

Az emlőrák kemoprevenciója – különös tekintettel a tamoxifenre

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A tamoxifen adjuváns használata nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőrákos betegeknél a túlélést meghosszabbítja, használata előrehaladott emlőrákban is előnyökkel jár. A tamoxifen kísérleti állatok emlőrákját megakadályozza, emberben csökkenti az ellenoldali emlőrákok gyakoriságát, klinikai használata biztonságos. Ezek a tények vezettek arra a felismerésre, hogy a gyógyszer szerepet játszhat az emlőrák megelőzésében. 1986-ban a Royal Marsden Kórház alkalmassági vizsgálatot indított, hogy előkészítse egy nagyobb emlőrák-prevenációs vizsgálat beindítását. A trial hatástalan volt, mivel a vizsgált anyag túl kicsi volt pontos eredmények levonásához. Olaszországban egy másik prevenációs vizsgálatot indítottak, de az emlőrák-gyakoriság tekintetében nem volt a tamoxifen- és a placebo csoportok között különbség. A negatív eredmények oka abban keresendő, hogy ebben a vizsgált népességben „low risk” betegek voltak, sok beteg kiesett a vizsgálatból és kevés beteg fejezte be az 5 éves kezelést. Az NSABP P-1 prevenációs vizsgálatban a tamoxifen 49%-kal csökkentette az invazív emlőrákok és 50%-kal a non-invazív emlőrákok kockázatát, 13 388 emelkedett kockázatú, egyébként egészséges asszonyon. A közlemény összefoglalja az emlőrák kemoprevenciójának legújabb elméleti és gyakorlati adatait. *Magyar Onkológia* 45:377–383, 2001

The adjuvant use of tamoxifen confers a survival advantage for patients with node-positive and node-negative breast cancer and demonstrated benefit when used alone or in combination with chemotherapy to treat advanced breast cancer. Tamoxifen prevents induced mammary cancer in rats, decreases the contralateral breast cancer incidence in humans, and its safety record in clinical practice is excellent. This finding led to the concept that the drug might play role in breast cancer prevention. In 1986 at the Royal Marsden Hospital a small pilot study was started, which would serve as a feasibility assessment for a larger trial to determine if tamoxifen prevents breast cancer. The trial shows no effect, because the study is too small for accurate results. Similarly, in another tamoxifen prevention study performed in Italy, the incidence of breast cancer did not differ between groups of tamoxifen and placebo. The negative finding of the study is readily explained by the relatively low risk of breast cancer development in the study population, the high drop-out rate and the small number of women who completed 5 years of treatment. In the NSABP P-1 prevention trial tamoxifen reduced the risk of invasive breast cancer by 49% and of noninvasive breast cancer by 50% in the increased risk population of 13.388 healthy women. The article summarizes the recent theoretical and practical data of the chemoprevention of breast cancer. *Nagykálnai T. Chemoprevention of breast cancer - with special interest of tamoxifen. Hungarian Oncology* 45:377–383, 2001



A kemoprevenció azt jelenti, hogy bármilyen gyógyszerrel, hormonnal vagy egyéb kémiai anyaggal (ez lehet természetes vagy mesterséges) megakadályozzuk vagy visszafordítjuk az emlőrák iniciációjának, promóciójának vagy progressziójának valamelyik fázisát. Míg bizonyos kemopreventív anyagok (pl. a táplálékban, táplálék-kiegészítőben található) mindenkinek hasznosak lehetnek, addig más anyagok (költsé-

gűknél, toxicitásuknál, kényelmetlen használatuknál fogva) csak a megnövekedett rizikójú nőknél jönnek számításba, azoknál, akiknél a jelenlegi detektálási módszerek nem eléggé sikeresek a prekancerózus állapot illetve a korai rák kimutatására.

Miért van szükség kemoprevencióra?

Az emlőrák az USA-ban élő 40–55 éves nők vezető halálozási oka, nálunk sincs nagyon másként. Az 50 évesnél fiatalabb nőknél diagnosztizált emlőrákok rendszerint nagyobbak, több axilláris pozitív nyirokcsomóval rendelkeznek és rövidebb túlélés várható, mint 50 éves kor fölött (23, 28).

Közlésre érkezett: 2000. november 21.
Elfogadva: 2001. január 29.

Levelezési cím: Dr. Nagyikálnai Tamás,
Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ,
1145. Budapest, Uzsoki u. 29. Tel./Fax: 251-5488

Bár az összes emlőrákos esetnek csak 16%-át észleljük 40 és 49 éves kor között, mégis az összes emlőrák-halálozás 30%-a éppen a 40–49 éves nők között következik be (18).

Kimutatott tény, hogy az 50–69 éves nők körében végzett mammográfiás szűrés az emlőrákos halálozást 30–35%-al csökkenti a követés első 7–9 évében (8). Ugyanakkor a 40–49 éves nők szűrésével csak 10–12 év múlva mutatható ki meta-analízisekben szignifikáns halálozási redukció (15, 27). A szűrési mammográfia gyengébb eredményei fiatal korban annak köszönhetőek, hogy

- az emlőrák ritkább ebben a korban,
- a vizsgált betegek száma (a statisztikai minta) nem elég nagy és
- a mammográfia szenzitivitása ebben a korban alacsonyabb (16, 29). A szűrő mammográfia szenzitivitása a legalacsonyabb (mindössze 67–71%-os) a 30–49 éves, emlőrákos családi anamnézissel rendelkező nőknél.

