癌に関連したRCS

ORT生命科学研究所

Criteria used for the Bi-Digital O-Ring Test Screening for Pre-Cancer & Cancer

◎① Oncogene C-fos Ab2 ↑↑↑↑↑

◎② Integrin $\alpha_5\beta_1$ ↑↑↑↑↑

◎③ Hg (Mercury) ↑↑↑↑↑

◎④ Acetylcholine (Ach) ≒＜1/1000×Normal(↓↓↓↓↓)

◎⑤ Viral Infection ↑↑↑↑↑

⑥ NO (Nitrogen monoxide) ≒＜1/100×Normal(↓↓↓↓↓)

⑦ D-Glucose ↑↑ (Max:2×Blood Glucose Concentration)

⑧ Rb (Ab-8) ↑↑↑↑↑

⑨ p53(Ab-5) ↑↑↑↑↑

⑩ Telomere-1(TTAGGG) ↑↑ (Max:5×Normal Tissue Telomere-1)

⑪ Telomere-2(CCCTTA) ↑↑ (Max:5×Normal Tissue Telomere-2)

（①-⑤：Omura,Y.,1992-1995；⑥-⑪： Omura,Y.,1996-1998）

Parameters of Cancer

1. Oncogene C-fos Ab2 : 350ng or higher

2. Integrin $\alpha 5\beta 1$: 350ng or higher

※Screening & Mapping （60 ng）

3. Acetylcholine Chloride (Normal : >1500μg) :
＜1pg

4. Hg （Mercury）: 350mg or higher

5. Virus Infection

6. Telomere（TTAGGG）
Cancer Cell Telomere ＝ Normal Cell Telomere × 5-10

7. 8-OH-dG : 60ng or higher

8. Folic Acid : < 1zg 9.Ghrelin : ＜5ng （2ng）

10. IGF-1 : ＜5ng（2ng）

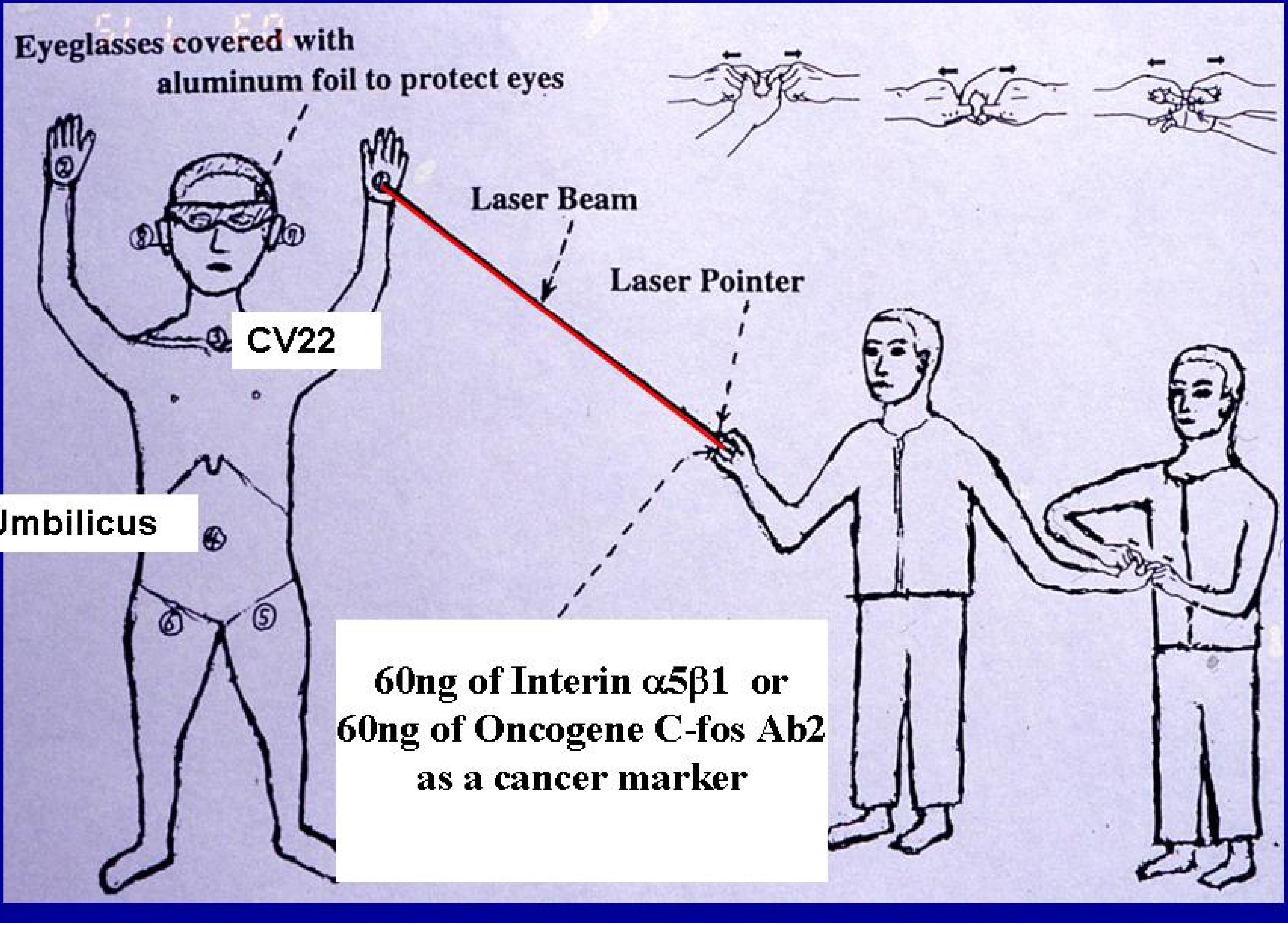
11. Strong Resonance with Microscopic Slide
of Specific Cancer Tissue of Specific Internal Organ

BDORTにおけるDHEAの意義

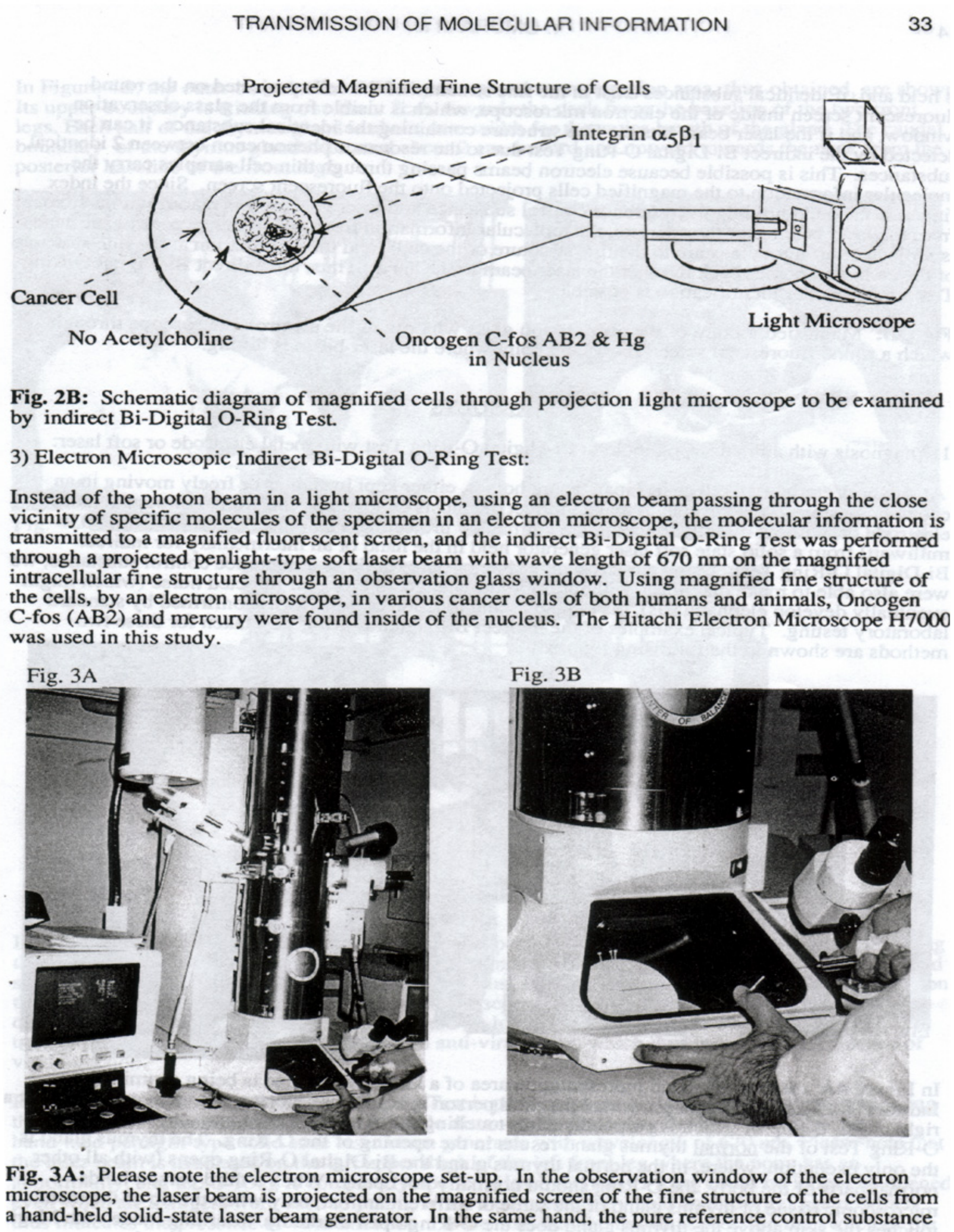
- DHEAの適量は5mgくらい（個人差がある）
- １日に1回服用（※中国パセリとはキャンセルする）
- 正常なTelomereを増やす。（500ngくらいまで）
- ThromboxaneB2を減らす
- 癌のマーカー（Integrin$\alpha_5\beta_1$等を減少させる）

- 他にもp53(Ab-5)
- Rb(Ab-8)
- CA15-3
- CA125
- TGF-α
- TGF-β
- Glucose
- HVA
- VMA
- asialo GM2 etc.

癌のスクリーニング


Eyeglasses covered with aluminum foil to protect eyes
Laser Beam
Laser Pointer
CV22
Umbilicus
②
⑧
③
④
⑤
⑥

60ng of Interin α5β1 or
60ng of Oncogene C-fos Ab2
as a cancer marker



Projected Magnified Fine Structure of Cells
Integrin α5β1
Cancer Cell
No Acetylcholine
Oncogen C-fos AB2 & Hg in Nucleus
Light Microscope

Fig. 2B: Schematic diagram of magnified cells through projection light microscope to be examined by indirect Bi-Digital O-Ring Test.

3) Electron Microscopic Indirect Bi-Digital O-Ring Test:

Instead of the photon beam in a light microscope, using an electron beam passing through the close vicinity of specific molecules of the specimen in an electron microscope, the molecular information is transmitted to a magnified fluorescent screen, and the indirect Bi-Digital O-Ring Test was performed through a projected penlight-type soft laser beam with wave length of 670 nm on the magnified intracellular fine structure through an observation glass window. Using magnified fine structure of the cells, by an electron microscope, in various cancer cells of both humans and animals, Oncogen C-fos (AB2) and mercury were found inside of the nucleus. The Hitachi Electron Microscope H7000 was used in this study.

Fig. 3A
Fig. 3B

Fig. 3A: Please note the electron microscope set-up. In the observation window of the electron microscope, the laser beam is projected on the magnified screen of the fine structure of the cells from a hand-held solid-state laser beam generator. In the same hand, the pure reference control substance

Acupuncture & Electro-Therapeutics Res. Int. J. Vol.17, pp.29-46, 1992（p.33）より引用

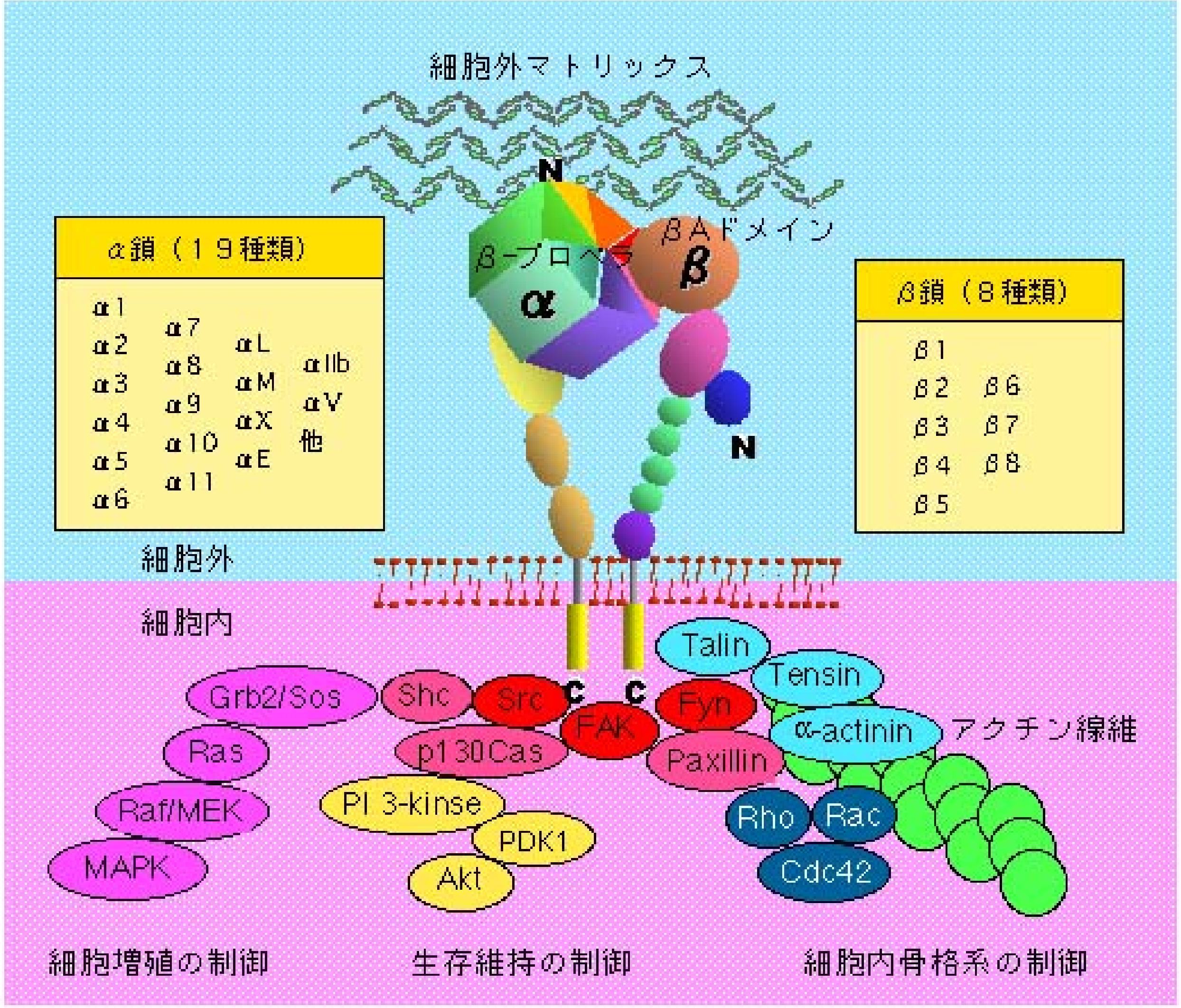

細胞外マトリックス
N
βAドメイン
β-プロペラ
α
β
α鎖（１９種類）
α1
α2
α3
α4
α5
α6
α7
α8
α9
α10
α11
αL
αM
αX
αE
αIIb
αV
他
β鎖（８種類）
β1
β2
β3
β4
β5
β6
β7
β8
N
細胞外
細胞内
C
C
Talin
Tensin
Grb2/Sos
Shc
Src
Fyn
FAK
α-actinin
アクチン線維
Ras
p130Cas
Paxillin
Raf/MEK
PI 3-kinse
PDK1
Rho
Rac
Cdc42
MAPK
Akt
細胞増殖の制御
生存維持の制御
細胞内骨格系の制御

