

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörlerinin Klinik Kullanımı

CLINICAL USAGE OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

Bora CENGİZ*, Cem DEMİREL*, Gülay KURTAY**

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) farklı dokulardaki östrojen reseptörlerinin agonistik/antagonistik profilini düzenleyebilen bir grup bileşikten oluşmaktadır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri östrojen replasman tedavisinin istenmeyen etkilerini ortadan kaldırmak ya da azaltmak amacı ile kullanıma sunulmuştur. Meme ve endometriyumda negatif, kemik, kardiyovasküler sistem ve vajende pozitif etki gösteren SERM ideal hormon replasman tedavisi ilacı olarak kullanılabilir. Günümüzde SERM profiline sahip birçok ilaç klinikte kullanılmaktadır. Tamoxifen ve toremifene meme kanserinde kullanılmaktadır. Tamoxifen kemik mineral yoğunluğu ve kan lipidlerinde olumlu etkiye sahiptir. Her iki ilaç endometriumu uyarmaktadır. Raloxifene bu etkiyi göstermeden kemik mineral yoğunluğunu artırır. Östrojene benzer olarak SERM ler venöz tromboemboli riskini artırırlar. Bu makalede SERM lerin etki mekanizmaları kısaca gözden geçirilerek klinik kullanımındaki yerleri eldeki veriler ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: SERM, Tamoxifen, Toremfene, Raloxifene, Fitoöstrojenler

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:1-7

Summary

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) constitute a group of compounds which have different agonistic and antagonistic affect on estrogen receptors of distinct tissues. Capability of different estrogenic or antiestrogenic affect on different tissues enables their use in the clinical practice. They have negative affect on mammary and endometrial tissue while exhibiting positive affect on bone, cardiovascular system and vagina. This selective affect forms their basis for different pathologies. Today we use different compounds in the profile of SERM in clinical practice. Tamoxifen and toremifene have their potential in the treatment of breast cancer. Tamoxifen has positive affect on bone and lipid profile. Both compounds have stimulatory affect on endometrium. Raloxifene is increasing bone mineral density without affecting endometrium. All of the compounds increase the risk of venous thromboembolism as estrogens. In this review we summarized the receptor SERM interactions and type and use of these compounds in clinical practice.

Key Words: SERM, Tamoxifen, Toremfene, Raloxifene, Phytoestrogens

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:1-7

Hormon replasman tedavisi ile ilgili en önemli problem kullanılan östrojenin farklı dokularda istenen etkilerinin yanında istenmeyen etkilerinin de olmasıdır. Östrojen reseptörleri vücutta yaygın olarak hemen her dokuda mevcuttur. Östrojenin pleotrofik etkisi kemik, vajen, kardiyovasküler sistem ve beyinde arzulanan bir durumken, meme uterus ve endometrium gibi dokular ile pıhtılaşma sistemindeki etkileri tedavide istenmeyen problemlere yol açmaktadır. Örneğin endometriozis ve myoma uteri tanısı almış premenopozal kadınlarda kullanımı problem oluşturabilir. Postmenopozal kadınlarda kullanımı ise uterin ve meme kanseri gibi östrojene duyarlı tümörlere yol açabilir. Bu problemin çözümü ise farklı dokularda agonistik (östrojenik), farklı dokularda ise antagonistik (antiöstrojenik) etki gösteren seçici ilaçların geliştirilmesidir. Burada kullanılacak iki metot vardır. Bunlardan birisi östrojenin bazı kuarterner tuzlarla birleştirilerek hedeflenen dokulara (beyin gibi)

ulaştırılmasıdır (1). Halihazırda bunu destekleyen bir klinik çalışma mevcut değildir. İkinci yaklaşım ise değişik dokularda östrojenik, nötral veya antiöstrojenik etki gösterebilecek bir ilacın kullanılmasıdır. Bu ajanlar selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) olarak adlandırılmaktadırlar (Tablo 1). Halihazırda klinikte birçok SERM kullanılırken bazıları halen geliştirilme aşamasındadır (2), izoflavonlar gibi fitoöstrojenler ise araştırılmaktadır (3,4).