Tehát úgy néz ki, hogy a jelenleg rendelkezésre álló „korai” detekció határfoka az 50 év alatti „high-risk” nőknél az optimális alatt marad, és pont ezek az emlőrákok okozzák a 40–50 éves nők halálozásának jelentős részét. Éppen ezért a 40–50 éves, már a szüléseken túl lévő „high-risk” nők és az akár idősebb, viszont „denz” emlőkkel rendelkező nők azok, akiknél szükség lenne kemoprevenzióra (5).

A kemoprevenzióra használatos anyagok: a daganat keletkezésének folyamata a következő 4 fázisra bontható:

- Iniciáció (mutációval, metilációval), még normális szöveti morfológiával.
- Promóció (proliferációval, DNS-repair-rel, apoptózissal) már hiperplázia, atípiát jelentkezik.
- Progresszió (angiogenezis, sejtdhézió, proteázok), már in situ carcinoma lehet.
- Invázió (invazív, infiltráló rák) egyértelmű morfológiával.

Klasszikusan azok a sejtek, melyek mutáción mennek át, iniciáltaknak tekinthetők. A hipermetiláció szintén megváltozott génextpresszióhoz vezet. A promóció egy hosszabb fázis (évtizedekig tarthat), melyben az iniciált klónok elterjed-

nek, és további mutációkon mennek át. A progresszió folyamán a genetikai instabilitás jelentősen fokozódik és a sejt „malignus” fenotípusává válik (szabályozás nélkül növekszik), innen már nehéz megfordítani a folyamatot, még a proliferatív stimulus kiküszöbölésével sem. Az utolsó fázisban a környezetbe történő invázió következik be. A kemopreventív szerek különböznek aszerint, hogy hol akarunk a folyamatba beavatkozni. Az antioxidánsok, a gyökfogók (scavenger) és a d-metiláló anyagok megelőzhetik az iniciációt. Az antiproliferatív anyagok, illetve azok, melyek a normális apoptózis folyamatát vagy a lobuloalveoláris differenciációt tartják fenn, megelőzhetik, vagy késleltethetik a promóciót és a progressziót. Végül az antiangiogenezis-faktorok és a proteázinhibitorok megakadályozhatják az inváziót.

A legfontosabb (DMBA-val vagy MNU-val indukált rágszáló emlőrák-modelleken hatásos) kemopreventív szerek az 1. táblázatban láthatók.

Egyébként már Lacassagne 1936-ban (19) leírta, hogy meg kellene találni azt a módszert, mely „megelőzi vagy antagonizálja az ösztromon hatását az emlő szövetekben”, ezzel tulajdonképpen kijelentette az emlőrák kemoprevenzió hormonális lehetőségét. Évtizedeken keresztül viszont nem állt rendelkezésre más hormonális módszer a már kialakult emlőrák kezelésére, mint az oophorectomia. Viszont ez az invazív beavatkozás nem jöhetett számításba, mint a prevenció módszere. A tamoxifen (a továbbiakban TAM) megjelenése az 1970-es években jelentette az áttörést. A karcinogénnel kezelt egereken rövid tamoxifen-kezelés után is csökkent a kifejlődő tumorok száma (13), illetőleg a karcinogén után 1 hónappal kezdett és folyamatosan adott tamoxifen gyakorlatilag megakadályozta az emlőrák kifejlődését (14). Tehát a tamoxifen megelőzte az emlőrák promócióját illetve szupprimálta az „okkult” betegség megjelenését. Ha a kezelést korán abbahagyták, a tumoros göbök mindenképpen megjelentek.

Emlőrákos betegek adjuváns kezeléséből nyert kemoprevenziós tapasztalatok

Már a 80-as évek végén, a 90-es évek elején látszott, hogy a tamoxifen nemcsak az azonos oldali emlőrák-kiújulásokat (és távoli áttéteket) számát csökkentette, hanem az St I-II. emlőrákos betegeknél 2–5 év adjuváns tamoxifen-szedés után kb. 30–40%-kal csökkenthető az ellenoldali emlőrákok száma (21). Ez a tény irányította a figyelmet a kemoprevenzió lehetőségére.

Alapvető és egyedülálló az oxfordi Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) vizsgálata, mely 55 ilyen irányú tamoxifen study kb. 37 000 esetének eredményeit tartalmazza (3), az addigi irodalomban közölt esetek kb. 87%-át magában foglalja és értékeli. A kb. 8 000 receptor-negatív emlőrákos betegnél alig volt értékelhető haszon, míg a 18 000 ER-pozitív és kb. 12 000 ismeretlen receptorstátusú betegnél jelentősen csökkent az ellenoldali emlőrákok száma: 1 év, 2 év és 5 év TAM szedés az ellenoldali

1. táblázat.