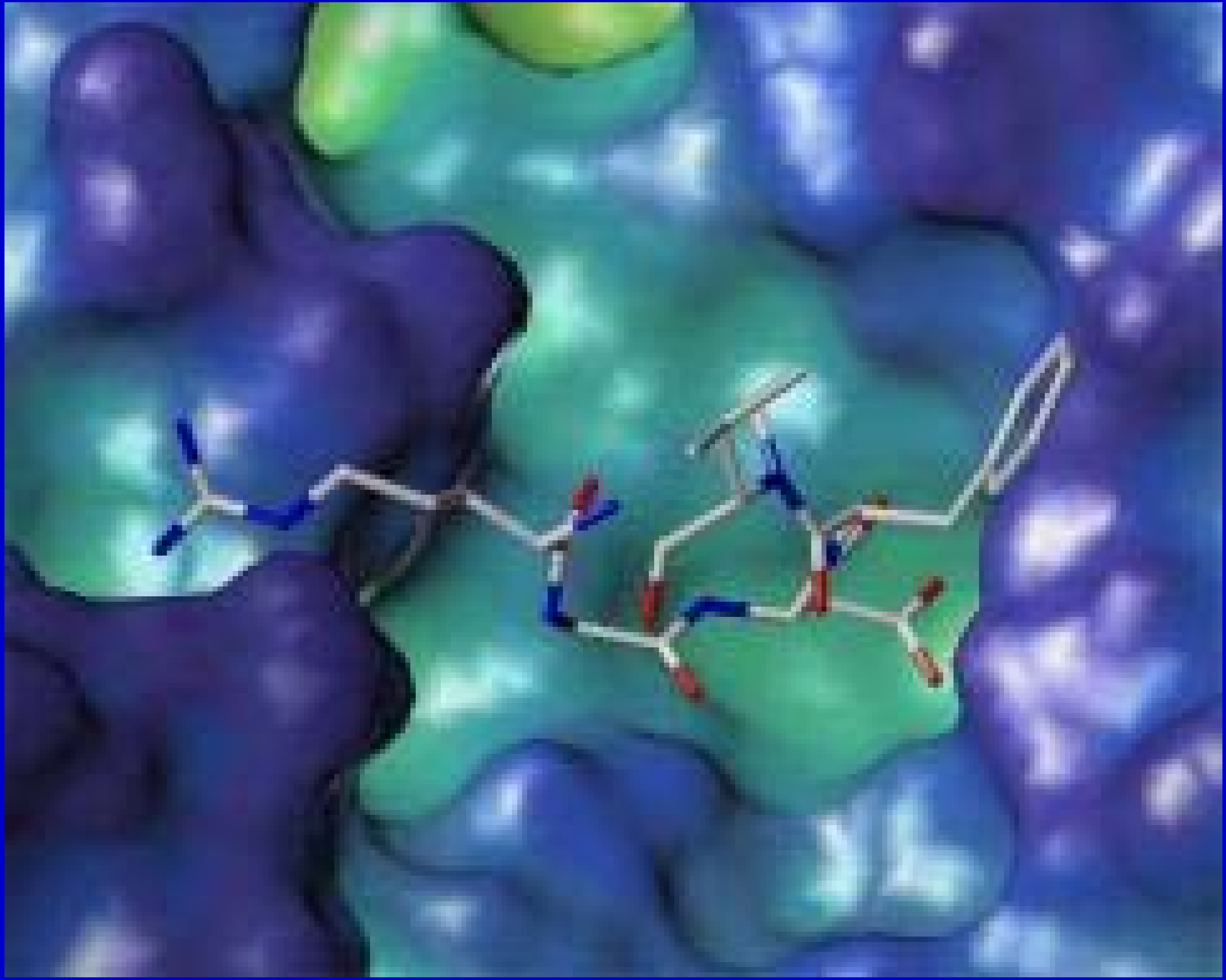
図３　インテグリンの構造とシグナル伝達機構

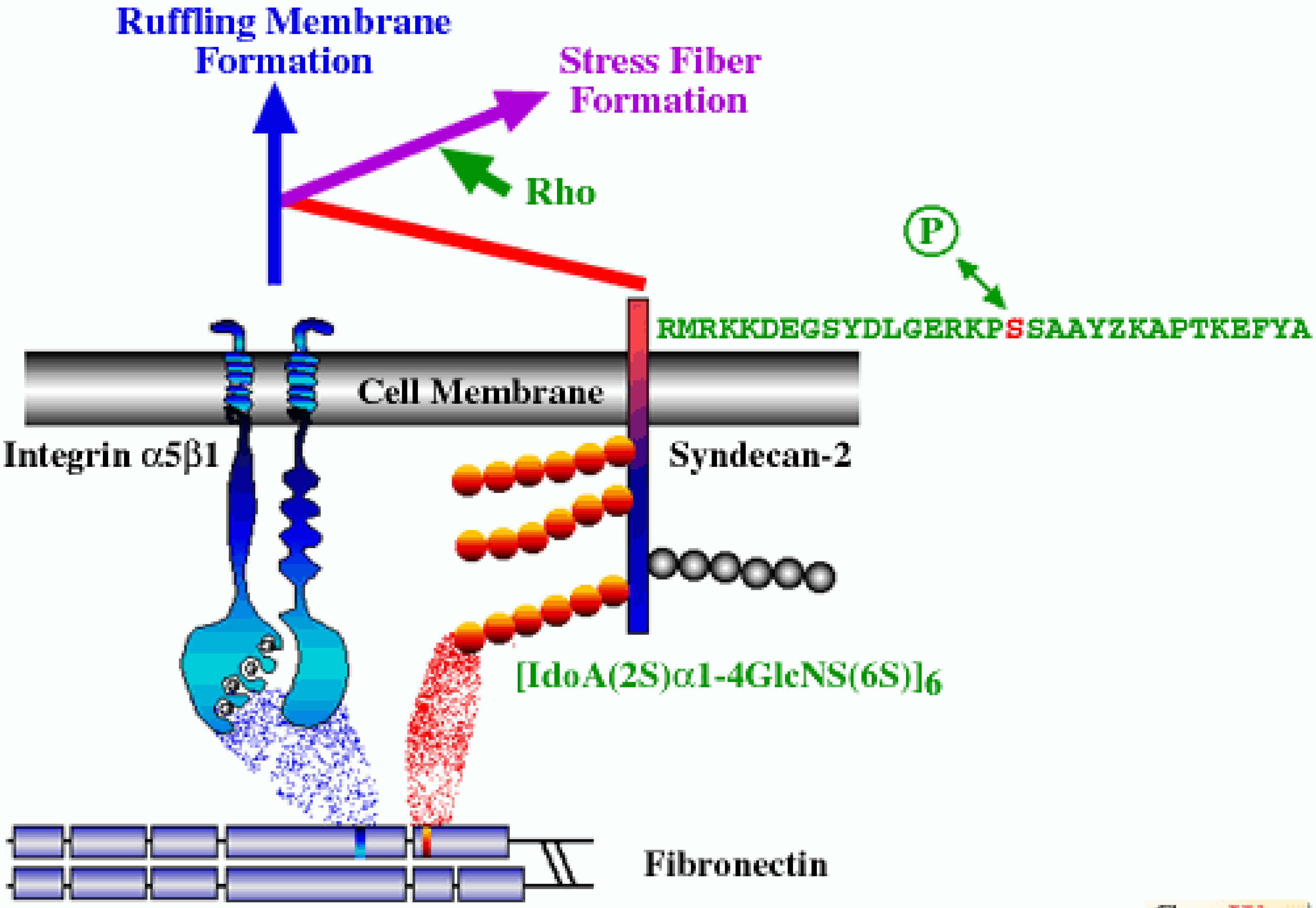
インテグリンはα鎖、β鎖のヘテロ２量体分子で、α鎖Ｎ末端側のβ-プロペラドメインとβ鎖Ｎ末端側のβＡドメインで細胞外マトリックスのリガンドと結合する。一方、細胞内に露出しているＣ末端領域には、FAKを始めとするチロシンキナーゼが直接あるいは間接的に結合し、細胞外領域のリガンド結合に依存してRas/MEK/MAPK経路、PI3K/Akt経路の活性化やRhoファミリーの低分子量Ｇ蛋白質の活性化を引き起こす。

*α*5ß1 Integrin

- Integrins are a large family of important proteins that enable cells to bind and respond to extracellular compounds. They are involved in various cell functions including wound healing, cell differentiation, growth of tumor cells and natural cell death. Jerini has focused on a specific integrin, *α*5ß1, which has been demonstrated in preclinical models to play an essential role in the formation of new blood vessels (angiogenesis). Angiogenesis is a major factor in cancer, rheumatoid arthritis, diabetic nephropathy, psoriasis and a number of other diseases including age-related macular degeneration (AMD). In 2003, Jerini initiated the *α*5ß1 integrin project with two programs: 1) the identification and development of a small molecule suitable for slow release delivery in the treatment of AMD, and 2) the identification of an orally-available small molecule drug candidate for oncology.

»Surface representation of a X-ray structure of α5β1 integrin in complex with a peptidic ligand (pdb1l5g).





Ruffling Membrane Formation

Stress Fiber Formation

Rho

P

RMRKKDEGSYDLGERKPSSAAYZKAPTKEFYA

Cell Membrane

Integrin α5β1

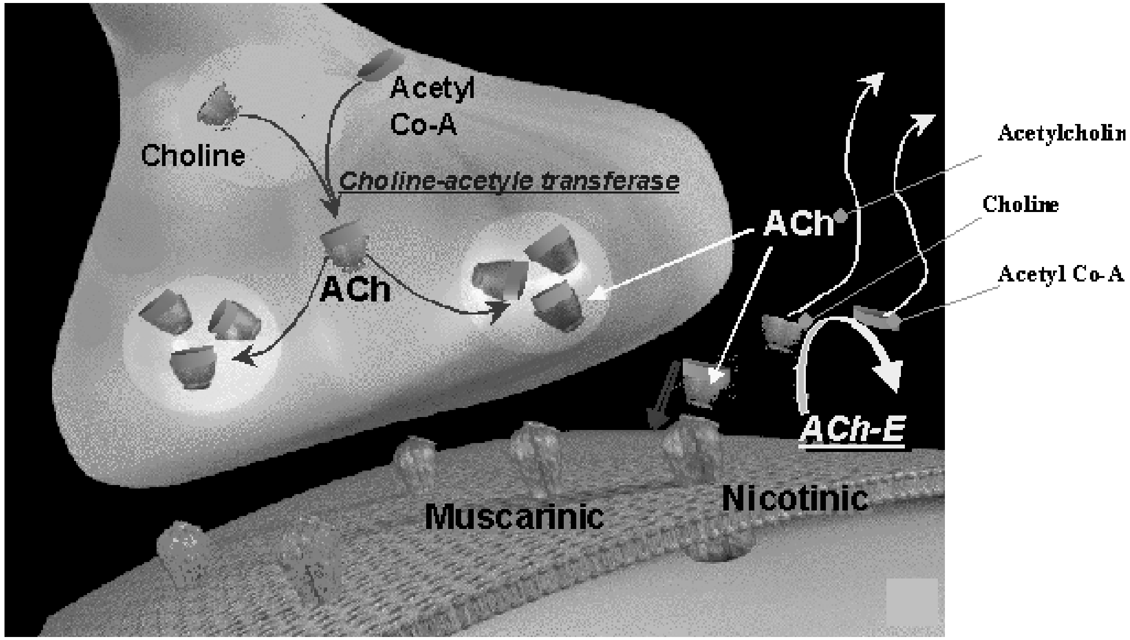
Syndecan-2

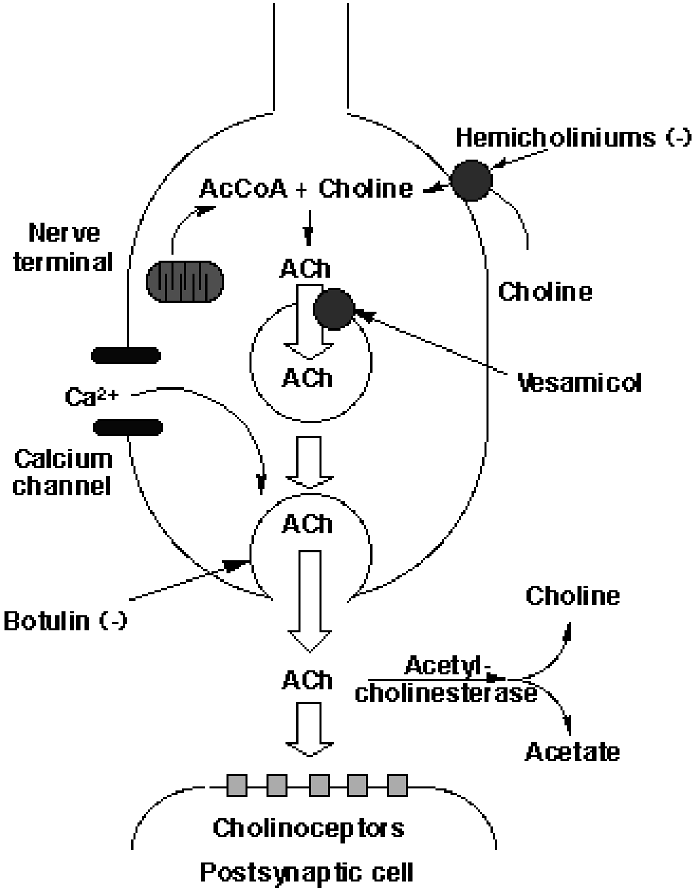
$[IdoA(2S)\alpha 1\text{-}4GlcNS(6S)]_6$

Fibronectin

GlycoWord

Acetylcholine (ACh) synthesis:


Acetyl
Co-A
Choline
Choline-acetyle transferase
ACh
ACh
Acetylcholin
Choline
Acetyl Co-A
ACh-E
Muscarinic
Nicotinic


Hemicholiniums (-)
AcCoA + Choline
Nerve
terminal
ACh
Choline
ACh
Vesamicol
Ca2+
Calcium
channel
ACh
Botulin (-)
Choline
ACh
Acetyl-
cholinesterase
Acetate
Cholinoceptors
Postsynaptic cell

