

# Chemoprävention des Mammakarzinoms – Stand 2001

H.-J. Senn<sup>a, b</sup>, A. Glaus<sup>a, b</sup>, B. Bolliger<sup>a</sup>

## Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau in den westlichen Ländern. In Westeuropa erkrankt jede zehnte bis zwölfte Frau während ihrer Lebenszeit an Brustkrebs, davon eine namhafte Zahl dieser Frauen mehr als einmal, und dies in zunehmendem Masse prämenopausal. Nebst hormonellen sowie umwelt- und möglicherweise ernährungsbedingten Einflüssen werden in immer stärkerem Masse auch genetische Faktoren für die Mammakarzinomgenese verantwortlich gemacht [1]. In der Bundesrepublik Deutschland liegt die geschätzte Zahl von jährlichen Neuerkrankungen um 40 000 und pro Jahr ist mit etwa 17 000 Todesfällen an Mammakarzinom zu rechnen. In der Schweiz und in Österreich erkranken jedes Jahr 3500–4000 Frauen an Brustkrebs und 1600–1700 sterben daran, was etwa 22% aller Krebstodesfälle in den genannten Ländern entspricht.

Dank intensiver Früherkennung (sekundäre Prävention) und medikamentöser Zusatzbehandlungen (tertiäre Prävention, d.h. Rückfall- bzw. Metastasierungsprophylaxe) haben sich die Überlebenschancen für erkrankte Frauen in den letzten 20 Jahren signifikant verbessert. In vielen prospektiven Therapiestudien konnte nicht nur eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit, sondern eine echte, langfristige Senkung der Mortalitätsrate beobachtet werden [2, 3].

## Limitationen der tertiären Prävention beim Mammakarzinom

Trotz aller therapeutisch-prognostischer Erfolge dieser «tertiären Prävention» (Rückfall- bzw. Metastasierungsprophylaxe) ist nicht zu verkennen, dass die Verbesserung der rezidivfreien Überlebenschancen sowie der Gesamt-Überlebenszeit beim operablen Mammakarzinom prozentual von eher bescheidenem Ausmass sind, und derzeit keinesfalls als optimal

betrachtet werden können [3]. Während die Mortalität sinkt, nimmt die Inzidenz an Brustkrebs zudem in vielen Ländern zu, v.a. im Fernen Osten. Weitere grundsätzliche Verbesserungen der Behandlungsergebnisse bei Brustkrebs sind deshalb nach Ansicht vieler Experten nur von neuen, innovativen Behandlungsstrategien und von der vermehrten Förderung präventiver Massnahmen zu erwarten. Aus diesen Gründen werden zur Zeit in vielen Ländern Projekte gefördert, welche nicht nur die sekundäre Prävention (Mammographie-Screeningprogramme), sondern die primäre Prävention von Brustkrebs, d.h. das Verhüten der Mammakarzinom-Entstehung auf medikamentös-hormonalem Wege untersuchen.

## Was heisst «primäre Prävention» maligner Tumoren?

Unter primärer Prävention versteht man einerseits die Ausschaltung bekannter Risikofaktoren vor Ausbruch der Erkrankung, andererseits den frühzeitigen Einsatz chemischer bzw. biologischer Substanzen (Chemo- bzw. Bioprävention) zur Prophylaxe bösartiger Tumoren während deren jahre- bis jahrzehntelanger okkulten Phase der Tumorentstehung. Dabei macht man sich diese Zeitsequenz zunutze und versucht, der Karzinogenese in den frühen Stadien durch biologische (natürliche) oder synthetische (chemische) Substanzen entgegenzuwirken [4].