Klinikai vizsgálatokban is kipróbált emlőrák kemoprevenziós szerek	Tamoxifen 4-HPR (fenretinid) Raloxifen 2-difluorometil-ornitin (DFMO) Dehidroepiandrosteron (DHEA) Indol-3-carbinol (I3C) Exemestan (aromatázinhibitor)
Kipróbálásra javasolt vegyületek (NCI Chemoprevention Branch)	Természetes anyagok (teafélekből származó katechinek, curcumin, perillyl- alkohol, D3 és E-vitamin) Szeleniumvegyületek Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), kiemelten a szelektív cox-2- bényítők Progesztinek és antiösztrógenek

emlőrákok gyakoriságát proporcionálisan 13%-kal, 26%-kal, és 47%-kal csökkentette (egyszerűben ez azt jelenti, hogy minden nyolcadik, minden negyedik, illetve minden második ellenoldali emlőtumor elkerülhető a megfelelő ideig tartó TAM-szedéssel). Ha az ellenoldali emlőrákok számának abszolút csökkentését nézzük, akkor azt látjuk, hogy a kontralaterális emlőrák-gyakoriság csökkentése kb. kétszer akkora, mint az endometrium-rákok számának abszolút növekedése. Ez az a vizsgálat, mely a fenti elméleti megfontolások mellett a gyakorlatban is bizonyítja az emlőrák-kemoprevenció szükségességét és jelentőségét. A Cancer Research Campaign már korábban szintén kimutatta az ellenoldali emlőrákok számának csökkentését TAM-adagolással, igaz, hogy csak posztmenopauzális nőbetegeken (12).

Ismerni kell az NSABP B-24-es vizsgálatának eredményeit is: DCIS loko-regionális ellátása után adott tamoxifen szignifikánsan csökkentette a későbbi emlőrákos (invazív és nem invazív) események összesített számát (13,4% a placebo-csoportban, 8,2% a TAM-csoportban, azaz 37%-os redukció). Még fontosabb, hogy a tamoxifen 43%-kal csökkentette az invazív emlőrákos események számát mind az azonos, mind az ellenoldali emlőben (7,2% a placebo-csoportban, 4,1% a tamoxifen-csoportban) (7).

A fenretinid (4-HPR=N-4-hydroxyphenyl-retinamid, egy A-vitamin-analóg) csökkentette az ellenoldali emlőrákok számát premenopauzális nőbetegek St. I-II emlőrákjában (1). A 4-HPR differenciációt és apoptózist indukál mind ER-pozitív, mind ER-negatív emlőtumoros sejtvonalakban, ezért feltételezhetően az ER-negatív tumorkok gyakoriságát is csökkenti, tehát a premenopauzálisakat inkább (24). Állati modellekben a tamoxifen és a fenretinid szinergisták, mindkettő antiproliferatív. Egy ECOG vizsgálatban a 65 év fölötti betegeket fenretinidre vagy tamoxifenre randomizálják. Jelentős a Milánói Munkacsoport klinikai vizsgálata (34), melybe 2 972 stage I emlőrákos beteget vettek be műtét után: 200 mg/die fenretinid-et szedtek 5 évig, vagy semmit. Figyelték az azonos oldali és az ellenoldali emlőrákok számát 7 évvel a randomizáció után (átlagosan 97 hónapig követték a betegeket!). A két csoport között gyakorlatilag nem volt különbség, de a premenopauzában némi előny, a posztmenopauzában pedig némi hátrány volt észlelhető a fenretinid szedők esetében. Sajnos a vizsgálat indításakor nem fordítottak elég figyelmet a menopauzális státusz rögzítésére és pontos követésére (!), ezért csak az életkorral jellemzik a betegek valószínű endokrin helyzetét. Az anyag csak 2 867 értékelhető beteget tartalmaz a statisztikailag szükséges 3 500 helyett, ezért az „események” (második tumorkok) száma elég kevés, azaz statisztikailag kissé kritikus. Mindamelllett a fiatalabbaknál észlelt előnyt avval is meg lehet magyarázni, hogy a fenretinid premenopauzában a posztmenopauzához képest csökkenti az inzulinszerű növekedési faktort (IGF-I) (32). A magasabb IGF-I szint pedig magasabb emlőrák-kockázattal jár (11). Azt is meg kell jegyezni, hogy a fenti analí-

zis egy korábbi értékelésében a fenretinid szedő nőkben kevesebb volt az ováriumtumor, tehát valószínűleg a gyógyszer a BRCA 1 és 2 mutációval terhelt asszonyoknál fokozott jelentőségű.

Mivel mindkét anyagnak mellékhatásai is vannak (legjelentősebb talán a tamoxifen okozta endometrium-carcinoma), fiatalokon menstruációs változások, hóhullámok, súlygyarapodás, a fenretinidnél múltó éjszakai látászavar, stb., ezért csak emlőrákos anamnézisű nőknek javasolható adagolásuk, tehát szervezett study-kon kívül nem ajánlottak. Szóba jöhet viszont szülő, vagy együttes profilaktikus adagolásuk „high-risk” nők promóciós és progressziós fázisban lévő emlő-folyamatainál (ismert atipikus hiperplázia, LCIS-esetek, DCIS miatt konzervatíván operált nők esetei, illetve invazív emlőrák).

