

# Az emlőrák endokrin kezelésének kutatási távlatai

Eckhardt Sándor

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

E dolgozat összefoglalja az ösztrogének forrásait, szöveti megoszlását, az alfa és béta receptorokhoz való kötődés fontosabb mechanizmusait és anyagforgalmát. Kitér arra, hogy az ösztrogének fiziológiás szerepe módosulhat akkor, ha a beteget endogén vagy exogén rákkeltő kockázat éri. Az emlőrák keletkezésében az ösztrogének szerepe többszörösen bizonyított. Felsorolja és értékeli az egyes kockázati tényezőket, de hangsúlyozza, hogy ezek együttes előfordulása dönti el az egyén sorsát. A kockázati tényezők ismerete lehetővé teszi a rák prevencióját is, s ez különösen a génhordozók esetében lehet lényeges szempont. A dolgozat kitér a SERM típusú antiösztrogének szerepére. Ezek egyrészt terápiás hatást fejtenek ki a már beteg emlőrákosokon, másrészt megelőzhetik a daganat kiújulását vagy áttétképzését. A génhordozókon feltételezhető prevenció hatásuk is. A SERM-ek között külön osztályt képeznek a terápiás gyakorlatban fontos szerepet játszó aromatázgátló vegyületek, melyek közül hazánkban az anastrozol, a letrozol és az exemestan kezeléssel érték el rendkívül kedvező eredményeket. A raloxifen hazai alkalmazása kezdeténél tart, s Magyarországon nincs még adatunk a fulvestrant gyógyító hatásáról sem. E vegyületek jelentőségét az emeli, hogy a tamoxifen-rezisztencia kialakulása után is sikerrel adhatók. A rezisztencia kifejlődésére számos magyarázatot és ezzel új molekuláris támadáspontokat ismertünk meg, ami feljogosít bennünket arra a reményre, hogy az emlőrák kezelésében hamarosan újabb, hatékony gyógyszerek birtokába jutunk. *Magyar Onkológia 47:133–140, 2003*

The role of estrogens, including its sources, tissue distribution, metabolism, and mechanism of action, is discussed in this review. The ER alpha and beta are functioning separately, and there is a physiological balance between their activity. Whenever this balance is overthrown due to endogenous or exogenous carcinogenic factors, malignancy develops. Risk factors of breast cancer are listed and evaluated individually. It should be stressed however, that their carcinogenic effect sums up. The knowledge of established risk factors rises the possibility of chemoprevention, which might be highly desirable in case of gene carriers. Special emphasis is attached to the SERM molecules which act as antiestrogens. Their antitumour effect is largely used in the treatment of hormone sensitive advanced breast cancer patients, and their efficacy has been proved in adjuvant therapy as well. Their preventive use might also be justified, especially in gene carriers. Aromatase inhibitors form a special class among the SERM molecules. In Hungary, anastrozole, letrozole and exemestane are widely applied for the therapy of breast cancer patients, while raloxifene has only been introduced recently, mainly in order to prevent osteoporosis. The therapeutic value of fulvestrant is unknown yet and its antitumour effect has to be explored. The therapeutic significance of these molecules lies in the fact that they might be effective after the development of tamoxifen resistance. There are several explanations for this phenomenon offering new targets for the further development of a successful antitumour chemotherapy. *Eckhardt S. Perspectives for the hormonal therapy of breast cancer. Hungarian Oncology 47:133–140, 2003*



## Bevezetés

Az elmúlt években az emlőrák egyre inkább a közvélemény érdeklődésének előterébe került.

Ennek oka, hogy ez a körkép a nők daganatos megbetegedései között gyakoriság szempontjából vezető helyet foglal el. Ugyanakkor rohamlétpek-

kel szaporodtak ismereteink a betegség keletkezésére és kezelésére vonatkozóan. Köztudott, hogy e daganatféleség hormonérzékeny. Ezért napjainkban különös gondot fordítottak a patogenezisére és hormonkezelésére terén folytatott kutatásokra, s általuk a terápiás eredmények is javíthatóvá váltak.

A fejlődés jelen korszakának ismertetésétől a magyar orvosi irodalom sem maradt el, hiszen 2000 és 2002 között a fenti tárgykörben kiváló összefoglalások láttak napvilágot (16, 17, 47, 49, 52, 55, 74). Ennek ellenére úgy láttuk, hogy egyrészt a közlemények megjelenése óta eltelt idő, másrészt a kutatási irányok, melyek mentén je-

Közlésre érkezett: 2003. január 28.  
Elfogadva: 2003. március 10.

Levelezési cím: Dr. Eckhardt Sándor, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Tel.: 224-8751, Telefax: 224-8741, e-mail: eckhardt@oncol.hu

lenleg is haladunk, ismét szükségessé tették az eddigi eredmények összefoglalását.

Az áttekintés az alábbi részekre tagozódik: a) az ösztrogének biológiája, b) az ösztrogének és a rák kockázata, c) az antiösztrogének jelenlegi és jövő szerepe az emlőrák hormonterápiájában.

### Az ösztrogének biológiája

A szteroidszintézis forrása a koleszterin. A szteroidogén sejtek ebből a 27 szénatomos molekulából 18 szénatomos szteroidokat képeznek és ebben a StAR (steroidogenic acute regulatory protein) nevű fehérjének van kitüntetett szerepe (37). E protein hiányában (pl. mutációja esetén) a szervezet nem tud szteroidot szintetizálni, ami egyúttal életképtelenséget is jelenthet.

Az ösztrogénszintézis utolsó szakasza az aromatizáció. E lépést a P450 aromataz + monooxygenáz enzimkomplex három hidroxiláló lépcső útján katalizálja: ennek eredményeként az androszteronból és a tesztoszteronból ösztroon, illetve 17- $\beta$ -ösztrodiol, utóbbiból pedig a májban ösztrotriol keletkezik (31).