Tarihçe

1958'de Lerner ve arkadaşları ilk non steroidal antiöstrojenik bileşen olan MER-25'in farmakolojik özelliklerini yayınladılar (5). MER-25 reseptörünün (östrojen reseptörü-ER) tespiti meme kanseri vakalarında sağ kalımı arttıran tamoxifenin bulunmasına yol açmıştır (6). Tamoxifenin deneysel ve klinik kullanımları sonucunda kadın sağlığındaki önemli etkileri;

Tablo 1. Selektif östrojen reseptör modülatörleri

Triphenylethylenes
• Clomiphene
• Tamoxifen
• Toremifene
• Droloxifene
• Idoxifene
Benzothiofenes
• Raloxifene
• LY353381
Naphthalenes
• CP336,156
Chromans
• Levormeloxifene
Fitoöstrojenler
• Genistein
• Daidzein
Konjuge östrojenler
• Delta8,9-Dehydroestrone sulfatı

osteoporozdan korunma ve hatta kardiyoprotektif etkileri anlaşılmıştır. Bilinen antiöstrojenik etkileri yanında ortaya çıkan bu agonistik etkiler, yeni agonist/antagonist ilaçların geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır (7).

Agonist/Antagonistik aktivitenin belirleyicileri

SERM nin değişik dokulardaki farklı aktivitelerinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Steroid reseptörleri gerçek transkripsiyon faktörleri olarak çalışan bir protein ailesi ile bütünleşmektedirler. Agonist ile karşılaştıklarında bu reseptörler aktifleşerek transkripsiyon cevabını yönetmektedirler. SERM nin selektif etkisi bu süreç içerisinde farklı seviyelerdeki cevap ile oluşmaktadır (8). SERM östrojenlerle aynı yere bağlanmalarına rağmen, bağlanma afiniteleri, mekanizmaları ve ER üzerinde oluşturdukları yapısal değişiklikler östrojenden farklıdır.

Antiöstrojenler

Literatürde antiöstrojenler farklı olarak sınıflandırılmışlardır. Bu makalede iki sınıflandırmaya yer verilmiştir (9).

Tip I: Reseptör-DNA ilişkisini engelleyen bileşiklere tip I antiöstrojenler denir. Saf tip I antiöstrojen yoktur.

Tip II: Reseptörün inaktif bir şekil almasına yol açan antiöstrojendir. Bu saf antagonist örnek ICI 164384 tür.

Tip III: Raloxifene gibi parsiyel agonistik etki gösteren bileşikler tip III antiöstrojen olarak adlandırılırlar.

Tip IV: Tamoxifen gibi östrojen reseptörünü (ER) sadece bazı ER cevaplayıcı genlerde transkripsiyona yol açacak şekilde etkileyen bileşiklere denir.

Mc Gregor ve Jordan'a göre ise antiöstrojenler iki grupta incelenebilir (10):

Tip I: Laboratuvarda karışık östrojenik ve anti-östrojenik etki gösteren tamoxifen, toremifene, idoxifene, droloxifene gibi triphenylethylene deriveleri ile raloxifene. Bu etkiler doku ve türe özgüdür.

Tip II: Saf anti östrojenler olarak da adlandırılırlar. Laboratuvarda östrojenik etkileri gösterilememiştir (ICI 164384 ve ICI 182780) (Tablo 2).

Östrojen Reseptörleri

Yeni ER'in (ER β) belirlenmesi ile reseptör ilaç ilişkileri daha kompleks bir hal almıştır (11). Bunun nedeni ER α ve ER β nin farklı dokularda farklı dağılım göstermesi ve herhangi bir bileşiğin agonist/antagonist etki profilinin de bağlandığı reseptör tipine ve promotörlere göre farklılık göstermesidir (8). Östradiol ER α ile aktivasyon sağlarken ER β ile transkripsiyonu inhibe etmektedir. Tamoxifen, Raloxifene ve saf antiöstrojenler ise ER β 'nin kuvvetli aktivatörüdürler (12).

Raloxifene, toramifene ve tamoxifen agonist/antagonistik etkilerini nasıl gösterirler?

Östrojen reseptörleri farklı transkripsiyon aktive edici faktörler içermektedir (TAF). TAF1 veya AF1 ile TAF2 veya AF2 aktiviteleri de değişik dokularda farklıdır. Tamoxifen AF2 ile antagonistik etki gösterirken AF1 ile agonistik aktivite göstermektedir. Meme dokusunda AF2 aktivitesi fazladır ve bunun sonucunda tamoxifen bir antagonist olarak etki gösterir. Raloxifene reseptör yapısında farklı ve özgün bir değişiklik yaparak antagonistik etkisini göstermektedir (13,14).