Nem emlőrákos nőknél két modell alakult ki a kemoprevenció Fázis II tesztelésére:

Az első modell inkompletten reszekált DCIS-es betegeket használ: a re-excízió vagy masztektómia előtt 2-4 hétig placebót vagy kemopreventív szert adnak a betegnek, a második műtétnél nyert anyagban figyelik a bekövetkezett morfológiai és molekuláris változásokat. A módszernél nem kell a beteget ismételt invazív beavatkozásnak kitenni, bőven van anyag a vizsgálatra, viszont a DCIS a neopláziás folyamat viszonylag késői stádiumát képviseli, tehát a kemopreventív anyag vagy nem képes visszafordítani a morfológiai elváltozásokat, vagy nincs elég ideje rá. Ezért figyelik a proliferáció jellemzőit és egyéb (HER2/neu, p53, EGFR, stb.) biomarkereket. Sajnos az endokrin milió jelentősen befolyásolja a képet (pre- vagy posztmenopauza, menstruáció előtt-után, testsúly, anyagcsere, stb.) és a DCIS ritkasága miatt a beteg-bevonás is igen lassú.

A második modell olyan „high-risk” nőket tartalmaz, akiknél a citológiai vizsgálat eredménye

2. táblázat.

TAM prevenció használata abszolút kontraindikált, ha a beteg anamnézisében a következők vannak („semmiképpen sem”)

Mélyvénás trombózis vagy pulmonális embólia
Stroke vagy TIA (transient ischemic attack)
Nem beállított diabetes vagy hipertonia
Pitvarfibrilláció

TAM prevenció használatát fokozottan mérlegelni kell („talán nem”)

Szürkehályog fennállása, vagy egyoldali műtétje az anamnézisben
Egyidejű HRT (hormon replacement therapy) alkalmazása

TAM prevenció használatát meg kell fontolni („talán igen”)

LCIS
DCIS
Atípiás dukális hiperplázia vagy atípiás lobuláris hiperplázia
Premenopauzális nők BRCA 1 vagy BRCA 2 (és egyéb predisponáló) génmutációi

TAM prevenció használatára gondolhatunk („esetleg”)

Invazív emlőrák a távoli anamnézisben (ha nem kapott TAM adjuválist)
Posztmenopauzális nők oszteoporózisa

hiperplázia atípiával, vagy hiperplázia többszörös biomarker-eltérésekkel (p53, EGFR, aneuploiditás). Ebben a modellben 6 hónapig kapnak a betegek placebót vagy kemoprevenziót, ezután újabb aspirációs citológia következik. High-risk-nek nevezik azokat a nőket, ahol:

- elsőfokú rokonnak emlőrákja volt,
- az előzetes citológia praecarcinomás mastopathiát írt le és
- előzetes emlőrákjukból gyógyultak (utóbbi esetben csak az ellenoldali emlőből vettek aspirációt).

A high-risk nőknél 19%-ban volt látható citológiailag atípiá, a low-risknél 0%-ban, a high-risk nőknél 31%-ban volt kettő vagy több biomarker emelkedett, a low-risknél 0%-ban. A high-risk betegeknél 38%-ban volt észlelhető mindkettő. Az atípiás hiperplázia előre jelezte a DCIS-t, vagy az invazív tumort többváltozós analízissel, átlagosan 32 hónap múlva. A későbbiekben DCIS-t vagy invazív rákot kapott 5 esetből 4-nél mind a kezdeti citológia atípiás lelete, mind a biomarker-emelkedés fennállt. Az összes high-risk beteg átlagos életkora 44 év, azoké, akiknél később rák keletkezett, 51 év volt. Ez a modell több okból is szerencsésebbnek látszik a kemoprevenzió hatásosságának felmérésére:

- sokkal több résztvevő van,
- a rákos folyamatba korábban avatkozhatunk be,
- időnk van hosszú idejű gyógyszeres beavatkozásra és ismételt mintavételre és
- csak minimálisan invazív az eljárás.

A kemoprevenzió végső hatását csak évekkel később mérhetjük le az emlőrák-gyakoriság csökkenésén. Viszont addig is (a vizsgálat közben is) valahogy mérni kellene a hatást: szükség van a hiperplázia, az atípiá, az LCIS és a DCIS citológiai és hisztológiai változásainak nukleáris morfometriával történő kvantitatív méréseire (17, 30). Mivel a kemoprevenziós anyagok blokkolhatják vagy megfordíthatják a daganatos folyamatot a promóció vagy a korai progresszió fázisában, a következők javasolhatók a kemoprevenziós hatás „intermedier” vizsgálatára:

- a proliferációs frakció változásai (PCNA, Ki-67, Mib-1, DNS aneuploiditás),
- a rendezetlen proliferáció értékelése (EGFR fokozott expressziója, HER2/neu amplifikációja, p53-mutáció),
- az apoptózis egyensúlyvesztése (bcl-2/Bax arány, p53),
- a megváltozott hormonreceptor-szintek (ER/PR arány, androgénreceptor),
- a kóros DNS-repair (p53),
- a megváltozott neoangiogenezis (thrombospondin-1, angiostatin, endostatin)
- a sejtdhézió (CD44) változásai, stb.

