

# Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) a gyakorlatban

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) a gyógyszerek egyre fejlődő olyan csoportját képviselik, melyek szövetek szerint eltérően, akár ösztrogénreceptor-agonistaként, akár -antagonistaként hatnak. A megfelelően szelektív hatású SERM-ek lehetőséget adnak arra, hogy az ösztrogéneknek a csontokon és a kardiovaszkuláris rendszeren észlelt kedvező, az emlőn és az uteruson észlelhető kedvezőtlen hatását szétválasszuk. A trifeniletilén tamoxifen felbecsülhetetlen értékű az emlőrák gyógyításban és megelőzésében, a csontvesztést gátolja, valószínűleg csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot, viszont a természetes ösztrogénekhez hasonlóan kedvezőtlen hatása van a méhen. A tamoxifen derivátuma, a toremifen, szintén aktív és használatos emlőrákban, de a csontokon gyengébb hatású. A nem-szteroid benzotiofén, a raloxifen látszik most a legalkalmasabb SERM-nek. A tamoxifenhez hasonlóan csökkenti az emlőrák-gyakoriságot, annál jobb hatásai vannak a csontokon és a kardiovaszkuláris rendszeren (a Se-koleszterin azonnali csökkenését okozza, csökkenti a fibrinogén- és lipoprotein-szinteket, javítja az erek epitélifunkcióit, csökkenti az intimamegvastagodást, stb.), mindamelllett a TAM-mal ellentétben nem növeli az endometriumrák gyakoriságát. Ezek a gyógyszerek vezetnek majd a tökéletes hormonpótló és az egyéb, több támadáspontú kezelésekhez. A közlemény összefoglalja a korszerű tudnivalókat a SERM-ekről. *Magyar Onkológia* 46:165–175, 2002

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) represent a growing class of compounds that act as either estrogen receptor agonists or antagonists in a tissue-selective manner. SERMs with the appropriate selectivity profile offer the opportunity to dissociate the favorable bone and cardiovascular effects of estrogen from its unfavorable stimulatory effects on the breast and uterus. The triphenylethylene drug tamoxifen proved to be invaluable to treat and protect against breast cancer and bone loss, probably reduces cardiovascular risk, but had side effects on uterus similar to natural estrogens. The tamoxifen derivate toremifene is also used to treat breast cancer, but has less effect on bone. The non-steroidal benzothioephene derivate, raloxifene, is the best SERM available thus far. It has the potential to prevent breast cancer (like tamoxifen), but has a better profile in its actions on bone and cardiovascular system (produces a rapid reduction of serum cholesterol, decreases fibrinogen and lipoprotein, improves the vascular epithelial function, attenuates vascular intimal thickening, etc.). It does not increase the incidence of endometrial cancer. Compounds of this class are the first step in developing the perfect hormone replacement and other multitargeted therapy. This review summarizes the recent important knowledge about SERMs. *Nagykálnai T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) in the practice. Hungarian Oncology*, 46:165–175, 2002



## Bevezetés

A női hormonok és az emlőrák összefüggése már régen ismert. Már az 1940-es években is leírták, hogy a posztmenopauzális emlőrákos nőbetegek egy része jól reagált a nagy dózisu ösztrogénre, míg másoknál a kezelés hatástalan volt, bár ennek okát nem ismerték (73). A szteroidok hatásmechanizmusának tanulmányozásával csak az 50-es években kezdtek el behatóan foglalkozni. Jensen felfedezte az ösztrogénreceptort (ER) és javasolta,

hogy az ösztrogénhatás felbecsülésére a receptor-státuszt használják (31). A felismerés felbecsülhetetlen értékű volt az emlőrák célzott (targeted) kezelésében és megelőzésében. Az ösztrogén az ER-en keresztül indítja el a biológiai választ (tehát egy ligand-regulált transzkripció faktor). Úgy kell elképzelni, hogy a receptor kétféle állapotban (ki- és bekapcsolt helyzetben: OFF és ON) létezik és a ligandot, mint kapcsolót kell felfogni. Ebből következik, hogy egy ER-agonista „ON” helyzetet hoz létre, ezzel megengedve a receptornak, hogy a target gén-expressziót aktiválhassa, míg egy ER-antagonista „OFF” pozíciót hoz létre – függetlenül a sejtek, vagy a szövetek típusától. Ez az egyszerű modell azonban nem volt alkalmas az ER-ligandok (pl. a tamoxifen) szövetspecifikusan eltérő hatásainak, nevezetesen az emlőn ER-antagonista, egyéb

Közlésre érkezett: 2001. április 18.  
Elfogadva: 2001. június 8.

Levelezési cím: Dr. Nagykálnai Tamás,  
Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ,  
1145. Budapest, Uzsoki u. 29. Tel/Fax: 251-7577

reproduktív szöveteken viszont -agonista hatásainak magyarázatára (SERM=selective estrogen receptor modulator). Nehéz volt elképzelni, hogy létezhet egy „designer ligand”, mely a különféle szöveteken előre kijelölt módon eltérően, szelektíven hat.

A nem szteroid antiösztragének blokkolják az ösztradiolnak az ER-hez való kötődését és ezzel antagonizálják az ösztrogénhatást. A tamoxifen (az emlőrák kezelésére használt antiösztragének prototípusa) már kb. 30 éve igazolta hatásosságát. Bár a válaszok aránya nem haladta meg az egyéb endokrin kezeléseket, az igen jó mellékhatás-paletta miatt a tamoxifen úgy node-pozitív, mint node-negatív emlőrákban használatossá vált. Alkalmazása példa a kísérletes eredményeknek a klinikai gyakorlatba való átvitelére, és fordítva („transzlációs vizsgálatok”). Az egyéb SERM-ek keresése tovább folytatódott (46).

Először arra is gondoltak, hogy pl. a tamoxifen egerben ösztrogénhatású, emberben meg antiösztrógen, tehát az eltérő hatás talán az eltérő fajtól függ (fajspecifititás). A következő vizsgálat viszont ezt cáfolta: ER-pozitív humán emlőráksejteket (MCF-7) transzplantáltak immunhiányos egerbe, a daganatsejtek csak további ösztrogén-adagolás esetén növekedtek. Paradox módon, az egerben egyébként ösztrogénhatású tamoxifen az eger uterusát növelte, viszont gátolta a beültetett emlőtumor növekedését, holott mindkét szervben kémiailag fellelhető volt (56). Az egyik lehetséges elmélet az eltérő hatásra az lehetett volna, hogy a ligand felvétele és/vagy metabolizmusa más és más a különféle szövetekben, de ez az elmélet a fentiek szerint megdőlt. A tamoxifen tehát ugyanabban a gazdaszervezetben a szervektől függően, szelektív módon hatott, ami arra utal, hogy a tamoxifen-ER-komplex a behatás helyétől függően serkentő vagy gátló jelzést ad a sejtnak (35). Más szóval az a felfogás tartotta magát, hogy az ER-ligandok azonosan viselkednek az összes target szöveten, a biológiai válasz eltérései viszont abból adódnak, hogy a ligandok eltérő anyagokká konvertálódnak a különféle sejtekben.

Az antiösztragének targetspecifitását (SERM-ként való működését) további két modellen is bizonyították, melyek eredményeit aztán a klinikumba lehetett átvinni. Először is a tamoxifen és a raloxifen fenntartja az overiektomizált, porózisra itélt patkányok csontdenzitását, de mindkét molekula gátolta az ösztradiollal stimulált méhnyövekedést (34) és meggátolta a karcinogénnel indukált emlőrák növekedését (23). A csontdenzitáson észlelt kísérletes eredményeket a klinikai vizsgálatok igazolták: a tamoxifen csökkentette a posztmenopauzális nők csípő- és könyöktöréseinek számát, a raloxifen pedig a gerinctörések számát csökkentette, ugyanakkor mindkét anyag csökkentette az emlőrákok számát is (20, 33). Másodszer: a tamoxifen részben stimulálta az immunhiányos egerbe ültetett emberi endometrium-carcinoma növekedését, ami felvetette azt a kérdést, hogy egyetlen specifesbe ültetett kétféle emberi szöveten valóban eltérően hat-e a tamoxifen?

