

Kemopreventiva raka dojke

Janez Žgajnar

Rak dojke je najpogostejši rak, za katerim zbolevalo in umirajo ženske. V najrazvitejših zahodnih deželah se je stopnja zbolevnosti že ustalila, pri nas pa se še veča in je že dosegla število skoraj 900 novih bolnic v letu 1998 (1). Razumljivo je, da se zdravniki po celem svetu ubadajo z vprašanjem, kako zmanjšati umrljivost zaradi tega raka. Prvi uspehi so se pokazali pred nekaj leti, ko je v nekaterih razvitih državah umrljivost prvič padla. Uspeh lahko pripišemo po eni strani organiziranemu zgodnjemu odkrivanju raka dojk, po drugi strani pa razvoju zlasti v dopolnilnem (adjuvantnem) zdravljenju.

Bolezen pa poskušamo »zgrabiti« tudi z druge strani. Radi bi namreč zmanjšali visoko zbolevnost za rakom dojke, ki je v dobnosti meri posledica sodobnega načina življenja, povezanega predvsem s spremenjenim vzorcem materinstva. Verjetno ni smiselno pričakovati korenitih sprememb v načinu življenja in vrnitve k nekdanjemu vzorcu, za katerega so bili značilni pozna menarha, zgodnji prvi porod, veliko število otrok, dolgotrajno dojenje in pozna menopavza. Raziskovalci zato usmerjajo pozornost h kemopreventivi, ko bi z uporabo farmakoloških učinkovin zmanjšali zbolevnost za rakom dojke. Pričujoči prispevek ima namen slovensko zdravniško javnost seznaniti tako z zadnjimi dosežki na tem področju kot tudi z obetavno prihodnostjo.

Kemopreventivo sta v sedemdesetih letih definirala Sporn in Newton kot »preprečevanje raka z uporabo farmakoloških učinkovin, ki ustavijo ali upočasnijo proces kancerogeneze« (2). Poudariti velja bistveno razliko med kemopreventivo in kemoterapijo. Kemopreventiva naj poseže v sam proces kancerogeneze, še preden pride do raka, medtem ko je namen kemoterapije izkoreninjenje (eradikacija) celic, ki so že maligne. Razlika je pomembna zaradi drugačnega načrtovanja kliničnih raziskav, predvsem pa pri odločanju o priporočljivem "zdravljenju" izven kliničnih raziskav. Odločiti se bo treba predvsem o tem, kakšen medicinski poseg je opravičljiv pri načelno zdravih ljudeh. Rak dojke ni edini rak, pri katerem poizkušamo s kemopreventivo, so pa uspehi pri tem tumorju najbolj vidni.

Za kemopreventivo raka dojke so doslej preizkušali različne učinkovine. Najbolj so preučili selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev (SERM), snovi, ki se vežejo na estrogenske receptorje. Ime »selektivni« so dobili zaradi svoje lastnosti, da lahko delujejo kot estrogenski agonisti,

delni agonisti ali antagonist; odvisno od tkiva ali celo od gena, ki je pod nadzorom estrogena. Poznamo več SERM, ki se med seboj razlikujejo po farmakokinetičnih lastnostih, učinkovitosti in stranskih učinkih. Najbolj znan in najbolj preizkušen je tamoksifen, sledijo toremifen, obetavni raloksifen, droloksifen in še bi lahko naštevati. SERM še zdaleč niso edina zdravila, ki jih preizkušajo v kemopreventivi raka dojke, vendar o tem več kasneje.

Kot že rečeno, vemo danes največ o tamoksifenu. To zdravilo uporabljamo že več kot dve desetletji v adjuvantnem zdravljenju raka dojk. Raziskovalci, ki so preučevali učinkovitost tamoksifena v adjuvantnem zdravljenju, so poleg daljšega preživetja bolnic, ki so jemale zdravilo, opazili tudi kar za polovico manj novih rakov dojke (3). Sklepali so, da ima tamoksifen tudi zaščitno vlogo, in na podlagi te domneve so nastale kemopreventivne raziskave, ki jih na kratko predstavljamo. Za vse je značilen odmerek 20 mg tamoksifena dnevno v trajanju petih let, razlikujejo pa se po številu in izbiri žensk.