A fenti elméleti és leginkább laboratóriumi vizsgálatok egyre szaporodó kedvező eredményei után a klinikai gyakorlatban is tesztelni kezdték a tamoxiffennel végzett kemoprevenzió hatásosságát.

A nem emlőrákos nők Fázis III kemoprevenziós (tamoxifen) vizsgálatából szerzett tapasztalatok:

DMBA-kezelés után minden kísérleti állat emlőrákban betegszik meg a karcinogénbehatás után kb. azonos időben, tehát úgy is mondhatjuk, hogy igen magas (100%-os) rizikócsoportha tartoznak. Kísérleti modellekben tehát a tamoxifen-adagolással egy 100%-osan biztos megbetegedést csökkentünk, vagy előzünk meg. Emberben viszont más a helyzet: nem minden asszony kap emlőrákot (kétségtelenül az ún. „high-risk” csoport tagjai gyakrabban) és nem tudjuk, hogy az egyes egyének emlőrákja éppen mikor fog indulni, 5, vagy 20 év múlva, vagy soha? Így csak azt tudjuk tenni, hogy egy bizonyos target-népességet kiválasztunk (és itt vannak a nehézségek, hogy melyik népességet?) és reménykedünk, hogy egy bizonyítottan hatásos gyógyszerrel (tamoxifen) és egy bizonyítottan hatásos időtartamú adagolással (kb. 5 év) szupprimálni tudjuk az emberi emlőrákot okozó legfontosabb karcinogén, az ösztrogén promoter-hatását.

Az NSABP 1992-ben indította el a Breast Cancer Prevention Trial (BCPT, vagy más néven NSABP P-1): 13 388 fokozott kockázatú egészséges nőt vettek a vizsgálatba a következő szempontok szerint:

- 60 éves, vagy idősebb,
- 35–59 éves, de az 5 éven belüli várható emlőrákrizikó legalább 1,66%-os a Gail-modell szerint (9), vagy
- LCIS az anamnézisben. 6707 asszony placebót, 6681 asszony napi 20 mg tamoxiffent szedett 5 évig. 69 hónapi átlagos követési idő után a kumulatív emlőrák-gyakoriság 1000 asszonyonként 43,4 (placebo) vs. 22,0 (TAM) volt, azaz a tamoxifen 49%-kal csökkentette az invazív emlőrák rizikóját ($p < 0,00001$). Életkori különbségek is voltak: 49 éves kor alatt 44%-os, 50-59 éves korban 51%-os, 60 éves korban vagy fölötté 55%-os volt a haszon. A kockázat az LCIS anamnézisű betegeknél 56%-kal, az atípiás hiperpláziás anamnézisűnél 86%-kal csökkent (!) és csökkent a bármilyen kategóriájú, előre várhatóan magas rizikócsoporthoz is. A non-invazív emlőrákok gyakorisága 50%-kal csökkent ($p < 0,002$). A tamoxifen az ER-pozitív tumorok számát 69%-kal csökkentette, viszont nem volt különbség az ER-negatív tumorok előfordulásában. Az endometrium-rákok kockázati aránya (RR) viszont 2,53-ra emelkedett. A placebo-csoportban 42-en haltak meg rákban (ebből 6-an emlőrákban), a tamoxifen-csoportban mindössze 23-an (ebből 3-an emlőrákban) (6).

Ugyancsak 1992-ben indították el az olasz preventív vizsgálatot olyan egészséges nőknél, akik már hysterectomián estek át (valószínűleg óvakodva az endometrium-ráktól): 5408 beteget vettek a vizsgálatba, a betegek fele placebót, fele napi 20 mg tamoxiffent kapott. Összesen 41 emlőrákos megbetegedés jelentkezett a 46 hónapos átlagos követés alatt, ebből 22 a placebo, 19 a tamoxi-

fen-csoportban, tehát gyakorlatilag nem volt különbség a két csoport között (33). Bár indításkor kb. 33%-os redukción számítottak, 1422 beteg időközben kiesett a vizsgálatból, a megfigyelési idő is elég rövid volt, és a bevont populációnak nem volt magasabb emlőrákriszikoja, eredményekkel ezért nem tudták igazolni (legalábbis ebben a betegpopulációban) a tamoxifen védő hatását. Eredményeik tehát az amerikai vizsgálattal ellentétesek, igaz, hogy az amerikai vizsgálat high-risk nőknél végezte a vizsgálatot, itt meg „átlagos” rizikójú nőkről volt szó.