Fontos lehet az ösztrogénképződés szempontjából a táplálék útján szervezetünkbe kerülő „fitoösztrogének” szerepe is. A szójababból pl. izoflavonok (genistein, daidzein) szabadulnak fel, melyek vegyi szerkezete az ösztroonhoz hasonló és a szteroidogén sejtek tevékenységét vagyis az ösztrogének keletkezését gátolhatják. Egyes vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenmagban található lignánoknak (enterolactone, enterodiol) hasonló hatásuk van. E vegyületek az ösztrogénszintézis megakadályozásával szerepet kaphatnak az emlőrák (esetleg a prosztatata- és vastagbélrák) megelőzésében is. Számos egyéb növényi anyagról szintén kiderült, hogy fitoösztrogén hatással rendelkezik és ezért esetleg terápiás alkalmazásra kerülhet klimaxos tünetek kezelésében (7).

Az ösztrogénszintézis elsődleges helyszíne a petefészek. A még megerősítésre váró elmélet szerint a theca sejtek androgént termelnek, s a granulosa sejtek aromatizálják belőle az ösztrogéneket. Vannak azonban közlések, amelyek szerint mindkét sejtfeleség közvetlenül termeli a hormonokat. Újabb adatok azt is bizonyítják, hogy a szteroidogén enzimek működése is bonyolult genetikai szabályozás alatt áll (59). Aromatázaktivitás zsírban, izomban, idegszövetben, emlőben, valamint a Leydig-sejtekben is kimutatható. Reprodukcióban az ösztrogéntermelés ciklikusan változik. Közismert tény, hogy ez a hipotalamusz-hipofízis rendszer által kiválasztott FSH (follicle stimulating hormone) szintjének függvénye. Terhességben és menopauza után a mellékvese jut növekvő szerephez. A genetikai szabályozás jelentősége minden korban és minden aromatázaktivitást kifejtő szervben kiemelt érdemel, hiszen bármely allélpolimorfizmus (CYP 17, CYP 19) az emlőrák kockázatát fokozhatja, és ezáltal veszélyessé teheti esetleges hormonpótló kezelés végrehajthatóságát (23, 64, 65).

Az ösztrogénszintézis az agyalapi mirigy szabályozása alatt áll. Az LHRH (luteinizáló hor-

mone releasing hormone) hatására LH- és FSH-elválasztás indul meg a petefészekben, s a hormonok növelik a cAMP (ciklikus adenzin monofoszfát) intracelluláris szintjét. A cAMP a CREB („cAMP response element binding protein”) nevű transzkripciósfaktort aktiválja, amelynek következménye az aromataz-overexpresszió. Ennek hatására pedig fokozódik a petefészek-eredetű androgén átalakulása ösztrogénné (30).

Az ösztrogének transzportját az SHBG (sex hormone binding globulin) biztosítja, amely  $\beta$ -globulin. Metabolizációjának többféle módja ismeretes: a) kiürülhet epével vagy vizelettel glukuronidáció útján, azonban kisebb hányaduk ismételt részt vehet az enterohepatikus körforgásban, és b) hidroxilálás, majd ezt követő metilálás segítségével catechol- illetve metoxilált ösztrogének formálódhatnak. Az így létrejött származékok között főként a 4-hidroxiösztroonról és a 16- $\alpha$ -hidroxiösztrodiolról feltételezhető a karcinogén kockázat. A catechol-ösztrogénekből kinon-származékok képződhetnek és genotoxikus aktivitásuk nem zárható ki (44). A keringő vérben lévő ösztrogének mintegy 8-9%-a lipoidális ösztrogén, vagyis az ösztrogének zsírsavas észterei, amelyek az endotelsejtekben lipoproteinhez kötődnek. A lipoidális ösztrogének katalízise kisebb mértékű és lassabb, mint az ösztrogéneké, és a zsírsejtekben „ösztrogéntartalékként” raktározódhatnak (70).

A nyolcvanas években dolgozták ki a keringő vérben található ösztrogének mennyiségi meghatározását az ún. „dextran coated charcoal” (dextránbevonatú faszén) módszer segítségével és 10 fmol/ml értékben szabták meg azt a határt, amely felett ER-pozitívnak tekintették a vizsgált egyént. Ezt a radioligand technikát később felváltotta a szövetmintából vett anyag immuncitokémiai vizsgálata, mely egyenértékűnek bizonyult az előbbi módszerrel és monoklonális ellenanyag felhasználásával történik. Helyszíne miatt itt csak utalunk a magyar szakirodalomban megjelent, kitűnő összefoglalásokra (57, 68).

Az ösztrogének a szervezetben és főként az emlőben található receptorok segítségével tudják kifejteni hatásukat. Az ösztrogénreceptorok (ER) a jelenleg mintegy 150 tagot számláló nukleáris hormonreceptorok szupercsaládjába tartoznak. 1986-ban írták le először ösztrogénreceptor létezését, amelynek akkor az ER nevet adták (28). 1995-ben újabb ösztrogénreceptort izoláltak, s ezért az addig ismert receptort ER alfa névvel illették, míg az újonnan felfedezett molekula az ER  $\beta$  névvel kapta (40). A két szubtípus jelentősen különbözik egymástól genetikai szabályozás tekintetében és szerkezetileg is: az alfa szubtípus a 6q, a  $\beta$  szubtípus a 14q22-24 exonjának génterméke (20). Szerkezetileg DNS-kötő doménjeik („DBD, DNA binding domain”) ugyan homológok bizonyultak, de ligandkötő doméneik („LBD, ligand binding domain”) között az egyezés mindössze 55%. Ennek megfelelően a különböző molekulák, mint ligandok eltérő affinitással kötődnek a két szubtípushoz. E különbségnek nagy jelentősége lehet az egyes ösztrogé-