Tablo 2. Farklı bileşiklerin dokuya özgü östrojenik aktiviteleri (7)

Bileşik	Meme Dokusu	Uterus	Kemik	Kolesterol Metabolizması
17 β estradiol 17 β - ethinyl estradiol	Agonist	Agonist	Agonist	Agonist
Tamoxifene Raloxifene	Antagonist Antagonist	Parsiyel Agonist Antagonist	Agonist Agonist	Agonist Agonist
ICI 164384 ICI 182780	Antagonist	Antagonist	Antagonist	Antagonist

Tablo 3. Östrojen ve SERM lerin değişik dokulardaki aktiviteleri (14)

	Beyin	Uterus	Vajen	Meme	Kemik	Kardiyovasküler sistem
Estradiol	++	++	++	++	++	++
Saf antiestrogen	—	—	—	—	—	—
İdeal SERM	++	—	++	—	++	++
Tamoxifen	—	+	—	—	+	+
Raloxifene	—	—	—	—	+	+
Isoflavones	+	—	+/-	—	+	+

İdeal SERM nasıl olmalıdır?

İdeal SERM östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan semptomları azaltırken, ideal olarak beyin, kemik, kardiyovasküler sistem, vajen ve üriner sistemde agonistik etkiye ve meme ile uterusu antagonistik etkiye sahip olmalıdır. Karaciğerde etkisi olmamalı ve pıhtılaşma faktörlerini etkilememelidir (14) (Tablo 2-3).

Teorik olarak SERM ler bilişsel fonksiyonları iyileştirmeli, osteoporotik kırık, Alzheimer, kardiyovasküler hastalık ve felç riskini azaltmalıdır (15,16). İdeal SERM ayrıca HDL kolesterol seviyelerini artırırken total ve LDL seviyelerini düşürmelidir. Karaciğer üzerinde etki göstermemesi venöz tromboemboli riskinin azaltılması açısından önemlidir (14). Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerindeki %60 etkisi direkt etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu etki SERM lerde farklıdır. Bu SERM lerin ER α ve ER β üzerinde gösterdikleri farklı etkilerden kaynaklanmaktadır (17). Koroner arterlerde her iki ER de mevcuttur (18). Meme kanserinin görülme sıklığı östrojenden bağımsız olarak yaşla artmaktadır. Ancak uzamış östrojen aktivitesi ile meme kanseri riskinde artışı gösteren birçok klinik kanıt mevcuttur (19). Meme dokusundaki antagonistik etkileri nedeni ile postmenopozal kadında meme kanseri riskinde SERM kullanımı ile azalma söz konusudur. İdeal SERM bu faydalı etkileri gösterirken uterus/endometrial aksı uyarmamalıdır. Uterin kanamanın postmenopozal HRT uyumunu bozan en önemli faktör olduğu da unutulmamalıdır.

SERM'lere genel bakış

Tamoxifen uzun süreli kullanılan ilk antiöstrojendir (20). Tamoxifen meme dokusunda saf anti-östrojen etkisi gösterirken, endometriumu uyarmakta ve endometrial patolojilere de de sebep olmaktadır (21). Tamoxifen postmenopozal kadında kemikte anti-rezorptif etki göstermektedir (22). SERM nin hem α hem de β ER'lerine bağlandığından bahsedilmiştir. SERM'nin dokuya özgünlüklerini α ve β ER'lerine bağlandıktan sonra oluşan gen aktivasyonları belirlemektedir. Halen SERM profiline sahip sayılı ilaç klinik kullanımdadır veya klinik çalışmaları yapılmaktadır.

Tablo 4. Mevcut SERMlerin farmakolojik özellikleri

	Raloxifene	Tamoxifen	Toremifene
Plazma yarı-ömrü	28 saat	5-7 gün	5 gün
Atılma yolu	fekal	fekal	fekal
Sitokrom p-450 ile metabolize olma	-	+	+

Klinik kullanımda SERM'ler (Tablo 4)

Raloxifene

Raloxifene (Evista®, Eli Lilly and Co.) 1997 yılında ABD de postmenopozal osteoporozun engellenmesi ve yakın zamanda da tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır (7). Çalışılan diğer alanlar postmenopozal kadında meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasıdır. Raloxifene iskelet sistemi, lipid metabolizması ve bazı pıhtılaşma faktörleri üzerinde agonistik etki gösterirken, meme ve uterusu antagonistik etki göstermektedir (23).