A Royal Marsden Kórházban is végeztek preventív (eredetileg inkább csak feasibility) vizsgálatot: 1986 és 1996 között 2494 egészséges, 30 és 70 év közötti nőt választottak ki, akiknél a családi anamnézisben emlőrák fordult elő. 1233 beteg placebót, 1238 beteg napi 20 mg tamoxifent kapott, 8 évig. Az emlőrák gyakorisága a két csoportban azonos volt: placebo mellett 36, tamoxifen mellett 34 emlőrák keletkezett (RR: 1.06) (25). Ez a vizsgálat szintén nem igazolta a BCPT eredményeit, de itt is más volt a kiválasztás: valószínűleg több gén-hordozóról (BRCA1/2) lehetett szó, akiknél az emlőrák megindulásban az ösztrogén-promóció (mely ellen az antiösztrogén tamoxifen hatásosan fel tud lépni) nem játszik lényeges szerepet. Ezt támasztja alá az is, hogy a BRCA1/2 rákokban nincs progesteronreceptor, mely a fenotípusos hormonrezisztenciát jelzi (egyébként a BRCA1/2 mutációkat hordozó nőknél a DNS-repair mechanizmusok károsodhattak, és emiatt a tamoxifen genotoxikus is lehet).

A tamoxifen kemoprevenziós használatának előnyeit és hátrányait értékelve Gail (10) kifejti, hogy a pontos értékeléshez először is tudni kell a normális (tamoxifent még sohasem szedő) populáció rizikóit a TAM-szedés során várható bizonyos megbetegedésekre (invazív emlőrák rizikója általában, invazív emlőrák kockázata a következő 5 évben, endometriumrák, tromboembólia, stroke, tüdő-embólia, combnyaktörés, stb. kockázata). Azután figyelembe kellene venni a fentieket befolyásoló egyéb faktorokat is (dohányzás, diabetes, hypertonia, obesitas, anticoncipienssek, nulliparitás, stb.) és csak ezután lehet értékelni a TAM-szedés jótékony és káros hatásait a fenti megbetegedésekre. 13 táblázatban részletezi az alcsoportokat, végül is azt állapítja meg, hogy az életveszélyes betegségeket tekintve a TAM prevenció előnyös: 10 000 nőt vizsgálva 97 invazív emlőrák megelőzhető, evvel szemben 16 endometriumrák, 13 stroke, 15 tüdőembólia szövődmény áll, azaz a különbség 54 megmentett élet. Taylor válaszközleménye viszont Gail összehasonlítását nem tartja túl korrektnek, mert míg a normális populáció adatait kórházi zárójelentésekből, halálozási mutatókból becsülte meg, addig a BCPT anyagában az emlőrákra fokozott rizikójú asszonyok (tehát nem azonos két populáció) szerepelnek (31). A Royal Marsden Hospital (talán kissé csalódott) híres kutatója, Trevor Powles (26) meg is kérdezi:

a. Valóban csökkenti a tamoxifen az emlőrákból származó mortalitást is?

b. Biztosan jobb a kemoprevenció, mint a gyógyítás? Az eredmények értékelésén még tovább vitatkozunk, de az is kétségtelen, hogy a fél siker is több mint a semmi (22).

Néhány további megjegyzés a fenti vizsgálatokhoz: Az NSABP vizsgálatban 13 388 35 évnél idősebb nőt vizsgáltak, összesen 46 858 nőbeteg/év megfigyelési idővel. A TAM jelentősen csökkentette az ER-pozitív tumorok gyakoriságát, amit egyesek úgy magyaráznak, hogy a TAM növelte az agresszívebb, ER-negatív tumorok számát. Ez pedig egyszerűen nem igaz: az ER-negatív tumorok száma a placebo és a TAM-csoportban azonos maradt. Mindössze az ER-negatív tumorok relatív aránya növekedett az emlőrákokon belül (hiszen csökkent az ER-pozitívok száma). Az olasz vizsgálat 5408 beteget értékel, 20 731 nő/év követéssel, minden beteg hysterectomisált volt, 48%-uk oophorectomián is átesett. Márpedig tudni kell, hogy a menopauza előtt oophorectomián átesett nőknél kisebb az emlőrák kockázata. A résztvevők mindössze 18%-ánál volt a felmenők között emlőrák, az NSABP vizsgálatban pedig 55%-nál, tehát az olasz vizsgálatban jóval kisebb kockázatú csoportról volt szó. A talanság tehát mindössze annyi lehet, hogy az alacsony kockázatú és az átlagos kockázatú nőknél a TAM előnyei igen mérsékeltek. A Royal Marsden vizsgálatot kezdetben „compliance”, pilot-vizsgálatnak tervezték: mindössze 2471 nőbeteg 12 355 nő/év követéssel számol. A résztvevők 62%-a volt 50 évnél fiatalabb, míg az NSABP-nél ez 40% volt, tehát már itt nem azonos a két csoport. A placebo és a TAM-csoportokban lényegében nem volt különbség az emlőrák gyakoriságát tekintve (5,0/1000 nő vs. 4,7/1000 nő). Az angol szerzők felvetik, hogy az NSABP-ben már 3,5 év után észlelhető kedvező hatás abból adódik, hogy klinikailag nem észlelhető („okkult”) rákokat kezelte a tamoxifen, míg az ő hatodik évben mutatott negatív eredményük jobban mutatja a TAM hatástalanságát. Az NSABP vizsgálatban észlelt jóval magasabb DCIS-arány (az NSABP 368 emlőrákjából 28%-ban, a Royal Marsden 70 emlőrákjából csak 11%-ban) viszont arra utal, hogy igen jó technikával figyelték a klinikailag nem (vagy alig) észlelhető rákokat. Akár az okkult karcinómákat kezelte a TAM, akár valódi prevencióról volt is szó, alapvetően több asszonyt lehetett TAM-mal az emlőrák-betegségtől megmenteni.