10118 Biochemistry: Allsopp *et al.*

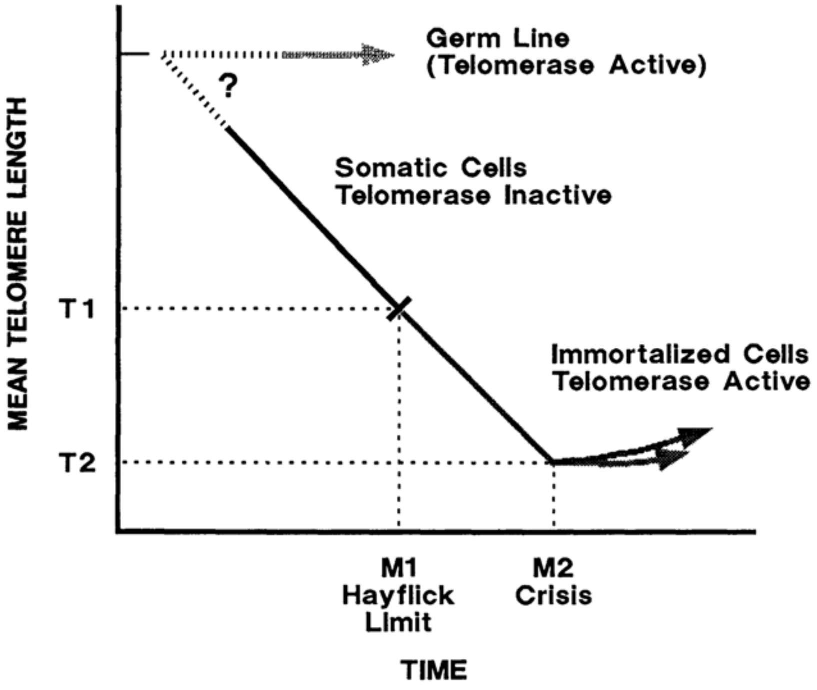
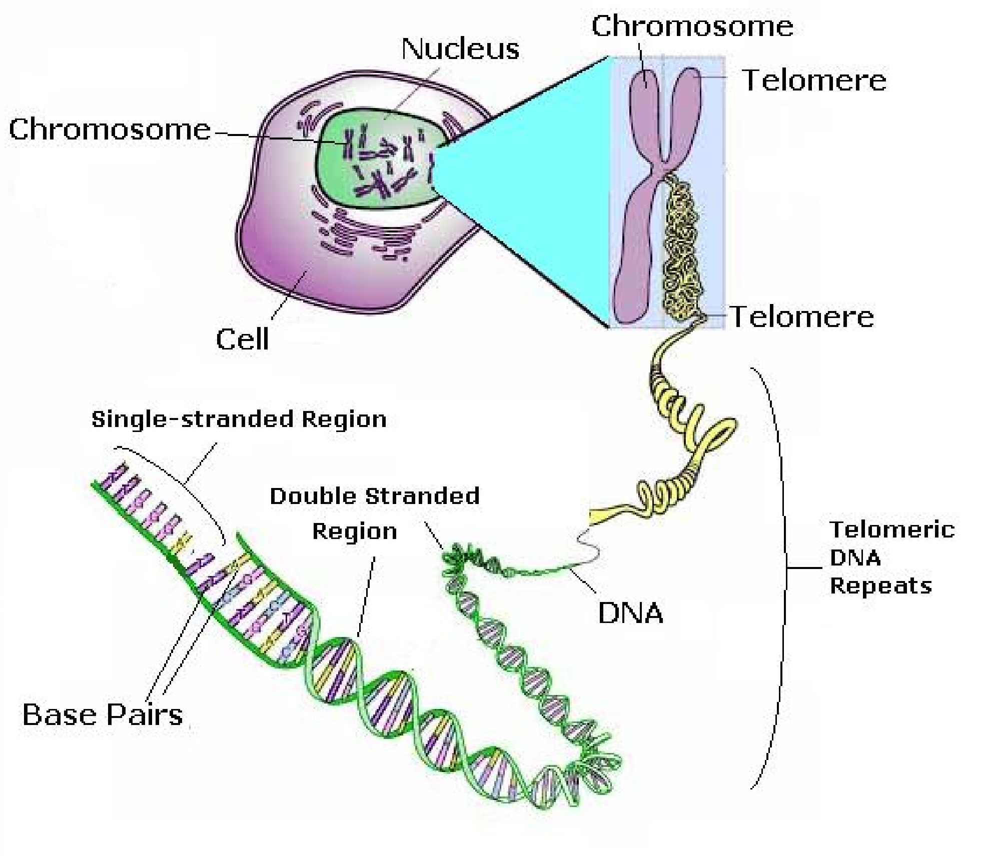
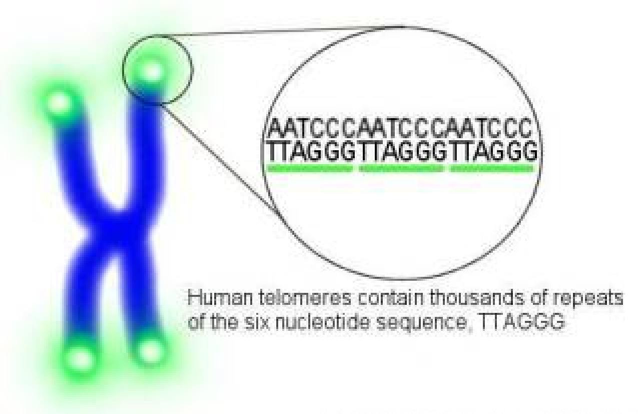
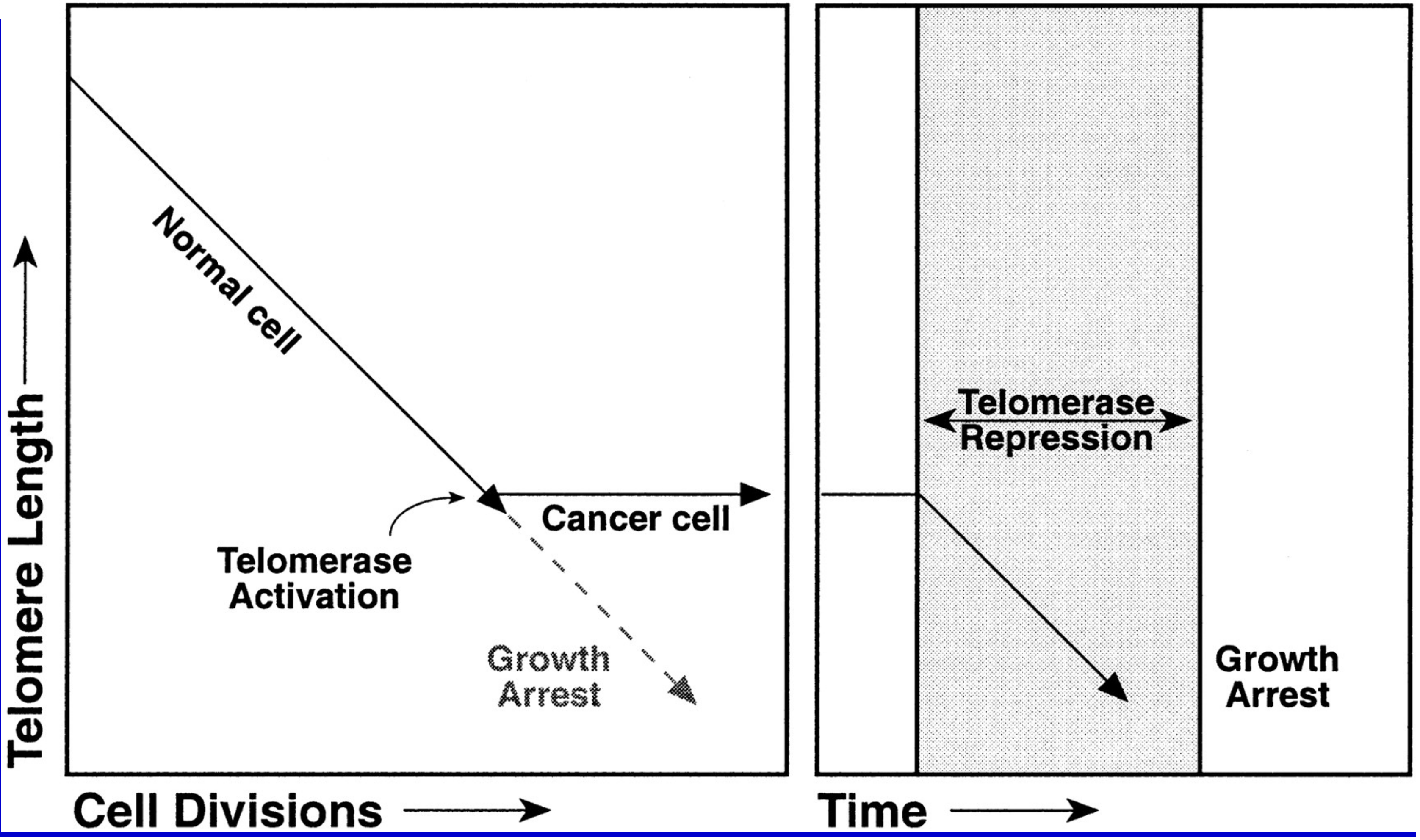


FIG. 5. Schematic of the telomere hypothesis of cell aging and immortalization. Changes in telomere length with passage of time (in cell divisions) are represented for germ line, normal somatic, and transformed cells. Events during early embryonic development at the beginning of the time axis are uncertain (dotted lines). Telomerase is presumably activated at some point in gametogenesis because telomere length is maintained in germ-line cells, but it is not known whether telomerase is active in the early embryo before germ-line development. In contrast, the observed decrease in telomere length and lack of telomerase activity in normal somatic cells suggest repression of telomerase in these cells. At the Hayflick limit (M1), we assume that one or more telomeres have lost a threshold amount of TTAGGG, signaling a checkpoint in cell growth (see text). Mean telomere length at this point is designated T1. Partially transformed cells that bypass this checkpoint without activation of telomerase continue to lose telomeres until "crisis" (M2), when most cells have critically short telomeres on many chromosomes (mean telomere length = T2). Cells that activate telomerase, presumably by mutation, may survive crisis. Telomeres can then be stably maintained at any length. (Graph was modified from ref. 13.)

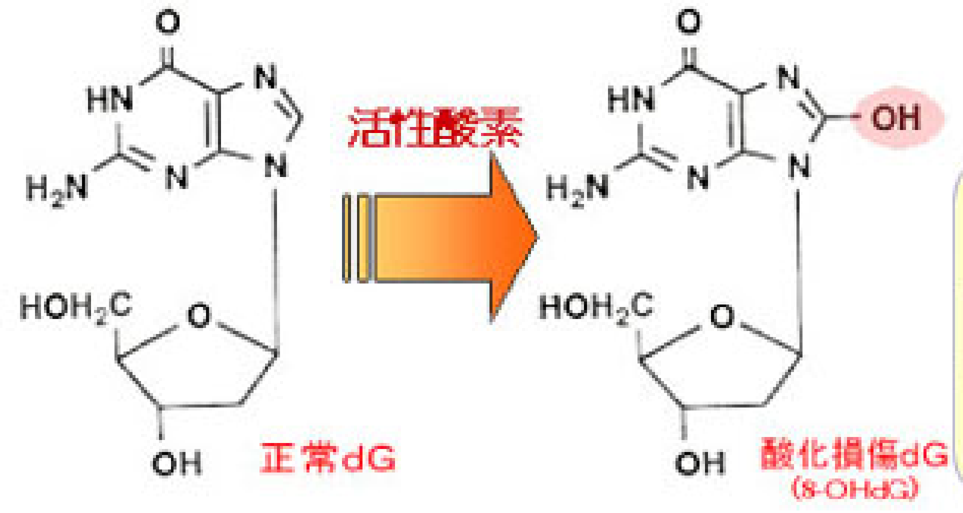



AATCCCAATCCCAATCCC
TTAGGGTTAGGGTTAGGG

Human telomeres contain thousands of repeats of the six nucleotide sequence, TTAGGG

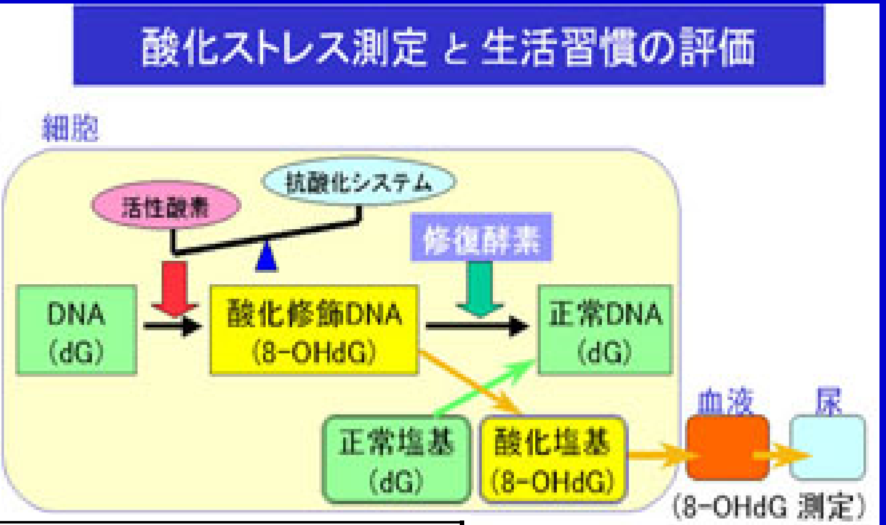

Telomere Length
Normal cell
Cancer cell
Telomerase Activation
Growth Arrest
Cell Divisions
Telomerase Repression
Growth Arrest
Time

8-OH-dG


O
HN
N
N
H2N
N
HOH2C
O
OH
活性酸素
O
HN
N
OH
N
H2N
N
HOH2C
O
OH

正常dG

酸化損傷dG
(8-OHdG)



酸化ストレス測定 と 生活習慣の評価

細胞

活性酸素

抗酸化システム

修復酵素

DNA
(dG)

酸化修飾DNA
(8-OHdG)

正常DNA
(dG)

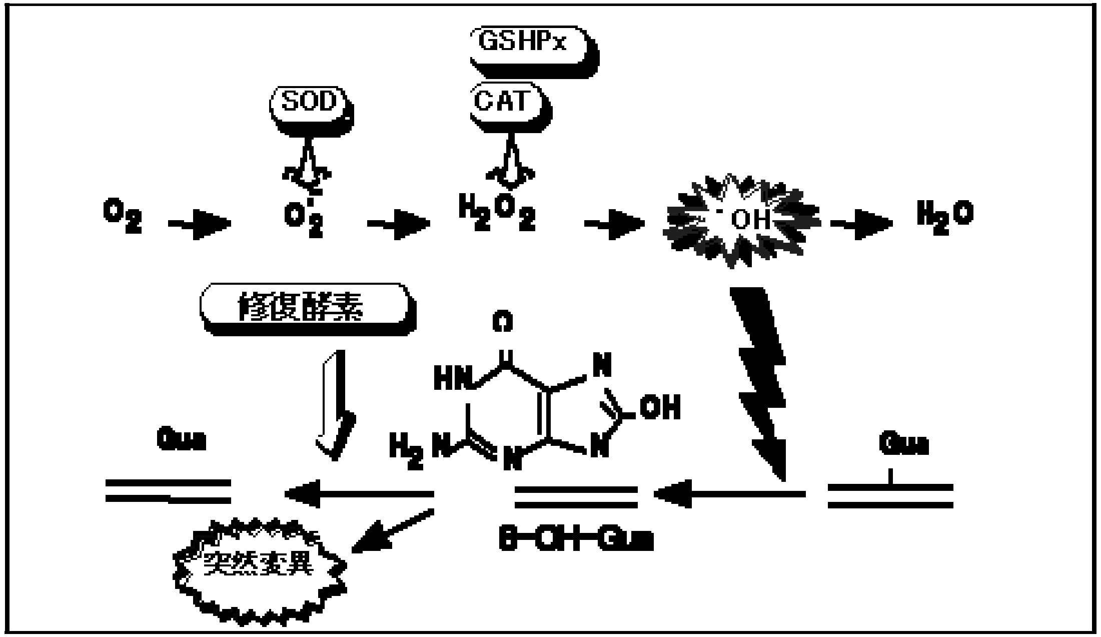
正常塩基
(dG)

酸化塩基
(8-OHdG)

血液

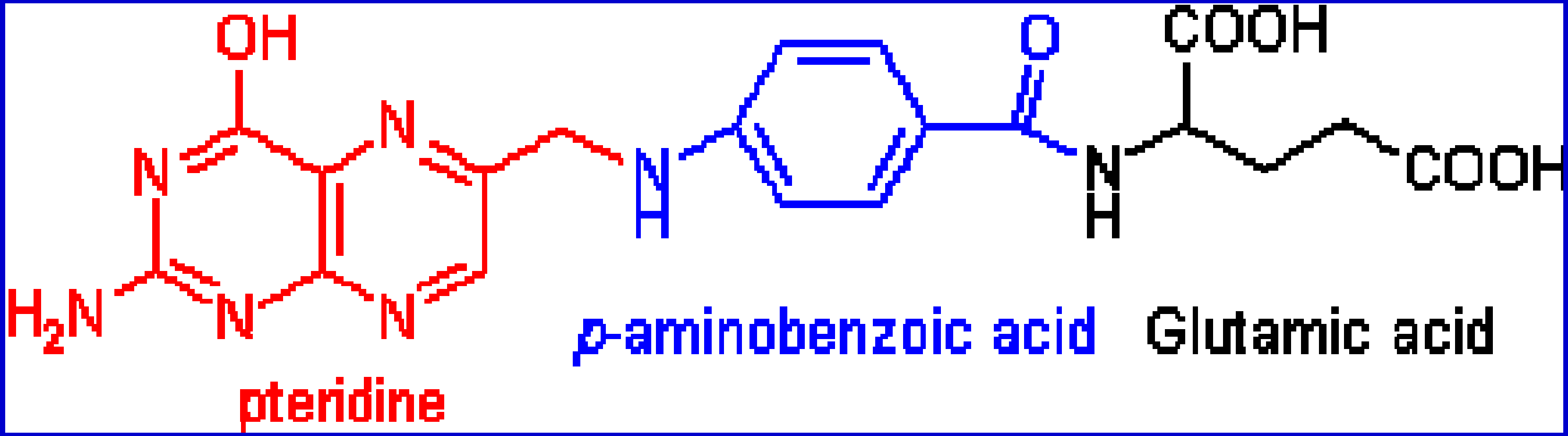
尿

(8-OHdG 測定)


GSHPx
SOD
CAT
O2
O2'
H2O2
·OH
H2O
修復酵素
O
HN
N
OH
H2N
N
N
Gua
Gua
8-OH-Gua
突然変異

活性酸素による8-ヒドロキシグアニン生成と修復

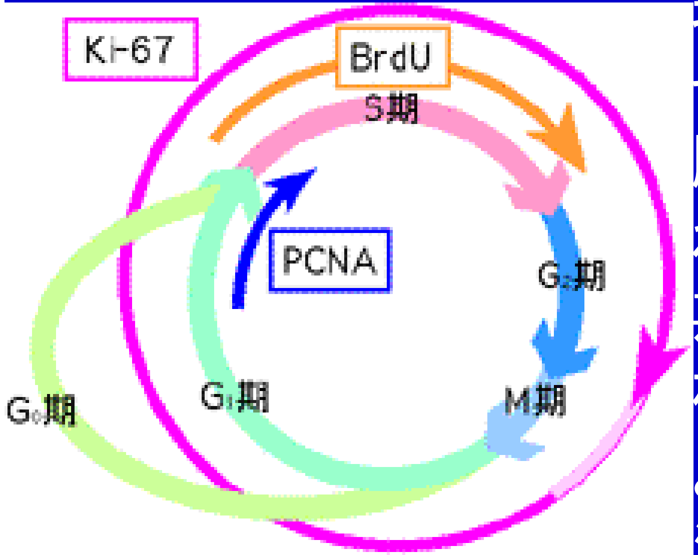
葉酸(Folic Acid)


