

Il ritorno della Cimicifuga racemosa

F.S. PANSINI

RIASSUNTO: Il ritorno della Cimicifuga racemosa.

F.S. PANSINI

La Cimicifuga racemosa (Black cohosh) è erba medicinale usata tradizionalmente presso le popolazioni indiane del Nord America, nota sin dagli inizi del 1800 per i suoi effetti benefici sui sintomi menopausali. I terpenoidi dell'estratto alcolico del rizoma sono i principali principi attivi responsabili degli effetti benefici. L'estratto non si lega ai recettori ER α or ER β ma compete con l'estradiolo per non ben identificati ligandi estrogenici. L'effetto della Cimicifuga a livello cellulare risiede in 2 supposti meccanismi. In primo luogo, gli effetti estrogenici recettore-mediati dipendono dalla capacità di competere per l'estrogeno endogeno: al contrario dei fitoestrogeni, sono stati dimostrati solo effetti di tipo inibitorio; non sono stati osservati effetti agonistici in assenza di estrogeni endogeni. Il secondo meccanismo coinvolge neurorecettori, come quelli della serotonina, del GABA e della dopamina che vengono a costituire ulteriori target della Cimicifuga. Effetti agonistici, con aumento o diminuzione del cAMP, sono probabilmente alla base degli effetti antidepressivi e ansiolitici e spiegano anche l'effetto sui sintomi vasomotori e psichici. Nel luglio 2006 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) è venuta a conoscenza di numerose segnalazioni di effetti collaterali di epatotossicità della Cimicifuga. Dopo una revisione della letteratura, l'EMA ha stabilito che tutti i casi segnalati in letteratura e nei report di farmacovigilanza erano scarsamente documentati e, pur indicando una possibile epatotossicità della Cimicifuga, ne raccomanda l'uso con norme cautelative di sorveglianza. Infine, recenti dati (nell'animale e in vitro) indicano un possibile effetto benefico della Cimicifuga nel prevenire la perdita ossea attraverso un effetto di blocco della osteoclastogenesi.

KEY WORDS: Cimicifuga racemosa - Terpenoidi - Menopausa - Sindrome climaterica - Perdita ossea.

Premessa

La Cimicifuga racemosa è una pianta appartenente al genere delle ranunculacee, nativa del Nord America con una estesa distribuzione dal sud del Canada alla Georgia. È diffusa in Europa soprattutto come pianta ornamentale da giardino. È nota anche con diverse altre denominazioni tra cui quella di *Black Cohosh*.

Le prime osservazioni su un possibile utilizzo terapeutico della Cimicifuga risalgono alle popolazioni native americane, oltre 2 secoli or sono, allorché fu osservata l'utilità del rizoma-radici della pianta nel trattamento del dolore mestruale e di svariati sintomi

climaterici (vampate, irritabilità, modifiche dell'umore e disturbi del sonno).

Nel 1832 un medico, il Dr. John King, indicò che l'utilizzazione di tintura madre del rizoma della Cimicifuga era in grado di alleviare forme dismenorriche e infiammatorie associate all'endometriosi e diverse forme nevralgiche.

Dal 1840 al 1946 l'estratto alcolico di Cimicifuga è stato correntemente annoverato nel formulario ufficiale nazionale statunitense delle medicine. Attualmente la Cimicifuga è commercializzata come rimedio erboristico negli USA per il trattamento della sintomatologia menopausale. È commercializzato in Italia con autorizzazione ministeriale come integratore alimentare, mentre in Germania è approvato e commercializzato come medicinale vegetale.