nek hatása szempontjából. Így például a 17alfa-ösztadiol az alfa receptorhoz 6x, illetve az ösztrol is 2x nagyobb mértékben kötődik, mint a béta receptorhoz. Ezzel szemben a fitoösztrogének közül a genistein 20x vagy a daizidein 5x nagyobb affinitást mutat a béta receptorhoz, mint az alfához. Különleges jelentősége van annak is, hogy a raloxifen négyszer nagyobb kötődést mutat az alfa receptorhoz, mint a bétához, s ennek terápiás következményei lehetnek. Ezzel szemben figyelemreméltó, hogy a környezetet szennyező alkilpolutánsokat (pl. 4-oktilfenol, nonilfenol) elsősorban a béta receptorok kötik. A receptorok szöveti megoszlása mennyiségileg is eltérő. Az endometriumban, az ovarialis stromában, valamint emlőráksejtekben az alfa receptorok vannak túlsúlyban, míg a granulosa sejtek, spermatidák, endotelsejtek, a veseparenchyma sejtjei és az intestinalis mucosa sejtek, valamint a csontok különféle sejtjei béta receptorokat tartalmaznak nagyobb mennyiségben. E megoszlási különbség nemcsak rák, hanem más, nem onkológiai betegségek vonatkozásában is fontos terápiás következményekkel járhat (1, 41, 42).

Az ösztrogénreceptor aktiválásának klasszikus modellje napjainkban a következő módon jellemezhető: a citoplazmában található receptorhoz kötődik a ligand, amely megszabadulva dajkafehérjétől (chaperonok) továbbítja azt a nukleáris receptorhoz. A nukleáris ösztrogénreceptornak három doménje van: az AF1 („activation factor 1”), amely foszforilálással aktiválható, az AF2 („activation factor 2”), mely ösztrogénkötéssel aktiválódik és a DBD, amely a DNS-t köti. A nukleáris ösztrogénreceptorba jutott ösztrogén ligand az AF2-t aktiválja. Az itt keletkező transzkripciósi protein csakis koaktivátor (pl. TATA box proteinek, cAMP) vegyületek jelenlétében keletkezhet. A koaktivátorokkal együtt létrejött komplex a DNS-t kötő domén útján kezdeményezi a transzkripciót. A koaktivátorokkal szemben korepresszorok is léteznek. A koaktivátorok és a korepresszorok között bonyolult egyensúly van és az ösztrogénreceptor működése ennek az egyensúlynak a függvénye. A hiszton-acetiltransferáz hatására pl. a transzkripció fokozódik, a hiszton-deacetyláz viszont csökkenti azt (29, 67, 80).

A fentebb ismertetett modellben az aktiválási folyamat percek, sőt esetleg órák alatt megy végbe. Ezzel szemben vannak szinte azonnali, másodpercek alatt bekövetkező alternatív aktiválási útvonalak is. Ezek közül kettőnek van jelentősége:

a) Az ösztrogén ligand kialakulásától függetlenül növekedési faktorok és jelátvivő vegyületek (EGF, TGF-alfa, IGF, heregulin, dopamin) a receptor molekula AF1 doménjének foszforilációját indukálhatják („ligand-independent activation of estrogen receptor”) tirozinkinázok valamint szerin- és treoninkinázok segítségével, b) újabban pedig feltételezik, hogy nemcsak nukleáris receptorok közvetítik a transzkripciót, hanem vannak a sejtthártya külső rétegében betüremkedések („caveolák”), amelyek extranukleáris ösztrogénreceptort tartalmaznak. Szerkezetük a nukleáris receptorokhoz hasonlít. Jellemzésük jelen-

leg is folyik, s valószínű, hogy szerepük többek között az értágulásban, az azonnal termelt inzulin metabolikus forgalmában és a neurális jelátviteli folyamatban van (13, 58, 63).

Az ösztrogének komplex biológiai hatásait az 1. táblázat foglalja össze, melyből nyilvánvaló, hogy az ösztrogének a szervezet számára nélkülözhetetlen hormonok. Az is bebizonyosodott azonban, hogy szerepet játszanak emlőrák keletkezésében.

### Az ösztrogének és a rák kockázata

Több mint száz éve tudjuk, hogy a petefészek sebészi eltávolítása premenopauzás, emlőrákos nők esetében remisszióhoz vezethet (4). Ezt követően az elmúlt évszázadban számos bizonyíték gyűlt össze, amely tanúsítja, hogy a szervezet felfelé módosult endogén és exogén eredetű ösztrogénszintje az emlőben elősegíti a rákkeletkezést. Vannak egyrészt közismert kockázati tényezők, melyeket epidemiológiai vizsgálatok már régebben igazoltak, másrészt ezekhez a technikai fejlődés újabbakat csatolt. A klasszikus, már az anamnézis felvételekor megismerhető tényezők közül egy 5 évvel ezelőtti vizsgálat (36) az alábbiakat emelte ki (2. táblázat).

