2005;19(6):1402-11.
41. Gottlicher M, Heck S, Herrlich P. Transcriptional cross-talk, the second mode of steroid hormone receptor action. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 1998;76(7):480-9.
42. O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, Hansen U. Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2004;18(8):1859-75.
43. Smith CL. Cross-talk between peptide growth factor and estrogen receptor signaling pathways. *Biology of reproduction*. 1998;58(3):627-32.
44. Smith CL, Conneely OM, O'Malley BW. Modulation of the ligand-independent activation of the human estrogen receptor by hormone and antihormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(13):6120-4.
45. Luo M, Koh M, Feng J, Wu Q, Melamed P. Cross talk in hormonally regulated gene transcription through induction of estrogen receptor ubiquitylation. *Molecular and cellular biology*. 2005;25(16):7386-98.

46. Umesono K, Evans RM. Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors. *Cell*. 1989;57(7):1139-46.
47. Kampa M, Castanas E. Membrane steroid receptor signaling in normal and neoplastic cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;246(1-2):76-82.
48. Duan R, Xie W, Burghardt RC, Safe S. Estrogen receptor-mediated activation of the serum response element in MCF-7 cells through MAPK-dependent phosphorylation of Elk-1. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(15):11590-8.
49. Filardo EJ, Quinn JA, Bland KI, Frackelton AR, Jr. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2000;14(10):1649-60.
50. Petrie WK, Dennis MK, Hu C, Dai D, Arterburn JB, Smith HO, et al. G protein-coupled estrogen receptor-selective ligands modulate endometrial tumor growth. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013:472720.
51. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5715):1625-30.
52. Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2003;4(1):46-56.
53. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nuclear receptor signaling*. 2009;7.
54. Lydon JP, Sivaraman L, Conneely OM. A reappraisal of progesterone action in the mammary gland. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2000;5(3):325-38.
55. Aupperlee MD, Smith KT, Kariagina A, Haslam SZ. Progesterone receptor isoforms A and B: temporal and spatial differences in expression during murine mammary gland development. *Endocrinology*. 2005;146(8):3577-88.
56. Huse B, Verca SB, Matthey P, Rusconi S. Definition of a negative modulation domain in the human progesterone receptor. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 1998;12(9):1334-42.
57. Edwards DP. The role of coactivators and corepressors in the biology and mechanism of action of steroid hormone receptors. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2000;5(3):307-24.
58. Boonyaratanakornkit V, Bi Y, Rudd M, Edwards DP. The role and mechanism of progesterone receptor activation of extra-nuclear signaling pathways in regulating gene transcription and cell cycle progression. *Steroids*. 2008;73(9-10):922-8.
59. Karteris E, Zervou S, Pang Y, Dong J, Hillhouse EW, Randeve HS, et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors:

potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(7):1519-34.

60. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA, Jr., et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes & development*. 1995;9(18):2266-78.

61. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;357(1-2):4-17.

62. Bulyanko YA, O'Malley BW. Nuclear receptor coactivators: structural and functional biochemistry. *Biochemistry*. 2011;50(3):313-28.

63. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *The EMBO journal*. 1990;9(5):1603-14.

64. Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annual review of physiology*. 2005;67:335-76.

65. Faivre EJ, Daniel AR, Hillard CJ, Lange CA. Progesterone receptor rapid signaling mediates serine 345 phosphorylation and tethering to specificity protein 1 transcription factors. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2008;22(4):823-37.

66. Gustafsson JA. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends in pharmacological sciences*. 2003;24(9):479-85.

67. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrine reviews*. 1999;20(3):358-417.

68. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 1997;11(10):1486-96.

69. Yang Z, Wang L. Regulation of microRNA expression and function by nuclear receptor signaling. *Cell & bioscience*. 2011;1(1):31.

70. Bocchinfuso WP, Korach KS. Mammary gland development and tumorigenesis in estrogen receptor knockout mice. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 1997;2(4):323-34.

71. Walker VR, Korach KS. Estrogen receptor knockout mice as a model for endocrine research. *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. 2004;45(4):455-61.

72. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(12):1531-43.

73. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB life*. 2008;60(6):376-82.