L'utilizzazione dell'estratto alcolico (isopropilico) della Cimicifuga racemosa è in genere ben tollerata alla dose raccomandata di 40 mg/die di estratto secco. A dosaggi più alti possono comparire effetti collaterali come cefalea, nervosismo, accelerazione del respiro,

Università degli Studi di Ferrara
Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate
Sezione di Ginecologia ed Ostetricia - Centro di Servizio e Ricerca
per lo Studio della Menopausa e dell'Osteoporosi

Relazione presentata in occasione del Congresso
"Integratori e fitofarmaci nelle patologie ostetrico-ginecologiche"
Modena, 8 marzo 2008

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

palpitazioni, abbassamento della pressione arteriosa, disturbi visivi, stitichezza, debolezza muscolare, nausea e vomito. Gli studi ad oggi disponibili confermano la sicurezza dell'uso dell'estratto alcolico di *Cimicifuga* in presenza di patologie estrogeno-dipendenti come il carcinoma mammario.

Osservazioni sulla epatotossicità della Cimicifuga racemosa

Sulla base di svariate osservazioni raccolte nel mondo su una possibile connessione causale tra uso della *Cimicifuga* ed epatotossicità (1-5), nel luglio del 2006 fu raccomandato dall'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) la sospensione dell'uso della pianta a fini terapeutici in attesa di maggiori approfondimenti (6).

La rianalisi delle 42 osservazioni descritte in letteratura sulla presunta connessione tra uso della *Cimicifuga* e danni epatici permetteva all'EMA di riammettere nel novembre 2006 la pianta alla commercializzazione per le indicazioni originali e con norme cautelative quali la necessità di escludere dall'uso i pazienti affetti già da disfunzione epatica e di monitorare eventuali sintomi correlati in corso di assunzione. Dalla rianalisi dei dati effettuata dall'EMA è infatti emerso che dei 42 casi osservati e descritti di possibile epatotossicità solo 16 casi risultavano avere sufficiente documentazione da poter essere rianalizzati. Dalla rianalisi di 16 questi casi è risultato che 5 non erano realmente correlati all'utilizzo di *cimicifuga*, in 7 casi la correlazione è stata definita non verosimile, in 4 casi come possibile (in 2 casi) o probabile (rimanenti 2 casi). Uno dei 2 casi classificati come "probabile" per connessione causale è stato successivamente riclassificato come "non verosimile". Infine, in nessuno dei 4 casi classificati come "possibile" o "probabile" è risultato essere stata utilizzata la preparazione di *Cimicifuga racemosa* più correttamente adoperata, cioè l'estratto alcolico. Di conseguenza, le diverse autorità sanitarie dei vari Stati europei hanno proceduto alla riammissione della pianta nel suo utilizzo terapeutico con le norme cautelative indicate dall'EMA. Il Ministero della Salute italiano, per il tramite dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) con nota del 1° Febbraio 2007 provvedeva in tal senso, seguita da comunicato ufficiale della Federfarma in data 5 Febbraio 2007, indirizzata agli operatori del settore farmaceutico, che illustrava il contenuto del comunicato AIFA a fini informativi e cautelativi per l'utenza, essendo il presidio esente da prescrizione medica e quindi autoprescrivibile.

Caratteristiche botaniche della Cimicifuga racemosa

È una pianta perenne ad alto fusto liscio (può raggiungere anche i 3 metri di altezza), con radici legnose e foglie ovali larghe, trilobate a margini dentellati.

La pianta sviluppa infiorescenze bianche a metà dell'estate. È praticamente priva di odore.

Costituenti chimici

La *Cimicifuga* possiede svariati costituenti chimici (alcaloidi azotati, composti fenolici della categoria degli isoflavoni come la formononetina, acidi organici come l'ac. isoferulico, triterpenoidi, e altri composti e sostanze volatili). La formononetina e i triterpenoidi sono le 2 componenti bioattive più importanti. L'estratto alcolico isopropilico, comunemente utilizzato in fitoterapia, risulta privo della componente fitoestrogenica fenolica della formononetina (7, 8).