A tamoxifen 1./ valóban hatásos ER-antagonista volt az emberi emlőn, az emlőrák növekedését gátolta, 2./ viszonylag jó agonista volt viszont pl. a lumbális gerincen (előnyös hatás) és 3./ viszonylag rossz agonista volt az uteruson (a klinikumban szükségtelen, káros hatás, endometrium-tumor esetleges indukálása). A tamoxifen metabolitjai az eltérő hatások ellenére ugyanolyan mértékben voltak észlelhetők minden szövetben.

A gyógyszerek hatásmechanizmusának további vizsgálata a fiziológia részletesebb megismerését feltételezi a tudomány más területein is: pl. így került sor az  $\alpha$ - és  $\beta$ -adrenerg receptorok leírására, a muszkarin- és nikotin-típusú receptorok felismerésére, a H1 és H2 hisztamin-receptorok speciális antagonistáinak felfedezésére és előállítására, stb.

A szelektíven ható antiösztragének további kutatása során szövet-szelektív ER-ligandokat kerestek, melyeknek megmaradnak kedvező tulajdonságai az emlőn, csontokon, szív- és érrendszeren, stb., de nincs ösztrogénaktivitásuk az uteruson.

A tradicionális gyógyszerkutatás szabályai szerint a kiinduló szövetspecifikus ligand (a trifenil-etilén szerkezetű tamoxifen) különféle derivátumainak agonista és antagonistá hatásait vizsgálták. Számos tamoxifen-analógot írtak le, melyek közül a klorotamoxifen (toremifen) emlőrákban bevezetésre is került (39). Az idoxifen és a droloxifen nem olyan sikeresek. A molekulák igen hasonló kémiai szerkezetűek, mindegyik parciális agonista (kevert agonista/antagonista). Az ösztrogénszerű aktivitás eltávolítása klinikailag előnyökkel járhat a tamoxifenhez képest: gyorsabb, teljesebb és hosszabban tartó remissziókat lehet esetleg elérni emlőrákban (72). Azóta sok nem szteroid-szerkezetű antiösztrógen-aktivitású molekula hoztak létre, pl. a tetrahidronaftaléneket (nafoxifen, trioxifen), az indolderivátumokat (zindoxifen, ZK 119010), a benzotiofeneket (LY 117018, LY 156748, LY 139478 vagy keoxifen, újabban raloxifen), benzopiránokat, alkoxifenil ösztradiol-derivátumokat (RU 58668), a centkroman enantiomerjeit (ormeloxifen, levormeloxifen), stb. (71). A raloxifent szelektív ösztrogénreceptor-modulátornak (SERM) nevezi Kauffmann és Bryant 1995-ben (41). A raloxifenről már jóval korábban bebizonyosodott, hogy a patkány emlőductusok kifejlődésének teljes agonistája, patkány emlőrák-modellben és emberi előrehaladott emlőrákban tamoxifen után viszont kevéssé hatásos (8). Fordítva: a porózis miatt raloxifennel végzett klinikai vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy „mellékesen” csökkent az emlőrák gyakorisága (13).

A kutatások más irányban is folytak: nem a ligandot, hanem magát az ER-t vizsgálták. Számos megközelítésből próbálták feltárni, hogy az ER-ligand megváltoztatja-e a receptor hormonkötő domainjét. Proteolitikus peptidok „mapping” vizsgálata azt mutatta, hogy a receptor ligandkötő domainje a  $17\beta$ -ösztradiollal kötődve eltér attól, amit a parciális antiösztragénekkal való kötődésnél észlelnek (pl. 4-hidroxitamoxifennél). Érde-

kes módon, ha az ER ligandba kerül a 4-hidroxitamoxifenel vagy az ösztradiollal, akkor proteolitikus képe eltér a ligand-free receptor képétől (44). Az eredeti modellt használva megállapítható, hogy az ösztradiol által kiváltott molekuláris kép az ON receptorállást mutatja, a tamoxifen kiváltotta struktúra pedig vagy az OFF-ot vagy az ON-t jelenti, de bizonyára valahol a két véglet között van. Tehát az ER számos alakzatot vehet fel, a receptor a ligand struktúrájától függően vagy a nukleáris fehérjékkel való interakciók miatt számos formában stabilizálódhat. Valószínűleg ez a szövetileg szelektív ER-ligandok mediálta eltérő biológiai hatások magyarázata (64).

A következő nagy lépés, ami befolyásolta az ER-funkcióról és a szövetileg szelektív ösztrogénreceptor-modulátorokról alkotott tudásunkat, az a transzkripció koregulátor fehérjék (koaktivátorok és korepresszorok) felismerése volt (22), melyekről itt is, a későbbiekben is lesz szó. Nyilvánvaló volt tudniillik, hogy a nukleáris szteroidreceptoroknak egyéb nukleáris proteinekhez kell kötődni, hogy „transzkripció komplex” jöjjön létre (pl. látszott, hogy az ER $\alpha$  receptor AF1 és AF2 domainje a TATA-kötő proteinhez (TBP-hez) kötődik in vitro, stb.). A koaktivátorok a receptorhoz kötődnek agonista ligandok (pl. ösztradiol) jelenlétében és stimulálják a gén expresszióját, a korepresszorok antiösztrogén jelenlétében kötődnek a receptorhoz és gátolják a kevert ligandok (pl. az antiösztrogén 4-hidroxitamoxifen) aktivitását (63). Vélhetően a tamoxifen agonista aktivitását a koaktivátorok magasabb szintjei erősítik, a stimulátor hatást viszont a korepresszor-szintézis fokozódása gátolja. Így tehát magyarázatot kapunk arra, hogy a tamoxifen relatív agonista/antagonista egyensúlyát a sejten belül lévő koaktivátor/korepresszor környezet befolyásolja (64). Számos laboratóriumban indultak kísérletek új koaktivátorok és korepresszorok kutatására, melyek talán szöveti-, sejtes-, vagy akár génspecifikus úton is hathatnak.

Legújabbban a szteroidreceptorok kristályos struktúrájának megismerése magyarázatot adott a különféle ligandoknak az ER-struktúrára való biokémiai hatásáról. Kezdjük megérteni, hogy a ligandok hogyan kötődnek a receptorhoz és hogyan befolyásolják a koaktivátor/korepresszor kötődéseket. Pl. világossá vált, hogy az ösztradiolhoz vagy a diethylstilbösztrolhoz kötődött ER-ligand-kötő domáink („ligand binding domain” = LBD) eltérnek azoktól, melyek a 4-hidroxitamoxifen vagy a raloxifen jelenlétében keletkeznek. (7, 62)

A gyógyszergyárak célja, hogy nemcsak az ER-hez (mind az  $\alpha$ , mind a  $\beta$  szubtypusokhoz), hanem a nukleáris receptor szupercsalád többi tagjához is „designer ligandok”-at azonosítsanak, és a nukleáris receptorok, mint új terápiás targetek jöjjenek számításba. Lehetséges lesz a reprodukciós szerveken inaktív, csontspecifikus ösztrogének létrehozása, de lesz olyan glukokortikoid, mely a gyulladáscsökkentő hatás mellett nem diabetogén, nincs oszteoporotikus vagy kellemetlen bőr-mellékhatása. Lehetséges lesz olyan pajzsmirigyhormont utánzó anyagokat létrehoz-

ni, melyek serkentik az anyagcserét, csökkentik a koleszterint – anélkül, hogy aritmiát okoznának, stb. A szteroidreceptor-kutatások jó példái az alapkutatások klinikumba történő translációjának és egyben irányt mutatnak a „multifunkcionális” gyógyszerek kialakításához.

Az ideális SERM-ek ösztrogén-szerűen hatnak a csontrendszeren, gátolják a porózist, de az emlőben az ösztrogénhatás ellen működnek és gátolják az emlőrákot, a szív- és érrendszerre kedvezően hatnak, nem okoznak endometrium-zavart, stb., így kiválóak lesznek hormon-replacement (HRT) kezelésre (58). A közleményben összefoglaljuk a korszerű tudnivalókat a SERM-ek működéséről, itt nem részletezve az emlőrák terápiás kérdéseit.

Jelenleg 3 féle SERM használatos az orvoslásban: tamoxifen (Nolvadex) és toremifen (Fareston) az emlőrákban és a raloxifen (Evista) az oszteoporózis ellen.