A kemoprevenziós vizsgálatok fő kérdése az, hogy a rák gyakorisága és az ezzel összefüggő mortalitás csökkenthető-e anélkül, hogy a kezelés által okozott egyéb megbetegedések és halálozások növekednének? Az NSABP vizsgálat 5 évig vontta be a betegeket, 5-10 évig figyelte, a betegeknél sokszor ez kellemetlen volt, ezért kb. 20%-uk ki is esett. A vizsgálat elég drága is volt (mintegy 60 millió dollárba került) – holott az orvosok és a betegek szerint is erősen alulfinanszírozott volt.

Talán rövidebb és olcsóbb vizsgálatokra lenne szükség, például csak a premalignus elváltozások esetén adnánk kemoprevenziót. Ehhez tudni

kell, hogy az USA-ban az LCIS vagy az atípiás hiperplázia átlagosan 45 éves korban, a DCIS átlagosan 50–60 éves korban, az invazív emlőrák pedig átlag 64 éves korban halmozódik, azaz atípiás hiperpláziából 14–18 év alatt keletkezik DCIS, és újabb 6–10 év szükséges az invazív rák kifejlődéséhez azoknál a betegeknél, ahol a malignitás egyáltalán preinvazív lézióból alakul ki (5). Tehát a klinikai vizsgálatok eredményeinek lemeréséhez sajnos igen hosszú idő kell.

A második generációs SERM-ek (Selective Estrogen Response Modulator-ok) prototípusa a raloxifen, mely ösztrogén-antagonista és -agonista hatással is rendelkezik (mint minden SERM). Az oszteoporózis csökkentése lett volna az első feladata, az ún. MORE-vizsgálatban (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). 3 évi adagolás után (120 mg/die, 60 mg/die, vagy placebo) figyelték 7705 posztmenopauzális nőbetegen (átlag 66,5 év) a fraktúrák alakulását (4). Miután megjelent az NSABP prevenció közleménye, saját anyagukat ilyen szempontból is átnézték: 5129 raloxifent szedő betegből 13-nál keletkezett emlőrák, míg a 2576 placebót szedő nőbetegből 27 emlőrákot regisztráltak, azaz az invazív emlőrák gyakoriság a 76%-kal csökkent ($P < 0,0001$) (2). A raloxifen 90%-kal csökkentette az ER-pozitív rákok előfordulását, de nem hatott az ER-negatív rákok gyakoriságának alakulására. A tromboembóliás események száma a háromszorosára emelkedett, nem gyarapodtak viszont az endometriumrákok. A MORE vizsgálat eredetileg nem célozta az emlőrákot, mint primer „end-point”-ot, a beválasztott betegek emlőrák-rizikója nem volt az átlagosnál magasabb, mint pl. az NSABP P-1 vizsgálatban. Ezekon az adatokon felbuzdulva javasolták a tamoxifen és a raloxifen direkt összehasonlítását, legfőbb célként kitűzve az emlőrák-gyakoriságra gyakorolt hatást. A STAR-vizsgálatban (Study of Tamoxifen And Raloxifene) placebo-csoportot etikai okokból már nem indítottak, mert a különféle SERM-ekről már bebizonyosodott, hogy védenek az emlőrák ellen. Mivel premenopauzális nőknél a raloxifenről nem volt biztonságossági és hatásossági vizsgálat, ezért a STAR-studyba csak posztmenopauzális nőket vesznek be, azokat, akiknél a 5 éven belüli emlőrák-kockázat a Gail-modell szerint 1,66%-os, vagy magasabb (9). A posztmenopauzális nők egyik fele tamoxifent szed 20 mg/die mennyiségben 5 évig, másik fele raloxifent kap 60 mg/die mennyiségben, szintén 5 évig. A vizsgálatot 1999 július 1-én nyitották meg óriási hírverés és sajtótájékoztató után, 400 amerikai intézet részvételével és összesen 22 000 betegre számítanak. Az eredmény 5–7 év után várható.

Következtetés

A BCPT vizsgálat a XX. század egyik legfontosabb vizsgálata volt, mely megtermékenyítőleg hatott gondolkodásunkra (20). Az orvosnak tisztában kell lennie az emlőrák kockázati faktoraival, ezért emlőrák-szakemberek részvételével erről a témáról külön nemzeti konferenciát tartottak az

USA-ban (10). Az abszolút előnyöket (rizikó-redukció) és a lehetséges hátrányokat (pl. endometriumrák-rizikó hysterectomia után nincs, tehát az előny ilyen szempontból abszolút, vagy pl. a tromboembóliás szövődmények kockázata az életkorral növekedik, ezért a hasznot nagyon idős nőknél elviheti a toxicitás, vagy pl. ösztrogént, progesztint, fogamzásgátlót szedőknél a tamoxifen kontraindikált, stb.) mérlegre téve kell dönteni a prevenció alkalmazásáról. Legújabb Vogel (35) sorolja fel a tamoxifen prevenció használatának indikációit és kontraindikációit a 2. táblázatban (zárójelben és „idézőjelben” a szerző, N.T. véleménye).

