

Az emlőrák kockázatának csökkenése raloxifennel kezelt postmenopauzás nőkben: a MORE vizsgálat 4 évének eredményei

Jane A. Cauley és mtsai. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001. 65. 125-134.

Az oestrogen és az emlőrák közötti összefüggéssel kapcsolatos aggályok miatt szelektív oestrogen-aktivitású vegyületeket fejlesztettek ki. A szelektív oestrogen-receptor modulátorok (SERM) korai képviselői közül a tamoxifent hosszú éveken keresztül alkalmazták emlőrák adjuváns kezelésére. Mindazonáltal endometrium stimuláló hatása és az endometrium-carcinoma fokozott gyakorisága miatt a tamoxifen nem feltétlenül alkalmazható egészséges nők preventív kezelésére. A korábbi klinikai vizsgálatok eredményei alapján a raloxifen nem fejt ki az endometriumon érvényesülő hatást, és 40 hónapos kezeléssel szerzett tapasztalatok szerint az endometrium-carcinoma kockázatát sem fokozza.

A raloxifen benzothiophen-származék SERM, mely a csontszövetre fejt ki oestrogen-agonista hatást, ezért postmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére törzskönyvezték. A raloxifen a vérplazma lipidprofiljára is oestrogen-szerűen hat, ezért klinikai vizsgálatot (RUTH – Raloxifene Use for The Heart) indítottak annak felmérésére, hogy vajon ischaemiás szívbetegség megelőzésére is beválthat-e a raloxifen.

A raloxifen emlőrák kockázatára kifejtett hatása a MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat másodlagos végpontjainak egyike volt. Ebben a cikkben a Szerzők a 4 éves vizsgálat befejeződése kapcsán számolnak be az emlőrák-gyakoriság alakulásáról. Összesen 25 315 beteg-életévnyi időtartam eredményeit értékelik.

Módszerek

A multicentrikus, randomizált, kettősvak MORE vizsgálat a raloxifen postmenopauzás, osteoporosisban szenvedő nők csontsűrűségére és az e betegpopulációban bekövetkező csigolyatörések gyakoriságára kifejtett hatásait tanulmányozta. Az előre meghatározott másodlagos vizsgálati végpontok egyike az emlőrák kockázatának felmérése volt.

A vizsgálatban 25 ország 180 klinikai központjának 7705 postmenopauzás nőbetege vett részt. A részvételi feltételek a következők voltak: legfeljebb 80 éves életkor, legalább 2 éve beállt menopauza, valamint kórismézett osteoporosis. Az utóbbi diagnosztikai kritériuma a femurnyakon mért, a fiatal egészséges nők átlagértékénél legalább 2,5 SD-nyivel alacsonyabb csontsűrűség, vagy legalább egy középsúlyos, ill. legalább két enyhe, korábbi csigolyatörés. A kizáró körülményeket is pontosan meghatározták

A betegeket random válogatással sorolták a placebo-

készítménnyel, vagy 60 mg/nap, ill. 120 mg/nap raloxifennel kezelt csoportokba, a raloxifen-csoportok összlétszáma a placebo-csoporténak kétszerese volt. Minden résztvevő 500 mg/nap kalciumot és 400-600 NE/nap D-vitamint is kapott.

A vizsgálat kezdetekor, továbbá a 2., 3. és 4. év végén mammográfiára került sor (az első év végén ez nem volt kötelező). A mammográfiát elutasító nőknél ultrahangvizsgálattal értékelték az emlő állapotát. Ha emlőrákot kórisméztek, leállították a vizsgálati készítmény adását. A kórismézett emlőrákos eseteket független onkológiai döntőbizottság bírálta el.