OH
N
N
H₂N
N
N
N
H
O
COOH
N
H
COOH
pteridine
p-aminobenzoic acid
Glutamic acid

遺伝子の修復因子

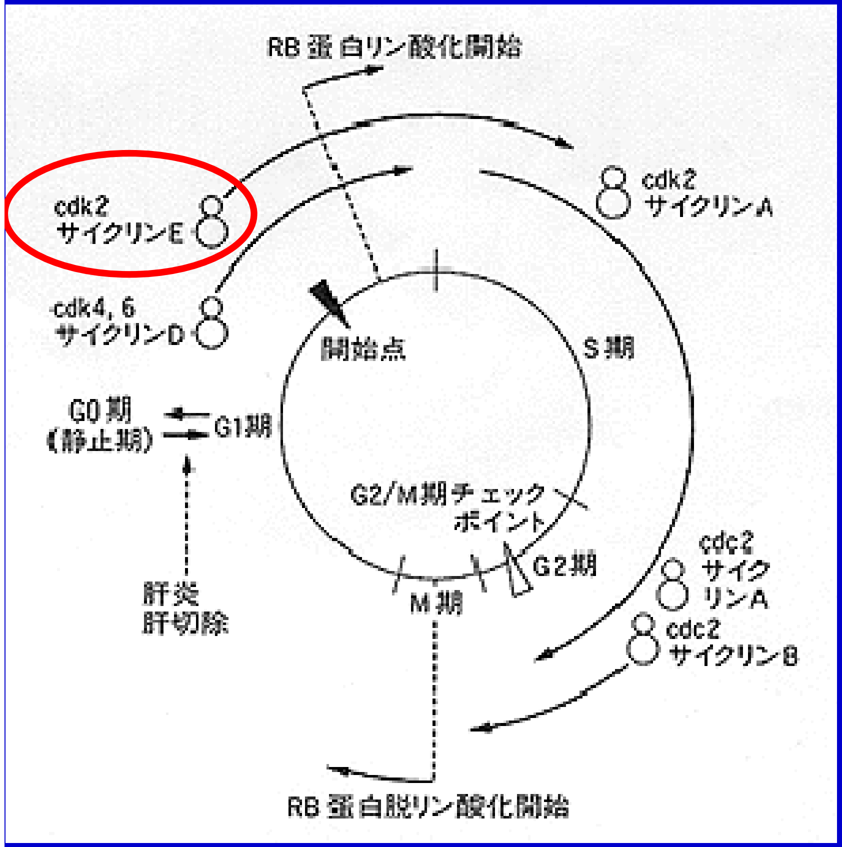
癌で低下する

Ki-67 抗原



Ki-67 抗原は細胞周期の G1/S/G2/M 期に発現しており、G0 期における発現は認められません。また、増殖細胞（培養細胞）では全細胞周期において Ki-67 抗原の発現が認められます。休止期 (G0) を除く細胞周期の全周期（G1 期, S 期, G2 期, M 期）で発現している核タンパクです。Ki-67 抗原に対する抗体により、正常細胞および腫瘍細胞の細胞増殖活性を直接モニターすることが可能です。正常および**多発性骨髄腫、軟部肉腫、前立腺癌、腺癌、乳癌・メラノーマ・NHL・神経芽細胞腫・腎癌など各種腫瘍の増殖分画**を直接モニターするのに非常に有用

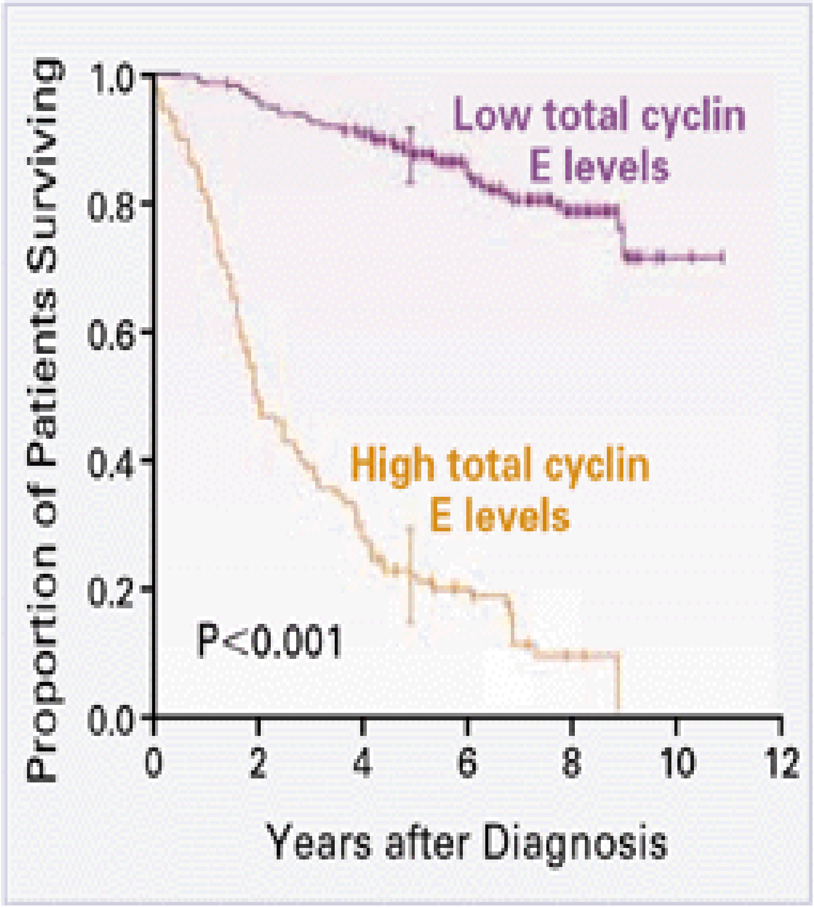
Anti-cyclin E


RB蛋白リン酸化開始
cdk2
サイクリンE
cdk2
サイクリンA
cdk4, 6
サイクリンD
開始点
S期
G0期
（静止期）
G1期
G2/M期チェック
ポイント
G2期
M期
cdc2
サイクリンA
cdc2
サイクリンB
肝炎
肝切除
RB蛋白脱リン酸化開始

（図）細胞周期と制御因子
（『肝臓病学Basic Science』（医学書院刊）より）

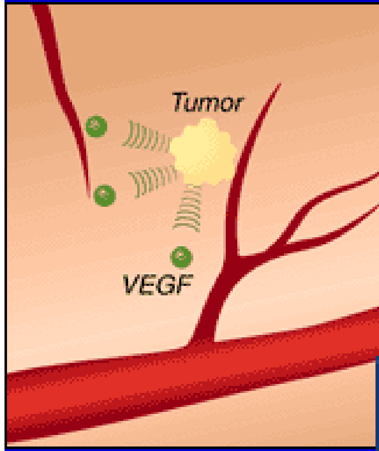
使用目的：乳癌、消化器癌、大腸癌、子宮癌、卵巣癌等の良性、悪性の判別及び
進行度のチェック

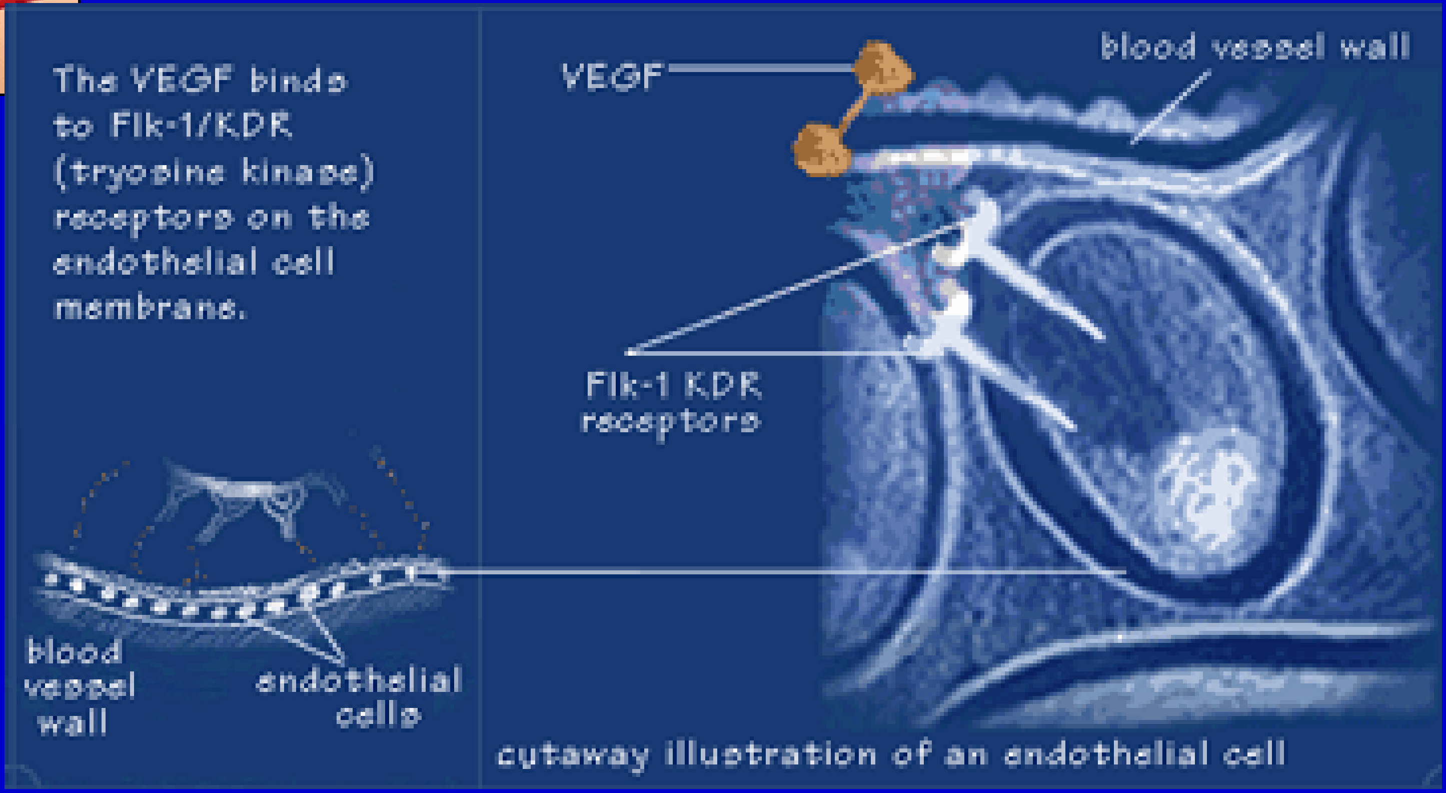
◇　サイクリンE濃度が高い乳癌患者は予後が悪い University_of_Texas



「細胞分裂に関わるタンパク質・サイクリンE、サイクリンD1、サイクリンD3、HER2/Neu濃度と死亡率の相関を乳癌患者395人を対象にして調べたところ、サイクリンEが高濃度の患者は低濃度の患者に比べて癌の診断後11年以内に死亡する確率が13倍高い」という研究結果が、2002年11月14日のNEJM誌に発表されました。試験に参加した患者395人のうちステージ1(初期)の乳癌患者が114人いました。この114人中、サイクリンEが低濃度だった患者102人は診断後5年以内に1人も死亡しませんでした。一方サイクリンEが高濃度であった患者12人は診断後5年以内に全員亡くなりました。この結果から、サイクリンE濃度が高い乳癌患者はより強力な治療をすべきであると考えられます。Cyclin E and Survival in Patients with Breast Cancer NEJM Volume 347:1566-1575 November 14, 2002 Number 20

VEGF・・・Marker of Angiogenesis

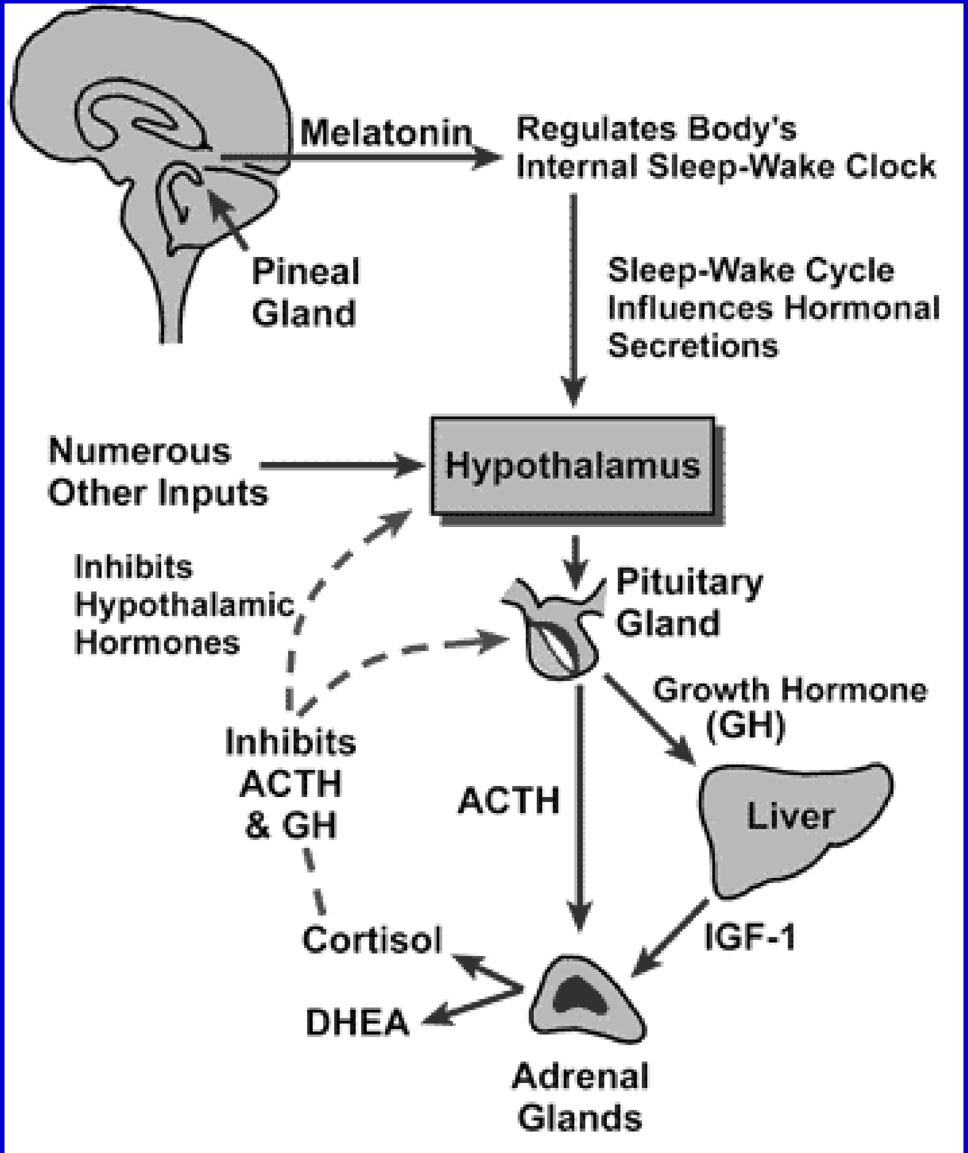

1
Tumor
VEGF


The VEGF binds to Flk-1/KDR (tryosine kinase) receptors on the endothelial cell membrane.

VEGF
blood vessel wall
Flk-1 KDR receptors
blood vessel wall
endothelial cells

cutaway illustration of an endothelial cell

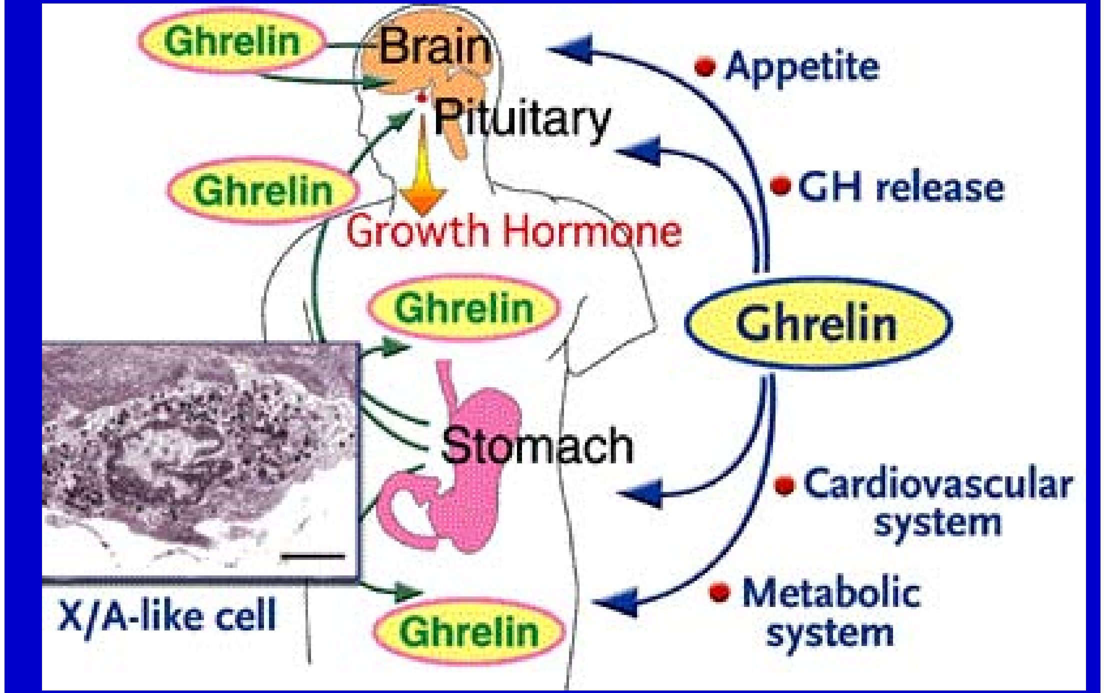
IGF-1

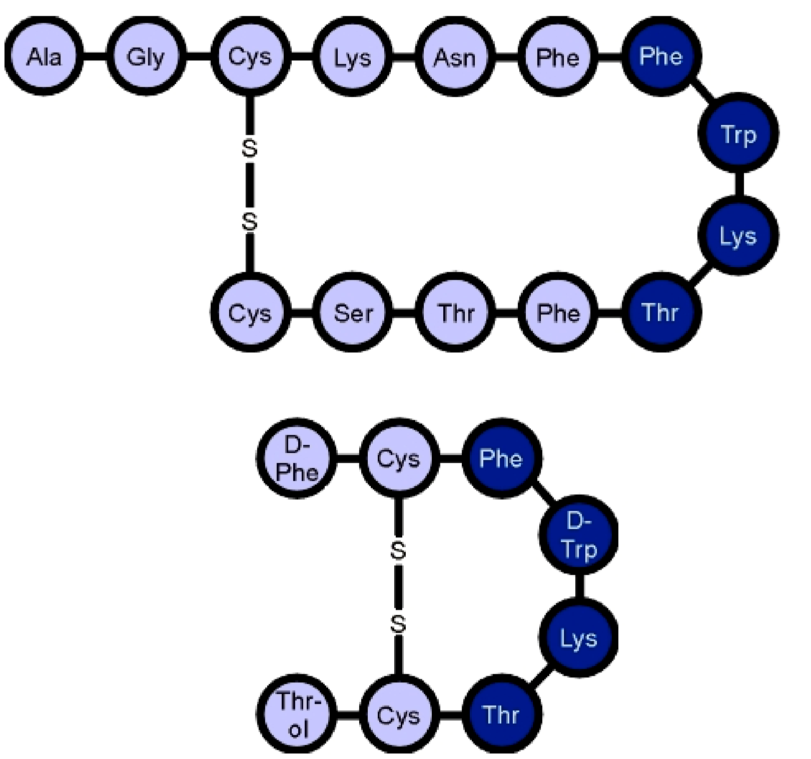

Melatonin
Regulates Body's Internal Sleep-Wake Clock
Pineal Gland
Sleep-Wake Cycle Influences Hormonal Secretions
Numerous Other Inputs
Hypothalamus
Inhibits Hypothalamic Hormones
Pituitary Gland
Growth Hormone (GH)
Inhibits ACTH & GH
ACTH
Liver
IGF-1
Cortisol
DHEA
Adrenal Glands