Inzwischen hat die wissenschaftliche Forschung bereits hunderte solcher potentiell chemopräventiver Wirkstoffe gegen unterschiedlichste Tumorarten postuliert. Mehr als 140 dieser Substanzen werden zur Zeit in präklinischen und teils auch schon klinischen Untersuchungen getestet, v.a. in einem gross angelegten Programm des National Cancer Instituts der USA [5]. Klinische Versuche zur Prüfung der Wirksamkeit stellen besonders hohe Anforderungen an die Untersucher und an die Prüfungsbedingungen, da diese potentiell tumorverhütenden Substanzen noch strengeren Kriterien genügen müssen als Chemotherapeutika in der Behandlung manifester, disseminierter Tumoren! Erste Erfolge der Tumor-Chemoprävention konnten mit Hilfe von Retinoiden bei HNO-Tumoren sowie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bei Kolonkarzinom-Risikogruppen erzielt werden [4, 5].

## Chemoprävention beim Mammakarzinom

Da die Brustkrebserkrankung häufig vorkommt und eine jahrelange präklinische Wachstums-

<sup>a</sup> Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention (ZeTuP) St. Gallen

<sup>b</sup> Koordinationszentrum der Europäischen Schule für Onkologie/Deutschsprachiges Programm (ESO-D), St. Gallen

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. H.-J. Senn  
Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention (ZeTuP)  
Rorschacherstrasse 150, Postfach  
CH-9006 St. Gallen/Schweiz

hjsenn@sg.zetup.ch

phase aufweist, ist sie ein ideales Modell zum Studium der Tumor-Chemoprävention. Verschiedene klinische Forschergruppen (v.a. in den USA und in Japan) haben sich in den letzten Jahren mit diesem Problem befasst. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang – mit der löblichen Ausnahme Englands und Italiens – das relative Abseitsstehen der onkologischen Forschungsszene im kontinental-europäischen Bereich, unter anderem auch in der Schweiz.

**Fenretinid** ist ein synthetisches Retinoid, welches im Tierversuch die Entstehung von Brustkrebs hemmt und die antikarzinogene Wirkung des synthetischen Antiöstrogens Tamoxifen verstärkt. Bereits 1986 lancierte das Istituto Nazionale Tumori in Mailand eine prospektive präventiv-onkologische Studie mit Fenretinid bei Frauen mit frühem Stadium von operablem Brustkrebs. In der Fenretinid-behandelten Gruppe prämenopausaler Frauen wurden weniger häufig kontralaterale Brustkrebserkrankungen nachgewiesen als bei Frauen ohne Zusatzbehandlung. Der Unterschied war allerdings knapp nicht signifikant, und auf das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hatte Fenretinid bisher keinen Einfluss gezeigt [6].

Vielversprechender als die Prophylaxe mit Retinoiden erscheint derzeit die Behandlung mit hormonell aktiven Substanzen zu sein, welche die proliferationsfördernde Wirkungen von Östrogen auf die Entwicklung von Brustkrebs zu blockieren versuchen. Eine solche Substanz ist das (partielle) Antiöstrogen **Tamoxifen**, welches seit 25 Jahren erfolgreich zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wird. Seit mehr als 20 Jahren wird es zudem mit Erfolg in der tertiären Rezidivprophylaxe Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinom-Patientinnen verwendet. Bis heute wurden mehr als 33 000 Frauen in kontrollierten Nachbehandlungsstudien mit Tamoxifen behandelt, während seit 1973 weltweit über eine Million Frauen Tamoxifen bei Brustkrebs erhalten haben dürften [7]. Neben der Tatsache, dass Tamoxifen Brustkrebsrückfälle verhindert und das Gesamtüberleben erkrankter Frauen verbessert, reduziert Tamoxifen auch das Auftreten von kontralateralem Brustkrebs. Tamoxifen wirkt antiöstrogen, indem die Östrogenrezeptoren in den Zellen der Brustdrüse durch Tamoxifen blockiert werden. Krebsfördernde Östrogene werden so an ihrer Wirkung gehindert und damit «unschädlich» gemacht. Daneben hat Tamoxifen auch Östrogenrezeptor-unabhängige Wirkungen im Drüsengewebe, indem es auch andere Proliferationsfaktoren hemmt. Neben antiöstrogenen Eigenschaften hat Tamoxifen auch partielle positiv-östrogene Eigenschaften und wirkt bei post-menopausalen Frauen der Osteoporosebildung entgegen. Es hat zudem günstige Effekte auf die Blutlipide

und ist deshalb nicht nur aus onko-präventiver, sondern auch aus allgemeiner Warte betrachtet eine interessante, polyvalent wirksame präventive Substanz.