A résztvevőket mindegyik ellenőrző viziten kikérdezték az időközben esetleg észlelt mellékhatásokról és a gyógyszeresedés tapasztalatairól. A mellékhatást abban az esetben minősítették gyógyszerfüggőnek, ha a random csoportba sorolás után jelentkezett először, ill. súlyosbodott. A vizsgálat kezdetekor 1936 nőnek volt ép az uterus – ezeken a betegeken kismencedei ultrahangvizsgálatot végeztek. Az endometrium-carcinómában megbetegedett résztvevőket kizárták a vizsgálatból. Az eredményeket korrekt statisztikai módszerekkel elemezték.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 7705 nőbetege közül 2576 került random válogatással a placebo-csoportba, 2557 a 60 mg/nap és 2572 a 120 mg/nap raloxifennel kezelt csoportokba. A betegpopuláció átlagéletkora a vizsgálat kezdetekor 66,5 év volt; a menopauza beállta óta átlagosan 19 év telt el. A random besorolással kialakított betegcsoportok demográfiai sajátosságait tekintve összevethetőek voltak. A résztvevők 29%-a részesült korábban hormonpótló kezelésben. A résztvevők 12%-ának családi kórelőzményében szerepelt közvetlen hozzátartozón kórismézett emlőrák.

A vizsgálat kezdetekor a résztvevők 99,97%-án végezték el az emlő képalkotó vizsgálatát. Egyéves kezelés után a nőbetegek 48%-a vállalkozott erre (az ebben az időpontban nem kötelező) vizsgálatra. A 24, 36, ill. 48 hónapos kezelés után esedékes vizitek alkalmával a résztvevők 94%-án, 91%-án, ill. 93%-án került sor képalkotó vizsgálatra. Az éves ellenőrző vizitek alkalmával a vizsgálati populáció kb. 3%-a (mind a három csoportban nagyjából azonos részarányban) a protokoll által alternatívaként engedélyezett ultrahangvizsgálatot részesítette előnyben a mammográfiával szemben.

Emlőrák. A 4 év időtartamú vizsgálat során 79 betegen kórisméztek emlőrákot. A raloxifen-kezelés 62%-kal csökkentette az emlőrák bármely válfajának gyakorisá-

gát. 61 daganat invazív emlőrák volt – ez a kockázat 72%-os csökkenését tükrözi. Mindezek alapján, 93 osteoporoticus nőt 4 éven keresztül raloxifennel kezelve előzhető meg egy újabb, invazív emlőrákos daganat kialakulása. Tizennégy daganat non-invazív volt. Ezek in situ ductális carcinomák voltak.

A daganat oestrogen-receptor státusza 54 esetben volt ismert. Raloxifennel kezelt betegeken a placebo-csoportban észlelhető képest szignifikánsan ritkábban (84%-kal) fordult elő invazív, oestrogen-receptor pozitív carcinoma. Az oestrogen-receptor negatív daganatok gyakoriságát nem befolyásolta a raloxifen-kezelés.

Mellékhatások. Mind a három betegcsoport tagjainak legalább 2%-a panaszolt influenzaszerű tüneteket, hőhullámokat, lábikragörcsöt, méhüri folyadékszorulatot, és perifériás vizenyőképződést. A felsorolt mellékhatások mindegyike a raloxifennel kezelt betegeken sűrűbben fordult elő. Az egyéb, hasonló gyógyszerek okozta, klinikai szempontból számottevő mellékhatások (pl. hüvelyvérzés, emlőfájdalom, endometrium-carcinoma) gyakoriságát tekintve nem volt különbség a raloxifennel, ill. placeboval kezelt csoportokban. Az endometrium-carcinoma gyakorisága a placebo-csoportban és a 60 mg/nap raloxifennel kezeltben 0,77, a 120 mg/nap raloxifennel kezeltben 0,60 eset/1000 beteg-életév volt. A thromboemboliás szövődmények (pl. mélyvénás thrombosis, tüdőembolia) szignifikánsan gyakrabban fordultak elő raloxifennel kezelt betegeken, mint a placebo-csoportban (60 mg/nap alkalmazása esetén 3,32, 120 mg/nap adásakor 3,63 vs. 1,44 eset/1000 beteg-életév).

Megbeszélés

A MORE vizsgálat alapján a raloxifen a placebo-kezeléshez képest 62%-kal csökkentette az összes, és 72%-kal az invazív emlőrák gyakoriságát. Ez a csökkenés javarészt annak köszönhető, hogy raloxifennel kezelt betegeken 84%-kal kisebb volt az invazív, oestrogen-receptor pozitív emlőrák gyakorisága. A oestrogen-negatív emlőrák gyakoriságát nem befolyásolta a raloxifen-kezelés. A raloxifen valószínűleg nem módosítja a non-invazív emlőrák gyakoriságát.