74. O'Lone R, Knorr K, Jaffe IZ, Schaffer ME, Martini PG, Karas RH, et al. Estrogen receptors alpha and beta mediate distinct pathways of vascular gene expression, including genes involved in mitochondrial electron transport and generation of reactive oxygen species. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2007;21(6):1281-96.
75. Kim KH, Bender JR. Rapid, estrogen receptor-mediated signaling: why is the endothelium so special? *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*. 2005;2005(288):pe28.
76. Graham JD, Clarke CL. Expression and transcriptional activity of progesterone receptor A and progesterone receptor B in mammalian cells. *Breast Cancer Research*. 2002;4(5):187-90.
77. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(7):5209-18.
78. Lenhard M, Tereza L, Heublein S, Ditsch N, Himsl I, Mayr D, et al. Steroid hormone receptor expression in ovarian cancer: progesterone receptor B as prognostic marker for patient survival. *BMC cancer*. 2012;12:553.
79. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* (New York, NY). 2000;289(5485):1751-4.
80. Hsueh AJ, Peck EJ, Jr., Clark JH. Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. *Nature*. 1975;254(5498):337-9.
81. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer research*. 1982;42(8):3232-9.
82. Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, Mesiano S. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):E719-30.
83. Morey AK, Pedram A, Razandi M, Prins BA, Hu RM, Biesiada E, et al. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology*. 1997;138(8):3330-9.
84. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Genazzani AR. In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells. *Steroids*. 2003;68(10-13):831-6.
85. Vazquez F, Rodriguez-Manzaneque JC, Lydon JP, Edwards DP, O'Malley BW, Iruela-Arispe ML. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(4):2185-92.
86. Lee WS, Harder JA, Yoshizumi M, Lee ME, Haber E. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Nature medicine*. 1997;3(9):1005-8.

87. Haynes MP, Li L, Sinha D, Russell KS, Hisamoto K, Baron R, et al. Src kinase mediates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent rapid endothelial nitric-oxide synthase activation by estrogen. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(4):2118-23.
88. Wander K, Brindle E, O'Connor KA. C-reactive protein across the menstrual cycle. *American journal of physical anthropology*. 2008;136(2):138-46.
89. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(5):305-11.
90. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
91. Xing L, Schwarz EM, Boyce BF. Osteoclast precursors, RANKL/RANK, and immunology. *Immunological reviews*. 2005;208:19-29.
92. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):604-10.
93. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
94. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
95. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):10-29.
96. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):427-33.
97. Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, Acquafondata M, et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(1):154-64.
98. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer research*. 2002;62(7):2141-50.
99. Bittner JJ. The milk-influence of breast tumors in mice. *Science (New York, NY)*. 1942;95(2470):462-3.
100. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. *American journal of surgery*. 1978;136(2):233-8.
101. Furth J. Hormones as Etiological Agents in Neoplasia. In: Becker F, editor. *Cancer A Comprehensive Treatise*: Springer US; 1975. p. 75-120.

102. Janzen DM, Rosales MA, Paik DY, Lee DS, Smith DA, Witte ON, et al. Progesterone receptor signaling in the microenvironment of endometrial cancer influences its response to hormonal therapy. *Cancer research*. 2013;73(15):4697-710.
103. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, Godwin AK, Sgroi DC, Merino MJ, et al. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(6):1331-40.
104. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science (New York, NY)*. 1990;250(4988):1684-9.
105. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *The American journal of pathology*. 1997;150(1):177-85.
106. Sherbet GV. Growth factors and their receptors in cell differentiation, cancer and cancer therapy. Amsterdam: Elsevier; 2011. 1 online resource (xix, 347 s.) : ill p.
107. Anzick SL, Kononen J, Walker RL, Azorsa DO, Tanner MM, Guan XY, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science (New York, NY)*. 1997;277(5328):965-8.
108. Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, Albrecht U, Wong J, Tsai SY, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell*. 1999;97(1):17-27.
109. Carroll RS, Brown M, Zhang J, DiRenzo J, Font De Mora J, Black PM. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(9):3570-5.
110. Kershah SM, Desouki MM, Koterba KL, Rowan BG. Expression of estrogen receptor coregulators in normal and malignant human endometrium. *Gynecologic oncology*. 2004;92(1):304-13.
111. Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family. *Nature reviews Cancer*. 2009;9(9):615-30.
112. van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, Kruitwagen RF, Dijkhuizen FP, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(5):1118-23.
113. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2002;11 Suppl 2:S94-100.

114. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;130(4):448-55.
115. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer research*. 1988;48(2):246-53.
116. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4783-91.
117. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *British journal of cancer*. 1988;57(2):205-12.
118. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *The New England journal of medicine*. 1976;294(23):1259-62.
119. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(4):277-84.
120. Mutter GL, Baak JP, Fitzgerald JT, Gray R, Neuberg D, Kust GA, et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecologic oncology*. 2001;83(2):177-85.
121. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(1 Pt 1):227-35.
122. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:64-73.
123. Jiang Z, Jones R, Liu JC, Deng T, Robinson T, Chung PE, et al. RB1 and p53 at the crossroad of EMT and triple-negative breast cancer. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2011;10(10):1563-70.
124. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74.
125. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science (New York, NY)*. 2007;318(5853):1108-13.
126. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen A, Aoki K, Cole P, et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *International journal of cancer*. 1982;29(1):13-6.
127. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972;48(3):605-13.

128. Higa GM, Fell RG. Sex Hormone Receptor Repertoire in Breast Cancer. *International journal of breast cancer*. 2013;2013:284036.
129. Hewitt SC, Bocchinfuso WP, Zhai J, Harrell C, Koonce L, Clark J, et al. Lack of ductal development in the absence of functional estrogen receptor alpha delays mammary tumor formation induced by transgenic expression of ErbB2/neu. *Cancer research*. 2002;62(10):2798-805.
130. Lin Z, Reierstad S, Huang C-C, Bulun SE. Novel estrogen receptor- $\alpha$  binding sites and estradiol target genes identified by chromatin immunoprecipitation cloning in breast cancer. *Cancer research*. 2007;67(10):5017-24.
131. Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(5):387-98.
132. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005;434(7035):843-50.
133. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast cancer research : BCR*. 2002;4(5):197-201.
134. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1684-92.
135. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(3):321-33.
136. Ma Y, Katiyar P, Jones LP, Fan S, Zhang Y, Furth PA, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 regulates progesterone receptor signaling in mammary epithelial cells. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2006;20(1):14-34.
137. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):1973-9.
138. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98(9):1802-10.
139. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(8):1284-91.



140. Bamberger AM, Bamberger CM, Gellersen B, Schulte HM. Modulation of AP-1 activity by the human progesterone receptor in endometrial adenocarcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(12):6169-74.
141. Creighton CJ, Kent Osborne C, van de Vijver MJ, Foekens JA, Klijn JG, Horlings HM, et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast cancer research and treatment*. 2009;114(2):287-99.
142. Dixon JM, Jackson J, Hills M, Renshaw L, Cameron DA, Anderson TJ, et al. Anastrozole demonstrates clinical and biological effectiveness in oestrogen receptor-positive breast cancers, irrespective of the erbB2 status. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(18):2742-7.
143. Rimawi MF, Shetty PB, Weiss HL, Schiff R, Osborne CK, Chamness GC, et al. Epidermal growth factor receptor expression in breast cancer association with biologic phenotype and clinical outcomes. *Cancer*. 2010;116(5):1234-42.
144. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Bachleitner T, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? *Cancer*. 2003;98(12):2547-53.
145. Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, et al. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(2):284-9.
146. Graham JD, Yager ML, Hill HD, Byth K, O'Neill GM, Clarke CL. Altered progesterone receptor isoform expression remodels progestin responsiveness of breast cancer cells. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2005;19(11):2713-35.
147. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, Cui Y, Allred DC, Horwitz KB, et al. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(8):2751-60.
148. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *International journal of women's health*. 2014;6:95-114.
149. Zuo L, Li W, You S. Progesterone reverses the mesenchymal phenotypes of basal phenotype breast cancer cells via a membrane progesterone receptor mediated pathway. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(3):R34.
150. Carnevale RP, Proietti CJ, Salatino M, Urtreger A, Peluffo G, Edwards DP, et al. Progestin effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all depend on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2007;21(6):1335-58.
151. Kato S, Pinto M, Carvajal A, Espinoza N, Monso C, Sadarangani A, et al. Progesterone increases tissue factor gene expression, procoagulant activity, and invasion in

the breast cancer cell line ZR-75-1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):1181-8.