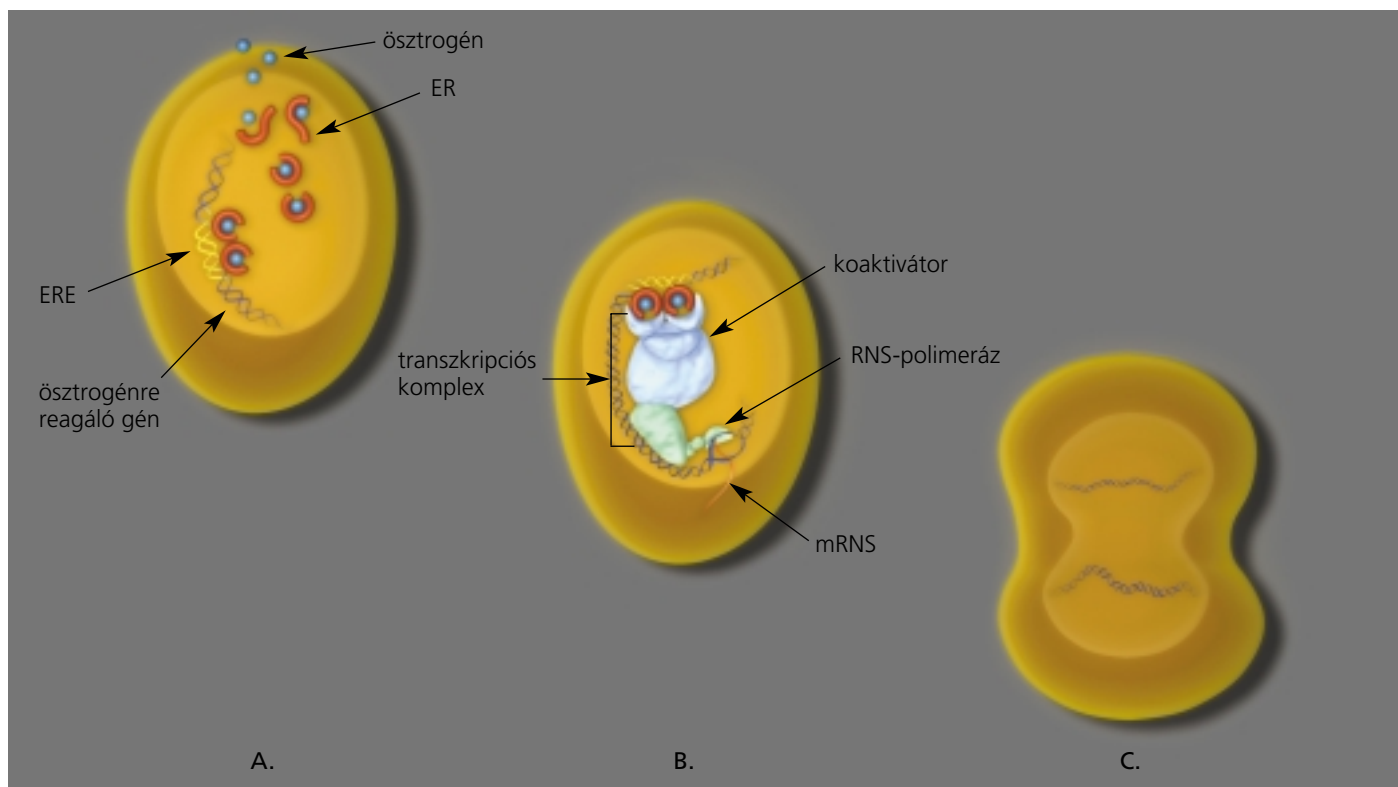
### Hogy működnek a SERM-ek? Molekuláris farmakológia röviden

A kérdés igen bonyolult és még nem is teljesen tisztázott, részletes leírása itt nem lehetséges, ezért a klinikusok számára röviden közöljük a tamoxifen „mostohaapjának” leírásait (32, 38, 50) és a Scientific American-ben megjelent ábra módosítását, de utalunk részletesebb közleményekre is (46, 52), melyek a kutatóknak érdekesek lehetnek. Magyar nyelven Dancsó foglalja össze nőorvosok számára a bonyolult kérdést (14).

#### Hogy működik az ösztrogén?

A SERM-működések megértéséhez először is ismerni kell az alaphormon hatásait. Alapvetően fontos, hogy az ösztrogének direkt módon csak az ösztrogénreceptoroknak (ER) nevezett nukleáris fehérjéket tartalmazó sejteken hatnak.

- Az ösztrogén a sejtmembránon keresztül be diffundál a sejtbe és eléri a nucleust és az ott lévő receptort. A receptor magába zárja a szteroidot, mint a krokodil állkapcsa (1. ábra A. lépés). Az így megváltozott alakú szteroidreceptor komplex megduplázódik („dimerizálódik”) és bizonyos gének dokkoló helyeire (estrogen response elements = ERE) kötődik a target gén közelében, tehát párosával. (Külön dokkoló helye van a raloxifennek, az ún. raloxifen response element = RRE, de van olyan transzkripció is, amikor nincs szükség dokkoló kapcsolódásra, tehát response elemektől független a folyamat).
- A folyamathoz koaktivátorok és egyéb fehérjék gyülekeznek, szorosan beborítják az ERE-t, így egy puzzle-szerűen szorosan az ösztrogént teljesen magukba záró receptorok köré illeszkedő gombolyagszerű képződmény jön létre, amit „transzkripció komplex”-nek nevezünk (1. ábra B. lépés).
- A kialakult komplex ezután aktiválja a kötésben lévő géneket (a DNS kettős spirál felnyílik). Ez egy enzimet (az RNS-polimerázt) in-



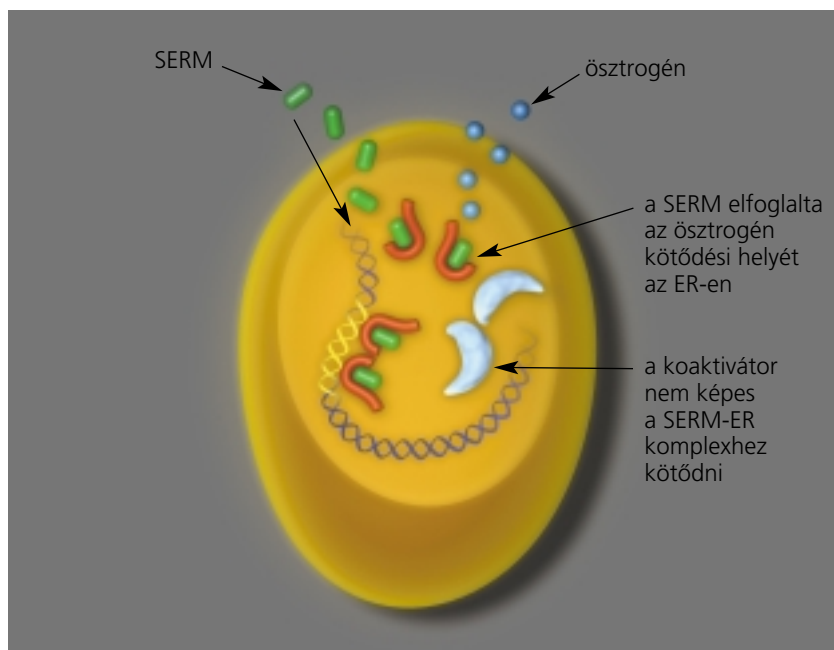
1. ábra.  
A magyarázatot lásd a szövegben

dukál, a gének a messenger RNS-be íródnak át (ez tulajdonképpen egy mobilis RNS sablon) és az új fehérjék keletkezése megindul. Az új fehérjék beindítják a sejtosztódást, illetve a sejt viselkedésének akármilyen irányú megváltozását (1. ábra C. lépés).