I glucosidi triterpenici costituiscono la principale componente bioattiva presente nell'estratto alcolico responsabile degli effetti terapeutici. I principali componenti triterpenoidi sono:

- acteina
- cimigenone (16,23:16,24-diepoxy-9,19-cyclo-9-lanostane-3,15,25-triol)
- gli esteri dell'acido cinnamico (es. acido fukinolino, acidi cimicifugici)
- il 27-deossiacetilacetolo e il suo glicoside
- il 27-deossiaceteina (27-deossiacetilacetolo-*O*-D-xilopiranoside)

Effetti biologici dell'estratto alcolico

Le evidenze biologiche disponibili indicano la capacità dell'estratto alcolico di *Cimicifuga racemosa* di agire solo come antagonista competitivo degli estrogeni a livello dei recettori estrogenici (sia citosolici che di membrana) e solo come agonista serotoninergico e dopaminergico a livello dei neurorecettori di membrana a livello delle cellule del sistema nervoso centrale, essendo in grado di modulare in vario modo l'azione di diversi neurotrasmettitori a livello del recettore GABA, del recettore dopaminergico D2, e del recettore serotoninergico (9-13). Tale profilo biologico è alla base dell'effetto terapeutico della *Cimicifuga racemosa* sui sintomi neurovegetativi, del possibile effetto protettivo osseo e dell'assenza di effetti stimolatori (ed eventualmente protettivi) sulla ghiandola mammaria e sull'endometrio.

Effetti della Cimicifuga racemosa sulla sintomatologia climaterica

I sintomi climaterici prevalenti nella transizione perimenopausale e nella postmenopausa non avanzata sono le vampate di calore e le sudorazioni, presenti complessivamente in oltre il 70 per cento delle donne (14). I dati clinicamente più significativi dell'efficacia terapeutica della *Cimicifuga racemosa* riguardano la sintomatologia climaterica. A tale riguardo i primi studi clinici condotti tra il 1982 e il 2002 hanno dimostrato accanto a dati significativi di efficacia (15-17), anche risultati di efficacia negativi. Questa discrepanza

za è legata alla presenza accanto a studi controllati di altri studi non adeguatamente condotti (18-22). Studi più recenti effettuati dopo il 2002, con criteri di appropriatezza metodologica più rigorosi, hanno permesso di confermare l'efficacia della somministrazione dell'estratto alcolico di *Cimicifuga racemosa* sulla sintomatologia climaterica (23-30). I risultati recentemente pubblicati nel 2006 sulla mancanza di efficacia della *Cimicifuga* nel trattamento della sintomatologia climaterica presentano limitazioni metodologiche a seguito dell'utilizzo nello studio di un campione di soggetti numericamente non sufficiente per testare l'efficacia di svariati tipi di preparazioni erboristiche contenenti *Cimicifuga racemosa*, tenuto conto anche del minimo numero/die di vampate richiesto nel criterio di inclusione della sperimentazione (31). Gli effetti terapeutici della *Cimicifuga* sulla sindrome climaterica sembrano essere mediati da un'azione dei principi attivi presenti nell'estratto alcolico sui recettori di membrana del SNC serotoninergici e dopaminergici piuttosto che da effetti similestrogenici come nel caso dei fitoestrogeni (32, 33).

Cimicifuga racemosa ed osso

Recenti ricerche hanno studiato gli effetti dell'estratto di *Cimicifuga racemosa* sul metabolismo osseo. Dati preliminari del gruppo di Wuttke indicano effetti benefici sia nel ratto che nella donna (34-35). Dati più recenti dello stesso gruppo di ricerca dimostrano nel ratto l'effetto protettivo della *Cimicifuga* sull'osso dopo orchietomia (36). Dati del gruppo di Nisslein confermano l'efficacia osteoprotettiva nel ratto della somministrazione di estratto di *Cimicifuga* monitorato attraverso la determinazione dei "crosslinks" urinari (37). Infine, è stato dimostrato che osteoblasti umani isolati da osso trabecolare, che esprimono in modo predominante recettori alfa per gli estrogeni, posti in cultura in presenza di estratto alcolico di *Cimicifuga racemosa* sono stimolati a produrre il fattore osteoprotettivo osteoprotegerina (OPG) e fosfatasi alcalina ossea, un marker metabolico di osteoformazione (38). Tutti questi dati preliminari, condotti sull'animale ed "in vitro", necessitano comunque di ulteriore conferma, anche attraverso studi di validazione clinica condotti su pazienti.