A rizikófaktorok között az első helyet a nemi különbség foglalja el: elsöprő többségben alakul ki nőknél – férfiakkal szemben – emlőrák. A gyakoriság az életkorral nő; minél korábbi életkor-

1. táblázat.  
Ösztrogének biológiai hatásai

Előnyös hatás	Kedvezőtlen hatás
Emlő: proliferáció	Emlőrák: kockázatfokozás
Nemi szervek: proliferáció	Méhtrák: kockázatfokozás
Csontsűrűség-megtartás	
Máj: lipoprotein, koagulációs faktorok fokozott termelése	Thrombosishajlam
Arterialis vasodilatatio, kardioprotekció	
Szem: belnyomáscsökkenés*	
Vastagbélrák: kockázatcsökkenés*	
Neuroprotekció*	

\*-gal jelölt adat megerősítésre vár, a vizsgálatok folyamatban vannak

2. táblázat. Emlőrákkockázati tényezők. Anamnesztikus adatok

Indikátor	Alacsony kockázat	Magas kockázat	Relatív kockázat (RR)
Nem	Férfi	Nő	150,0
Életkor	30–34	70–74	17,9
Eső menses	>14	<12 év	1,5
Első szülés	<20 év	>30 év	1,9–3,5
Szoptatás	6–16 hó	Nem szoptatott	1,37
Szülések száma	2–5	Nem szült	1,4
Menopauza (év)	<45	>55	2,0

Clemons M, Goss P adatai nyomán (10)

ban kezdődik meg és minél későbbi életkorban fejeződik be a menses – vagyis minél hosszabb a fokozott ösztrogéntermelésnek kitett életszakasz – annál nagyobb a rákkockázat. A szülések száma bizonyos védelmet nyújt a szoptatással együtt (hisz ez progeszteron- illetve prolaktin-túl-súlyú időszak), s ezzel magyarázható az is, hogy a korábbi évtizedekben kiviselt, szüléssel végződő terhességnél korábban következik be ez a védelmet biztosító időtartam, mint késői szülés esetén (8, 10).

A fentiekén kívül számos más, olyan anamnesztikus adat emlőrákkockázatban betöltött szerepe látszik még lényegesnek – esetenként ugyan még vitatottnak –, amelyek nincsenek a 2. táblázatban feltüntetve. Közöttük vezető helyet foglal el a hormonális fogamzásgátlás kérdése. A kezdeti tanulmányok azt bizonyították, hogy nincs összefüggés a fogamzásgátlás és az emlőrák között (11). Részletes vizsgálatok később azt vették fel, hogy egyes alcsoportokban esetleg ilyen összefüggés mégis lehetséges; elsősorban a BRCA1 és -2 mutációt hordozó nőknél bizonyul a hormonális fogamzásgátlás az emlőrák kockázatát fokozó tényezőnek. Ez az összefüggés bizonyítottan látszik (76). Ugyancsak felmerült az a gyanú is, hogy akik nagyon korai életkorban kezdték meg a fogamzásgátlást és abban megszakítás nélkül, éveken át részesültek (>10 év), vagy akiket régebben progeszteront nem tartalmazó készítménnyel kezeltek, azoknál kis mértékben fokozódhat az emlőrák kialakulásának kockázata. Ezek az adatok azonban megerősítésre várnak (53, 75).

Az egyén laboratóriumi vizsgálatával is bővíthet a kockázati spektrum. Egyértelmű, hogy a családi előfordulás pl. felveti a fokozott kockázat gyanúját. Az egyik korai tanulmány szerint ez 2,6 RR-t („relative risk, viszonylagos kockázat”) jelent (46). A BRCA1 és BRCA2 gént hordozó nőknél kb. 80%-os valószínűséggel fejlődik ki – jelentős többségükben 50 éves koruk előtt – emlőrák és petefészekrák. Náluk másik oldali emlőrák keletkezésének esélye is 60% körüli. Nagyobb populációk felmérése folyamatban van annak megállapítása céljából, hogy az emlőrákos nők között a génhordozás gyakorisága milyen szintű; Magyarországon általában az 5% körüli érték az általánosan elfogadott (77). Ezzel szemben vannak népcsoportok (pl. Ashkenazi zsidó nők), ahol az emlőrák előfordulása gyakoribb, és minden negyvenedik nő génhordozó. Férfiak esetében a BRCA2 gén jelenléte képez fokozott emlőrákkockázatot, de a BRCA1 gén előfordulásának esetleges kockázati szerepét nem bizonyították. Magyarországon ezt újabb adat is megerősítette (14). Jelenleg a BRCA2 gén szerepének vizsgálata prosztata- és vastagbélrákban is folyamatban van (54, 82).

Több tanulmány ismertet olyan adatokat, miszerint posztmenopauzában lévő, hormonpozitív nők normálisnál (7,3 pg/ml) magasabb ösztrodiolszintje (17,0 pg/ml) fokozott emlőrákkockázattal társul. Ezt a megállapítást kisebb populációkban megerősíteni is sikerült (71, 73). A mam-

mográfias denzitás megnövekedése szintén fokozott emlőrákkockázatot takar. Menopauza előtt (magasabb ösztrogénszintek mellett) az emlő fokozott proliferációja következtében a denzitás nő. Ennek jelentősége elsősorban génhordozók esetében lehet (2, 5). A menopauza után (csökkenő ösztrogénszintek eredményeként) a denzitás csökken. Ha ismét növekedésnek indul, fokozott kockázat van jelen. Nem szabad azonban azt sem szem elől téveszteni, hogy maga a denzitás fokozott volta is néha akadály lehet a rosszindulatú folyamat mammográfias felismerésének.