Neben diesen günstigen Wirkungen hat Tamoxifen auch ungünstige Nebenwirkungen. Etwa 20–30% aller, insbesondere aber prämenopausal behandelte Frauen leiden unter den Folgen des medikamentös induzierten Hormonentzugs, die postmenopausalen Frauen auch an einem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen. Die schwerwiegendste potentielle Nebenwirkung ist indessen das leicht erhöhte Auftreten von Endometriumkrebs unter langfristiger Tamoxifeneinnahme. Regelmässige sonographische und zytologische Gebärmutterkontrollen sind deshalb unter langfristiger Tamoxifenbehandlung angezeigt. Neueste Studiendaten aus den USA zeigen, dass sich damit invasive Endometriumskarzinome mit schlechter Prognose weitgehend verhindern lassen [8].

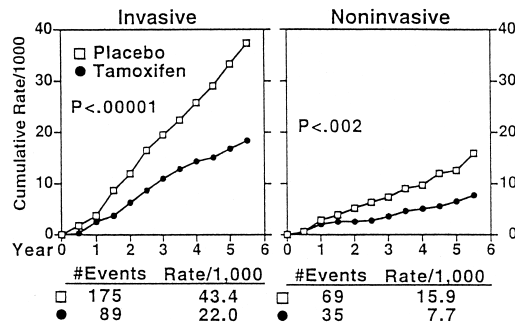
### Laufende Brustkrebs-Chemopräventionsstudien bei Mammakarzinom-Risikofrauen

Seit 1986 wurden insgesamt vier Chemopräventionsstudien mit Tamoxifen bei Frauen mit mässig erhöhtem oder sehr hohem Brustkrebsrisiko lanciert (Tabelle 1). Alle untersuchen den Wert einer 5jährigen peroralen Tamoxifentherapie bei Frauen (20 mg täglich) mit mässigem bis sehr hohem Brustkrebsrisiko im Vergleich zu einer Placebo-behandelten Kontrollgruppe. Die erste dieser Studien begann 1986 am Royal Marsden Cancer Hospital in London/UK mit 2494 Frauen. Als zweite startete die NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-Gruppe) in den USA 1992 eine Brustkrebs-Chemopräventionsstudie mit Tamoxifen, welche trotz erheblichem journalistischem «Störfeuer» innert 3 Jahren insgesamt 13 388 Frauen rekrutierte [8]. Im gleichen Jahr 1992 begann in Italien eine dritte Studie bei hysterektomierten Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko und rekrutierte bisher über 5000 Frauen, allerdings mit einer relativ hohen Quote von «Therapieaussteigerinnen» [9].

Während die Aufnahmephase dieser drei ersten Studien abgeschlossen ist und bereits erste Zwischenresultate vorliegen, läuft eine vierte, 1993 eröffnete internationale Studie unter Federführung des britischen Imperial Cancer Research Funds weiter, die International Breast Cancer Intervention Study (sog. IBIS-Studie) und randomisiert noch mindestens bis Ende 2001 entsprechende Brustkrebsrisikofrauen [10]. Bisher wurden in diese Studie

**Figur 1.**

Kumulative Raten invasiver und nicht-invasiver Brustkrebsfälle nach 4 Jahren mittlerer Beobachtungsdauer in der Kontrollgruppe (Placebo, 6599 Frauen) versus der chemopräventiv behandelten Gruppe (Tamoxifen, 6576 Frauen) (Fisher B, et al.: J Nat Cancer Inst 1998;90: 1371-88 [8]).