Raloxifene postmenopozal kadınlarda kemik kaybını engellemekte ve vertebral kırık oluşumunu da azaltmaktadır (23,24). Ancak konjuge estrojenlerle (CEE) karşılaştırıldıklarında bu etki daha az belirgindir (25). Raloxifene günlük (60 mg) kullanımının kemik mineral dansitometresi (BMD) üzerine olan etkileri CEE nin %50-60'ı kadardır.

Raloxifene lipid metabolizması üzerinde agonistik etki gösterir. Randomize çalışmalarda kardiyovasküler riskin biyokimyasal işaretleyicileri üzerinde (serum total kolesterol ve LDL seviyeleri azalmaktadır) olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak HDL kolesterolde değişiklik olmamakta bununla birlikte trigliserid seviyeleri de artmamaktadır (26). Maymun modelinde LDL ve total kolesterol seviyelerindeki azalmanın koroner arterlerde aterosklerozu engellemediği görülmüştür (27). Bu nedenle kardiyoprotektif etkileri tartışmalıdır (14) (Tablo 5). Raloxifene in kardiyovasküler etkileri "Kalp için Raloxifene Kullanımı" (RUTH) çalışması ile test edilmektedir. Bu çalışmanın 10.000 postmenopozal kadında ve 5-7,5 yıl sürmesi öngörülmektedir (7). Aynı çalışmada raloxifene'in meme kanseri, osteoporotik kırık,

Tablo 5. Tamoxifen ve kalp hastalıkları

	Hasta Sayısı	Çalışma Bulguları
İskoç Çalışması	1312	Ölümcül myokard enfarktüs riskinde azalma
İskandinav Çalışması	2365	Kalp hastalığı nedeni ile başvuruda azalma
NSABP B-14	2553	Kalp hastalığına bağlı yıllık ölüm hızında azalma
NSABP P-1	13388	Yıllık iskemik kalp hastalığı hızında değişiklik yok
Erken Meme Kanseri Çalışma Grubu	36689	Kardiyak veya vasküler nedene bağlı ölümler üzerine etkisi yok

venöz tromboemboli riski üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır.

Raloxifene fibrinojen ve lipoprotein-a konsantrasyonunu düşürmekte ve HDL-2 kolesterolü arttırmaktadır. Plasminogen aktivatör inhibitör-1 konsantrasyonlarını değiştirmemektedir (27). Homocysteine ve CRP seviyelerinde düşüş bildirilmiştir (28).

Memede antagonistik etki göstermektedir. Meme ağrı ve hassasiyetini arttırmaz. “Raloxifenin Multiple Sonuçları” (MORE) çalışması sonucuna göre ER + meme tümörü sıklığında %76 oranında azalma tespit edilmiştir (29). Bu azalmanın önemli bir nedeni ER + tümör insidansındaki %90 oranındaki düşüştür. ER – tümörlerin görülme sıklığında ise belirgin bir azalma izlenmemektedir. MORE çalışmasına göre bir meme kanseri vakasının engellenebilmesi için 126 kadına ortalama 40 ay süre ile raloxifene verilmesi gerekmektedir (29).

Halen meme kanseri riski yüksek kadınlarda riski azaltmak için onaylanmış olan tek ilaç Tamoxifen dir. Raloxifene in meme kanseri riski yüksek postmenopozal kadınlardaki koruyucu etkisi STAR (Tamoxifen ve Raloxifene Çalışması) çalışması ile 22.000 sağlıklı, postmenopozal, meme kanseri riski yüksek kadında çalışılmaktadır. Çalışmanın 2005 yılında tamamlanması planlanmaktadır (7).

Raloxifene endometrial proliferasyonu uyarmamaktadır (24,26-29). Ancak sıcak basması üzerine yararlı etkisi yoktur ve hatta bu semptomu artırabilir (30). Vajinal atrofiyi tedavi edici etkisi de mevcut değildir. Raloxifene ayrıca bacak kramplarını da arttırmaktadır (30). Beyindeki örneğin bilişsel fonksiyonlardaki etkisi de bilinmemektedir. Ancak postmenopozal kadınlarda kullanımı ile beyin fonksiyonları veya ruhsal durum bozulmamaktadır (31).