Az emlőrák kockázatának elemzésekor fontos szerepet kell tulajdonítani az elhízás okozta tünetcsoportnak. Az előbbieken már szóltunk arról, hogy a táplálkozás során szervezetünkbe jutott fitoösztrogének befolyást gyakorolnak az endogén ösztrogének termelésére és forgalmára, hiszen a zsírszövetekben aromatiszáció folyik. Érthető tehát, hogy a testtömeg-index 30,7 fölé emelkedése fokozott emlőrákkockázatot jelent és az RR 1,6-nak bizonyult (8). Ez az érték azonban csak posztmenopauzás nőkre vonatkozik, míg premenopauzás nők esetében ilyen jellegű, meggyőző adataink nincsenek. Nagyon valószínű, hogy a klimax után alacsonyabb SHBG-szint alakul ki az elhízott egyéneknél és így módon kevesebb, nem-karcinogén hatású, kötött ösztrogénnel szemben több, szabadon köthető ösztrogén állhat rendelkezésre, ami a rákkeltő kockázat fokozódását jelenti (72). Ezzel szemben áll az a tapasztalat, hogy túlsúlyos nőknél – generációs korban – gyakori a raro- és oligomenorrhoea, sőt esetleg anovulációs szakok is vannak, amit csökkent vagy hiányzó ösztrogéntermelés okozhat. Ezzel pedig együtt járhat az emlőrákkockázat csökkenése (33, 34). E tény is mutatja, hogy az egyes rizikótényezők hatása együttesen, komplex módon érvényesül, s ez a helyzet generációs korban levő nők esetében még bonyolultabban fejeződik ki.

Külön kell tárgyalni a posztmenopauzás nők hormonpótlásának kérdését. Többszörösen bizonyított, hogy a klimaxos tünetek enyhítésére és a csontsűrűség megtartásának biztosítása céljából az ösztrogénkezelés rendkívül előnyös. Ugyanakkor az elmondottakból az is nyilvánvaló, hogy az ösztrogének az emlőrák kockázatát fokozzák. Könyvtárnyi irodalma van annak a konfliktusnak, ami e két megállapítás között kialakult: szabad-e emlőrákos betegnek hormonpótlást adni?

Mára kialakult az a vélemény, hogy az ösztrogénpótlás eddigi gyakorlata – ha szerény mértékben is – de fokozza az emlőrák gyakoriságát. Egy nemrégiben megjelent, 51 tanulmány alapján készült metaanalízis 1,4-es RR-t állapított meg (11). A kockázat fokozódása növekedett azon egyéneknél, akik éveken keresztül részesültek kezelésben. Ugyancsak megnőtt a gyakorisági kockázat a BRCA1 és BRCA2 génhordozókban (76). Két újabb, nagyobb számú vizsgálati alanyt tartalmazó tanulmányban azok között is megnőtt az emlőrák gyakorisága, akik hormonpótlás céljából ösztrogént progeszteronnal együtt kaptak (61, 62). 2002-ben ezeket az adatokat sikerült újabb bizonyítékokkal meggyőzően alátámasztani (83). Ez-

zel még sürgetőbbé vált a hormonpótlás más irányú kivitelezése.

Az emlőrák kockázatában szerepelő különböző tényezők együttes hatásának jósoló értékét egyrészt Gail (25), másrészt Claus (9) kísérte meg összefoglalni. Előbbi a mammográfiára rendszeresen járó egyes betegek statisztikai úton történő kockázati becslésével foglalkozik s ezáltal a klinikai vizsgálatban részt vállaló nők csoportjának egységesítését segíti elő. E rendszer kritikájában az szerepel, hogy a fiatal nők kockázatát felül-, illetve a 60 éven túliakat alábecsüli. Az utóbbi módszer ezért finomítani próbál olyan módon, hogy a környezeti tényezők mellett inkább a familiáris kórjósásra van nagy figyelemmel, hiszen ez az esetleges endogén tényező a fiatalabb népességnél nagyobb szerepet játszik, mint az idősebb nők esetében.

### Az antiösztrogének jelenlegi és jövőbeli szerepe az emlőrák hormonterápiájában

Az előbbiekből nyilvánvaló, hogy az alfa és béta ösztrogénreceptorok elkülönítésével és e receptorok aktivitásának fokozatos, de még csak részbeni megismerésével lehetővé vált olyan antiösztrogén molekulák tervezése, melyek az előnytelen működést (pl. a rákkockázat fokozását) antagonistaként gátolni tudják, de egyidejűleg az előnyös működést (pl. a csontsűrűség megtartását) agonistaként serkentik (79). E „designer ligandok” (megtervezett ligandok) egyre növekvő számban rendelkezésre állnak, s közülük a tamoxifennel (amely trifeniletilén-származék) nyert tapasztalat tekint vissza a legrégebbi, több évtizedes múltú. Elnevezésük megváltozott: ma SERM-nek („selective estrogen receptor modulator”) hívjuk azokat a molekulákat, amelyek szelektív hatást fejtenek ki az ösztrogénreceptorokra (56). A közelmúltban e folyóirat hasábjain a SERM-ekről kitűnő összefoglalást olvashattunk (52), s itt most csak kibővítjük az abban foglaltakat.

A SERM-kutatás egyik alapvető kísérletében thymushiányos egerekbe ültettek át emberi emlőrákot és méhestrákot, majd tamoxifent adtak az állatoknak. Ez az emlőrák további proliferációját gátolta, a méhestrákét viszont serkentette (27). Ezt követően indult meg a tamoxifent szedő nők körében a méhestrák kockázatának felmérése (24). Ennek eredményeképpen derült fény arra, hogy az 5 évnél tovább és 30 mg/die adagnál nagyobb tamoxifen dózissal kezelt nők méhestrák-kockázatának felméréseben valóban kb. 2,4-szeres RR észlelhető. Tekintettel azonban arra, hogy az Oxford trial bebizonyította, hogy az emlőrákos beteget 5 évnél tovább nem érdemes tamoxifen kezelésben részesíteni, az ilyen kezelési módot valószínűsége ma már meglehetősen csekély. Ugyanakkor azonban számos tanulmány meggyőző adatokkal azt is elének tárta, hogy a tamoxifen kezeléstől nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőrákosok tünetmentes túlélése és teljes időtartamú túlélése („overall survival, OS”) kortól függetlenül megnő. Az is bizonyosság lett sokszoros utánvizsgálat alapján, hogy a tamoxifen hatására csökkent a másik emlőben fellépő daga-

natok száma (18), s az invazív rákok gyakorisága is szignifikánsan alacsonyabb volt (22). A tamoxifennek ezen sokrétű, előnyös tulajdonsága mellett előnytelen hatásainak (a méhestrák kockázatának fokozása, a thromboshajlam növelése) kiküszöbölése céljából indult meg a további SERM molekulák klinikai fejlesztése.

