

Emlőrák kezelés: ösztrogén-hiány

A tünetek enyhítésének néhány
igazolt alternatívája

Dr. Nagykálnai Tamás

Magyar Szenológiai Társaság tudományos fóruma

Tapolca Hotel Pelion 2012. április 13.-14.

Az emlőrák hormonkezelésének főbb mellékhatásai (E-hiány)

Emlőrákban alkalmazott hormon-készítmények: LHRH-analógok (goserelin, buserelin, leuprolid), SERM-ek (tamoxifen, toremifen), SERD (fulvestrant), aromatáz-gátlók (anastrozol, letrozol, exemestan)

- Vasomotoros tünetek (hőhullám, izzadás)
- Alvászavarok
- Hangulati zavarok
- Memória/koncentráció zavar
- Hüvelyszárazság, atrófia
- Libidó csökkenés (dispareunia)
- Hüvelyflóra változás
- Hajhullás
- Fejfájás
- Szívdobogás
- Stb.



Kézenfekvő therápiás lehetőség E-hiányban

HORMONPÓTLÁS EMLŐRÁKBAN?



Women Health Initiative:

5.2 év után lezárták: 8.506 nő CEE+MPA, 8102 nő placebo

Emelkedett kockázati arányok: coronária betegség +29%,
emlőrák +26%, stroke +41%, tüdőembólia +113%

Csökkenett kockázati arányok: colorectális rák -37%,
endometrium rák -17%, csípőtörés -34%.

Rossouw JE et al. JAMA 2002;288(3):321-33.

3 évvel a befejezés után a cardiovasc kockázat eltűnt, de a globális kockázati index 12%-al magasabb maradt, tehát a

profilaktikus célú kombinált hormonpótlás kockázata meghaladta az előnyöket.

Heiss G et al. JAMA 2008;299(9):1036-45.

Egyéb therápiás lehetőségek E-hiányban

Erősen ellentmondásosak a komplementer és
alternatív módok

- Akupunktúra
- Mágnesek
- Reflexológia
- Homeopátia
- Gyógyszeres kezelések



MOZGÁS, TORNA, ÚSZÁS SOKAT SEGÍTHET

Gyógyszeres lehetőségek E-hiányban

- **Nem igazolt:** a belladonna + ergotamin + phenobarbitál kombináció (Bellergal®)

E-vitamin

- **Igazoltan jó hatás** a vasomotoros tünetekre, de sok a mellékhatás:

Clonidin (alfa-2 agonista vérnyomáscsökkentő) **de:** szájszárazság, székrekedés, alvászavar, ingerlékenység.

Gabapentin (anticonvulsiv szer), **de:** álmatlanság, gyengeség, palpitáció

SSRI antidepresszánsok (fluoxetin, paroxetin, citalopram, sertralin, stb.)

de: immunszuppresszív szerekkel kölcsönhatások!

Növényi eredetű hatóanyagok E-hiányban

- Étrend-kiegészítő fitoösztrogének (szója, vörös here)

Egyedül csontvédő hatásuk igazolódott

Menopauzális tünetekre hatásuk ellentmondásos

De: ösztrogén-hiányos környezetben az ER-hez kötődve ösztrogénként viselkedhetnek!

- Növényi gyógyszerek (fitofarmakonok)

Orbánfű-kivonatok

SSRI hatásmechanizmus: kedvező vasomotoros és psychés hatás

De: interakciók immunszuppresszív anyagokkal!

Cimicifuga-kivonatok

„fito-SERM” hatásmechanizmus

etanolos (eCR) és izopropanolos (iCR) kivonatok. Utóbbi az igazolt.

Növényi preparátumok E-hiányban 1

A WHI közlemény szerint **az MHT növeli az emlőrák kockázatát!**

Herbális preparátumok jelentek meg: fitoösztrogének (flavonoidok, stilbének) és egyéb – kevéssé körülhatárolt - kevert polyphenol tartalmú növényi kivonatok (ginseng, vöröshere, kínai angyalgyökér, parlagi ligetszépe, barátcserje, kökörccsin, rebarbara, stb.).

Ezek legtöbbje kompetitíven kötődik az ER α -hoz és β -hoz, így **gyenge ösztrogén és/vagy antiösztrogén hatásúak.**

Egyesek az ösztrogének bioszintézisében résztvevő enzimekkel kerülnek kölcsönhatásba.

AZ ER-mediálta aktivitásuktól eltekintve is (a növekedési faktorok bevonásával) lassíthatják a sejtciklust és a jelátviteli utakat, elősegíthetik a hormonoktól független antioxidáns működéseket és az apoptózist.