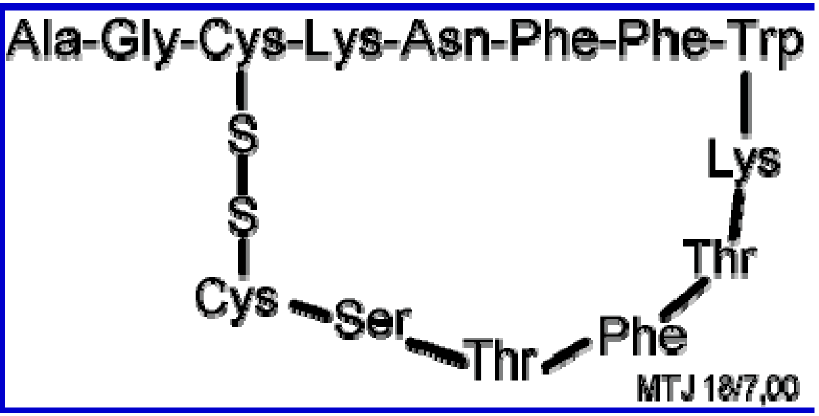
前立腺がん、乳がん、肺がん、大腸がんのような、何種類かの癌リスクを高める

<5ng

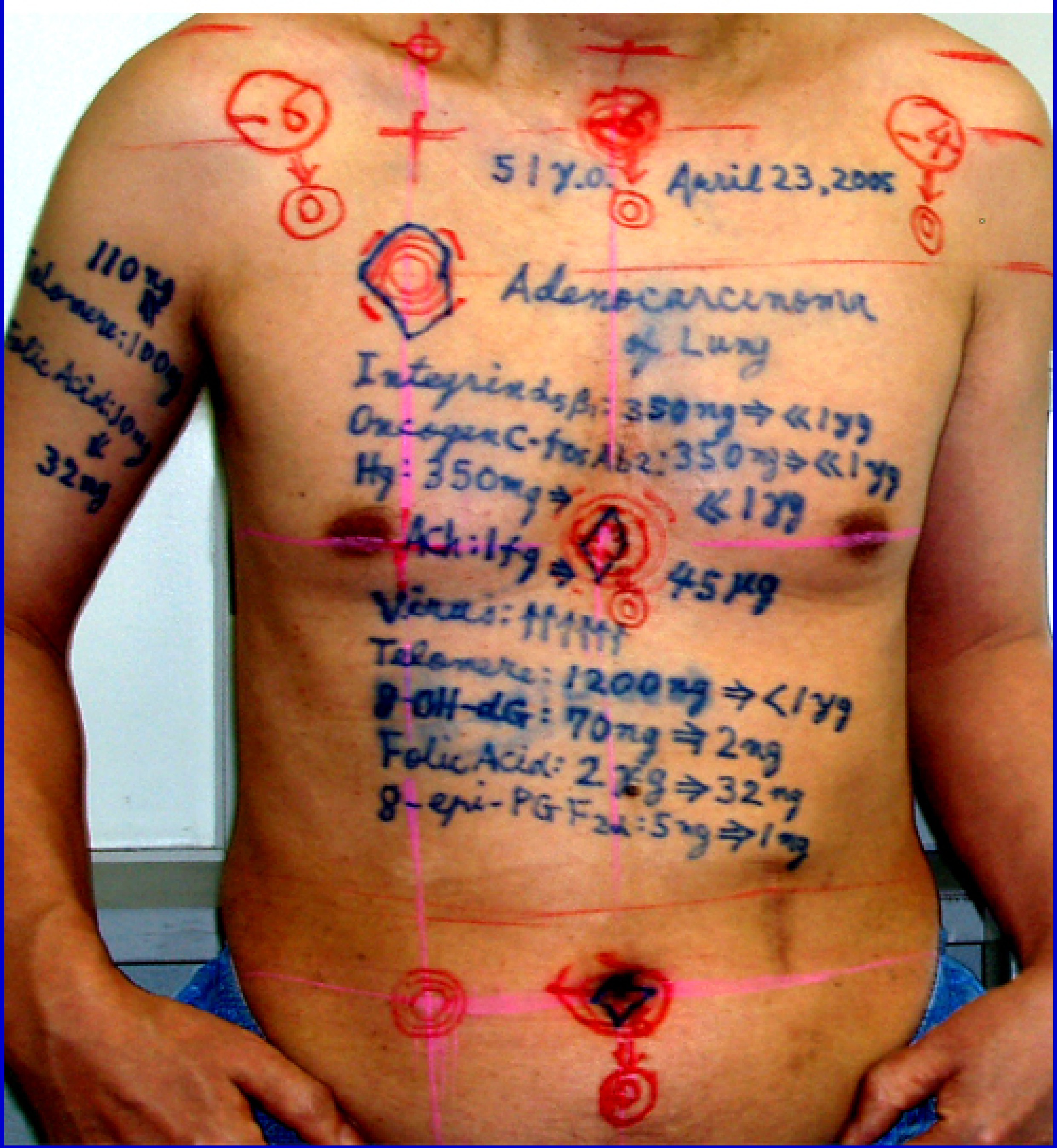
Ghrelin


Ghrelin
Brain
Pituitary
Ghrelin
Growth Hormone
Ghrelin
Stomach
X/A-like cell
Ghrelin
Appetite
GH release
Ghrelin
Cardiovascular system
Metabolic system


Ala
Gly
Cys
Lys
Asn
Phe
Phe
Trp
Lys
Thr
Phe
Thr
Ser
Cys
S
S
D-Phe
Cys
Phe
D-Trp
Lys
Thr
Cys
Thr-ol
S
S

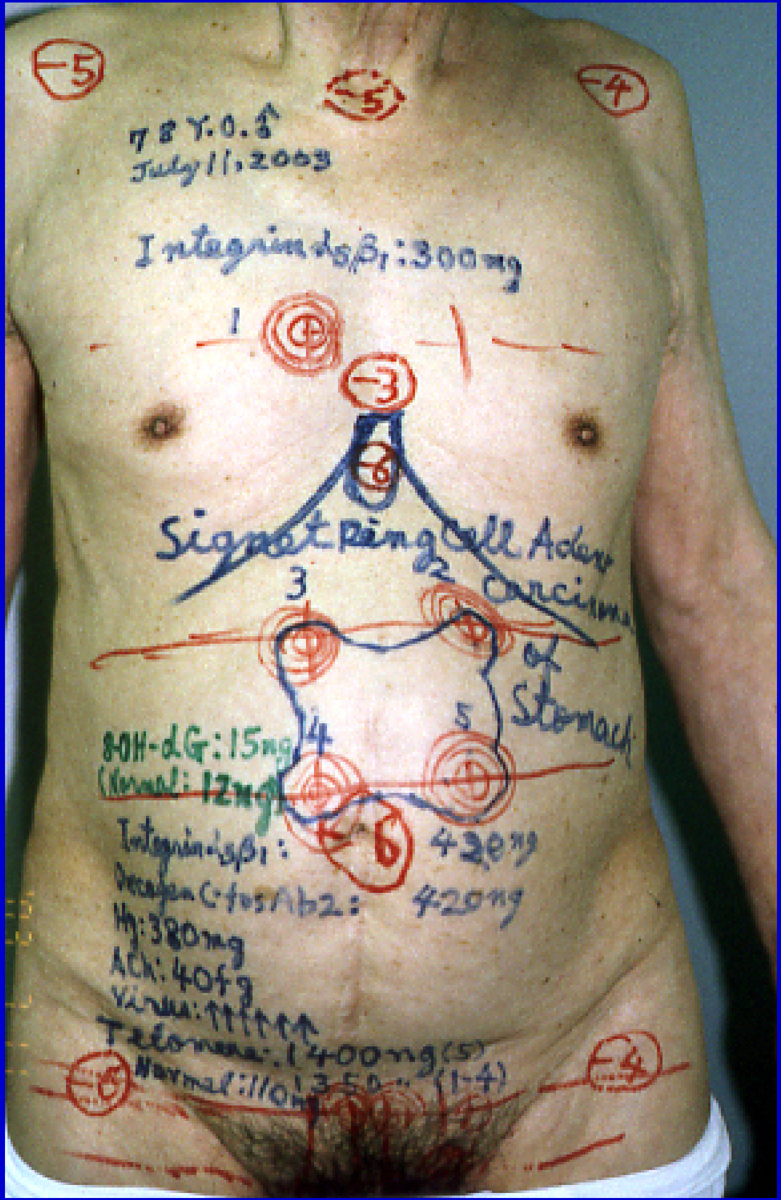

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp
S
S
Lys
Thr
Cys
Ser
Thr
Phe
MTJ 18/7,00

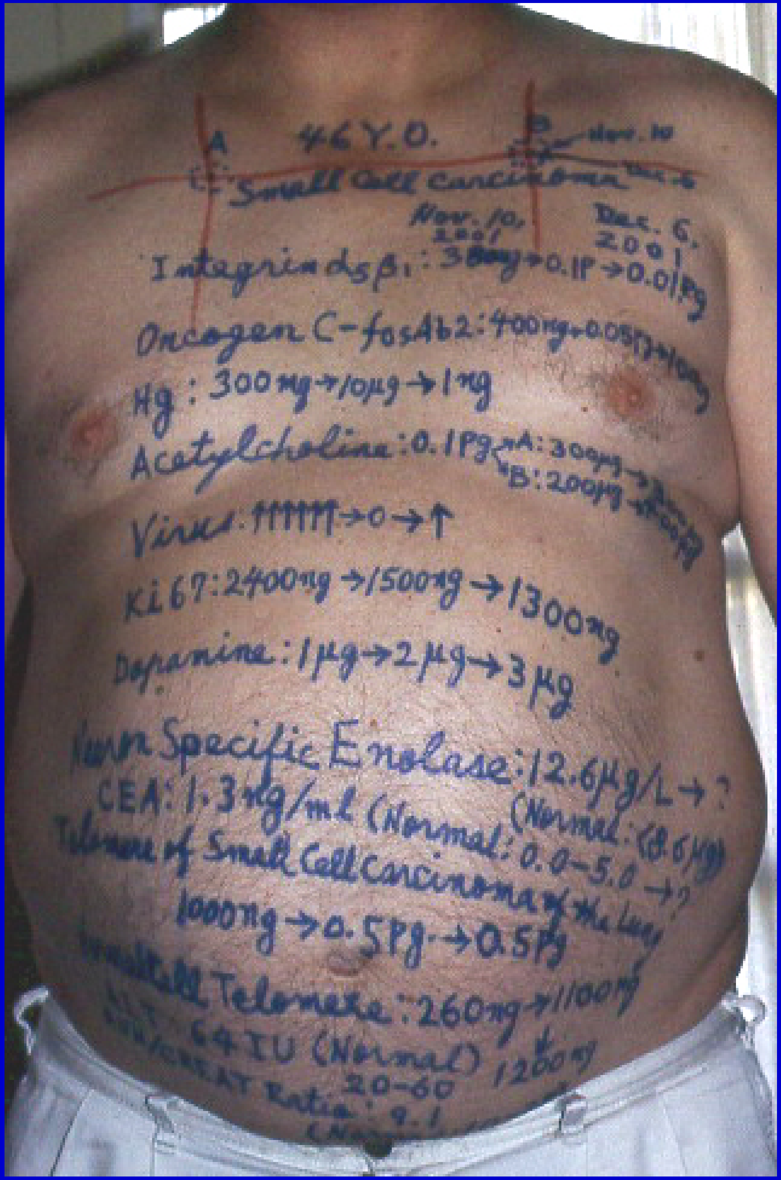
<5ngで癌が多い


-6
-4
51 y.o. April 23, 2005
Adenocarcinoma of Lung
Integrin α5β1: 350ng ⇒ ≪1yg
Oncogen C-fos Ab2: 350ng ⇒ ≪1yg
Hg: 350ng ⇒ ≪1yg
Ach: 1yg ⇒ 45yg
Virus: ++++
Telomere: 1200ng ⇒ <1yg
8-OH-dG: 70ng ⇒ 2ng
Folic Acid: 2yg ⇒ 32ng
8-epi-PGF2α: 5ng ⇒ 1ng
110ng ⇓
Telomere: 100ng
Folic Acid: 10ng ⇓
32ng