Effetti della Cimicifuga racemosa sulla mammella

I dati a disposizione su *Cimicifuga racemosa* e mam-

mella sono sia di ordine biochimico-biologico che clinico-epidemiologico. I dati biologici condotti su cellule di adenocarcinoma mammario in cultura MCF7 dimostrano che l'estratto di *Cimicifuga* è in grado: (i) di inibire la proliferazione spontanea cellulare, (ii) di inibire la proliferazione indotta da estrogeni, (iii) di aumentare l'efficacia antiproliferativa del tamoxifene (al contrario di quanto è stato evidenziato per il fitoestrogeno genisteina) (39, 40).

Ricerche condotte dal gruppo di Horvanský hanno inoltre dimostrato che gli estratti di *Cimicifuga racemosa* e frazioni di estratto contenenti glicosidi cicloartanici e esteri dell'acido cinnamico, rispettivamente, hanno effetto antiproliferativo e l'induzione dell'apoptosi su cellule in cultura di adenocarcinoma mammario (41,42).

Dati recenti condotti "in vivo" su pazienti dimostrano che la somministrazione per 6 mesi di estratto alcolico di *Cimicifuga racemosa* non modifica la densità mammografica e, nelle cellule di aspirato mammario, la produzione dell'antigene Ki-67, un marker di proliferazione cellulare, presente solo in cellule proliferanti e non in quelle quiescenti, risulta non modificata dopo terapia (43). Infine, dati epidemiologici osservazionali dimostrano che la somministrazione di *Cimicifuga racemosa* riduce di oltre il 50% il rischio di carcinoma mammario, un valore superiore a quello evidenziato nei soggetti che assumono integratori alimentari contenenti fitoestrogeni (44).

Conclusione

La somministrazione della preparazione di estratto alcolico di *Cimicifuga racemosa* è in grado di alleviare in modo significativo la sintomatologia climaterica. Dati biologici e condotti sull'animale sono a favore di un possibile effetto osteoprotettivo della *Cimicifuga*. Dati di laboratorio e clinici indicano che la *Cimicifuga racemosa* alle dosi consigliate non dimostra effetti di stimolazione sulle cellule mammarie ormono-dipendenti ed, anzi, ha possibili effetti protettivi sulla mammella. L'uso del preparato fitoterapico di *Cimicifuga* nei pazienti con pregressa insufficienza epatica è controindicato e la sua somministrazione richiede comunque in tutti i pazienti adeguata sorveglianza clinica per la funzionalità epatica.

Bibliografia

1. LEVITSKY J, et al. *Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh*. Digestive Diseases and Sciences 2005;50:538-539.
2. COHEN SM, et al. *Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study*. Menopause 2004;11:575-577.
3. LONTOS S, et al. *Acute liver failure associated with the use of*