Rice S et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;108:186-195

Liu J et al. J Agric Food Chem 2001;49:2472-9.

Mense SM et al. Environ Health Perspect 2008;116:426-33.

Növényi preparátumok E-hiányban 2

Az **izoflavonok** (pl. szója) állítólag „védenek az emlőrák ellen”

Wu AH et al. Br J Cancer 2008;99:196-200.

Trock BJ et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:459-71

De**be** bizonyosodott, hogy a nyugati világban a táplálékkal bevitt szokásos napi <1 mg-os adagnál 25x – 300x nagyobb adag lenne ehhez szükséges.

Ward HA et al. Breast Cancer Res 2008;10:R32.

Wu AH et al. Br J Cancer 2008;98:9-14.

Arról nem beszélve, hogy toxikológiai vizsgálatok szerint már alacsony koncentrációban is segíthetik a humán emlőrákos sejtvonalak növekedését, ezért **a fitoösztrogének hosszú idejű alkalmazása nem javasolt magas emlőrákos kockázattal rendelkező nők esetén**

Maggiolini M et al. Mol Pharmacol 2001;60:959-602.

Davis SR. BMJ 2001;323:354-5

Wuttke W et al. Ageing Res Rev 2007;6:150-88.

Növényi preparátumok E-hiányban 3

A poloskavész (Cimicifuga, black cohosh) gyökerének kivonata **antiproliferatív és antiösztrogén** hatást mutat receptor-pozitív és receptor-negatív emlőrákos sejtvonalakon in vitro, bár egyesek nem igazolták ezt a hatást (etanolos kivonatban).

Liu J. J Agric Food Chem 2001;49:2472-9.

Rice S et al. Maturitas 2007;56:359-67

Ju YH et al. Carcinogenesis 2006;27:1292-9.

Az isopropanolos kivonat nem befolyásolja az emlőszöveti denzitást és nem okoz sejtproliferációt posztmenopauzális egészséges nőkben,

Hirschberg AL et al. Menopause 2007;14:89-96.

Sőt megfigyeléssel vizsgálatok szerint véd az invázív emlőrák kialakulása és kiújulása ellen

Rebbeck TR et al. Int J Cancer 2007;120:1523-8.

Zepelin HH et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2007;45:143-154.

Cimicifuga racemosa

Poloskavész (*Actaea racemosa*) (Black cohosh)



Orbánfű-félék (St John's wart)

Hypericum pulchrum
(Kecses orbánfű)



Hypericum perforatum
(Közönséges orbánfű)



A Cimicifuga isopropanolos kivonatával végzett néhány vizsgálat



Izopropanolos Cimicifuga kivonat (iCR) preklinikai vizsgálatai

- *In vitro*

Humán ösztrogén-szenzitív emlőrák sejteken (MCF-7)

- az iCR *nem fokozta* a sejtek növekedését
- *gátolta* az MCF-7 sejtek proliferációját
- erős *ösztrogén-antagonista* hatás
- *fokozta a tamoxifen* gátló hatását

Bodinet C. Freudenstein J. Menopause. 2004; 11:281-289

- *In vivo*

DMBA-val indukált patkány emlőrákon

- *nem fokozta* az emlőrák növekedését
- *nincs ösztrogén-hatás* az endometriumon

Nisslein et.al.2003. EMAS 6th Congress, Bucarest

Cimicifuga (iCR) egészséges nőkn

- Prospektív, nyílt, **nem kontrollált** 6 hónapos biztonságossági vizsgálat
 - 81 betegből 65 fejezte be a vizsgálatot
 - átlagéletkor: 50-70 év
 - átlagos BMI: 20-30 kg/m², nincs hypertensió, hyperlipidemia, diabetes
 - legalább 12 hónapja nem menstruálnak
 - FSH min. 40 IU/liter, ösztradiol max. 20 pg/ml
 - mammográfia és cytológia 2 héttel a th. előtt, majd 6 hónap múlva
 - napi 40 mg cimicifuga izopropanolos kivonat (Remifemin®)
- **NEM fokozta** az emlőszövet denzitását
- **NEM gyorsította fel** a Ki67/MIB-1-el mért sejtproliferációt
- **NEM vastagodott meg** az endometrium
- **NEM változott** a koleszterin, triglicerid, SHBG, IGF-1 érték