Tamoxifen gibi raloxifene de derin ven trombozu (DVT) riskini arttırmaktadır. Yukarıda bahsedilen bacak kramplarının DVT veya damar yetmezliği ile bir ilişkisi olmadığı akıld tutulmalıdır. Tedavinin nadir fakat ciddi yan etkileri DVT, pulmoner emboli (PE) ve retinal ven embolisidir. Osteoporotik kadınlarda DVT ve PE riski plaseboya göre 3.1 kat artmaktadır (29). Bu artış tamoxifen ve östrojen ile artan riske benzerdir.

Sonuç olarak raloxifene, meme kanseri veya osteoporoz riski yüksek ve sıcak basmalarını dert etmeyen postmenopozal kadın popülasyonunda kullanılabilecek bir SERM olarak görülmektedir (7,14). Eldeki verilere göre premenopozal hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir (7).

Tamoxifen

Tamoxifen menopozal duruma bakılmaksızın tüm aksiller lenf nodu negatif meme kanseri vakaları ile postmenopozal lenf-nodu pozitif meme kanseri vakalarının tedavisi için onaylanmış bir triphenyethylendir (7). Erkek ve kadında metastatik meme kanseri tedavisinde etkindir. Son zamanlarda meme kanseri riski yüksek kadınlarda meme kanseri insidansının azaltılmasında kullanımı da onaylanmıştır. Memede anti-tümör etki ER reseptörüne bağlanarak östrojenin ER ne bağlanmasını engellemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Uterus, iskelet ve bazı kardiyovasküler parametrelerde agonistik etki gösterir (21). Tamoxifenin bu etkileri tutarsızdır, önceden tahmin edilemez ve farklı kadınların farklı dokularında farklı ER ile interaksiyon sonucunda oluşur.

Nod negatif vakalarda 5 yıl kullanım ile sağkalımın plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (%83 vs %77). Tamoxifen meme kanserine bağlı lokal veya uzak hastalık tekrarını, diğer memede hastalık görülmesini de engellemektedir (32).

Tamoxifen klinik çalışmaları bugüne kadar yapılagelen en geniş ve uzun süreli çalışmalardandır (6,19,32). Tamoxifen kemik ve karaciğerde agonistik etki gösterirken vajen ve beyin çeşitli bölgelerinde antagonistik etki göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitometresinde iki yıllık takipte değişiklik olmadığı ve kemik metabolizmasının belirleyicilerinin baskılandığı gösterilmiştir (33). Ancak bazı çalışmalarda ise tamoxifen tedavisinin kalça, colles ve omurga kırık insidansında belirgin olmayan düşüslere yol açtığı sonucuna varılmıştır (34). Çok az sayıda çalışmada yararlı etkisi gösterilmesine rağmen tamoxifenin osteoporozlu kadınlarda faydalı etkisi olduğuna dair prospektif çalışma mevcut değildir. Tamoxifenin kemik üzerindeki etkilerinin araştırılması gerekmektedir (35).

Sağlıklı ve postmenopozal kadınlarda raloxifene gibi LDL ve total kolesterolü düşürürken, HDL ve trigliseridler üzerine etkisi yoktur (36-37). Serum homocystein seviyesi de azalmaktadır (38). Vasküler sistemde östrojen gibi direkt etkisi yoktur. Yararlı etkileri olduğunu gösteren ilk çalışmaların aksine daha çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda tamoxifenin kardiyak veya vasküler morbidite üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak kardiyovasküler sistemde olduğu söylenen yararlı etkileri destekleyen klinik kanıt mevcut değildir (39) (Tablo 5).