- herbal preparations containing black cohosh. *MJA* 2003;179:390-391.
4. Order and judgement 8:05 CV 66, Grant and Beck versus Pharmavite LLC. United States District Court for the District of Nebraska, Sept 8, 2006.
 5. American Herbal Products Association. Press Release U.S. District Court Dismisses Experts and Lawsuit in Black Cohosh Complaint. Sept 18, 2006.
 6. EMEA -European Medicines Agency. Emea public statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae Racemosae Rizoma* (Black Cohosh, root) – serious hepatic reactions Doc. Ref.: EMEA/269259/2006.
 7. STRUCK D, TEGTMEIER M, HARNISCHFEGER G. *Flavones in extracts of Cimicifuga racemosa*. *Planta Medica*. 1997;63:289.
 8. MCCOY J, KELLY W. *Survey of Cimicifuga racemosa for phytoestrogenic flavonoids*. Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting, Orlando, FL, August 25–29, 1996. American Chemical Society; 1996.
 9. VIERECK V, EMONS G, Wuttke W. *Black cohosh: just another phytoestrogen?* *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005;16:214-221.
 10. VOLKER VIERECK et al. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. Vol. 16 No.5 July 2005.
 11. HIRSCHBERG AL, EDLUND M, SVANE G, AZAVEDA E, SKOOG L, VON SCHOULTZ B. *An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women*. *Menopause* 2007;14:89-96.
 12. HENNEICKE-VON ZEPELIN H-H, MEDEN H, KOSTER K, SCHRODER-BERNHARDI D, STAMMWITZ U, BECHER H. *Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:143-154.
 13. REAME M, EYVAZZADEH A, LUKACS J, SMITH V, ZUBIETA J, PADMANABHAN V. *Black cohosh treatment reduces inverse naloxone responsivity in postmenopausal women: evidence for non-estrogenic neuromodulation*. Abstract book 17th Annual Meeting of the North American Menopause Society, October 11-14, 2006: p. 67.
 14. PANSINI F, ALBERTAZZI P, BONACCORSI G, CALISESI M, CAMPOBASSO C, ZANOTTI L, BAGNI B, MOLLICA G. *The menopausal transition: a dynamic approach to the pathogenesis of neurovegetative complaints*. *Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol* 1994;57:103-109.
 15. DÜKER EM. *Effect of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats*. *Planta Medica*. 1991; 57:424-427.
 16. LEHMANN-WULFENBROCK E, RIEDEL HH. *Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belassung der Adrenex*. *Zentralblatt Gynäkologie*. 1988; 110:611-618.
 17. LUSKE C, HANGGI W, HENNEICKE-VON ZEPELIN HH, et al. *Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifugae racemosae rhizome): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect*. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*. 2002;11:163-174.
 18. DAIBER W. *Klimakterische Beschwerden: Ohne Hormone zum Erfolg*. *Ärztliche Praxis*. 1983;35:1946-1947.
 19. PÉTHÖ A. *Klimakterische Beschwerden. Umstellung einer ormonbehandlung auf ein pflanzliches Gynäkologikum möglich?* *Ärztliche Praxis*. 1987;38:1551-1553.
 20. STOLZE H. *Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln*. *Gyne*. 1982;1:14-16.
 21. VORBERG G. *Therapie klimakterischer Beschwerden*. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1984;60:626-629.
 22. POCKAJ BA, GALLAGHER JG, LOPRINZI CL, et al. *Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1*. *J Clin Oncol*. 2006;24:2836-2841.
 23. HERNÁNDEZ MUÑOZ G, PLUCHINO S. *Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer*. *Maturitas* 2003;44(suppl 1), S59-S65.
 24. JACOBSON JS, TROXEL AB, EVANS J, et al. *Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes and insomnia in women with a history of breast cancer*. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19: 2739-2745.
 25. POCKAJ BA, LOPRINZI CL, SLOAN JA, NOVOTNY PJ, BARTON DL, HAGENMAIER A, ZHANG H, LAMBERT GH, REESER KA, WISBEY JA. *Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women*. *Cancer Invest* 2004;22:512-521.
 26. OSMERS R, FRIEDE M, LUSKE E, SCHNITKER J, FREUDENSTEIN J, HENNEICKE-VON ZEPELIN HH. *Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms*. *Obstet Gynecol* 2005;105, 1074-1083.
 27. VERMES G, BÁNHIDY F, ACS N. *The effects of Remifemin on subjective symptoms of menopause*. *Advances in Therapy*. 2005;22:148-154.
 28. SCHMIDT M, FAUFELER R, POLASEK W. *Efficacy and safety of black cohosh in menopausal discomfort: surveillance study in practical terms*. *J. Menopause* 2005;12:27-29.
 29. GABER V, et al. *Advances in Therapy 2005*. Volume 22 No.2 March/April.
 30. NAPPIRE, MALAVASI B, BRUNDU B, FACCHINETTI F. *Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol*. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 20, 30-35.
 31. K.M. NEWTON, S.D. REED, A.Z. LACROIX, et al. *Treatment of Vasomotor Symptoms of Menopause with Black Cohosh, Multibotanicals, Soy, Hormonal Therapy, or Placebo: A Randomized Trial*. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145,869-879.
 32. ALBERTAZZI P, PANSINI F, BONACCORSI G, ZANOTTI L, FORINI E, DE ALOYSIO D. *The effect of dietary soy supplementation on hot flashes*. *Obstet Gynecol* 1998;91:6-1.
 33. ALBERTAZZI P, PANSINI F, BOTTAZZI M, BONACCORSI G, DE ALOYSIO D, MORTON MS. *Dietary Soy supplementation and phytoestrogen levels*. *Obstet Gynecol* 1999;94:229-231.
 34. SEIDLOVÁ-WUTTKE D, JARRY H, BECKER T, CHRISTOFFEL V, WUTTKE W. *Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: Bone, fat and uterus*. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S39-S50.
 35. WUTTKE W, SEIDLOVÁ-WUTTKE D, GORKOW C. *The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: Effects on menopause symptoms and bone markers*. *Maturitas* 2003; 44(Suppl 1):S67-S77.
 36. SEIDLOVÁ-WUTTKE D, JARRY H, PITZEL L, WUTTKE W. *Effects of estradiol-17 β , testosterone and a black cohosh preparation on bone and prostate in orchidectomized rats*. *Maturitas* (2005), 51, 177-186.
 37. NISSLEIN T, FREUDENSTEIN J. *Effects of an isopropanolic extract of Cimicifuga racemosa on urinary Crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomy rat model of Osteoporosis*. *J. Bone Miner Metab* 2003; 21, 370-376.
 38. VIERECK V, GRÜNDKER C, FRIESS SC, FROSC K-H, RADDATZ D, SCHOPPET M, NISSLEIN T, EMONS G, HOFBAUER LC. *Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblast*. *J Bone Miner Res* 2005; 20,2036-2043.
 39. BODINET C, FREUDENSTEIN J. *Influence of Cimicifuga Ra-*