Nincs szisztémás ösztrogén hatás

- Perimenopauzális (42-60 éves) nők
- Kupperman Menopausa Index ≥ 20 (legalább mérsékelt)
- 152 randomizált betegből 149 volt értékelhető félúton
- 116 beteget lehetett 24 hónap múlva is értékelni
- **Isopropanolos Cimicifuga-kivonat** két dózisban (napi 39 mg ill. 127 mg)
- **70 és 72 %-os kedvező válasz**
- Hüvelykenetben **nem volt ösztrogén-hatásra** utaló változás
- **Nem változtak** a 17Béta-ösztradiol (E2), LH, FSH, prolactin, SHBG szintek

Cimicifuga vs transzdermális ösztradiol

- A **Cimicifuga 40 mg/nap** és az alacsony dózisú transzdermális ösztradiol (7 nap 25 µg E2, 12 nap 10mg/nap dihydrogesteron) összehasonlítása
- 3 hónapos megfigyelés 64 egészséges 45-55 éves nőn
- Mindkét kezelési csoportban **szignifikánsan csökkent a vasomotoros tünetek és hőhullámok száma és erőssége** (p<0.001)
- Egyformán **csökkent az anxietas és a depresszió** (p<0.001)
- Az összkoleszterin jelentősen csökkent a TTSE2-ra (p<0.003), de a Cimicifugára nem változott
- Cimicifuga th-nál enyhén, de emelkedett a HDL-koleszterin (p<0.04), míg az LDL-koleszterin mindkét kezelés esetén jelentősen csökkent (p<0.003 és p<0.002). Trigliceridek maradtak.
- Az **FSH, LH, cortisol egyik th-nál sem változott**, de a prolactin és a 17β-E2 enyhén nőtt az ösztradiol tapasznál.
- Az **endometrium vastagsága egyik th-nál sem változott.**

Cimicifuga vs. tibolon

- Randomizált, kettős vak, kontrollált 3 hónapos vizsgálat Kinában (!)
- 244 menopauzális, 40-60 éves egészséges klimakterikus nő, Kupperman Menopausa Index (KMI): ≥ 15
- 3 hónapos időtartam
- 122 beteg **iCR** 40 g/nap, 122 beteg 2.5 **tibolon**/nap
- Klinikailag releváns, **jelentős javulás mindkét csoportban** hasonló, az iCR statisztikailag nem rosszabb (**non-inferiority**) a tibolonnál
- **A KMI mindkét csoportban javult 84 és 85%-al**
- Jóval **kevesebb mellékhatás** az iCR csoportban ($p < 0.0001$)
- Két súlyos mellékhatás a tibolon csoportban
- Az iCR csoportban egyetlen hüvelyvérzés sem volt, míg a tibolon csoportban 17 eset
- **Nyilvánvalóan jobb biztonságossági profil** (benefit-risk balance $p = 0.01$)

Cimicifuga (iCR) emlőrákban Biztonságosság

- **Recidivamentes túlélés (RFS) case-control megfigyeléses vizsgálat**
 - 18.861 emlőrákos betegből 1.102 kapott **iCR (Remifemin)** kezelést, ezeket hasonlították össze a maradék 17.759 beteggel
 - átlagos megfigyelési idő 3.6 év
 - 2 év után a kontroll csoportban már 14% recidíva volt, míg az iCR csoportban ez **csak 6.5 év múlva** következett be
 - összes kiújulás: 3.261/18.861 **(17.3%)**
 - kiújulás a kontroll csoportban: 3.148/17.759 **(17.7%)**
 - kiújulás a Remifemin® (case) csoportban 103/1102 **(10.3%)**
 - a HR minden alcsoportban csökkent (átlag 0.83, CI 0.69-0.99)

„An increase in the risk of breast cancer recurrence for women having had iCR treatment, compared to women not treated with iCR **is unlikely”.**

Cimicifuga (iCR) profilaktikus vizsgálata

- **„MARIE” németországi case-control vizsgálat 2002-2005.**
 - 10.121 posztmen. nő, 3.464 „cases” és 6.657 „control”
 - Hét csoport: 1/ Cimicifuga (Remifemin), 2/ cimicifuga+orbáncfű (Remifemin plus), 3/ egyéb cimicifuga készítmény, 4/ orbáncfű önmagában, 5/ barátcserje, 6/ fitosztrogének (szója, vöröshere), 7/ egyéb (leginkább kökörccsin, illetve rebarbara)
 - Bármely növényi kivonat esetén – dózis és tartam-függően - kevesebb invázív emlőrák volt (OR: 0.74, 95%CI 0.63-0.87)
 - Bármely kivonat rendszeres alkalmazása kb. 26%-al (évi 4%-al) csökkenti az invázív emlőrák kockázatot (az *in situ-t* nem !)
 - Nem volt különbség az ER-poz és ER-negatívok arányában
- **„Herbal preparations may have a protective effect on invasive breast cancer in postmenopausal women”** A hatás az ER-jelátviteltől független úton keresztül jön létre.