*Hogy működnek a SERM-ek antiösztrógen-szerűen?*

A SERM-ek úgy blokkolják az ösztrogénhatást, hogy a receptor ösztrogénköti helyére (mint egy konnektorba) kapcsolódnak be (2. ábra), szinte megelőzve az ösztrogént a kötődésben. A SERM

2. ábra.  
A magyarázatot lásd a szövegben



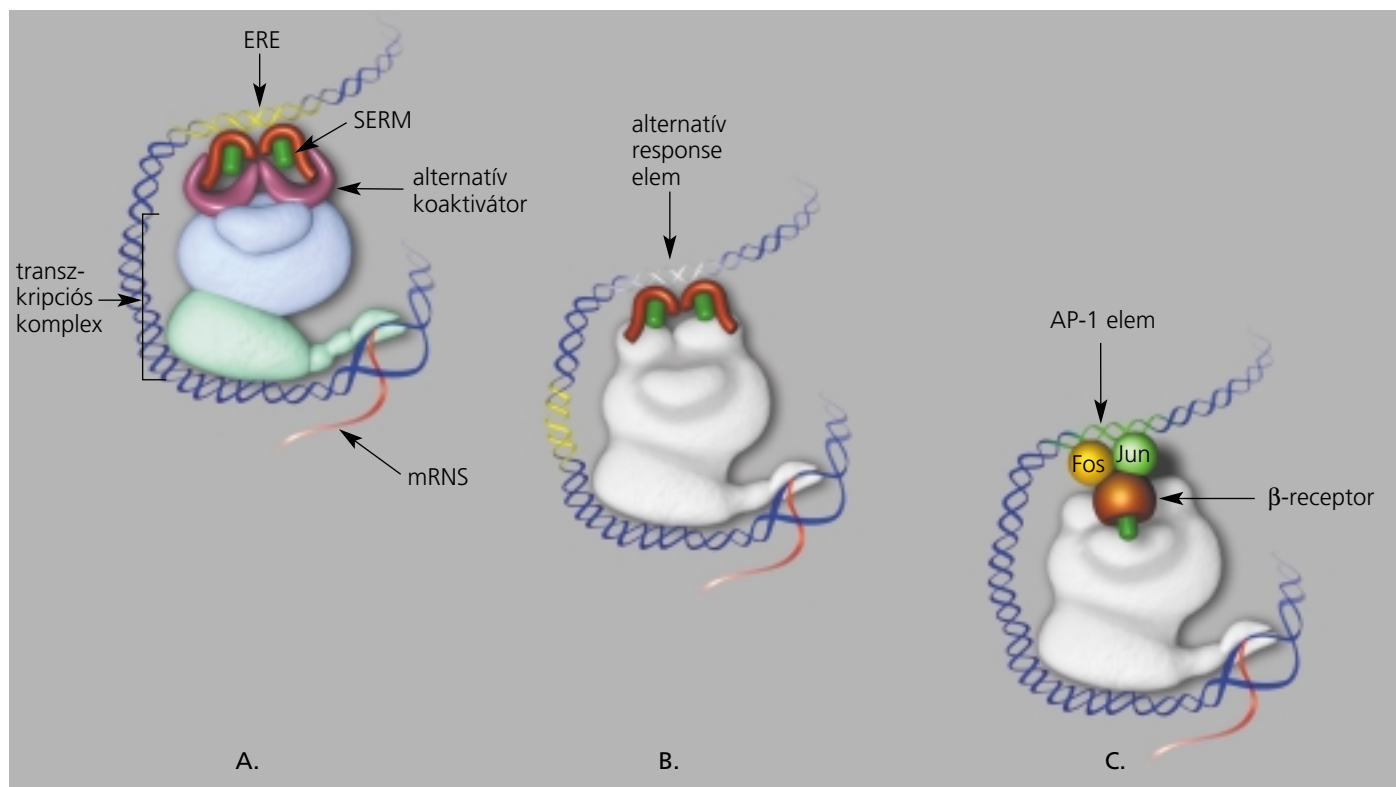
molekulájának vége viszont kilóg a receptorból, a „krokodil” állkapcsa nem tud záródni, „fel van peckelve”. Ennek következtében viszont a receptor-SERM komplex alakja már nem alkalmas arra, hogy a koaktivátor fehérjék beboríthassák és velük együtt normális transzkripció komplex jöhessen létre. Így a sejt osztódási folyamata nem indul el.

*Hogy működnek a SERM-ek ösztrogén-szerűen?*

(Hogyan utánozzák az egyes (egészséges) sejtekben antiösztrógen hatású SERM-ek az ösztrogénhatást más sejtekben?)

Az biztos, hogy a gyógyszer és a receptor kötődése minden sejtben azonos, tehát a biológiai válasz különbsége csak a sejtek közötti eltérések következménye lehet.

- A. Az egyik elmélet szerint azokban a sejtekben, melyekben a SERM-ekre nem jön létre ösztrogén-szerű válasz, nincs olyan koaktivátor-termelés, mely a (megváltozott formájú) receptor-SERM komplexszel kötődni lenne képes. A választ adó sejtekben viszont az abnormális formájú receptor-SERM komplexet is betakarítani képes „alternatív” koaktivátorok vannak, melyekkel a transzkripció komplex létrejöhet és az átírási folyamat beindul (3. ábra A. lépés).
- B. A másik elképzelés szerint a torz formájú receptor-SERM komplex nem tud a gének szokásos, standard ERE-jéhez kötődni és előszeretettel a target gén promóter régiójának egy másik, „alternatív” response eleméhez kötődik. Ez az új DNS-kötés elindíthatja a különféle koaktivátorok gyülekezését és a transzkripció komplex képződését, tehát az átírási fo-



lyamat elkezdődik, mintha ösztrogént adtunk volna. Ezen elmélet szerint a szervezet bizonyos sejtjeiben ilyen „új” DNS-kötési helyek vannak, a tamoxifen (és az egyéb SERM-ek) kötődése ezeken a helyeken ösztrogén-szerű válasszal jár (3. ábra, B. lépés).

C. A stockholmi Karolinska Intézetben Gustafsson és munkatársai felfedezték az ER $\beta$ -t (44, 55), az eddig ismert ER-t ezért ER $\alpha$ -nak nevezzük. Tudományos célból egyébként egy ER $\alpha$  nélküli egér-vonalat is kifejlesztettek, azaz a receptort „knock-out”-olták (50). Egyedül ER $\alpha$  receptorokkal rendelkező sejtben a SERM kapcsolódása meggátolja a transzkripció folyamatát, míg ER $\beta$ -kat (is) tartalmazó sejtben a komplex aktivizálja az átírást. Bizonyos jelek arra utalnak, hogy ebben az esetben a transzkripció komplex nem közvetlenül kötődik a génekhez (más a ligandkötő helye), hanem a FOS és JUN DNS-kötő fehérjéken keresztül képezi az AP-1-nek nevezett response elemet (3. ábra C. lépés). A kötődéssel az „antiösztrogén” hatású SERM egy ösztrogén-reszponzív gént aktivál, ösztrogénhatással.

Az ösztrogén-agonisták, az ösztrogén-antagonisták és a SERM-ek tehát más- és másképpen formázzák az ER-hez való kötődés molekuláris mértani jellegét. Greene (Chicago) erre egy másik szemléletes modellel adott magyarázatot a 23. San Antonio Breast Cancer Symposiumon 2000 decemberében: az agonisták, mint pl. a DES (diethylstilbósztról) úgy „illenek a receptorhoz, mint ujjak a kesztyűbe”, ennek következménye a receptor stimuláló hatás. A SERM-ek meg úgy foglalják el a receptort, mint „egy ököl a kesztyű-

ben”, ezzel megakadályozzák a receptorhoz való hozzáférést és a koaktivátorok kötődését. Következésképp az egyik antiösztrogénre (pl. tamoxifen) való rezisztencia nem jelenti szükségképpen a másokra való rezisztenciát is.

A különféle mechanizmusok magyarázhatják az eltérő hatásokat, pl. a tamoxifennek a csontokon való ösztrogén-jellegű hatását, vagy pl. a low-density lipoprotein koleszterin-csökkentését. A tamoxifen az ösztrogénnel ellentétben viszont nem növeli a high-density lipoprotein koleszterint. Egyes posztmenopauzális nőkben az uterusra ösztrogén-szerűen hat, másokban teljességgel antiösztrogén-szerűen. Egy szerv különböző sejtjei között is szelektív lehet a hatás: pl. az endometrium stroma-sejtjei növekednek, míg az epitélium nem lesz hiperpláziás. A legújabb vizsgálatok azt kutatják, hogy talán a gének szelektíven aktiválhatják a SERM-receptor komplexet, vagy talán létezik a „helper” proteineknek egy csoportja, melyek a géneket csak a hormonérzékeny, ún. target szövetek egy részében aktiválják (3. ábra).