über 6000 Risikofrauen aufgenommen, welche vorwiegend aus England und Australien, daneben aber auch aus verschiedenen kontinental-europäischen Ländern stammen, wovon bisher etwa 45 aus der Schweiz – nicht gerade ein «Ruhmesblatt» für unser wissenschaftlich-onkologisch sonst so aktives Land!

Die Gründe für diese Zurückhaltung sind mannigfaltig. Prävention ist im Rahmen der schweizerischen Medizin – nicht zuletzt wegen bisheriger versicherungstechnischer Erschwernisse – immer noch ein Stiefkind, und dies nicht nur in der Onkologie. Wir geben gegen 99% unserer Gesundheitskosten für sogenannte «kurative» und pflegerische Zielsetzungen aus, und «klinische Prävention» hat bei uns immer noch einen unrealistischen Klang. Hinzu kommen diffuse Ängste aus den Reihen der Ärzteschaft, dass sogenannte «gesunde» Frauen zu Unrecht neurotisiert bzw. «krankgemacht» oder gar durch längerfristige chemopräventive Behandlungen aktiv geschädigt werden könnten. Mit der einseitigen Berufung auf den etwas veralteten Grundsatz des «Primum nil nocere» wird von Präventions-Opponenten übersehen, dass das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken (und schlimmstenfalls auch daran zu sterben) der für die IBIS-Studie rekrutierbaren Risiko-Probandinnen nicht vernachlässigbar ist, sondern bei 30–50% liegt! Doch auch aus befürwortender Sicht ist nicht zu übersehen, dass

Tamoxifen keinesfalls eine endgültige Antwort für die Chemoprävention des Mammakarzinoms darstellt, sondern bestenfalls den hoffnungsvollen Beginn einer neuen Dimension der onkologischen Pharmakotherapie. Bereits stehen biologisch interessantere und wahrscheinlich auch nebenwirkungsärmere Substanzen aus der Gruppe der Aromatasehemmer für diese Indikation in der präklinischen und frühen klinischen Testung.

### Erste Daten prospektiver Mammakarzinom-Chemopräventionsstudien mit Tamoxifen

Während die im Herbst 1998 publizierten Resultate der NSABP-P1 Chemopräventionsstudie bei über 13 000 randomisierten Frauen nach knapp 4 Jahren mittlerer Kontrolldauer für die Tamoxifengruppe eine hochsignifikante Reduktion der Brustkrebsinzidenz um 49% gegenüber der Placebogruppe zeigt (Abbildung 1) [8], konnten die Royal-Marsden-Studie und die italienische Studie bisher keinen sicheren protektiven Effekt von Tamoxifen auf die Reduktion der Brustkrebsinzidenz vorweisen (Tabelle 1) [9, 11]. Unterschiedliche Probandinnenauswahl bzw. Risikoselektion, zu kurze Beobachtungszeit und eine zu geringe Anzahl untersuchter bzw. bisher an Brustkrebs erkrankter Frauen mögen eine Erklärung für den vorläufig fehlenden Nachweis eines günstigen Effektes von Tamoxifen in den beiden europäischen Vergleichsstudien sein. Trotz dieser verwirrenden Datenlage hat die Food & Drug Administration (FDA) der USA Ende 1998 das Anti-östrogen Tamoxifen aufgrund der vorläufigen Daten der NSABP-P1-Chemopräventionsstudie und unter dem Publikumsdruck einflussreicher «Pressure Groups» auch ausserhalb von Studien für die Mammakarzinom-Chemoprävention bei entsprechenden Risikofrauen freigegeben. Dies führte zu teilweise heftigen interna-

**Tabelle 1. Laufende bzw. abgeschlossene Chemopräventionsstudien mit Tamoxifen (während 5 Jahren) bei Brustkrebs-Risikofrauen, im Vergleich mit Placebo-Kontrollgruppe.**