A 3. táblázatban összefoglaltuk a klinikai fejlesztés alatt álló, antiösztrogén hatású SERM vegyületeket.

A toremifen a tamoxifentől főként abban különbözik, hogy a betegek kezelése következményeként eddig nem közöltek endometrium-proliferációt. Preklinikai vizsgálatokban kisebb a karcinogén hatása (19). Úgy tűnik, hogy áttétes emlőrák kezelésében egyenértékű a tamoxifennel, mellyel keresztrezisztenciát mutat (78). Kemoprevenziós alkalmazása eddig nem ismeretes. A vizsgálatok kiterjesztése folyamatban van.

A raloxifen hatása az emlőrák kezelésében alatta marad ugyan a tamoxifen kezelés eredményességének, de egyértelműen akadályozza az emlőrák kialakulását. A gyógyszer egyidejűleg véd osteoporosis ellen, és a coronariák betegségeinek gyakoriságát is csökkenteni látszik (6, 15). A raloxifen tehát valószínűleg a hormonpótló kezelés ideális készítményévé fog válni. E cél érdekében kezdődött 2000-ben a STAR vizsgálat posztmenopauzában levő nőknél (20 mg/die tamoxifen és 60 mg/die raloxifen öt éven át), amely 2005-ben kerül értékelésre. Az egyidejűleg folytatott kísérletek pedig azt mutatják, hogy a raloxifen a tamoxifennel együtt az ösztrogénreceptor AF1 doménjén keresztül a transzkripciót gátolja, (vagyis az ER alfa gátlását hozza létre), ezzel szemben a tamoxifen az AF2 domén aktiválásában is részt vesz, a raloxifen azonban itt is antiösztrogénként viselkedik (ER béta-gátlás) (69). E körülmény még sok szempontból magyarázatra vár, mert e különbségben pl. a koaktivátor/korepresszor proteinek célszervi megoszlásának is fontos szerepe lehet, de a kutatók és a klinikusok már most nagy várakozással tekintenek a raloxifen jövőbeli szerepére az osteoporosis és az emlőrák prevenciójában.

Az aromataz-inhibitorok szintén SERM-eként értelmezhetők. Az utóbbi években jelentős szerephez jutottak az emlőrák kezelésében. Ismeretes, hogy ezek a molekulák a periférián és az emlőráksejtekben található androsztendionból

3. táblázat.  
Klinikai fejlesztés alatt álló SERM vegyületek

Vegyület	Molekulacsoport	Vizsgálati fázis	Irodalom
Toremifen (Fareston)	Kloro-tamoxifen	III.	32
Raloxifen (Evista)	Benzotiofén származék	III.	39
Anastrozol (Arimidex)	Nem-szteroid aromataz-gátló	III.	26
Letrozol (Femara)	Nem-szteroid aromataz-gátló	III.	19
Exemestan (Aromasin)	Szteroid aromataz-gátló	III.	45
Fulvestrant (ICI 182780, Faslodex)	Tiofluorszulfur típusú ösztrogén	II.	35

Preklinikai vizsgálat után a klinikai I. fázis vizsgálat megkezdődött, adatok még nincsenek: LY 353, 381, EM 652, GW 5638 (43, 51, 81)

az ösztrogén keletkezését gátolják, s ez főleg posztmenopauzában levő nőknél történik. A 3. táblázatban csak a hazánkban regisztrált, s így klinikailag is használatos vegyületeket tüntettük fel. Egy részük nem szteroid szerkezetű (anastrozol, letrozol), más részük szteroid struktúrájú (exemestan) gyógyszer. Valamennyien hatnak a hormonreceptor-pozitív, áttétes emlőrákosokra, és előnyük, hogy tamoxifen-rezisztencia kialakulása esetén is érdemes a kezelést velük folytatni (3, 38, 50). Mellékhatás-profiljukban nem szerepel az endometrium kóros átalakulása és egyébként is elhanyagolható toxicitással rendelkeznek. Jelenleg folyik annak a vizsgálata, hogy adjuváns kezelésben, valamint kemoprevenció vonatkozásában mi várható e gyógyszerektől. Valószínűleg sok további siker. A legújabb SERM a Fulvestrant (Faslodex). Ez a molekula a röntgenkrisztallográfiás vizsgálatok tanúsága szerint az ösztrogén alfa és béta receptort egyaránt gátolja (60). Meg kell említeni, hogy hatására – a tamoxifenhez hasonlóan – az ER-hez társult proteinek (koaktivátorok, korepresszorok) mennyisége csökken, s ezzel együtt jár a progesteronreceptorok (PR) számának csökkenése is. A tamoxifen ezzel szemben növeli a PR-ok számát, ami a méhtestrák progesteron terápiájánál azonban előnyös is lehet (35). A fulvestrant tehát valóban „pure antiestrogen”, vagyis tiszta antiösztrogén, s létrejött jó példa a terápiás molekulatervezés sikerének. Az eddigi klinikai eredmények rendkívül biztatóak.