### Emlőrák-prevenció

A tamoxifent a 60-as években fedezte fel Walpole (26), az azóta eltelt évtizedekben bizonyította hatásosságát emlőrákban. Csak emlékeztetőül: az „Oxford-analízis” 55 randomizált vizsgálatában szereplő 37000 nőbeteg adatait meta-analízálta (17) és azt találta, hogy a tamoxifen node-pozitív és node-negatív esetekben azonos mértékben hatásos, lényeges különbség van viszont az adagolás hossza szerint: pl. 2 éves adagolás esetén 10%-kal, 5 éves adagolás esetén pedig 32%-kal csökkent az emlőrákos halálozások száma. Az adagolás hossza különösen premenopauzában számí-

3. ábra.  
A magyarázatot lásd a szövegben

tott: a recidívák 1 év után 2%-kal, 2 év után 14%-kal, 5 év után pedig már igen jelentősen, 45%-kal csökkentek. A másik lényeges különbség természetesen az ER-státusztól függött: ER-negatív emlőrákokban a tamoxifen gyakorlatilag hatástalan volt, míg ER-pozitívokban 1 éves adagolással 14%-kal, 2 éves adagolással 18%-kal, 5 éves adagolással 28%-kal csökkent a halálozás. Az ellenoldali emlő rákjai 1 éves adagolás után 13%-kal, 2 év után 26%-kal, 5 év után 47%-kal csökkentek.

Ez az utóbbi megfigyelés arra utalt, hogy a tamoxifen képes az emlőrák-gyakoriságot általában is csökkenteni. A preventációs vizsgálatok folyamatának évtizedeit egészen napjainkig Jordan foglalta össze igen részletes közleményében (37). 1992-ben az NSABP elindította a Breast Cancer Prevention Trial (P-1): 13388 fokozott kockázatú nőt vettek önkéntes alapon a vizsgálatba. A tamoxifen 49%-kal csökkentette az invazív emlőrák rizikóját ( $p < 0,00001$ ), 50%-kal csökkentette a non-invazív tumorok rizikóját is ( $p < 0,002$ ). A leg erősebben az ösztrogénreceptor-pozitív tumorok száma csökkent (69%-kal), nem volt viszont különbség a receptor-negatív tumorok gyakoriságában (20). Az emlőrák rizikója tehát általában 49%-kal csökkent, a fiatalabb nőknél 44%-kal, az 51-59 éveseknél 51%-kal, az idősebbeknél 55%-kal (1. táblázat).

Az eredmények olyan egyértelműek voltak, hogy a vizsgálatot le is állították, mert placebo-t adagolni ilyen adatok mellett nem lett volna helyes.

Olaszországban 5408 beteget vettek be egy hasonló vizsgálatba, csak a beteganyag más volt: pontosan ellentétesen, alacsony rizikójú nőkről volt szó (69), eredményeik az NSABP P-1-ével ellentétesek: 22 emlőrák volt a placebo-, 19 emlőrák a tamoxifen-csoportban, azaz gyakorlatilag nem volt különbség. A Royal Marsden Kórházban is preventációs vizsgálatot kezdtek 2494 egészséges nőn és ez sem igazolta az amerikai vizsgálat eredményeit: az emlőrák-gyakoriság azonos volt a tamoxifen- és a placebo-csoportban (59).

Nem véletlenül írja Monica Morrow és Craig Jordan azt, hogy „Emlőrák-prevenció tamoxifennel: a fél siker is több mint a semmi” (54). Gail (az emlőrák-kockázat „Gail-model”-jének megalkotója) összesíti az adatokat: ha 10000 asszony szedi a tamoxifent, akkor 97 súlyos betegség (invazív emlőrák) megelőzhető a várhatóhoz képest, viszont 16 endometriumrák, 13 stroke és 15 pulmonális embólia (összesen 44 súlyos eset) árán. A nyereség így is legalább 53 megmentett élet (21). Az FDA ezért igen magas emlőrák-rizikójú, veszélyeztetett nőknél profilaktikus célból is engedélyezte 1998-ban a tamoxifent a „wait and see” taktika vagy a kétoldali profilaktikus masztektoomia

alternatívájaként. A tamoxifen-adagolás kockázatait és előnyeit az egyéb rizikófaktorokkal (családi anamnézis, stroke-hajlam, trombózis-hajlam, obesitás, anticoncipienszek, HRT, nulliparitás, szívbetegségek, dohányzás, stb.) minden betegnél külön, egyénenként kell értékelni (65).

Az a megfigyelés, hogy a tamoxifen és a raloxifen állapotokban fenntartja a csontsűrűséget és mindemellett megelőzi az emlőrákot, felvetette azt a lehetőséget, hogy a SERM-eket ösztrogénként használjuk az oszteoporózis megelőzésére és az emlőrák-profilaxist, mint kedvező mellékhatást is kihasználjuk (23, 34). Sajnos az 1980-as évek végén a tamoxifenről karcinogén adatok láttak napvilágot, ezért az egészséges nőknél (emlőrák-rizikó hiányában) nem ajánlott profilaktikus tamoxifen-adagolás. Könnyen előállítható más gyógyszerek után néztek (45).

A raloxifen kéznél volt, oszteoporózisra már FDA-engedéllyel vizsgálat alatt állt, ezért az emlőre és az endometriumra is adatokat kellett gyűjteni. Direkt emlőrák elleni, terápiás használata nem járt a tamoxifent legyőző sikerrel (8). Egy nagy anyagban, 10533 posztmenopauzális nőbetegnél összesen 58 emlőrák keletkezett, a raloxifen kb. 50%-kal csökkentette az incidenciát (36). Ez egy különösen érdekes és stratégiaileg fontos eredmény volt, ti. az átlagnépességben az emlőrákok kb. fele a rizikófaktorok nélküli nőkben keletkezik. Ezért a jövőben lehetséges lesz egy emlőrák-prevenációs stratégiát kidolgozni azon egészséges nők számára, akik fenn akarják tartani a csontjaik jó állapotát, de hosszú idejű ösztrogénpótlást (pl. 60 éves kor fölötti ciklusokat) nem szeretnének kapni. A MORE-vizsgálatba (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 7705, átlagosan 66,5 éves posztmenopauzális nőt vettek be. Minden asszonynak súlyos oszteoporózisa volt, 120 mg/die vagy 60 mg/die raloxifen, illetve placebo-t szedtek. A raloxifen adagjai szerint nem volt különbség. Az 5129 raloxifenes betegből csak 13-nál, a 2576 placebo-ból viszont 27-nél alakult ki emlőrák (relatív kockázat = 0,24,  $p < 0,001$ ), azaz 76%-kal csökkentette az oszteoporotikus idős nők emlőrák-kockázatát és nem emelte az endometriumrák kockázatát. Kétségtelenül növekedett a tromboembóliák száma. A receptor-pozitív emlőrákok száma 90%-kal csökkent, a receptor-negatívoké nem változott. Matematikailag ezek az adatok azt jelentik, hogy 126 idős, porotikus betegnek kell szedni a gyógyszert ahhoz, hogy 1 emlőrákot megelőzzünk (13). Egyébként a MORE-vizsgálat fenti eredményeit több oldalról is meg lehet vitatni: először is, az oszteoporózis már önmagában is csökkent emlőrák-kockázattal jár (10). Tehát a MORE-vizsgálatban résztvevőknek eleve kisebb volt az emlőrák-kockázata, mint az egyébként is magas emlőrák-rizikójú nőket bevásztó NSABP P-1 trialban, ahol a tamoxifen „csak” 49%-kal csökkentette az emlőrák-gyakoriságot, a raloxifen ebben a vizsgálatban meg 76%-kal. Nem szabad tehát gépiesen azt a téves következtetést levonni, hogy a raloxifen jobban csökkentené az invazív emlőrákok gyakoriságát, mint a tamoxifen! Egyébként a raloxifen-

1. táblázat.  
A 20 mg/die tamoxifen  
redukálta az emlőrák-  
gyakoriságot

Életkor	Placebo	Tamoxifen
49 év alatt	68	38
50-59 éves	50	25
60 év fölött	57	26
Összes asszony	175	89

szedő 5129 beteg között 6, a placebót szedő 2576 beteg között 4 endometrium-tumor fordult elő, ami tényleg nem szignifikáns különbség, de hosszabb szedésnél esetleg emelkedett volna.