- racemosa* on the proliferation of estrogen-receptor positive breast cancer cells. Breast Cancer Research and Treatment 76:1-10, 2002.
40. YOUNG H. JU. et al. *Dietary Genistein Negates the Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in athymic mice.* Cancer Research 2002;62:2474-2477.
41. HOSTANSKA K, NISSEIN T, FREUDENSTEIN J, REICHLING J, SALLER R. *Cimicifuga racemosa* extract inhibits proliferation of estrogen receptor- positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. Breast Cancer Res Treat 2004, 84:151-160.
42. HOSTANSKA K, NISSEIN T, FREUDENSTEIN J, REICHLING J, SALLER. *Evaluation of cell death caused by triterpene glycosides and phenolic substances from Cimicifuga racemosa extract in human MCF-7 breast cancer cells.* Biol Pharm Bull 2004, 27:1970-1975.
43. HIRSCHBERG AL, EDLUND M, SVANE G, AZAVEDO E, SKOOG L, VON SCHOULTZ B. *Isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women.* Menopause 2007;14:89-96.
44. REBBECK TR, TROXEL AB, NORMAN S, BUNNOR, DEMICHELE A, BAUMGARTEN M, BERLIN M, SCHINNAR R, STROM BL. *Retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer.* Int J Cancer 2007;120:1523-1529.
-