Tamoxifen ile ilgili en önemli problemlerden biri endometrium üzerine olan etkileridir. Tamoxifen kullanımı ile endometrial kalınlaşma, endometrial polip (%3) ve endometrial kistik atrofi (%7) arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (40,41). Bu patolojiler klinikte sorun olmasa da en ciddi problem plasebo ile karşılaştırıldığında 2-4 kat artan endometrial kanser riskidir (6,42). Endometrial kanser riski in vivo deneylerde gösterilmişse de bunun literatürdeki kanıtları yetersiz ya da bir sonuç vermekten uzaktır. Bu veriler meme kanseri vakalarının takibinden elde edilmiştir ve kullanım süresinden bağımsızdır (vakalar takibin erken döneminde bildirilmiştir). Burada endometrial kanser riskinin meme kanseri vakalarında daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (43). Yine de bu nedenle endometriumun tedavi öncesinde ve süresince monitorizasyonu önerilir (41). Monitorizasyon için transvajinal ultrasonografi, dilatasyon ve küretaj, endometrial örneklem ve histeroskopi kullanılabilir. Tedavi sırasında vakaların %40-69'unda endometrial kalınlaşmaya rastlanmaktadır (41, 44). Bu vakaların çoğunda endometrial kalınlaşma stromal ödem ve stromal proliferasyona bağlıdır (41, 45). Bu nedenle sonografide ince endometrial dokunun altında düzensiz sonolüsen alanlar izlenebilir. Sonuç olarak tamoxifen ile ortaya çıkan endometrial değişiklikler ERT ile ortaya çıkan değişikliklerden farklıdır. Ayrıca ERT tedavisinde endometriuma ait kalınlaşma ve hiperplazi görülmektedir. Bu da tamoxifen ve östrojenin farklı etkilerini göstermesi açısından önemlidir. Burada tamoxifen ile ortaya çıktığı söylenen endometrial hiperplazinin sonografik bir bulgu olduğu ve histolojik olarak desteklenmediği unutulmamalıdır (43).

Tamoxifen ile ilgili bildirilen en önemli yan etkiler sıcak basması ve atrofik vajinit gibi menopozal semptomlardır. Ek olarak düzensiz vajinal kanama ve lökore gibi şikayetlere de yol açtığı bildirilmiştir (7). Yüksek doz tedavi alan kadınlarda retinopati bildirilmişse de nadiren görme bozukluğuna yol açan oküler toksisite ile sonuçlanır (46).

Sonuç olarak, tamoxifen osteoporoza karşı bir miktar koruyucu etkiye sahiptir (22) ve LDL ve total kolesterol seviyelerini azaltarak kardiyoprotektif etki gösterir (47). Fakat venöz tromboemboli riskinde de artış bildirilmiştir (42) ve vajinal atrofi ve sıcak basması şikayetlerini artırır (35).

Toremifene

Bu triphenylethylene tamoxifenin klorine bir tipidir ve ER (+) veya reseptör durumu bilinmeyen postmenopozal meme kanseri hastalarında endikedir. Tamoxifene alternatif olarak kullanılır ve klinik kullanımına ait bilgilerimiz kısıtlıdır. Kemik ve kemik metabolizması ile lipidler üzerindeki etkileri tamoxifene benzer (48,49). Toremifenin endometrium ve uterus üzerine olan etkileri klinik çalışmalarla açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak sıcak basması, vajinal akıntı (50), bulantı ve kusma en sık bildirilen yan etkileridir (51). VTE riski tamoxifene benzemekte ise de yeterli klinik veri mevcut değildir.

Fitoestrogenler

İnsan çalışmaları sınırlı olmakla birlikte isoflavon gibi bazı bileşikler "doğal" SERM olarak kabul edilebilirler (52). Isoflavonların beyin, kemik ve kardiyovasküler sistemde pozitif etkileri olmakla birlikte, meme veya uterusu etkileri tartışmalıdır (53). Meme dokusunda östrojenik etki ile proliferasyona yol açmaktadır (54). Ipriflavon kemik yıkımını azaltmakta ve over yetmezliği sonucu ortaya çıkan kemik mineral yoğunluğundaki azalmayı durdurmaktadır (55). Soya bazlı östrojenlerin (daidzein) sıcak basması semptomunun giderilmesinde etkinlikleri bilinmekteyse de bu etkinin görülebilmesi için yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Meme kanseri vakalarında bu semptomun giderilmesinde plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (56). Sınıf olarak tüm fitoestrogenler ER β ile etkileşirler. Bu nedenle etkilerinin beyin ve koroner arter gibi ER β dan zengin bölgelerde anlamlı derecede yüksek olması beklenir.

Vajinal hücre matürasyonu ve lipid seviyeleri değişmemektedir (57). Antioksidan etkisi nedeni ile kardiyoprotektif, lipidleri düşürücü ve antikanser etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (58). Sağlıklı postmenopozal bireylerde 80 mg/gün isoflavon kullanımının lipid, lipoprotein seviyeleri veya endotel fonksiyonuna etkisi yoktur (59).