A tamoxifen és a raloxifen előnyös és káros hatásainak összehasonlító vizsgálata indult meg 1999-ben az USA-ban, 400 intézetben, 22000 „high-risk” posztmenopauzális nőbetegen. A vizsgálatot a National Cancer Institute szponzorálja, az NSABP szervezi és vezeti le (Study of Tamoxifen and Raloxifen = STAR-trial). A betegek 20 mg/die tamoxifent, vagy 60 mg/die raloxifent kapnak. A vizsgálat elsődleges célja az emlőrákgyakoriság figyelése, a másodlagos „end-pointok” a csontokról és a kardiovaszkuláris történésekről szólnak, az eredményeket az indulás után 5-7 évvel lehet majd értékelni (az esetleges karcinogenezis lassú folyamata miatt az endometrium-elváltozásokat még akkor sem).

### Oszteoporózis-prevenció

Az oszteoporózis az USA-ban, Japánban és Európában együttvéve kb. 75 millió embert érint (18). Az eddigi vizsgálatok a prevenció lehetőségeivel kapcsolatosan vagy nem jól értékelhetők, vagy a mellékhatások miatt nem használhatók. Jól ismert, hogy a posztmenopauzális csontvesztés napi 0,3-1,25 mg észterifikált ösztrogénnel megelőzhető, de kellemetlen egyéb hatásai miatt az asszonyok kb. 2 év után abbahagyják a szedést. Nem hormonális gyógyszerekkel (bisphosphonatokkal = clodronat, pamidronat, etidronat, ibandronat, alendronat, zoledronat) is jó profilaktikus hatás érhető el posztmenopauzális nők oszteoporózisában, de a rigorózus dozírozás, a gasztrointesztinális komplikációk és a gyógyszerek magas ára akadályozzák a széles körű elterjedést (28, 29, 67). A „designer ösztrogének”, a SERM-ek látszanak megfelelőnek erre a célra is: a tamoxifen bizonyítottan megakadályozza a csontvesztést már a szokásos napi 20 mg-os dózisban is, de a csigolyákon mért hatás 50%-kal erősödik napi 30 mg-os adag esetén. Átlagosan 3,6 éves tamoxifen-szedés után (13590 betegnél) a fraktúrák száma 34%-kal csökkent, az endometriumrák előfordulása viszont 2,37-szeresére nőtt (2. táblázat) (6, 24, 43, 47).

A tamoxifen derivátuma, a toremifen napi 40 mg-os dózisban az emlőrák kezelésére éppúgy bevált, mint az anya-vegyület (53), de anti-oszteoporotikus hatása nem olyan erős (51).

A raloxifent 1998 januárjában hagyta jóvá az FDA az USA-ban a posztmenopauzális oszteoporózis megelőzésére. Emlőrák-prevenációs hatásán kívül ez a különleges SERM az ösztrogénhez hasonló módon csökkenti a csont „turnover”-t és növeli az axiális és az egyéb csonttömeget (27), 24 hónapos szedés hatására a csonttörések száma 38-52%-kal csökkent (19). Az egyedül 400-600 mg/die kalciumpótlással ellátott nőknél kb. 1%-kal csökkent a csontdenzitás (BMD), ha a Ca-pótlás mellé napi 60 mg raloxifent is adtak, akkor 2,0-2,7%-kal növekedett a BMD értéke a vizsgált csontterület-től függően (68). Ugyanakkor nem volt észlelhető káros hatás az endometriumon (5).

### Koronáriabetegség-prevenció

A posztmenopauzális nőkben az ösztrogénhiány miatt kialakult kardiovaszkuláris betegség a vezető halálozási ok az USA-ban (75).

Bár a hormonpótló kezelés (HRT) kb. 35%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát (2), a klinikai adatok összesítése nem szól egyértelműen a HRT mellett. A legnagyobb prospektív, randomizált klinikai vizsgálat, a Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) szerint a HRT nem védi meg sem a fatális, sem a nem-fatális koronáriamegbetegedéstől azokat, akiknél már kiinduláskor is koronáriabetegség állt fenn (30). A HERS-ben résztvevő nőknek intakt méhük volt, ezért progesztint is kellett adni, hogy az opponálatlan ösztrogén endometrium-proliferációt okozó hatását ki lehessen védeni. Csakhogy a progesztin bizonyos mértékig antagonizálja az ösztrogén valóban kedvező kardiovaszkuláris hatásait.

Bár a hosszú HRT megóvja a posztmenopauzális nők csontsűrűségét (66) és véd a porotikus fraktúrák ellen, potenciális veszélyeket is hordoz. A több mint 5 év opponálatlan ösztrogén-adagolás fokozza az endometriumrák rizikóját, amit ciklikus progesztin-adagolással sem lehet kivédeni (3). Az emlőrák kockázata ilyenkor 30-35%-kal növekszik (11). Hasonló, kb. 30%-os rizikónövekedést írt le a HERS-vizsgálat is, csak kisebb betegszámon és nem szignifikánsan. A ráktól való félelem, és a nem kívánatos mellékhatások (emlőfeszülés, méhvérvzés) miatt a hosszú posztmenopauzális ösztrogénkezelés nehezen tűrhető – bár a csontokon és a kardiovaszkuláris rendszeren észlelhető előnyös hatásokhoz hosszú ösztrogén-adagolás lenne szükséges.

A SERM-ek új lehetőséget nyitnak meg itt is a kezelésben: itt elkülönül az ösztrogén-szerű kedvező hatás a nem kívánatos mellékhatásoktól.

Preklinikai modellekben minden vizsgált SERM – az ösztrogénhez hasonlóan – csökkenti a szérumban koleszterinszintet ovariektomizált patkányban, kb. 40-60%-kal. A raloxifen és analógjainak ez a képessége összefügg az ösztrogénreceptorhoz való affinitásukkal (42).

Az LDL koleszterin oxidációja és a membránlipid-peroxidáció egyaránt jelentős szerepet játszik az ateroszklerózisban és az ösztrogén antioxidáns hatása részt vesz az antiaterogén folyamatokban. A tamoxifen, a toremifen, a droloxifen és a raloxifen egyaránt gátolják az emberi LDL oxidálódását és a lipidperoxidációt in vitro modellekben. Általában, a SERM-ek antioxidáns hatása 10-15-ször erősebb, mint az ösztrogéné (1).

Az ateroszklerózisban korai és fontos szerepet kap az endotél diszfunkciója. Az erek endotél-funkciójának megtartása vagy javítása (valószínűleg a nitrogénoxid jobb felhasználásán keresztül

2. táblázat.  
A tamoxifen hatása a csonttörések alakulására.

	Tamoxifen	Placebo	Relatív kockázat
Összes fraktúra	47	71	0,66
Endometriumrák	33	14	2,37



tül) szintén az ösztrogén kardioprotektív hatásai közé tartozik. A benzotiofen SERM-ek (pl. a raloxifen) hasonlóan kedvező, ösztrogén-szerű hatást hoznak létre az endotélén.

Az artéria sérülésekor az ér simaizomsejtjei proliferálnak és vándorlásba kezdenek, az extracelluláris matrix felszaporodik, az intima megvastagodik az ateroszklerózishoz hasonlóan. Az ösztrogénhez hasonlóan a raloxifen is csökkenti az intima megvastagodását, pl. ballon-katéterrel mesterségesen okozott artériásérülés után (40). Sejtkultúrákban a raloxifen csökkenti az emberi vaszkuláris simaizomsejtek vándorlási, migrációs hajlamát (76). A raloxifen védőhatása legalábbis részben független a koleszterin-csökkentő hatástól.

Az aterogenezis korai szakában a koleszterin és lebomlási termékeinek akkumulációja figyelhető meg ovariektomizált nyulak ereiben, ez viszont ösztrogénnel gátolható. Mind a raloxifennel, mind a levormeloxifennel jelentősen gátolható a koleszterindús diétán tartott nyúl aortájában a koleszterin-lerakódás (4). A tamoxifen ugyanígy gátolja az aterogén diétán tartott ovariektomizált majmok aortájában a koleszterin-észterek és más LDL-degradációs termékek lerakódását (77). Igen fontos, hogy ezek a működések függetlenek a szérumban koleszterin-szinttől, ami arra utal, hogy a SERM-ek közvetlenül hatnak az érfalakra és gátolják az arteriális koleszterin-akkumulációt. Bár a SERM-ek patkányban és nyúlban kétségtelenül antiaterogén hatásúak, emberekben ez a hatás nem szignifikáns.