A MORE raloxifenre vonatkozó megállapításával összhangban a tamoxifen sem befolyásolja az oestrogen-receptor negatív daganatok gyakoriságát. Ez amellest szól, hogy a SERM-ek az emlőszövet oestrogen-receptoraihoz kötődve kompetitív antagonistaként gátolják az oestrogen-indukált DNS-transzkripciót. A SERM-ek emlőszöveten érvényesülő hatása mellett szól az is, hogy ezek a szerek nem fokozzák az emlő fájdalomosságát és szövetsűrűségét. Az oestrogén fokozza az emlőfájdalmat, a raloxifennek azonban nincs ilyen hatása. Az emlőszövet sűrűségének növekedése a mammogramok digitalizált képein nem volt észlelhető, ellentétben az oestrogen kezeléssel (Premarin).

A vizsgálat résztvevőinek zöme számára biztonságos

és jól tolerálható volt a kezelés. A 4 éven keresztül raloxifennel kezelt betegeken a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő influenza-szerű panaszok, hőhullámok, lábikragörcsök, méhüri folyadékszorulat és perifériás vizenyőképződés. Ezek intenzitása általában enyhe-közepes mértékű volt, és egyetlen esetben sem tették szükségessé a raloxifen-kezelés abbahagyását.

Az oestrogennel vagy a tamoxifennel ellentétben a raloxifennel kezelt betegeken nem fordult elő sűrűbben hüvelyvérzés vagy endometrium-carcinoma, mint a placebo-csoportban. A raloxifen jelentős, bár ritka mellékhatása a vénás thromboembolia, melynek 1000 beteg-életévre vetített gyakorisága a placebo-csoportban 1,44, a 60 mg/nap raloxifennel kezelt csoportban 3,32, a 120 mg/nap raloxifennel kezeltben 3,63 eset/1000 beteg-életév volt, amely megfelel a hormonpótló kezelés vagy tamoxifen alkalmazása során észlelt relatív kockázatfokozódásnak.

A 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifen hosszú távú kockázatmérséklő hatását a CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) vizsgálat értékeli – többek között a MORE populációjának egy részében kísérő figyelemmel az emlőrák gyakoriságát újabb 4 éven keresztül. További, a raloxifen hatásait értékelő vizsgálatok is zajlanak: a RUTH kardiovaszkuláris megbetegedés kockázatának kitétt, a STAR emlőrák által nagymértékben veszélyeztetett nőkn.

Összefoglalás

A szelektív oestrogen-receptor modulátor raloxifent postmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére törzskönyvezték. Korábbi vizsgálatok szerint az emlőrák gyakoriságát is szignifikáns mértékben csökkentette. A közleményben 4 éves vizsgálatban 7705 nőt 2576 placebo-kezelésben részesült, 2557 beteget 60 mg/nap, 2572-t 120 mg/nap raloxifennel kezelték. A vizsgálat kezdetekor a betegpopuláció átlagéletkora 66,5 év volt, és a menopauza bekövetkezése óta átlagosan 19 év telt el. Minden résztvevő osteoporosisban szenvedett (alacsony volt a csontsűrűsége és/vagy korábban már elszenvedett csigolyatörést). Az invazív emlőrákok száma 61 volt – ennek megfelelően, a raloxifen kezelés 72%-kal csökkentette az emlőrák kockázatát. Ebből kiindulva, 93 osteoporoticus nőt 4 éven keresztül raloxifennel kezelve előzhető meg egy újabb, invazív emlőrákos daganat kialakulása. Az oestrogen-receptor pozitív, invazív emlőrák kockázatát 84%-kal csökkentette a raloxifen. A kezelés a betegek zömében biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult, jöllehet a raloxifennel kezelt csoportokban sűrűbben fordult elő thromboembolia, mint a placebo csoportban. Raloxifen hatására tehát 4 éves kezelés után is folyamatosan tovább csökken az emlőrák osteoporoticus nőket fenyegető kockázata – ez a daganatképződés megakadályozására és/vagy a szubklinikus elváltozások eliminációjára vezethető vissza.

Forgács Sándor dr.