SERM'nin Bilişsel (Kognitif) Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda Alzheimer riskinin düşük olduğu ve östrojenin kognitif performansı koruduğu veya arttırdığı bilinmektedir (60, 61). Ancak SERM'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştıran geniş ölçekli çalışmalarda tamoxifenin veya raloxifenin kan beyin bariyerini geçmelerine rağmen kognitif (bilişsel) fonksiyonları azalttığı (62) veya değiştirmedeği (63) ortaya çıkmıştır. Deneysel sistemlerde tamoxifenin östrojenin santral sinir sistemindeki olumlu etkilerini bloke ettiği gözlenmiştir. Bu ilaçların santral sinir sisteminde olumlu etkilerinin gözlenmemesi burada yeterli östrojenik etkilerinin olmamasına ya da beyinde uygun östrojen reseptörlerini uyarmamasına bağlı olabilir.

Sonuç

SERM ler bazı dokularda östrojenik, bazı dokularda antiöstrojenik aktiviteye sahiptirler ve bu etki değişik SERM ler için farklıdır. Raloxifene postmenopozal osteoporoz tedavisi için kullanımı onaylanan ilk SERM'dir. Raloxifene'in kardiyoprotektif etkisi de mevcuttur. Raloxifene koroner arter hastalığı üzerine olan etkisi RUTH çalışması ile araştırılmaktadır. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda Raloxifene nin meme kanseri görülme sıklığını azalttığına anlaşılmıştır. Meme kanseri için yüksek riskli kadınlarda tamoxifen ve raloxifene karşılaştıran çalışmanın (STAR çalışması) 2005 yılında tamamlanması öngörülmektedir. Bu iki çalışmanın sonuçlanması ile kardiyovasküler sistemdeki ve meme üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılacaktır. Raloxifene endometriumda tamoxifen tedavisi ile ortaya çıkan patolojilere yol açmamaktadır. Tamoxifen ise ABD'de meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlar için onay verilmiş tek SERM'dür. Toremfene'in de meme kanseri vakalarında kullanımının onaylanması ile SERM lerin klinik etkileri daha iyi anlaşılacaktır.

Fitoestrogenler doğal kaynaklı östrojenler olarak lanse edilmektedir. Ancak fitoestrogenlerin kardiyovasküler sistem, lipidler, meme, uterus, kemik ve beyin üzerine olan etkilerinin anlaşılabilmesi için halihazırdaki tedaviler ile karşılaştırmalı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak ERT veya HRT tedavisini kabul etmeyen postmenopozal kadınlarda doğal bir alternatif olarak önerilebilirler.

KAYNAKLAR

- Bodor N, Prokai L, Wu WM, et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science* 1992; 257:1698-700.
- Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs* 1999; 57:653-63.
- Brzezinski A, Debi A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 85:47-51.
- Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129:758S-767S.
- Lerner LJ, Holthaus JF, Thompson CR. A non-steroidal estrogen antagonist 1-(p-2-diethylaminoethoxyphenyl)-I-2-pmethoxy-phenyl-ethanol. *Endocrinology* 1958;63:295-318.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 May 16; 351:1451-67.
- Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* 2000; 6:212-24.
- Cano A, Hermenegildo C Modulation of the oestrogen receptor: a process with distinct susceptible steps. *Hum Reprod Update* 2000; 6:207-11.
- Hermenegildo C, Cano A Pure anti-oestrogens. *Hum Reprod Update* 2000; 6:237-43.
- MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to mechanism of antiestrogen action *Pharmacol Rev.* 1998; 50: 151-96.
- Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Jun 11; 93-6.
- Klein-Hitpass L, Cato AC, Henderson D, et al. Two types of antiprogesterins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Res.* 1991; 19:1227-34.
- McDonnell DP, Wagner BL. The mechanism of action of estrogen and progesterone. In: Fraser I, Jansen R, Lobo R, Whitehead M, eds. *Estrogens and Progestogens in Clinical Practice.* London: Churchill-Livingstone, 1998.
- Lobo AR. Menopause Management for the Millennium. *Women's Health Clinical Management Volume 1 - © 1999 Medscape, Inc,* <http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01.html>
- Lobo R. Therapeutic controversy: Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3829-38.
- Lobo R. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:982-9.
- Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER-alpha and ER-beta at AP1 sites. *Science.* 1997; 277:1508-10.
- Register TC, Adams MR. Coronary artery and cultured aortic smooth muscle cells express mRNA for both the classical estrogen receptor and the newly described estrogen receptor beta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64:187-91.
- Spicer DV, Pike MC. Epidemiology of breast cancer. In: *Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects.* New York: Raven Press, 1993:315-24.
- Osborne CK Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-18.
- Assikis VJ, Jordan VC. A realistic assessment of the association between tamoxifen and endometrial cancer. *Endocr Rel Cancers* 1995; 2:1-7.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14:78-84.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-7.
- Etinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.
- Raloxifene (prospektüs). International Multicenter Study. Indianapolis: Eli Lilly and Company, 1998.
- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-51.
- Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:721-6.
- Mijatovic V, Netelenbos C, van der Mooren MJ, de Valk-de Roo GW, Jakobs C, Kenemans P Randomized, double blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 70:1085-9.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC 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.
- Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:558-65.

31. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, et al. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:115-28.
32. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Margolese R, Legault-Poisson S, Robidoux A Systemic therapy in patients with node-negative breast cancer. A commentary based on two National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials. *Ann Intern Med* 1989; 111:703-12.
33. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DLEffects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:852-6.
34. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark NTamoxifen 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.
35. Benshushan A, Brzezinski A. Tamoxifen effects on menopause: associated risk factors and symptoms. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 54:272-8.
36. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IRThe effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3191-5.
37. Guetta V, Lush RM, Figg WD, Waclawiw MA, Cannon RO 3rd. Effects of the antiestrogen tamoxifen on low-density lipoprotein concentrations and oxidation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995; 76:1072-3.
38. Cattaneo M, Baglietto L, Zighetti ML, Bettega D, Robertson C, Costa A, Mannucci PM, Decensi ATamoxifen reduces plasma homocysteine levels in healthy women. *Br J Cancer* 1998; 77:2264-6.
39. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, Pfister DG American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 1999; 17:1939-55.
40. Barakat RR. Tamoxifen and the endometrium. *Cancer Treat Res* 1998; 94:195-207.
41. Yakin K, Dünder İ, Dinçol D, Sertçelik A, Ortaç F, Köse MF, Boran N. Tamoksifen tedavisi alan meme kanseri hastalarında görülen endometrial patolojilerin tanısında transvaginal ultrasonografi, sonohisterografi, histeroskopi ve endometrial biopsinin yeri. *Turkish J Gynecol Oncol* 2000; 2: 65-78.
42. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527-37.
43. Cano A, Hermenegildo CThe endometrial effects of SERMs. *Hum Reprod Update* 2000; 6:244-54.
44. Tesoro MR, Borgida AF, MacLaurin NA, Asuncion CMTransvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen *Obstet Gynecol* 1999; 93:363-6.
45. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Mashiach S Sonohysterography for ultrasonographic evaluation of tamoxifen-associated cystic thickened endometrium. *J Ultrasound Med* 1995; 14:685-8.
46. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L, Gomolin JE, Margolese RG, Mathen MK, Bowman DM, Kaufman DI, Dimitrov NV, Singerman LJ, Bornstein R, Wolmark N Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:493-501.
47. Love RR, Wiebe DA, Feysi JM, et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1534-9.
48. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1158-62.
49. Marttunen MB, Hietanen P, Titinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:365-8.
50. Gylling H, Pyrhonen S, Mantyla E, et al. Tamoxifen and toremifene lower serum cholesterol by inhibition of delta 8-cholesterol conversion to lathosterol in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2900-5.
51. Maenpaa JU, Ala-Fossi SL. Toremifene in postmenopausal breast cancer: efficacy, safety, and cost. *Drugs Aging.* 1997; 11:261-70.
52. Brzezinski A, Debi A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85:47-51.
53. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CLJ, et al. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkey. *J Nutr* 1996; 126:43-50.
54. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1431S-1435S.
55. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggini L, Genazzani AR Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28:75-81.
56. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1068-74.
57. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21:189-95.
58. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR, Sanders TA Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:395-400.
59. Simons LA, von Königsmark M, Simons J, Celermajer DS Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85:1297-301.
60. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-32.
61. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279:688-95.
62. Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 64:165-76.
63. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001; 344:1207-13.

Geliş Tarihi: 28.11.2000

Yazışma Adresi: Dr.Bora CENGİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Cebecei 06100 ANKARA