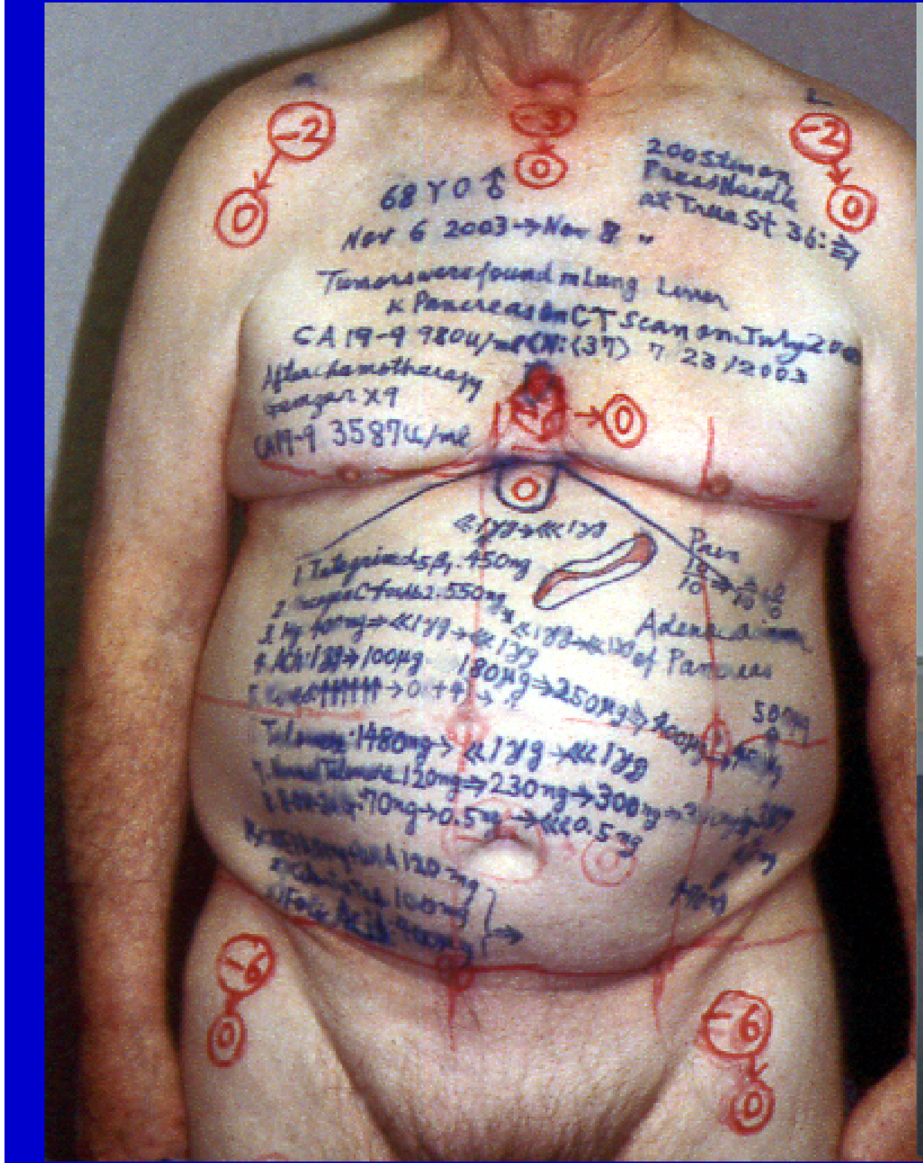
癌の
パラメーター

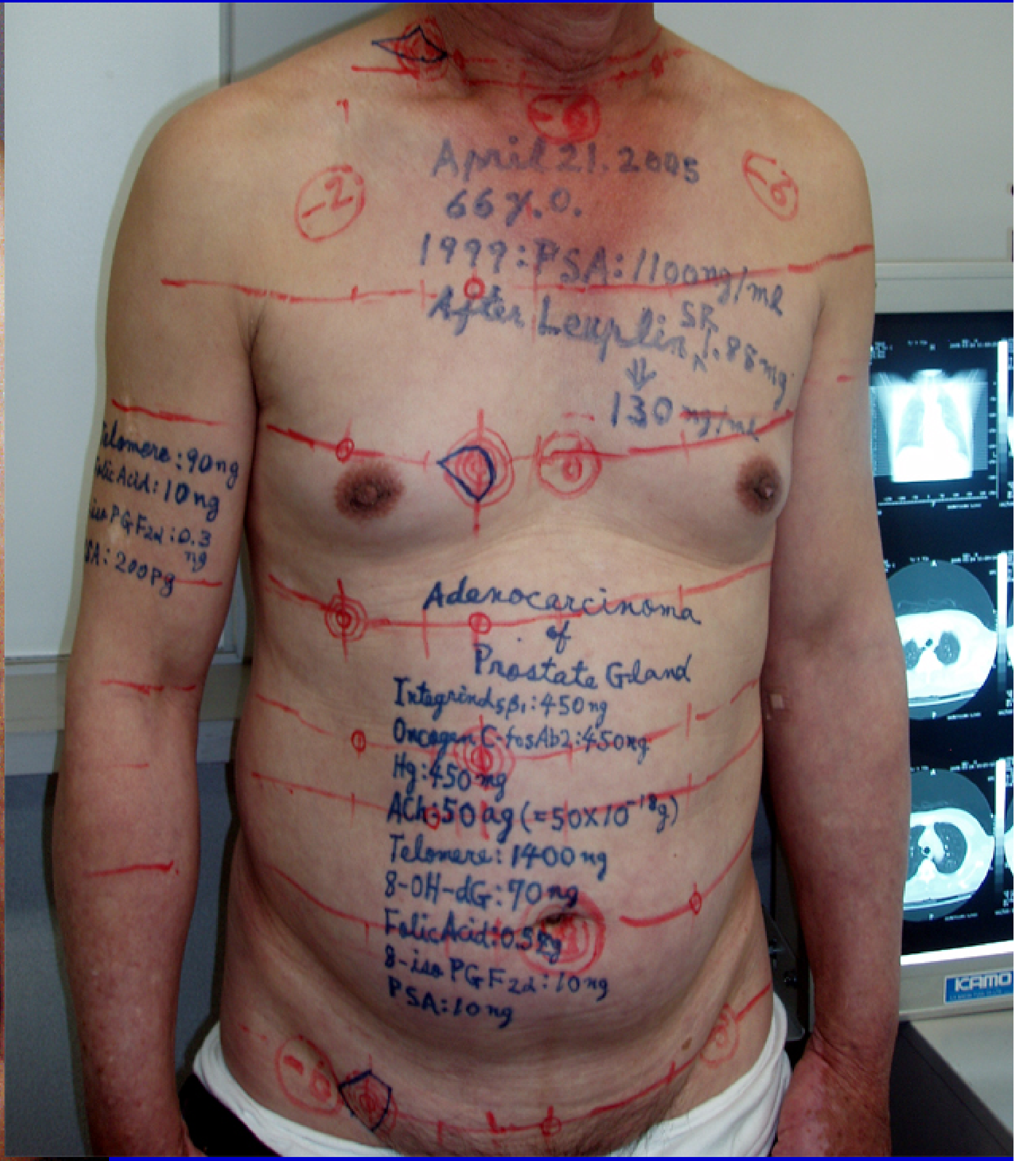
各種癌のパラメーター

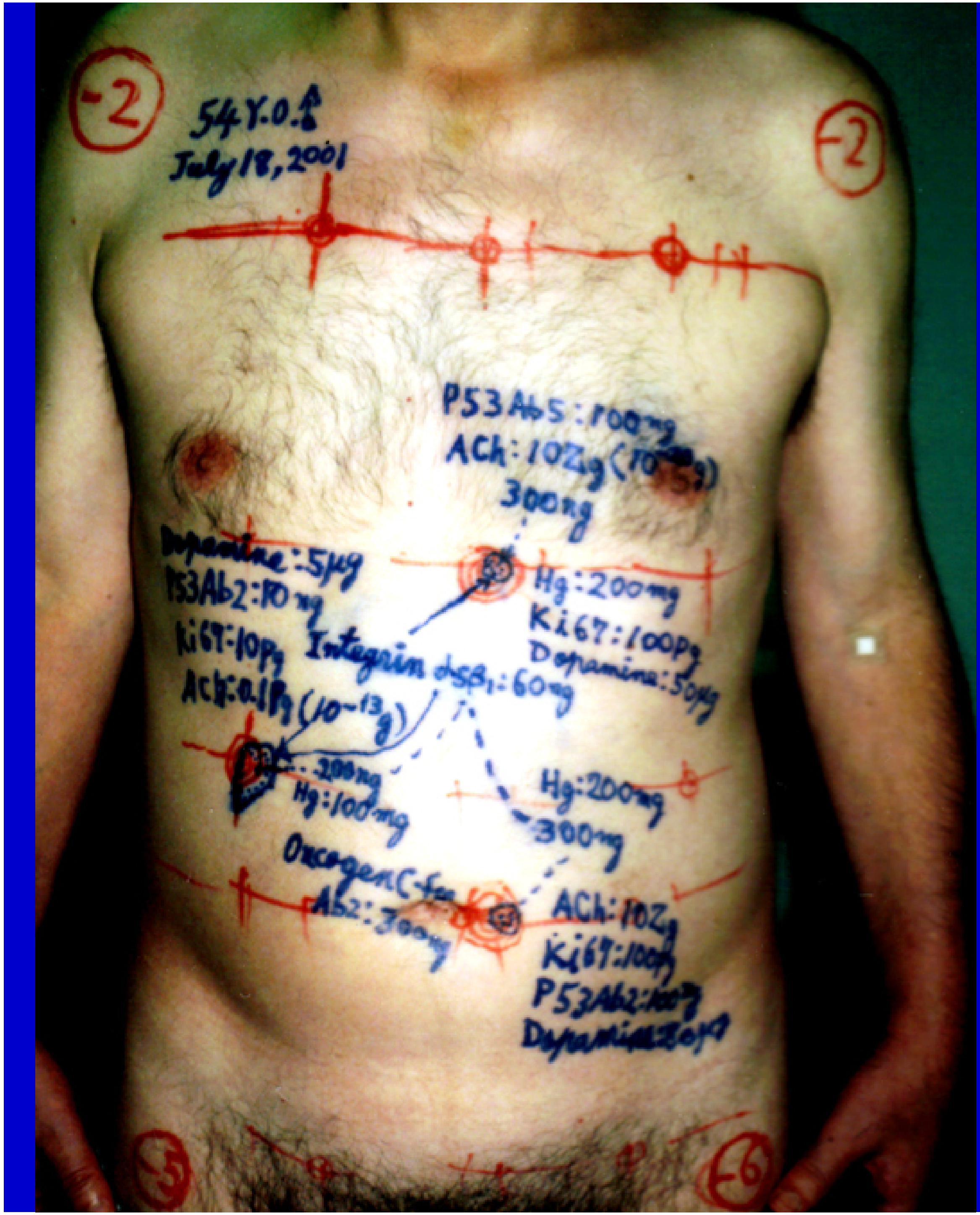

-5
-5
-4
78 Y.O.♂
July 11, 2003
Integrin α5β1: 300ng
1
-3
6
Signet ring cell Adeno carcinoma of Stomach
3
2
4
5
8OH-dG: 15ng
(Normal: 12ng)
Integrin α5β1: 420ng
6
Oncogen C-fosAb2: 420ng
Hg: 380ng
ACh: 40pg
Virus: ↑↑↑↑↑↑
Telomere: 1400ng (5)
Normal: 110ng 1350 (1-4)
-6
-4


A
46 Y.O.
B
Nov. 10
Dec. 6
Small Cell Carcinoma
Nov. 10, 2001
Dec. 6, 2001
Integrin α5β1: 300ng → 0.1pg → 0.01pg
Oncogen C-fosAb2: 400ng → 0.05pg
Hg: 300ng → 10µg → 1ng
Acetylcholine: 0.1pg < A: 300ng, B: 200ng
Virus: ↑↑↑↑↑↑ → 0 → ↑
Ki67: 2400ng → 1500ng → 1300ng
Dopamine: 1µg → 2µg → 3µg
Neuron Specific Enolase: 12.6µg/L → ?
(Normal: (8.6µg))
CEA: 1.3ng/ml (Normal: 0.0-5.0 → ?
Telomere of Small Cell Carcinoma of the Lung
1000ng → 0.5pg → 0.5pg
Small Cell Telomere: 260ng → 1100ng
64 IU (Normal) 20-60
1200ng
Ratio: 9.1

各種癌のパラメーター


68 Y O ♂
Nov 6 2003 → Nov 8
Tumors were found in Lung Liver
& Pancreas on CT Scan on July 2003
CA 19-9 980U/ml
7 23 / 2003
After chemotherapy
CA19-9 3587U/ml
Integrin α5β1: 450ng
Adenocarcinoma of Pancreas
Telomere: 1480ng
-2
0
-2
0
0
0
-6
0
-6
0

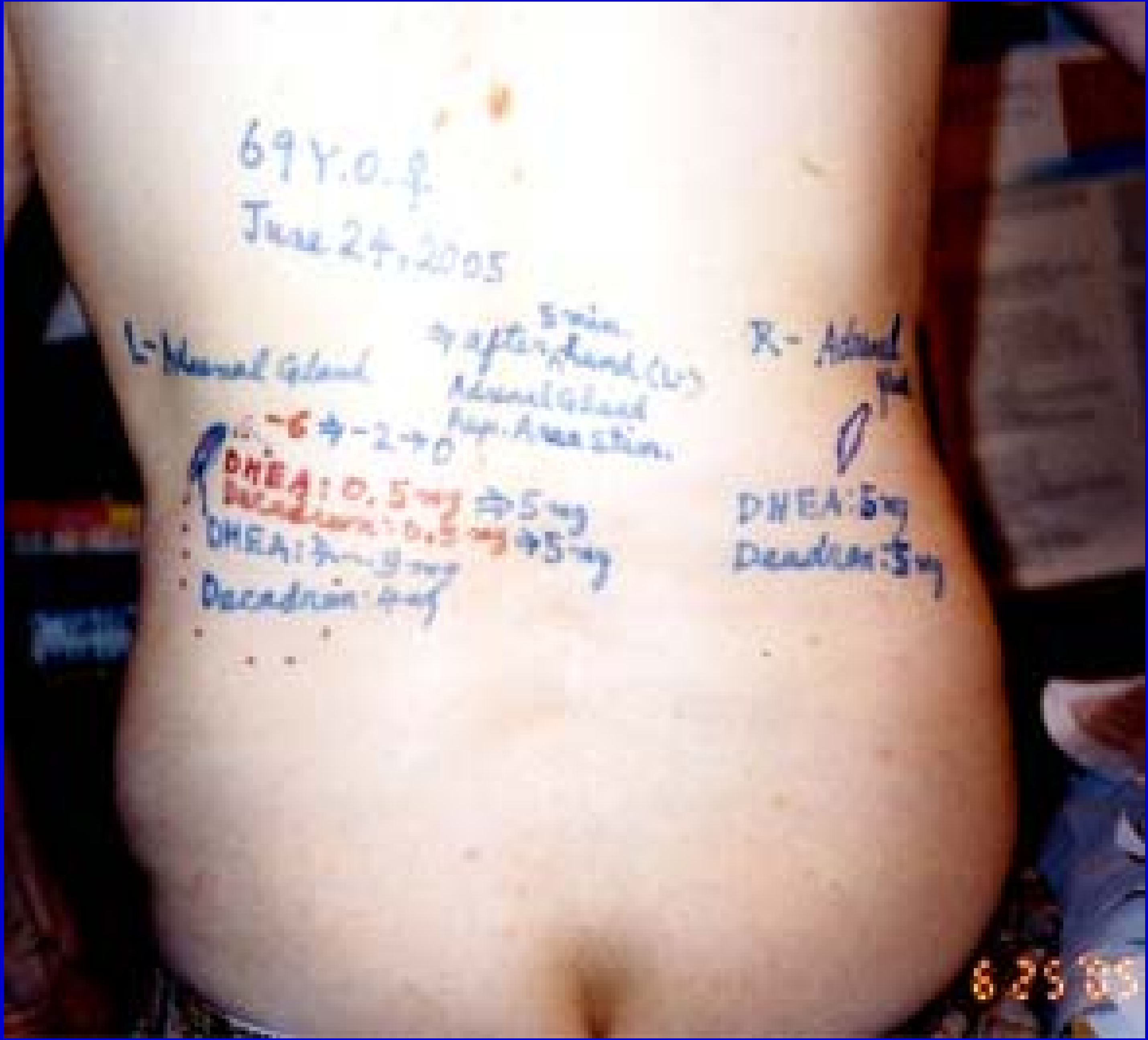

April 21. 2005
66 y.o.
1999: PSA: 1100ng/ml
After Leuplin SR 1.88mg
130ng/ml
Telomere: 90ng
Folic Acid: 10ng
8-iso PGF2α: 0.3ng
PSA: 200Pg
Adenocarcinoma
of
Prostate Gland
Integrin α5β1: 450ng
Oncogen C-fosAb2: 450ng
Hg: 450ng
ACh: 50ag (=50×10⁻¹⁸g)
Telomere: 1400ng
8-OH-dG: 70ng
Folic Acid: 0.5ng
8-iso PGF2α: 10ng
PSA: 10ng
-2
-6
-6


-2
54Y.O.♂
July 18, 2001
-2
P53Ab5:100ng
ACh:10Z g(10 g)
300ng
Dopamine:5μg
P53Ab2:10ng
Ki67:10pg
ACh:0.1pg(10-13g)
Integrin α5β1:60ng
Hg:200ng
Ki67:100pg
Dopamine:50μg
:200ng
Hg:100ng
Hg:200ng
300ng
Oncogen C-fos Ab2:300ng
ACh:10Zg
Ki67:100pg
P53Ab2:100g
Dopamine:20μg
-5
-6

癌のパラメーター

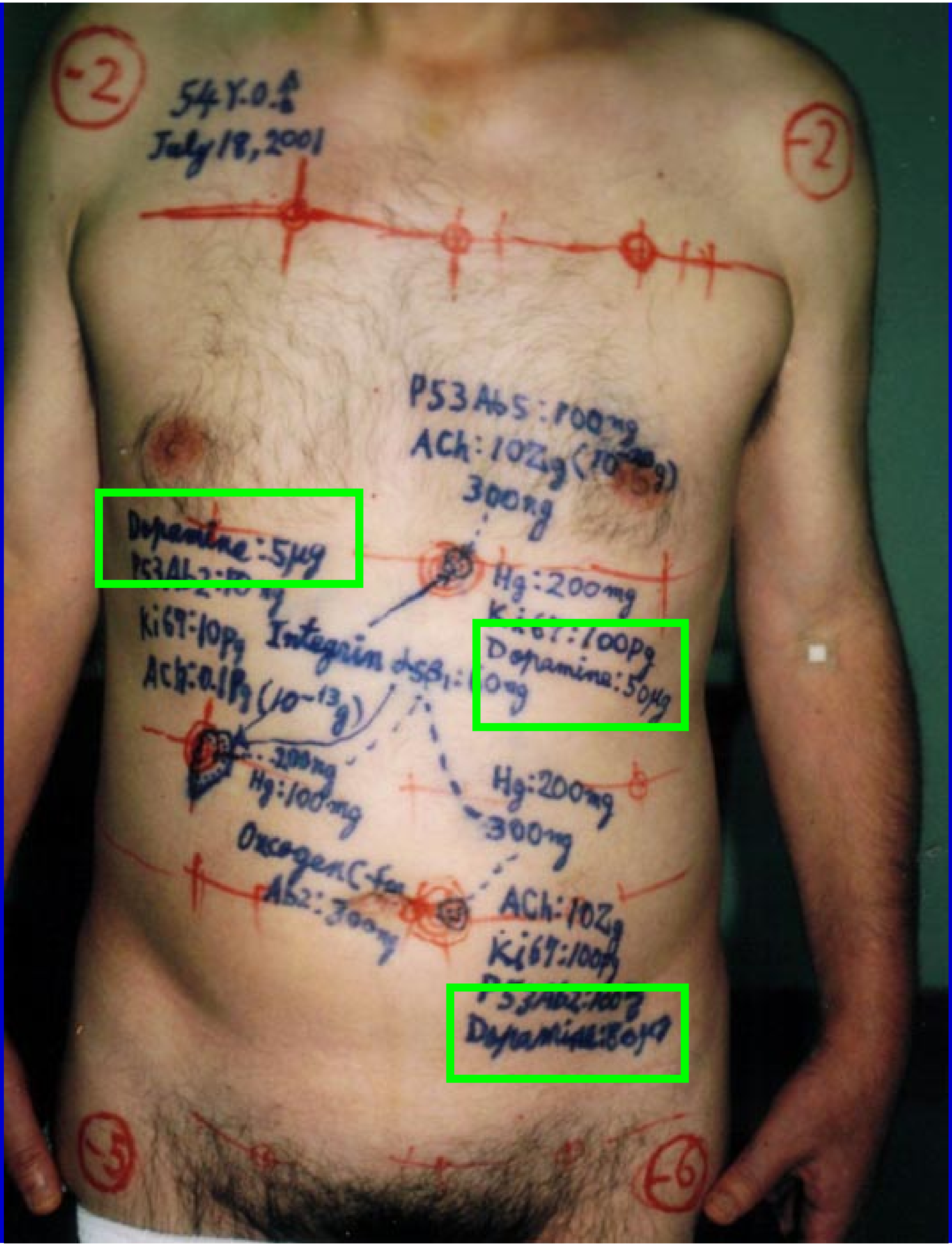
- P53(Ab-5)
- Integrin α5β1
- Oncogene C-fos Ab2
- Acetylcholine
- Hg
- Ki-67
- Dopamine