Amerikanische Studie (Fisher, et al., NSABP-P1)	13500 Frauen	5-Jahresdaten	Senkung der Brustkrebsrate um 49%! Erhöhte Thromboembolierate und Uteruskarzinom-Rate	[8]
Italienische Studie (hysterektomierte Frauen)	etwa 5000 Frauen	<3 Jahresdaten	Kein signifikanter Unterschied: zu früh?	[9]
Englische Vorstudie (Royal Marsden Hospital)	etwa 2000 Frauen	5-Jahresdaten	Kein Unterschied bisher: unterschiedliche Patientinnenselektion?	[11]
International Breast Cancer Study (IBIS)* Intervention	etwa 6000 Frauen	<4 Jahresdaten	Studie läuft noch, Daten noch nicht entschlüsselt	[10]

\* Einige wenige Schweizer Prüf-Kliniken, u.a. das Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention/St. Gallen, beteiligen sich ebenfalls aktiv an dieser wichtigen chemopräventiven Studie

tionalen Protesten und Kontroversen. Der Entscheid der FDA/USA erscheint aus wissenschaftlicher Sicht unglücklich und verfrüht, da er einerseits die korrekte Durchführung nötiger Konfirmationsstudien beeinträchtigt und andererseits mit der gegenwärtigen Datenlage der NSABP-P1-Studie noch keinesfalls bewiesen ist, dass Tamoxifen neben der Brustkrebs-Inzidenz auch die Mortalität zu senken vermag. Dieser vorzeitige behördliche Entscheid verhindert z.B. in den USA aus rechtlichen Gründen jede nochmalige Mitführung einer behandlungsfreien bzw. Placebo-Kontrollgruppe, so dass inzwischen angelaufene Folgestudien, ungeachtet der oben erwähnten offenen Fragen, mit einem Tamoxifen-Arm als Kontrollgruppe operieren müssen

### Schlussfolgerungen und Aufruf

Die antiöstrogene Chemoprävention des Mammakarzinoms bei entsprechenden Risikofrauen mit doppelt bis mehrfach erhöhter Erkrankungswahrscheinlichkeit hat mit den 4-Jahresdaten der amerikanischen NSABP-P1-Studie in Form einer eindrücklichen Senkung der Brustkrebsinzidenz in der Tamoxifen-Behandlungsgruppe erste positive Resultate gezeigt. Dies ist ein wichtiger «Meilenstein» und erweckt berechtigte Hoffnung, mit der eingeschlagenen Strategie auf einem erfolgreichen Weg zur Primärprävention des Brustkrebses zu sein. Wie bei der tertiären Mammakarzinom-Prävention (adjuvante postoperative Chemo-Hormontherapie) wird sich auch hier der Fortschritt nur schrittweise durch sorgfältig geplante und aussagekräftige Chemopräventions-Studien einstellen. Es erscheint daher vorderhand verfehlt, Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko ausserhalb prospektiver Studien mit klar definiertem Risikoprofil und Behandlungsplan mit Antiöstrogenen zu behandeln, sei dies mit dem bekannten Tamoxifen (Nolvadex® oder Tamoxifen-Farmos®) oder mit dem in dieser Indikation noch ungenügend geprüften Raloxifen (Evista®), dessen mögliche Brustkrebs-verhütende Wirkung bisher lediglich als «Nebenprodukt» in einer einzigen randomisierten Studie zur Osteoporoseverhütung festgestellt wurde [12].

Schliesslich bietet der hoffnungsvolle Ansatz zur medikamentösen Brustkrebs-Primärprävention auch einen nicht zu unterschätzenden konservativ-medizinischen Gegenpol zum derzeit reaktivierten Angebot der bilateralen prophylaktischen Mastektomie, mittels welcher gemäss einer kürzlich publizierten amerikanischen Arbeit bei Risikofrauen über 90% der Brustkrebsmortalität verhütet werden könnte

[13]. Diese Daten bzw. der drastische, mutilierende Weg dazu, blieben nicht unwidersprochen, und dürften – trotz ihrer beachtlichen Wirksamkeit – aus psychologischen und sozialen Gründen kaum zu einer weit verbreiteten Brustkrebs-Präventionsmassnahme im europäischen Raum werden. In dieser Hinsicht stellt der internistisch-pharmakologische Ansatz zur Chemo- bzw. Bio-Prävention des Mammakarzinoms unserer Ansicht nach ein physiologischeres und akzeptableres Vorsorgeangebot für exponierte Frauen mit deutlich erhöhtem Brustkrebsrisiko dar.