152. Fu XD, Goglia L, Sanchez AM, Flamini M, Giretti MS, Tosi V, et al. Progesterone receptor enhances breast cancer cell motility and invasion via extranuclear activation of focal adhesion kinase. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(2):431-43.

153. Bellance C, Khan JA, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Lombes M, Loosfelt H. Progesterone receptor isoforms PRA and PRB differentially contribute to breast cancer cell migration through interaction with focal adhesion kinase complexes. *Molecular biology of the cell*. 2013;24(9):1363-74.

154. Migliaccio A, Castoria G, Auricchio F. Src-dependent signalling pathway regulation by sex-steroid hormones: therapeutic implications. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(7-8):1343-8.

155. Castoria G, Barone MV, Di Domenico M, Bilancio A, Ametrano D, Migliaccio A, et al. Non-transcriptional action of oestradiol and progestin triggers DNA synthesis. *The EMBO journal*. 1999;18(9):2500-10.

156. Williams RH, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. XIX, 1911 s. : ill. p.

157. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(7):872-81.

158. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Annals of internal medicine*. 1999;130(7):545-53.

159. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.

160. <Hormonbehandling i over- gangsalder og hjerte- og karsykdommer – nok en gang.pdf>.

161. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*. 1938;141(3562):247-8.

162. Hemminki E, Kennedy DL, Baum C, McKinlay SM. Prescribing of noncontraceptive estrogens and progestins in the United States, 1974-86. *American journal of public health*. 1988;78(11):1479-81.

163. Vilberg A. *Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok. 2007.

164. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f5298.

165. Inman WH, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *British medical journal*. 1968;2(5599):193-9.
166. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Greene GR, Smith HE. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *American journal of epidemiology*. 1969;90(5):365-80.
167. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *British medical journal*. 1969;2(5658):651-7.
168. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(4):692-9.
169. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *British medical journal*. 1970;2(5703):203-9.
170. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986;292(6519):526.
171. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):187-96.
172. Meade T, Greenberg G, Thompson S. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50-and 30-microgram oestrogen preparations. *British medical journal*. 1980;280(6224):1157-61.
173. Sitruk-Ware L, Mishell DR. Progestins and antiprogestins in clinical practice: CRC PressI Llc; 2000.
174. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339.
175. Vlieg AvH, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339.
176. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;323(7305):131.
177. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(20):1527-35.
178. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(7):424-8.

179. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(23):1773-9.
180. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-27.
181. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(26):2025-32.
182. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2010;24(1):29-38.
183. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2011;205(4 Suppl):S4-8.
184. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception.* 2010;82(3):221-9.
185. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ (Clinical research ed).* 2010;340:c927.
186. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet.* 1979;2(8135):170-3.
187. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *The New England journal of medicine.* 1987;316(11):650-5.
188. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(4):703-9.
189. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2009;15(5):489-98.
190. Lacassagne A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *The American Journal of Cancer.* 1936;27(2):217-28.
191. LERNER LJ, HOLTHAUS FJ, THOMPSON CR. A NON-STEROIDAL ESTROGEN ANTAGONIST 1-(p-2-DIETHYLAMINOETHOXYPHENYL)-PHENYL-2-p-METHOXYPHENYL ETHANOL. *Endocrinology.* 1958;63(3):295-318.
192. Holtkamp DE, Greslin JG, Root CA, Lerner LJ. Gonadotrophin inhibiting and anti-fecundity effects of chloramiphene. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY).* 1960;105:197-201.

193. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1961;178:101-4.
194. Legha SS, Slavik M, Carter SK. Nafoxidine--an antiestrogen for the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1976;38(4):1535-41.
195. Bloom HJ, Boesen E. Antioestrogens in treatment of breast cancer: value of nafoxidine in 52 advanced cases. *British medical journal*. 1974;2(5909):7-10.
196. Walpole AL, Paterson E. Synthetic oestrogens in mammary cancer. *Lancet*. 1949;2(6583):783-6.
197. Haddow A, Watkinson JM, Paterson E, Koller PC. Influence of Synthetic Oestrogens on Advanced Malignant Disease. *British medical journal*. 1944;2(4368):393-8.
198. Harper MJ, Walpole AL. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature*. 1966;212(5057):87.
199. Harper MJ, Walpole AL. Mode of action of I.C.I. 46,474 in preventing implantation in rats. *The Journal of endocrinology*. 1967;37(1):83-92.
200. Harper MJ, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *Journal of reproduction and fertility*. 1967;13(1):101-19.
201. Kilbourn B, Mais R, Owston P. Identification of isomers of a substituted triarylethylene: the crystal structure of 1-p-(2-dimethylaminoethoxyphenyl)-1, 2-cis-diphenylbut-1-ene hydrobromide. *Chemical Communications (London)*. 1968(6):291-2.
202. Labhsetwar AP. Role of oestrogen in spontaneous ovulation demonstrated by use of an antagonist of oestrogen, ICI 46,474. 1970.
203. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast cancer research and treatment*. 1988;11(3):197-209.
204. Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *British journal of pharmacology*. 2006;147 Suppl 1:S269-76.
205. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *National Cancer Institute monograph*. 1971;34:55-70.
206. Horowitz K, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science (New York, NY)*. 1975;189(4204):726-7.
207. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-24.

208. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
209. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.
210. Jordan VC, Collins MM, Rowsby L, Prestwich G. A monohydroxylated metabolite of tamoxifen with potent antioestrogenic activity. *The Journal of endocrinology.* 1977;75(2):305-16.
211. Jordan VC, Phelps E, Lindgren JU. Effects of anti-estrogens on bone in castrated and intact female rats. *Breast cancer research and treatment.* 1987;10(1):31-5.
212. Jordan VC, Robinson SP. Species-specific pharmacology of antiestrogens: role of metabolism. *Federation proceedings.* 1987;46(5):1870-4.
213. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: a personal perspective. *Cancer research.* 2001;61(15):5683-7.
214. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *The New England journal of medicine.* 2003;348(7):618-29.
215. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 1976;12(6):419-24.
216. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527-37.
217. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2013.
218. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1999;282(7):637-45.
219. Freedman AN, Yu B, Gail MH, Costantino JP, Graubard BI, Vogel VG, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(17):2327-33.
220. Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, Hug V, Hortobagyi G. Phase II evaluation of Ly156758 in metastatic breast cancer. *Oncology.* 1988;45(5):344-5.

221. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2727-41.
222. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2727-41.
223. Teutsch G, Philibert D. History and perspectives of antiprogestins from the chemist's point of view. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1994;9 Suppl 1:12-31.
224. Ulmann A, Teutsch G, Philibert D. RU 486. *Scientific American*. 1990;262(6):42.
225. Philibert D. RU 38486: an original multifaceted antihormone in vivo. *Adrenal steroid antagonism*. 1984;77.
226. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3568-73.
227. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU486). *Fertility and sterility*. 1996;65(1):23-8.
228. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2009;24(8):1870-9.
229. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*. 2003;68(10-13):981-93.
230. Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective Progesterone Receptor Modulator Development and Use in the Treatment of Leiomyomata and Endometriosis. *Endocrine reviews*. 2005;26(3):423-38.
231. Talaulikar VS, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;165(2):135-40.
232. Wagenfeld A, Bone W, Schwede W, Fritsch M, Fischer OM, Moeller C. BAY 1002670: a novel, highly potent and selective progesterone receptor modulator for gynaecological therapies. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(8):2253-64.
233. Klijn JG, Setyono-Han B, Foekens JA. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*. 2000;65(10-11):825-30.
234. Spitz IM, Grunberg SM, Chabbert-Buffet N, Lindenberg T, Gelber H, Sitruk-Ware R. Management of patients receiving long-term treatment with mifepristone. *Fertility and sterility*. 2005;84(6):1719-26.

235. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;86(3-5):225-30.
236. Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *International journal of clinical oncology*. 2002;7(5):279-83.
237. Helseinformatikk N. Norsk Elektronisk Legehåndbok elektronisk ressurs. Trondheim: Norsk Helseinformatikk. 2006.