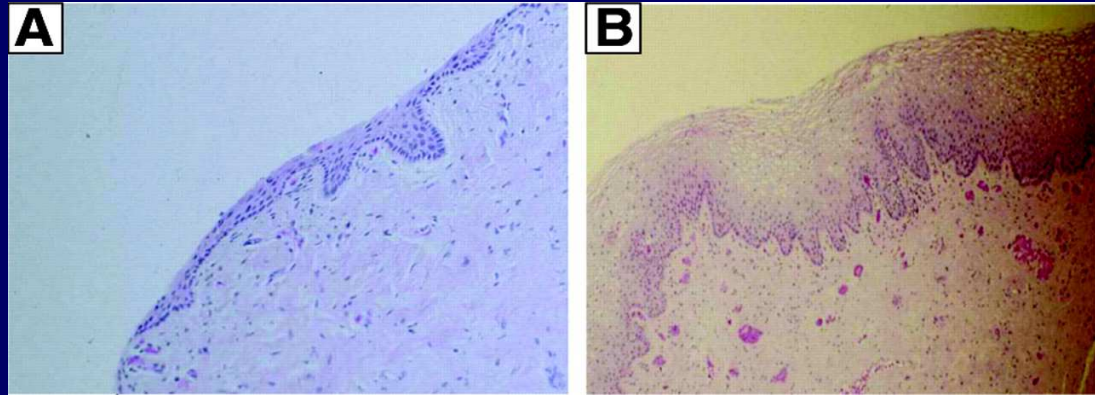
Cimicifuga és Hypericum kombináció

- **„Remifemin Plus®”**
- Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat
- 301 betegen (293 értékelhető), 16 hétig
- A **Menopausa Rating Scale 50%-al csökkent**, míg a placebo csoportban csak 19.6%-al.
- A **Hamilton Depression Rating Scale 41.8%-al csökkent**, míg a placebo csoportban csak 12.7%-al.
- **Mindkét mérőszám szignifikánsan javult ($p < 0.001$) a placebohoz képest**
- Nem volt különbség a labor-leletekben, mellékhatásokban és tolerabilitásban

Egyéb irodalmak

- **Low Dog T.** *Menopause: a review of botanical dietary supplements. Am J Med 2005;118(suppl 12B):98-108.*
- **Mahady GB.** *Black cohosh (Altea/Cimicifuga racemosa): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. Treat Endocrinol 2005;4(3):177-184.*
- **Osmers R. et al.** *Efficacy and safety of isoprpanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. Obstet Gynecol 2005;105(5 Pt 1):1074-83.*
- **Borelli F. et al.** *Black cohosh (Cimicifuga racemosa) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. Pharmacol Res 2008;58(1):8-14.*
- **Borelli F. et al.** *Black cohosh (Cimicifuga racemosa): a systematic review of adverse events. Am J Obstet Gynecol 2008;199(5):455-66.*
- **Amsterdam JD, et al.** *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. J Clin Psychopharmacol 2009;29(5):478-83.*
- **Palacio C. et al.** *Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials. Drugs Aging 2009;26(1):23-36.*
- **Shams T. et al.** *Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. Altern Ther Health Med 2010;16(1):36-44*

Hüvely- panaszok



Hüvelyszárazság:

- Ösztrogén-tartalmú kenőcsök emlőrákban kontraindikáltak
- Síkosító gélek (vízben oldódó kenőanyagok, bioadhezív hüvelynedvesítők) használhatók, de hatásuk csak időleges, allergia is lehetséges
- **Hialuronsav tartalmú hüvelykúp (Cikatridina®):** hidratál, hámosít, gyulladást és vizenyőt csökkent, fertőtlenít.

Megváltozott hüvelyflóra:

- Lactobacillus készítmények
- **C-vitamin + ezüstcitrát + tejsav hüvelykúp (Vitagyn C®):** a C-vitamin elősegíti a Lactobacillusok szaporodását, fokozza a „cell mediated” immunválaszt, az ezüst bactericid-fungicid, a tejsav pedig savasít.

Viszlát

2013-ban!