Az emlőrák gyógyszeres prevenciójának lehetőségével egy új szakasz nyílik a daganatos betegségek gyógyításának történetében. Előrehaladott esetekben az élet meghosszabbítása, korai esetekben a kiújulások számának csökkentése volt a cél, most elértünk oda, hogy egyáltalán a betegség gyakoriságát csökkentjük. Meg kell találni a legmegfelelőbb SERM-et, meg kell határozni a prevenció megindításához szükséges (rizikótól függő) optimális életkort és a kezelés optimális időtartamát. A kérdés óriási, népegészségügyi jelentőségű.

Irodalom

- Costa A, Decensi A, DePalo A, et al. Breast cancer chemoprevention with retinoids and tamoxifen. *Proc ASCO* 37:655,1996
- Cummings SR, Eckert S, Krueger L, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from MORE randomized trial. *JAMA* 281:2189-2197, 1999
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 282:637-645, 1999
- Fabian CJ, Kimler BF. Chemoprevention of breast cancer. *Breast J* 3:220-226, 1997
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham L, 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* 90:1371-1388, 1998
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 353:1993-2000, 1999
- Fletcher SW, Black W, Harris R. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1644-1656, 1993
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81:1879-1886, 1989
- Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risk and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1829-1846, 1999
- Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 351:1393-1396, 1998
- Houghton J, Riley D, Baum M. The Nolvadex adjuvant tamoxifen therapy on behalf of the CRC Breast Cancer Trials Group. In: Jordan VC. (ed.): Long-term Tamoxifen Treatment for Breast Cancer. University of Wisconsin Press, Madison, 1994, pp. 93-113
- Jordan VC. Antitumor activity of the antioestrogen ICI 46,474 (tamoxifen) in the dimethylbenzanthracene

- (DMBA)-induced rat mammary carcinoma model. *J Steroid Biochem* 5:354,1974
14. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma. *Eur J Cancer* 12:419-425, 1976
 15. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273:149-154,1995
 16. Kerlikowske K, Grady D, Barklay J, et al. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 276:33-38, 1996
 17. King EB, Chew KL, Hom JD. Characterization by image cytometry of duct epithelial proliferative disease of the breast. *Mod Pathol* 4:291-296, 1991
 18. Kopans DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40-49. *Radiol Clin North Amer* 33:1273-1290, 1995
 19. Lacassagne A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 27:217-225, 1936
 20. Lippman SM, Brown PH. Tamoxifen prevention of breast cancer: An instance of the fingerpost. *J Natl Cancer Inst* 91:1809-1819, 1999
 21. Morrow M, Jordan VC. The prevention of breast cancer with tamoxifen. In: Jordan VC. (ed.): Long-term Tamoxifen Treatment for Breast Cancer. University of Wisconsin Press, Madison 1994, pp. 257-278
 22. Morrow M, Jordan VC. Tamoxifen for breast cancer prevention: Half an effect is better than none. *Breast Dis* 10:25-26, 1999
 23. Osteen RT, Cady B, Friedman M, et al. Patterns of care for younger women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 16:32-46, 1994
 24. Pellegrini R, Mariotti A, Tagliabue E, et al. Modulation of markers associated with tumor aggressiveness in human breast cancer cell lines by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Cell Growth Differ* 6:863-869, 1995
 25. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101, 1998
 26. Powles TJ. Speaker against: Are we ready to use tamoxifen to prevent breast cancer in daily practice? *Eur J Cancer* 35 (Suppl 4): 134, Abstr. 488, 1999
 27. Smart CR, Kendrick E, Rutledge JH, et al. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. *Cancer* 75:1619-1626, 1995
 28. Swanson GM, Lin CS. Survival patterns among younger women with breast cancer: the effects of age, race, stage and treatment. *Monogr Natl Cancer Inst* 16:69-77, 1994
 29. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, et al. Update of the Swedish two-country program of mammographic screening for breast cancer *Radiol Clin North Amer* 30:187-210, 1992
 30. Tavassoli FA, Man Y. Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and various grades of intraductal carcinoma. *Breast J* 1:155-162, 1995
 31. Taylor AL, Adams-Campbell LL, Wright TJ. Jr. Risk/benefit assessment of tamoxifen to prevent breast cancer – still a work in progress? *J Natl Cancer Inst* 91:1792-1793, 1999
 32. Torrisi R, Parodi S, Fontana V, et al. Effect of fenretinide on plasma IGF-I and IGFBP-3 in early breast cancer patients. *Int J Cancer* 76:787-790, 1998
 33. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 352:93-97, 1998
 34. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1847-1856, 1999
 35. Vogel VG. Using selective estrogen response modulators to reduce the risk of breast cancer developing. *Breast Dis* 11:247-251, 2000