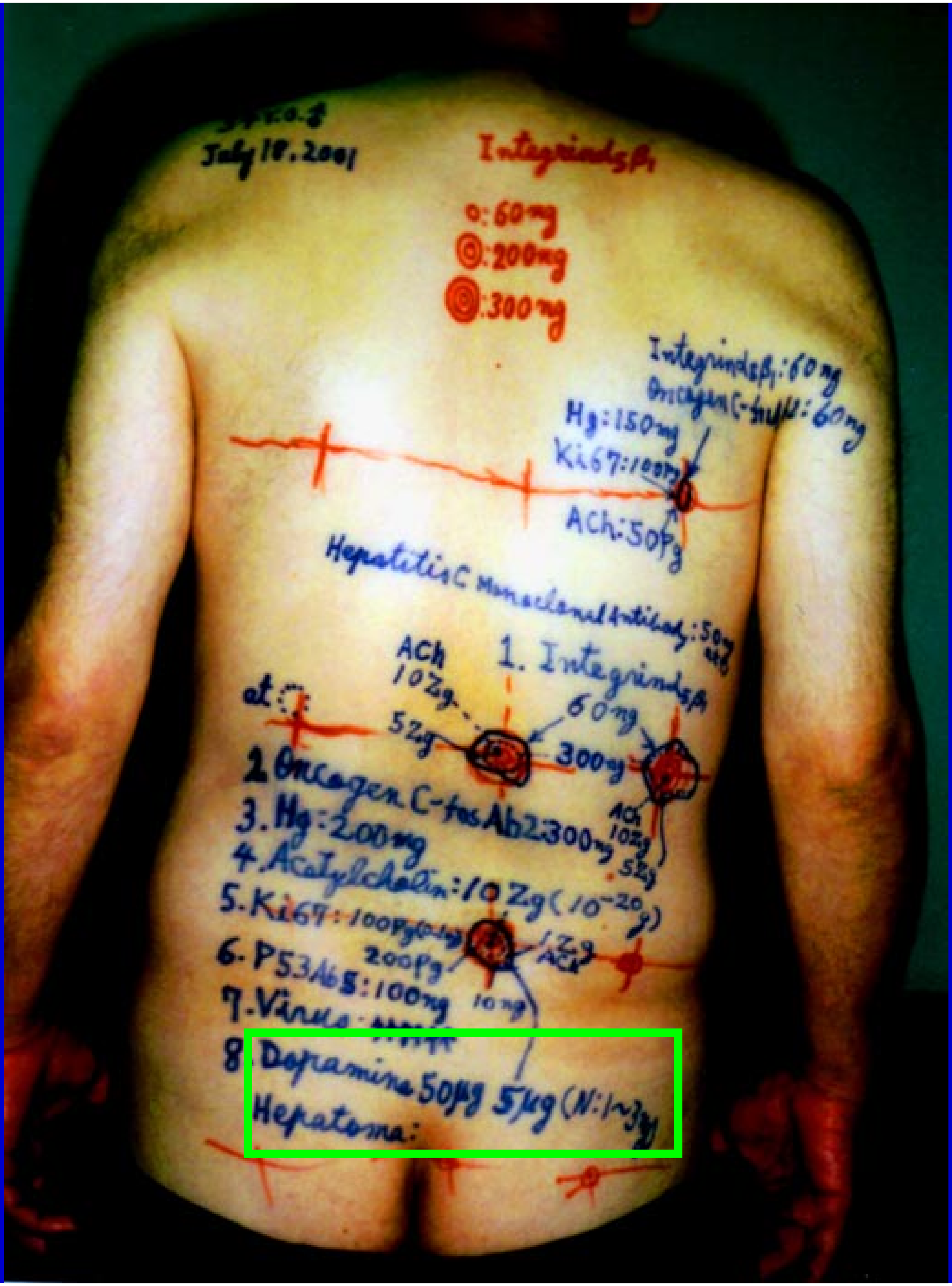
DHEA


69Y.O.♀
June 24, 2005
L-Adrenal Gland
⇒ after 5 min. Acup.(L) Adrenal Gland Acup. Anesthesia.
-6 ⇒ -2 → 0
DHEA: 0.5 mg ⇒ 5 mg
Decadron: 0.5 mg ⇒ 5 mg
DHEA: 2~3 mg
Decadron: 4 mg
R- Adrenal Gland
DHEA: 5 mg
Decadron: 5 mg
6 25 '05

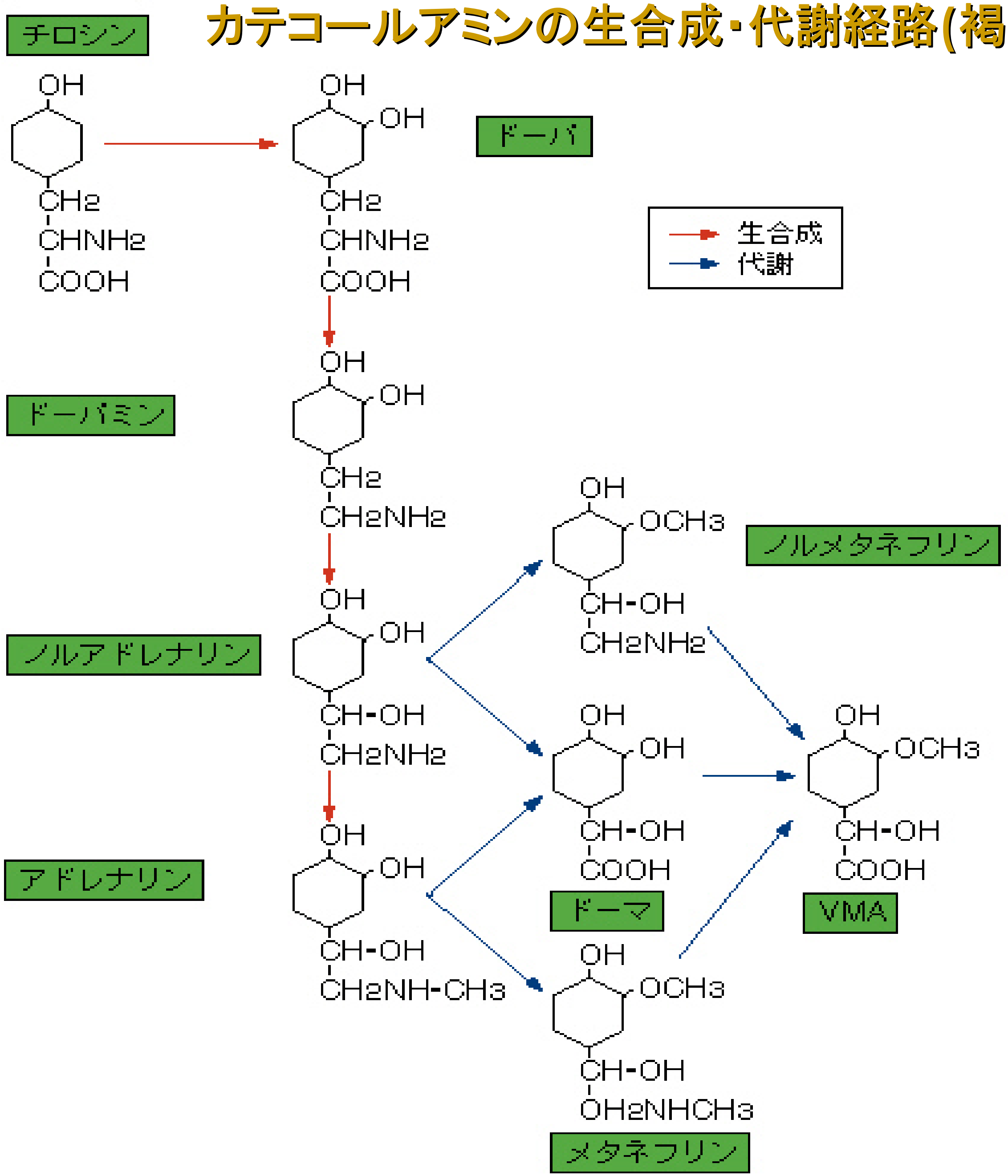
- EPA/DHA　（EPA180mg＋DHA120mg）
- 100mg of Cilantro Tablet
- 100μg of Folic Acid

- 75-100mg of Acetyl-L-Carnitine
- 50mg of Lipoic Acid


-2
54 Y.O.
July 18, 2001
-2
P53Ab5: 100mg
ACh: 10Zg (10-20g)
300mg
Dopamine: 5μg
P53Ab2: 10mg
Ki67: 10pg
Integrin α5β1: 60mg
ACh: 0.1Pg (10-13g)
Hg: 200mg
Ki67: 100pg
Dopamine: 50μg
200mg
Hg: 100mg
Hg: 200mg
300mg
Oncogen C-fos
Ab2: 300mg
ACh: 10Zg
Ki67: 100pg
P53Ab2: 100g
Dopamine: 80μg
-5
-6


July 18. 2001
Integrinds β1
○: 60ng
◎: 200ng
◎: 300ng
Integrinds β1: 60ng
Oncogen C-fos Ab: 60ng
Hg: 150ng
Ki67: 100Pg
ACh: 50Pg
Hepatitis C Monoclonal Antibody: 50ng
ACh 10Zg
at
5Zg
1. Integrinds β1
60ng
300ng
ACh 10Zg 5Zg
2. Oncogen C-fos Ab2: 300ng
3. Hg: 200ng
4. Acetylcholin: 10Zg (10⁻²⁰g)
5. Ki67: 100Pg
200Pg
1Zg ACh
6. P53Ab5: 100ng
10ng
7. Virus
8. Dopamine 50μg 5μg (N: 1~3μg)
Hepatoma:

カテコールアミンの生合成･代謝経路(褐色細胞腫)


チロシン
OH
CH2
CHNH2
COOH
ドーパ
OH
OH
CH2
CHNH2
COOH
生合成
代謝
ドーパミン
OH
OH
CH2
CH2NH2
ノルアドレナリン
OH
OH
CH-OH
CH2NH2
アドレナリン
OH
OH
CH-OH
CH2NH-CH3
ノルメタネフリン
OH
OCH3
CH-OH
CH2NH2
ドーマ
OH
OH
CH-OH
COOH
メタネフリン
OH
OCH3
CH-OH
OH2NHCH3
VMA
OH
OCH3
CH-OH
COOH