Največja in najbolj znana raziskava, ki je ustvarila pravi medijski vihar, je ameriška NSABP P-1 (4). Vanjo je bilo vključenih čez 13000 za rak dojke bolj ogroženih žensk. V raziskavo so vključili vse ženske, starejše od 60 let, mlajše od 60 let pa le, če so izpolnjevale kriterije zelo ogrožene skupine za nastanek raka dojke. Polovica v raziskavo vključenih žensk je dobivala 20 mg tamoksifena dnevno, druga polovica pa placebo. Raziskavo so leta 1998 zaradi očitnih rezultatov predčasno prekinili. V skupini, ki je jemala tamoksifen, so opazili kar za polovico manj rakov dojke, tako invazivnih kot neinvazivnih (v glavnem se je zmanjšalo število hormonsko odvisnih karcinomov), zato se je zdelo, da bi bilo nadaljevanje raziskave neetično. Ameriška Food and Drug Administration (FDA) je tamoksifen registrirala kot kemopreventivno sredstvo

za ženske z zvečano ogroženostjo za rak dojke in ga danes v ta namen v ZDA tudi uporabljajo. Znani so tudi prvi primeri tožb proti zdravnikom, ki zdravila niso predpisali, ženske so pa kasneje zbolele za rakom dojke. Drugod po svetu do te evforije ni prišlo, delno zaradi izidov drugih raziskav, delno zaradi pomislekov ob neželenih učinkih tamoksifena, ki nastanejo zaradi njegovega antiestrogenega delovanja. Tamoksifen namreč nekoliko zveča ogroženost za rak endometrija (relativno tveganje, RT 2,5), pljučno embolijo (RT 3,0) in vensko trombozo (RT 1,6). Tudi drugi stranski učinki, kot so vaginalni izcedek, navali vročice in

Medtem ko je namen kemoterapije izkoreninjenje (eradikacija) celic, ki so že maligne, poseže kemopreventiva v sam proces kancerogeneze, še preden pride do raka.

siva mrena, niso zanemarljivi. Po drugi strani ne smemo pozabiti ugodnih učinkov tamoksifena, ki so posledica estrogenega delovanja, kot so nižja raven holesterola v krvi, manjše število srčnih kapi ter ugoden učinek na kostno maso in posledično manj zlomov.

V nasprotju z omenjeno ameriško pa dve veliki evropski raziskavi nista pokazali učinkovitosti tamoksifena v preprečevanju raka dojke. Vzrok za to tiči najverjetneje v izbiri in številu vključenih žensk. V italijansko raziskavo so vključili nekaj čez 5400 za rak dojke povprečno ogroženih žensk (5). Iz bojzani pred karcinomom endometrija so vključevali le ženske, pri katerih je bila že opravljena histerektomija. V tej raziskavi niso dokazali zaščitne vloge tamoksifena pri vseh ženskah, dokazali pa so statistično pomembno zmanjšanje pojavnosti raka dojke pri tistih, ki so bile na nadomestnem hormonskem zdravljenju (NHZ). Najmanjša raziskava, vanjo je bilo vključenih le 2471 za rak dojke bolj ogroženih žensk, je angleška, opravljena pod okriljem Royal Marsden Hospitala (6). Kljub temu da je bil nadzor žensk tu med vsemi raziskavami najdaljši, ugodnega učinka tamoksifena na pojavnost raka dojke niso ugotovili, verjetno zaradi premajhnega vzorca. Iz izkušenj te raziskave je izšla večja raziskava, IBIS, ki še poteka, zato rezultatov še ni.

Raloksifen je drugi najbolj raziskani SERM, morda še obetavnejši od tamoksifena. Ameriška raziskava MORE, ki je pokazala učinkovitost raloksifena v zdravljenju osteoporoze, je postregla tudi z presenetljivo učinkovitostjo raloksifena pri preprečevanju (predvsem hormonsko odvisnega) raka dojke, saj je bilo tega kar za 76% manj kot v kontrolni skupini (7). V pravkar objavljeni analizi štiriletnega nadzora učinek še vedno traja (8). Zdravilo razen tega tudi ne povzroča proliferacije endometrija, poveča pa – podobno kot tamoksifen – tveganje za vensko trombozo in pljučno embolijo. Kljub temu raloksifen, v nasprotju s tamoksifenom, v ZDA ni registriran za kemopreventivno raka dojke. Prvi cilj raziskave MORE je bil namreč preprečevanje osteoporoze in projekt je bil temu primerno načrtovan.