Die IBIS-Studie rekrutiert zur Zeit immer noch Probandinnen mit erhöhtem, meist familiär bzw. genetisch begründetem Brustkrebsrisiko, welche in mehreren präventions-orientierten Zentren unseres Landes durch erfahrene onkologische Ärztinnen und Pflegepersonen eingehend bezüglich Risikolage abgeklärt und auf die 5jährige Studienbehandlung sowie sorgfältig auf die jährlichen klinischen und Mammographie-Kontrollen vorbereitet werden können [14]. Diese Kontrollen erfolgen so weit als möglich in Gemeinschaftsarbeit mit den bisher behandelnden Gynäkologen/innen sowie Hausärzten/innen, wobei die aufwendige dokumentarische Arbeitslast von den teilnehmenden Zentren übernommen wird. Entsprechend interessierte Brustkrebs-Risiko-Probandinnen werden nach sorgfältiger Analyse ihrer Risikosituation in die noch laufende IBIS-Tamoxifen-Brustpräventionsstudie oder dann in eine der pendenten Nachfolgestudien zur primären Brustkrebs-Chemoprävention aufgenommen.

Die amerikanische NSABP-Gruppe hat Ende 1999 eine weitere Brustkrebs-Chemopräventions-Studie begonnen, in welcher bei derselben Risikogruppe Tamoxifen mit dem neuen «SERM» (Selective Estrogen-Receptor-Modulator) Raloxifen verglichen wird, welches sich in einer Osteoporose-Verhütungsstudie, der sog. MORE-Studie, als «Neben effekt» hinsichtlich Brustkrebsverhütung als ebenfalls wirksam gezeigt hatte, jedoch möglicherweise mit weniger unerwünschten Nebenwirkungen am Endometrium [15].

Weitere Brustkrebs-Antihormone bzw. Wachstumsfaktoren-hemmende Substanzen wie **neuere Aromatase-Blocker und Angiogenese-Hemmer** stehen für diese Prüfungen ebenfalls in der Vorbereitungsphase. Es ist zu erwarten, dass die primäre medikamentöse Prophylaxe (d.h. Chemoprävention) dieses häufigsten Tumorleidens westlicher Frauen mit derart ausgeprägter familiärer bzw. genetischer Komponente in den kommenden Jahren auch in Europa einen bedeutenden Aufschwung erleben wird.

## Literatur

- 1 Hofmann W, Schlag PM, Scherneck S, Genetische Prädisposition beim Mammakarzinom. *Der Onkologe* 1998;4:868-77.
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of their randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 3 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
- 4 Hong WK, Sporn MS. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997;278:1073-7.
- 5 Kelloff GJ, Hawk ET, Karp IE. Progress in clinical chemoprevention. *Seminars Oncol* 1997;24:241-154.
- 6 Veronesi U, De Paolo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:1847-56.
- 7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: Overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
- 8 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- 9 Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Roberston C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
- 10 Cuzick J. Continuation of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS). *Eur J Cancer* 1998; 34:1647-8.
- 11 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;352:98-101.
- 12 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.
- 13 Hartmann L, Schaid D, Woods J, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
- 14 Senn HJ, Bolliger B, Glaus A. Primäre medikamentöse Brustkrebsverhütung: Stand 2000. *Ars Medici* 2000;25/26:1580-88.
- 15 Lippman SM, Lee JJ, Sabichi AL. Cancer chemoprevention: progress and promise. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1514-28.