#### A SERM-ek hatása a kardiovaszkuláris kockázat markereire posztmenopauzális nőkben

Szérumban lipidek: Epidemiológiai vizsgálatok szerint a 30 mg/%-nál magasabb lipoprotein/a/-szintek mellett a koronáriabetegség ötször gyakoribb, mint ezen érték alatt. A tamoxifen hosszú szedése kb. 20%-kal csökkentette az LDL-koleszterin-szintet, az apolipoprotein /A értékek növekedtek, a B-

értékek csökkentek (48, 15). A raloxifen az LDL koleszterin kb. 12%-os gyors (8 héten belüli) és tartós (2 éven túli) csökkenését hozza létre, a hatás kb. a 6 hónapos HRT-adagolással egyenértékű (74). A tamoxifen és toremifen is kb. 15-20%-kal csökkenti a szérumban koleszterint (25). Az ösztrogénhez hasonlóan, a raloxifen, a tamoxifen, a toremifen is csökkenti a szérumban lipoprotein/a/- (Lp/a/) szintet. A raloxifen Lp/a/-csökkentő hatása gyengébb, mint a tamoxifené, vagy a HRT-é, de az egyéb rizikófaktoroktól független, a kardiovaszkuláris kockázatra erősen jellemző apolipoprotein B-szintet jobban csökkenti a fentieknél (3. táblázat).

Tehát a SERM-ek ösztrogén-szerűen működnek az LDL és Lp/a/ koleszterin tekintetében, a HDL koleszterinre és a trigliceridekre másképpen hatnak: az ösztrogénnel ellentétben sem a tamoxifen (61), sem a raloxifen nem emeli a HDL koleszterin-szintet posztmenopauzális nőkben (74). A raloxifen emeli az igen erősen kardioprotektív hatású szubfrakció, a HDL-2 szintjét, valamint az apolipoprotein A<sub>1</sub> szintjét. Az ösztrogénnel ellentétben, a SERM-ek nem emelik a triglicerid-koncentrációkat. Hipertrigliceridemiában szenvedő nőbetegnél az ösztrogén (HRT) tovább emeli a triglicerid-szintet, így növeli a pancreatitis kockázatát.

Véralvadási faktorok: a legfeltűnőbb SERM-hatás, hogy csökken a kardiovaszkuláris betegségek „independent” kockázati faktora, a fibrinogén szintje (tamoxifennél jobban, raloxifennél kevésbé) (79), míg az ösztrogén vagy a kombinált HRT is csak gyenge hatású. Hat hónap raloxifen is csak kevésbé befolyásolja az egyéb hemosztatikus faktorokat (3. táblázat).

Homocisztein: az emelkedett homociszteinszint a kardiovaszkuláris megbetegedések „independent” kockázati faktora. Az ösztrogén, de a tamoxifen és raloxifen is jelentősen csökkentik a homociszteinszinteket posztmenopauzális nőkben (9, 57), itt tehát a SERM-ek is ösztrogén-szerűen hatnak.

A tamoxifen-adagolás kardiovaszkuláris hatása: a SERM-ek közül csak a tamoxifenről vannak komolyabb adatok. Három vizsgálat meta-analízise azt mutatta, hogy a tamoxifent szedő nőknél kevesebb volt a szívinfarktus, a kardiovaszkuláris kórházi felvétel, mint a placebót szedőknél (12, 49, 60). Viszont az EBCTCG 55 vizsgálat meta-analízált eredményei nem igazolták, hogy tamoxifen mellett kevesebb kardiovaszkuláris szövődmény lenne (17). Az eredmények tehát vegyesek.

#### A SERM-ek hosszú idejű kardioprotektív adagolásának biztonsága

A tamoxifen és a raloxifen hasonlóan hatnak a kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, viszont az uterusra gyakorolt hatásukban eltérnek: míg a tamoxifen és a toremifen hosszú használata stimulálja az endometriumot és növeli az endometriumrák rizikóját, addig a raloxifen nem aktív az endometriumon, nem növeli az endometriumrák kockázatát (16). Mivel nincs a raloxifennek uterinális hatása, nem szükséges mellé progesztint ad-

3. táblázat.  
A SERM-ek és a HRT hatása %-ban a posztmenopauzális nők kardiovaszkuláris kockázati faktoraira

Kockázati tényező	Raloxifen	Tamoxifen	HRT
LDL-C	-12	-16	-14
HDL-C	0	+2	+10
HDL2-C	+15	+2	+33
Trigliceridek	-4	0	+20
Apolipoprotein A <sub>1</sub>	+3	+7	+11
Apolipoprotein B	-9	-7	-3
Lipoprotein /a/	-7	-32	-20
Fibrinogén	-10	-24	-1
PAI-1	+6	-15	-20
F <sub>1+2</sub>	+5	+1	+19
Fibrinopeptid A	-5	+11	+3
Homocisztein	-5	-7	-7

PAI-1= plazminogén aktivátor inhibitor-1, F<sub>1+2</sub>= protrombin fragment 1+2



ni, így elkerülve azt, hogy a progesztin antagonizálja a raloxifen kedvező (ösztrogén-szerű) kardiovaszkuláris védőhatását.

A raloxifen ezen kívül – a szokásos HRT-kel ellentétben – nem okoz emlőpanaszokat. Sőt, az osteoporózis miatt raloxifent szedő (egyébként egészséges) nőknél 3 éves szedés után 76%-kal csökkent az invazív emlőrákok gyakorisága (13). A raloxifen tehát szelektíven előnyösen hat a kardiovaszkuláris rendszerre az ösztrogén-szerű (itt káros) emlő- és méh-mellékhatások nélkül.

#### *A randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségessége*

A SERM-ek különféle kedvező hatásait fent ismertettük, de randomizált, kontrollált, hosszú idejű (>5 év) és lehetőleg sok beteget rekrutáló vizsgálatra van szükség ahhoz, hogy a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságának tényleges csökkentését ki lehessen mutatni. Természetesen folynak ilyen kutatások: a Women's Health Initiative (WHI) vizsgálat (78), a Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) vizsgálat (70) eredményei a fentebb említett HERS vizsgálattal egybevetve ki fogják mutatni a megfelelő ösztrogén- (vagy progesztinnel opponált) pótlások hatásait minden tekintetben.

Az egyetlen vizsgálat, ami közvetlenül a SERM-eknek a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra való hatását szándékozik értékelni, az a RUTH-trial (Raloxifen Use for The Heart), mely 1998-ban indult el 26 országban, kardiálisan már érintett, vagy nagy rizikójú posztmenopauzális nőknél. Az eredményeket kb. 2003-ra várhatjuk.

#### **Megbeszélés**

Az új receptorok felfedezésével, a működéseik megértésével új targetek kerülhetnek előtérbe, új molekulák vizsgálatára kerülhet sor. A jövő kutatásai olyan irányba mennek, hogy egy bizonyos speciális receptoron egyedül (tisztán) agonista vagy egyedül (tisztán) antagonisták módon ható molekulákat lehessen létrehozni. Az új molekula ilyen módon egymaga többféle betegségben is hatásos lehet, tehát „multifunkcionális”. Az ideális multifunkcionális gyógyszer a különböző target szerveken kizárólag előnyös hatásokat hozna létre (pl. mellékhatások nélkül egyszerre gyógyítaná az emlőrákot, kezelné az osteoporózist, megelőzné a szívinfarktust, stb.). A SERM-ek már csaknem megfelelnek a fenti elvárásoknak. A kutatás tovább folyik.