Kaj se dogaja danes? Letos bo zaključena britanska raziskava IBIS, ki je po zasnovi sicer že nekoliko zastarela, vendar pričakujemo dodatne pomembne podatke v zvezi s tamoksifenom. V ZDA poteka ta čas raziskava NSABP P-2, znana pod imenom STAR, ki primerja učinkovitost 20 mg tamoksifena ali 60 mg raloksifena dnevno. V raziskavo bodo vključili 22000 za rak dojke bolj ogroženih žensk v meni. To je prva kemopreventivna raziskava v zgodovini, ko tudi kontrolna skupina dobiva zdravilo! Rezultati, ki jih svetovna zdravniška javnost nestrno pričakuje, bodo objavljeni leta 2006. Pričakujemo, da bomo izvedeli več o primerjavi učinkovitosti in varnosti obeh zdravil.

Preden spregovorimo o prihodnosti, velja omeniti alternativni pristop v raziskovanju novih učinkovin ali pri načrtovanju velikih kliničnih raziskav tretje faze. To je preučevanje bioloških označevalcev, t.i. biomarkerjev, na katere ima preučevana učinkovina učinek. Tamoksifen, na primer, znižuje raven holesterola in IGF-1 v krvi, vpliva pa tudi na celično proliferacijo. Še neobjavljena raziskava je pokazala, da v tumorjih dojke znižuje Ki-67, ki je

označevalec celične proliferacije. Še več, učinek je povsem enak pri 1-, 5- ali 20-miligramskem dnevnom odmerku! Iz tako zbranih podatkov se danes rojevajo zamisli o kliničnih raziskavah z nizkimi odmerki tamoksifena. Zamisel je še toliko bolj zanimiva, če vemo, da je učinek tamoksifena na proliferacijo endometrija sorazmeren odmerku.

Prihodnost prinaša po eni strani nove klinične raziskave, po drugi nove učinkovine. Že letos se bo začelo vključevanje v britansko raziskavo IBIS 2, ki bo preučevala poleg tamoksifena tudi anastrozol, aromatazni inhibitor nove generacije. Zanimiva bo tudi milanska raziskava HOT (HOrmons and Tamoxifen). Namenjena je ženskam v meni na nadomestnem hormonskem zdravljenju, za katere vemo, da so z vsakim dodatnim letom NHZ nekoliko bolj ogrožene za rak dojke. Raziskava bo primerjala 5 mg odmerek tamoksifena dnevno s placebom. Njen izid utegne korenito poseči v predpisovanje NHZ.

Poleg kliničnih raziskav lahko pričakujemo novosti tudi iz laboratorijev. Predvidevamo lahko, da bosta razvoj novih zdravil in njihova kombinirana uporaba še učinkovitejša od teh, ki jih preučujemo danes. Pojavljajo se novi SERM, ki naj bi bili še bolj selektivni in naj bi imeli le zelene učinke. Od drugih skupin zdravil, ki naj bi delovala kemopreventivno, vemo največ o retinoidih, natančneje o sintetičnem retinoidu fenretinidu (4-HPR), ki bi utegnil biti učinkovit pri premenopavzalnih ženskah. Razvijajo tudi številne nove učinkovine, o katerih bomo zagotovo več slišali v prihodnosti.

Iz zapisanega lahko povzamemo, da se bomo z rakom dojke v prihodnje spoprijemali tudi drugače kot danes. Opravljene raziskave so zgolj začetek poti v novo smer in postregle so, kot običajno v znanosti, z več vprašanji kot odgovori. Katera zdravila so najboljša, kakšna sta najprimernejši odmerek in čas jemanja? Kako preprečevati raka pri povprečno ogroženih ženskah in kako pri najbolj ogroženih, kot so nosilke mutiranih genov BRCA 1 in BRCA 2? Kako preprečevati hormonsko neodvisne tumorje? In najpomembnejše: kakšen bo sploh vpliv kemopreventive na umrljivost zaradi raka dojke? Odgovori bodo tu čez deset, petnajst let. Nekatere bo dal dolgoleten nadzor bolnic, vključenih v že opravljene študije, za druge bodo potrebne nove raziskave.

Literatura:

1. Pompe-Kirn V et al. Incidenca raka v Sloveniji 1998. Poročilo Registra raka št. 40. Onkološki Inštitut, Ljubljana, 2000.
2. Sporn MB, Newton DL. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed Proc* 1979; 38:2528-34.
3. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114):1451-67.
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
5. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen:

- preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352(9122):93-7.
6. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352(9122):98-101.
 7. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. *JAMA* 1999; 281:2189-97.
 8. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Multiple outcomes of raloxifene evaluation*. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-34.
-