A kutatás nem állt meg ezen a szinten. Az arzoxifen, az EM 652 vagy a GW 5638 a klinikai kipróbálás fázisainak kezdetén van, de egyelőre alig vannak nyilvánosságra hozott klinikai adataink. Mindegyik molekula tamoxifen-rezisztens emlőrákos betegek továbbkezelésében bírhat jelentőséggel, továbbá akkor, ha az állatkísérletekben igazolt, osteoporosist gátló hatásuk emberben is bebizonyosodik. A vizsgálatok ebben az irányban folynak.

A tamoxifennel szemben kifejlődött rezisztencia vonatkozásában számos elméleti és gyakorlati kérdés vetődik fel. A rezisztencia okául a következő magyarázatok születtek: a) esetleg genetikus mutáció (amplifikáció, „rearrangement” stb.) következik be az ER-t kódoló génekben, ami az ösztrogén ligand kötődését akadályozza, bár ez csak ritkán fordul elő, b) epigenetikus történés-ként különböző növekedési tényezők („growth factorok”, pl. EGF) az ER foszforilációját hozzák létre, amely az ER mitogén ösztönzésében nyilvánul meg; ez gyakoribb jelenség, hiszen pl. a HER2-pozitív emlőrákos betegek legtöbbször hormonreceptor-negatívak, c) szerepe lehet azon molekuláknak, amelyek gátolják az ER-től kiinduló jelátvitel folyamatban fontos szerepet játszó foszfaditilinozitol-OH-3-kináz (PI3K) aktivitását, s végül d) a cyclin D1, amely 50%-os overexpresszióban fordul elő emlőrákban, közvetlenül kapcsolódhat az ER-hoz (84). Ez utóbbi felfedezés a sejtciklus szabályozásában többek között résztvevő CDK4 és CDK6 fontos szerepére is felhívja a figyelmet és számos egyéb terápiás célpontot határoz meg (21, 48).

A tamoxifen-rezisztencia megszüntetése a klinikai gyakorlatban egyelőre aromatázinhibitorokkal történik. Tudni kell azonban, hogy ezek a molekulák sem képeznek homogén csoportot, hanem a nem szteroid típusú gátló vegyületek – amelyeket tamoxifen-rezisztencia kifejlődése esetén adunk – másképpen hatnak, mint a szteroid típusúak. Így tehát pl. anastrozol után még exemestannal többnyire remisszió érhető el. Valószínű, hogy a fulvestrant tovább szélesíti majd a kezelési palettát. A raloxifen helyét ma inkább az emlőrákos betegek hormonpótlásának kivitelezésében lehet meghatározni. Bár e molekula is SERM, daganatellenes hatása emlőrákban elődjéhez képest mérsékelt.

Az emlőrák endokrin kezelésében az antiösztrogének megjelenése tehát új fejezetet nyitott. Bizonyos, hogy az utóbbi évek felfedezéseinek nyomán a tartós tünetmentesség, sőt a gyógyulás reménye minden beteghez közel jut.

## Irodalom

1. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev* 2:101-112, 2002
2. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 97:1-11, 2003
3. The ATAC Trialist's Group. Anastrozol alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359:2131-2139, 2002
4. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 2:104-107, 1896
5. Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 347:886-894, 2002
6. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene, 4 year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 65:125-134, 2001
7. Cho M, Chen S. Suppression of aromatase by phytochemicals. *Proc Am Assoc Cancer Res* 43:1078, 2002
8. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identifications, chemoprevention and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2:611-619, 2002
9. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 73:643-651, 1994
10. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 344:276-285, 2002
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713-1727, 1996
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: a collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059, 1997
13. Collins P, Webb C. Estrogen hits the surface. *Nat Med* 5:1130-1131, 1999
14. Csókay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, et al. High frequency of germline BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res* 59:995-998, 1999

15. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effects of raloxifene on the risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation randomized trial. *JAMA* 281:2189-2197, 1999
16. Dank M. The role of Aromasin in the hormonal therapy of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 8:87-92, 2002
17. Dancsó J, Cseh I, Fülöp V, et al. Az ösztrogén jelátvitel és a szelektív ösztrogén moduláló (SERM). *Magyar Nőorvosok Lapja* 63:113-118, 2000
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998
19. Ellis M, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant therapy than tamoxifen for ErbB1-and/or ErbB2-positive estrogen-receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3808-3816, 2001
20. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, et al. Human estrogen receptor beta gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4258-4265, 1999
21. Fanti V, Stamp G, Andrew A, et al. Mice lacking cyclin D are small and show defect in eye and mammary gland development. *Genes Dev* 9:2364-2372, 1995
22. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, 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
23. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Pike MC, et al. Cytochrome P450c alpha gene (CYP) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy. *Cancer Res* 59:3908-3910, 1999
24. Fornander T, Rutquist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1:117-120, 1989
25. 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
26. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 19:881-894, 2001
27. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, et al. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast cancer growth in the athymic mouse. *Cancer Res* 48:812-815, 1988
28. Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 320:134-139, 1986
29. Gronemeyer H. Transcription activation by estrogen and progesterone receptors. *Annu Rev Genet* 25:89-123, 1991
30. Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: the clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. *Maturitas* 37:151-157, 2001
31. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346:340-352, 2002
32. Hayes DF, Danzil JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2556-2564, 1995
33. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, et al. Do regular ovulatory cycles increase cancer risk? *Cancer* 56:1206-1208, 1985
34. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 281:914-920, 1999
35. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 162,780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 20:3396-3403, 2002
36. Hulka BS. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res* 396:17-29, 1997
37. Kallen CB, Billheimer JT, Summers SA, et al. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) is a sterol transfer protein. *J Biol Chem* 273:2685-2688, 1998
38. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestan is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a Phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 18:1399-1411, 2000
39. Kauffman RF, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 8:531-539, 1995
40. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925-5309, 1996
41. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 138:863-870, 1997
42. Kuiper GG, Lemmen J, Carlsson B, et al. Interactions of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139:4252-4263, 1998
43. Labrie F, Labrie C, Belanger, et al. EM-652 (SCH 57068), a third generation SERM acting as pure antiestrogen in the mammary gland and endometrium. *J Steroid Biochem Med Biol* 69:51-84, 1999
44. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 54:40-54, 2000
45. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestan in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 18:2234-2244, 2000
46. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 87:1681-1685, 1995
47. Marton I, Kisfalvi I. Az oszteoporózis hormonpótló és SERM kezelésének onkológiai vonatkozásai. *MOTESZ Magazin* 10:25-31, 2002
48. Mc Mahon C, Sutipongchai T, Di Renzo J, et al. P/CAF association with cyclin D1 potentiates the activation of estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5382-5387, 1999
49. Moskovits K. Változások az emlőrák hormonterápiájában. *Lege Artis Medicinæ* 12:481-487, 2002
50. Mouridsen HT, Gershanovitch M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozol versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a Phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19:2596-2606, 2001
51. Munster PN, Buzdar A, Dhingra, et al. Phase I trial of third generation selective estrogen receptor modulator, LY 353381.HCL (Arzoxifene) in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2002-2009, 2001
52. Nagykálnai T. Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) a gyakorlatban. *Magyar Onkológia* 46:165-175, 2002
53. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 7:525-532, 1996
54. Oláh E. Az örökletes emlőrákok genetikája és molekuláris diagnosztikája. In: *Az emlőrák aktuális kérdései*. Eds: Tóth J, Péter I. Springer kiadó, Budapest, 2001, pp. 115-126
55. Oláh E. Molekuláris Onkogenetika, Onkogenomika. *Magyar Onkológia* 46:287-290, 2002
56. O'Regan RM, Jordan VC. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol* 3:207-214, 2002
57. Péter I, Számel I, Rhodes A, et al. A szteroidhormon-receptor immunhisztokémiai meghatározásának gyakorlata és klinikai jelentősége. In: *Az emlőrák aktuális kérdései*. Eds: Tóth J, Péter I. Springer kiadó, Budapest, 2002, pp. 148-163
58. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosin kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 10:2435-2446, 1995
59. Richards JS. Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocr Rev* 15:725-751, 1994
60. Robertson JFR, Nicholson RI, Anderson E, et al. The antitumor effects of single dose long acting Faslodex

- (ICI 182780) compared with tamoxifen in postmenopausal primary breast cancer patients treated before surgery. *Breast Cancer Res Treat* 59:99, 2000
61. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92:328-332, 2000
  62. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283:485-491, 2000
  63. Shao D, Lazar MA. Modulating nuclear receptor function: may the phos be with you. *J Clin Invest* 103:1617-1618, 1999
  64. Siegelman-Danieli N, Buetow KH. Constitutional genetic variations at the human aromatase gene (CYP 19) and breast cancer risk. *Br J Cancer* 79:456-463, 1999
  65. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis - some new perspectives. *Endocrinology* 142:4589-4594, 2001
  66. Stenbygaard LE, Herrstedt J, Thomsen J, et al. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer - a double-blind cross-over study. *Breast Cancer Res Treat* 25:67-73, 1993
  67. Smith C. Cross-talk between peptide growth factor and estrogen receptor signaling pathways. *Biol Reprod* 58:627-632, 1998
  68. Számel I. A szteroidhormon-receptor meghatározásának gyakorlata és klinikai jelentősége. In: *Az emlőrák aktuális kérdései*. Eds: Tóth J, Péter I. Springer kiadó, Budapest, 2002, pp. 139-147
  69. Takimoto GS, Graham JD, Jackson TA, et al. Tamoxifen resistant breast cancer: coregulators determine the direction of transcription by antagonist-occupied steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:45-50, 1999
  70. Tang M, Abplanalp W, Subbiah MT. Association of estrogens with human plasma lipoproteins: studies using estradiol-17beta and its hydrophobic derivative. *J Lab Clin Med* 129:447-452, 1997
  71. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, et al. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in post-menopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 76:401-405, 1997
  72. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, et al. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 89:396-398, 1997
  73. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 87:190-197, 1995
  74. Tóth J, Péter I. (szerk). *Az emlőrák aktuális kérdései*. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2002, pp. 1-249
  75. Tryggvadottir L, Tullinius H, Gudmundsdottir GB. Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population based cohort study of the effect of birthyear. *Br J Cancer* 75:139-143, 1997
  76. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/ BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 57:3678-3681, 1997
  77. Van der Looij, Szabó C, Besznák I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 86:737-740, 2000
  78. Vogel CI, Shemano I, Schoenfelder J, et al. Multicenter phase II trial of toremifene in tamoxifen-resistant advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 11:345-351, 1993
  79. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol* 112:R7-10, 1987
  80. Weigel NI. Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation. *Biochem J* 319:657-667, 1996
  81. Willson TM, Henke BR, Momtahan TM, et al. 3-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl]acrylic acid: a non-steroidal estrogen with functional selectivity for bone over uterus in rats. *J Med Chem* 37:1550-1552, 1994
  82. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumors of the breast. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th edition) Eds: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 1651-1717
  83. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333, 2002
  84. Zwijsen RM, Buckle RS, Hijmans EM, et al. Ligand-independent recruitment of steroid coactivators to estrogen receptor by cyclin D1. *Genes Dev* 12:3488-3498, 1998