#### **Irodalom**

1. Barrett-Connor E, Cox DA. The potential of SERMs for reducing the risk of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 10:320-325, 1999
2. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann Rev Public Health* 19:55-72, 1998
3. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 349:458-461, 1997

4. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, et al. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 96:1964-1969, 1997
5. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 177:1458-1464, 1997
6. Breuer B, Wallenstein S, Anderson R. Effect of tamoxifen on bone fractures in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 46:968-972, 1998
7. Brzozowski AM. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 389:753-758, 1997
8. Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, et al. Phase II evaluation of LY 156758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 45:344-345, 1988
9. Cattaneo M. Tamoxifen reduces plasma homocysteine levels in healthy women. *Obstet Gynecol* 91:432-436, 1998
10. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 276:1404-1408, 1996
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. Combined reanalysis of data from 51 epidemiological studies involving 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059, 1997
12. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 89:776-782, 1997
13. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifen on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 281:2189-2197, 1999
14. Dancsó J, Cseh I, Fülöp V, és mtsai. Az ösztrogén jelátvitel és a szelektív ösztrogén receptor moduláció (SERM). *Magy Nőorv Lapja* 63:113-118, 2000
15. Decensi A, Robertson C, Ballardini B, et al. Effect of tamoxifen on lipoprotein(a) and Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) in healthy women. *Eur J Cancer* 35:596-600, 1999
16. Delmas P. Effects of raloxifen on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 337:1641-1647, 1997
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998
18. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 338:736-746, 1998
19. Ettinger B. Raloxifene reduces the risk of incidental vertebral fractures: 24 months interim analysis. *Osteoporosis Int* 8(Suppl 11): Abstr OR-23, 1999
20. 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
21. 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
22. Glass CK, Rose DW, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coactivators. *Curr Opin Cell Biol* 9:222-232, 1997
23. Gottardis MM, Jordan VC. The antitumor actions of keoxifene (raloxifene) and tamoxifen in the N-nitrosomethyl-urea-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 47:4020-4024, 1987
24. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 99:636-641, 1995
25. Gylling H, Pyrhonen S, Mantyla E, et al. Tamoxifen and toremifene lower serum cholesterol by inhibition of delta 8-cholesterol conversion to lathosterol in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2900-2905, 1995
26. Harper MJK, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect of implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fertil* 13:101-119, 1967
27. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3425-3429, 1997
28. Herd RJM, Balena R, Blake GM, et al. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 103:92-99, 1997

29. Hosking D. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *New Engl J Med* 338:485-492, 1998
30. Hulley S for the HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280:605-613, 1998
31. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 18:387-414, 1962
32. Jordan VC. How does tamoxifen work? In: *Tamoxifen for the Treatment and Prevention of Breast Cancer*. Ed: Jordan VC, PRR, Melville, New York, pp. 257-263, 1999
33. Jordan VC, Glusman JE, Eckert S, et al. Raloxifene reduces incident primary breast cancers. Integrated data from multicenter double blind, placebo controlled randomized trials in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 50:227, 1998
34. Jordan VC, Phelps E, Lindgren JU. Effects of antiestrogens on bone in castrated and intact female rats. *Breast Cancer Res Treat* 10:31-35, 1987
35. Jordan VC, Robinson SP. Species specific pharmacology of antiestrogens: role of metabolism. *Fed Proc* 46:1870-1874, 1987
36. Jordan VC. Incident primary breast cancer are reduced by raloxifene: integrated data from multicenter, double-blind randomized trials in approx. 12,000 postmenopausal women. *Proc ASCO* 17:466, 1998
37. Jordan VC. Progress in the prevention of breast cancer: a concept to reality. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 74:269-277, 2000
38. Jordan VC. Designer estrogens. *Sci Amer* 279:36-43, 1998
39. Kangas L. Review of the pharmacological properties of toremifene. *J Steroid Biochem* 36:191-195, 1990
40. Kauffman RF, Bean JS, Bensch WR. Effects of estrogen and raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, in animal models of vascular injury. In: *Estrogen and the Vessel Wall*. Eds.: Rubanyi GM, Kauffman RF, Harwood Academic Publishers, 1998, pp 201-211
41. Kauffman RF, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 8:531-539, 1995
42. Kauffman RF. Hypercholesterolemic activity of raloxifene (LY 139481): pharmacological characterization as a selective estrogen receptor modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 280:146-153, 1997
43. Kristensen B, Ejlersten B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 12:992-997, 1994
44. Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, et al. Cloning a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925-5930, 1996
45. Lerner LJ, Jordan VC. Development of antiestrogens and their use in breast cancer. Eight Cain memorial award lecture. *Cancer Res* 50:4177-4189, 1990
46. Levenson AS, Jordan VC. Selective oestrogen receptor modulation: molecular pharmacology for the millenium. *Eur J Cancer* 35:1628-1639, 1999
47. Love RR, Barden HS, Mazess RB, et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 154:2585-2588, 1994
48. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Int Med* 115:860-864, 1991
49. MacDonald CC, Stewart HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *Br Med J* 303:435-437, 1991
50. MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanism of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 50:151-196, 1998
51. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1158-1162, 1998
52. McDonnell DP. The molecular pharmacology of SERMs. *Trends Endocrin Metabol* 10:301-311, 1999
53. Milla Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III study of toremifene vs tamoxifen in hormonal dependent advanced breast cancer (ABC): A randomized trial. *Proc 11th ICACT*, Paris, S09-05, 139, 2001
54. Morrow M, Jordan VC. Tamoxifen for breast cancer prevention: half an effect is better than none. *Breast Diseases* 10:25-26, 1999
55. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 392:49-53, 1996
56. Osborne CK, Hobbs K, Clark GM. Effects of estrogens and antiestrogens on growth of human breast cancer cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 45:584-590, 1985
57. Paul S, Dean RA, Tracy RP, et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein levels in postmenopausal women. *Circulation* 98:1-7, 1998
58. Pávó I, Jurida N. Szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM). Új koncepció a postmenopausális hormonpótlásban. *Gyógyszereink (Suppl 1)*:35-40, 1998
59. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101, 1998
60. Rutquist LE, Mattson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women in early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 85:1389-1406, 1993
61. Saarto T, Blomquist C, Ehnholm C, et al. Antiatherogenic effects of adjuvant antiestrogens: a randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 14:429-433, 1996
62. Shiau AK. The structural basis of estrogen receptor/co-activator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 95: 927-937, 1998
63. Smith CL, Nawaz Z, O'Malley BW. Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen, 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol* 11:657-666, 1997
64. Smith CL, O'Malley BW. Evolving concepts of selective estrogen receptor action: from basic science to clinical applications. *Trends Endocrin Metabol* 10:299-300, 1999
65. Taylor AL, Adams-Campbell LL, Wright Jr, JT. Risk/benefit assessment of tamoxifen to prevent breast cancer - still a work in progress? *J Natl Cancer Inst* 91:1792-1793, 1999
66. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 276:1389-1396, 1996
67. Thiebaud D. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 103:298-307, 1997
68. Update on SERMs. In: *Medical Express Reports. The 8th Annual Meeting of the North American Menopausal Society (NAMS)*, Boston, MS, 4-6 Sept 1997
69. 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
70. Vickers MR, Meade TW, Wilkes HC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the case for a randomized controlled trial. *Ciba Found Symp* 1991, 150-160, 1995
71. Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocrine-Related Cancer* 7:17-28, 2000
72. Wakeling AE. The future of new pure antiestrogens in clinical breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 25:1-9, 1993.
73. Walpole AL, Paterson E. Synthetic oestrogen in mammary cancer. *Lancet* ii:783-789, 1949
74. Walsh BW. The effect of raloxifene on markers of cardiovascular risk in healthy, postmenopausal women. *JAMA* 279:1445-1451, 1998
75. Wenger NK. Coronary heart disease: an older woman's major health risk. *Br Med J* 315:1085-1090, 1997
76. Wiernicki T, Glaserbrook A, Phillips DL, et al. Estrogen and a novel tissue selective estrogen receptor modulator raloxifene directly modulate vascular smooth muscle cell functions: implications in the cardioprotective mechanism of estrogen. *Circulation* 94:1278, 1996
77. Williams P, Shalmi M, Korsgaard N, et al. A partial estrogen receptor agonist with strong antiatherogenic properties without noticeable effect on reproductive tissue in cholestrol-fed female and male rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2264-2272, 1997
78. Women's Health Initiative Study Group: Design of the women's health initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 19:61-106, 1998
79. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary artery disease and mortality in middle-aged men and women. *Eur Heart J* 19:55-62, 1998