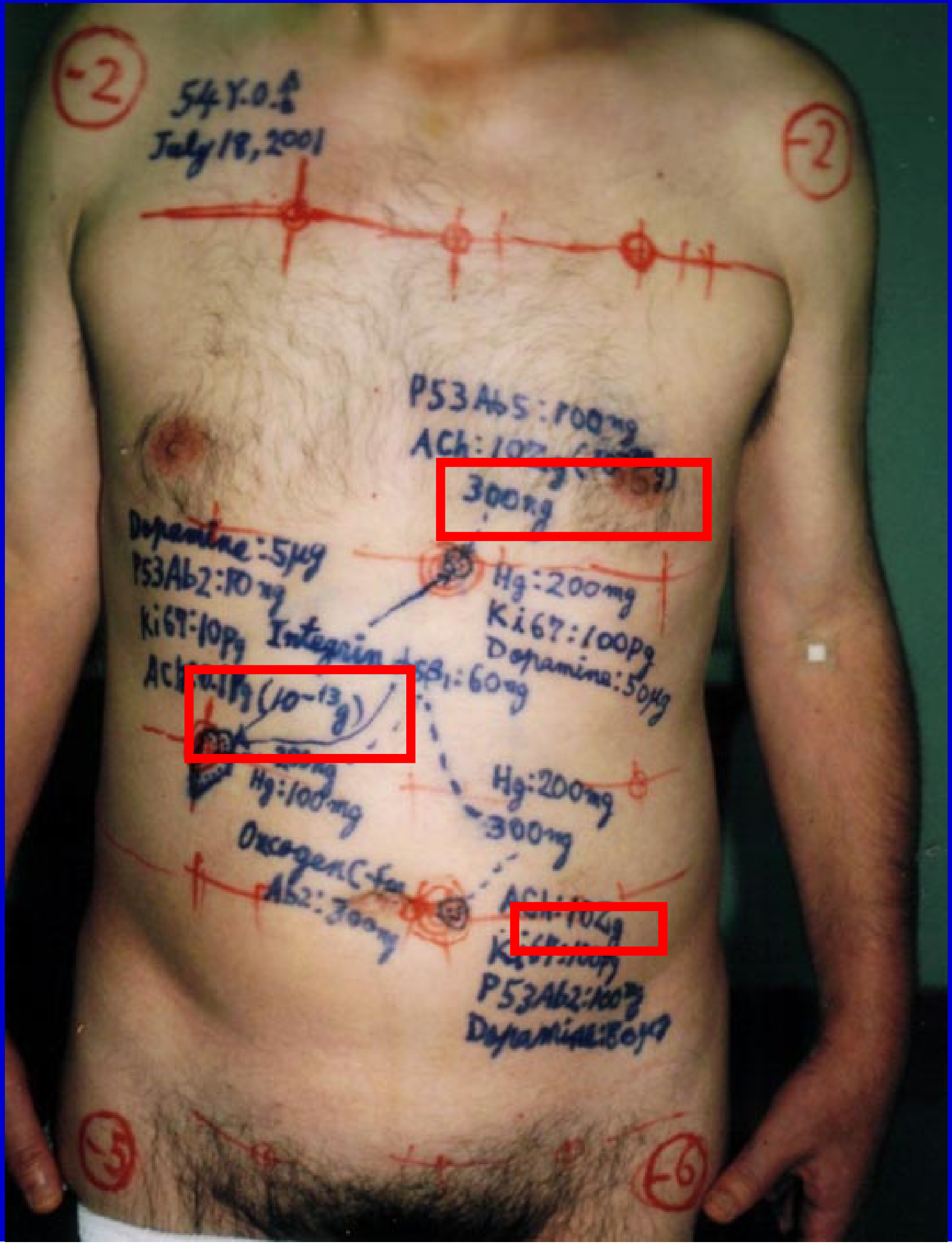
癌の抗血管新生治療におけるドーパミンの役割

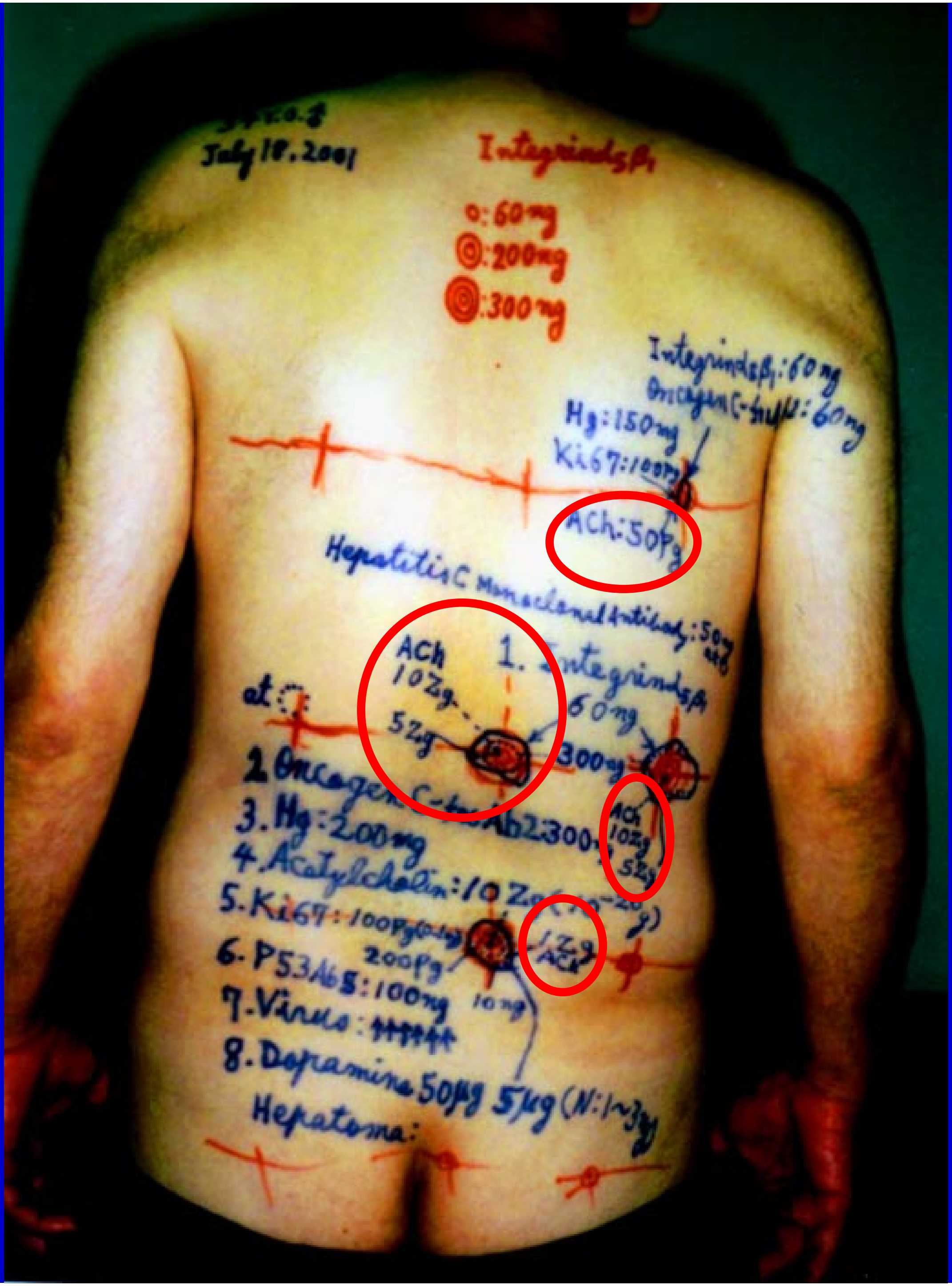
01/07/02　原文の日付は2001年5月31日

- **パーキンソン病治療に用いられる神経伝達物質ドーパミンは抗癌治療においても有効か**
- 著者：Anthea Hammond博士

- 「Nature Medicine」5月号において、すでにパーキンソン病の治療に臨床使用されている神経伝達物質ドーパミンが、抗血管新生作用をもつことが明らかにされた。これにより、新たに癌や慢性関節リウマチの治療にも、ドーパミンを適用できることが示唆される。パーキンソン病および精神分裂病両方の病因に関係する神経伝達物質であるドーパミンの作用により、数種の悪性腫瘍の成長が抑制されることが、マウスにおいて明らかにされた。ドーパミンD2受容体が内皮細胞上に存在するため、Basuらは、ドーパミンの抗癌作用は、その抗血管新生活性の結果生じているのだろうと論じた。癌の血管新生においてVEGFが重要な役割を果たすことから、Basuらは、ドーパミンがVEGFにより誘導された血管新生を抑制するかについて検討した。

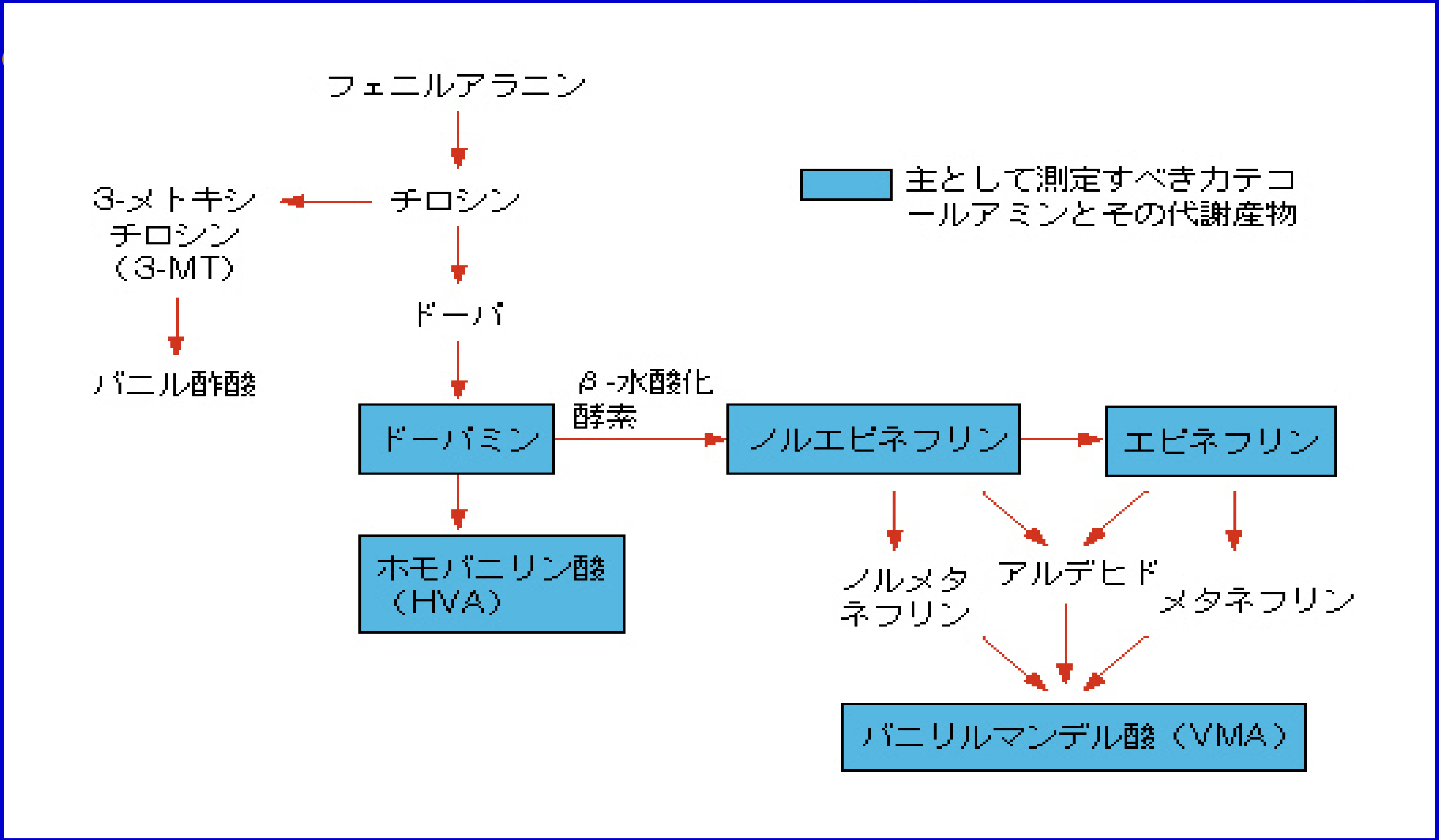
６．癌におけるAcetylcholineの濃度


-2
54Y.O.♂
July 18, 2001
-2
P53Ab5:100ng
ACh:
300ng
Dopamine:5μg
P53Ab2:10ng
Ki67:10pg
Integrin
ACh
(10-13g)
:60ng
Hg:200ng
Ki67:100pg
Dopamine:50μg
Hg:100ng
Hg:200ng
300ng
Oncogen C-fos
Ab2:300ng
ACh:10μg
P53Ab2:100g
-5
-6



July 18.2001
Integrin α5β1
○:60ng
◎:200ng
◉:300ng
Integrin α5β1:60ng
Oncogen C-fos Ab:60ng
Hg:150ng
Ki67:100ng
ACh:50pg
Hepatitis C Monoclonal Antibody:50ng
ACh
10Zg
5Zg
1. Integrin α5β1
60ng
300ng
at:
2 Oncogen C-fos Ab2:300ng
ACh
10Zg
5Zg
3. Hg:200ng
4. Acetylcholin:10Zg (10~20Zg)
5. Ki67:100pg
200pg
1Zg
ACh
6. P53Ab5:100ng
10ng
7. Virus: +++++
8. Dopamine 50μg 5μg (N:1~3μg)
Hepatoma:

カテコールアミンの代謝経路(神経芽細胞腫)

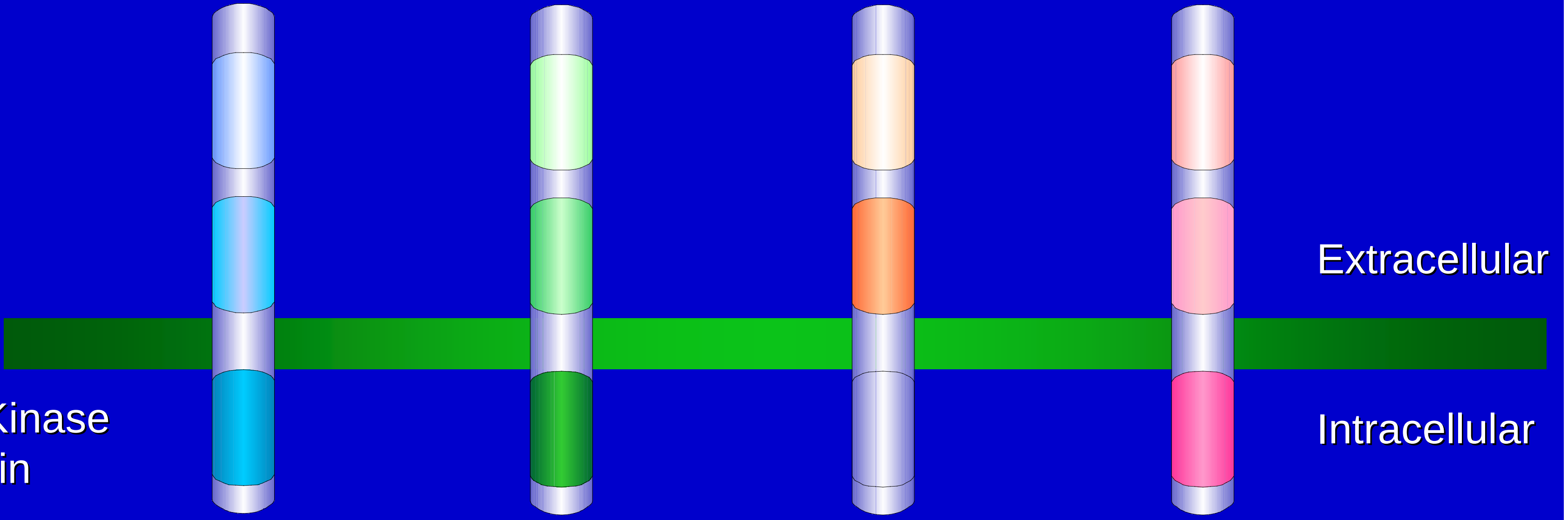


フェニルアラニン
チロシン
3-メトキシチロシン（3-MT）
バニル酢酸
ドーパ
ドーパミン
β-水酸化酵素
ノルエピネフリン
エピネフリン
ホモバニリン酸（HVA）
ノルメタネフリン
アルデヒド
メタネフリン
バニリルマンデル酸（VMA）

🟦 主として測定すべきカテコールアミンとその代謝産物

- VMA/HVA比が低いものはβ-水酸化酵素を欠き，より未分化で予後が悪い

The ErbB Family and Ligands



EGF
TGF-α
Amphiregulin
β-cellulin
HB-EGF
Epiregulin

No Known
Ligands

Heregulins

HB-EGF
Heregulins
β-cellulin

Extracellular

Intracellular

Tyrosine Kinase
Domain

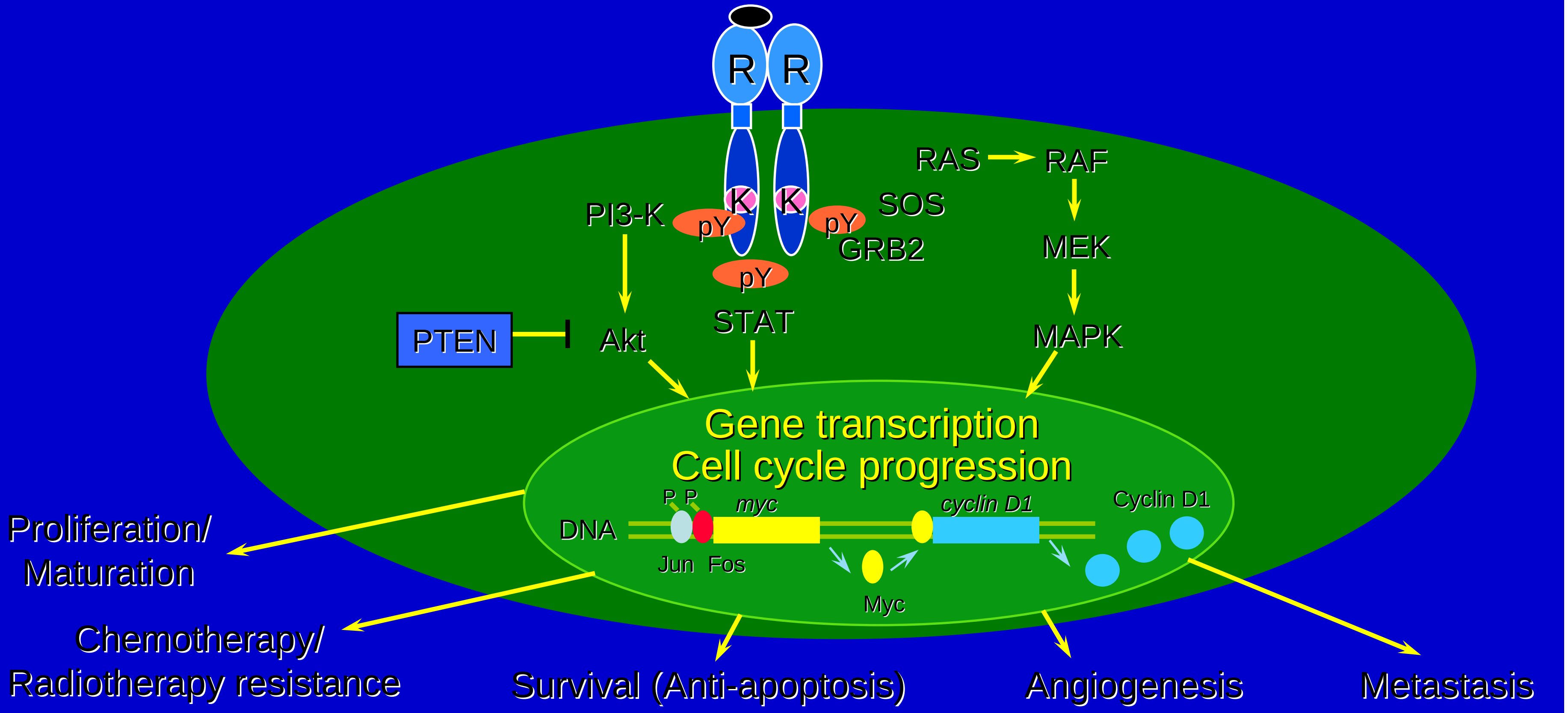
ErbB-1
HER1
EGFR

ErbB-2
HER2 *neu*

ErbB-3
HER3

ErbB-4
HER4

Activated EGFR-TK
A Pivotal Driver of Malignancy [1-6]



R R

RAS → RAF

PI3-K

K K

SOS

pY pY

GRB2

MEK

pY

STAT

PTEN

Akt

MAPK

Gene transcription
Cell cycle progression

P P *myc* *cyclin D1* Cyclin D1

DNA

Jun Fos

Myc

Proliferation/
Maturation

Chemotherapy/
Radiotherapy resistance

Survival (Anti-apoptosis)

Angiogenesis

Metastasis

Adapted with permission from Baselga J. *Signal*. 2000;1:12-21. 1. Raymond E et al. *Drugs*. 2000;60(suppl 1):15-23. 2. Woodburn JR. *Pharmacol Ther*. 1999;82:241-250. 3. Wells A. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-643. 4. Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2000;100: 70. 5. Balaban N et al. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1314:147-156. 6. Akimoto T et al. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2884-2890.

EGFR Expression in Selected Human Tumors

Colon	25-77%
Head and Neck	95-100%
Pancreatic	30-89%
NSCLC	40-80%
Renal cell carcinoma	50-90%
Breast	14-91% (45%)
Ovarian	35-70%
Glioma	40-63%
Bladder	31-48%

Tumours showing high EGFR expression

NSCLC	40-80%
Prostate	40-80%
Gastric	33-74%
Breast	14-91%
Head & neck	90-100%
Colorectal	25-77%
Pancreatic	30-50%
Ovarian	35-70%

EGFR expression in human tumours

High expression is generally associated with

- Invasion
- Metastasis
- Late-stage disease
- Chemotherapy resistance
- Hormonal therapy resistance
- Poor outcome