

Wpływ stosowania tibolonu na obraz *endometrium* u kobiet po menopauzie

The influence of a tibolone therapy on *endometrium* in postmenopausal women

Szlendak-Sauer Katarzyna, Wierzba Waldemar, Radowicki Stanisław

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena wpływu stosowania tibolonu na *endometrium* u kobiet po menopauzie, leczonych z powodu objawów zespołu menopauzalnego i w profilaktyce osteoporozy.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 26 kobiet po menopauzie, w wieku od 50 do 70 (59,7±6,7) lat, bez przeciwwskazań do stosowania terapii hormonalnej. Badane otrzymywały przez 12 miesięcy tibolon w dawce 2,5mg dziennie.

Wyniki: Obserwowano występowanie krwawień z dróg rodnych u 11,5% pacjentek. Ocena histopatologiczna materiału uzyskanego podczas abrazji i/lub biopsji *endometrialnej* wykazała w 70% atrofię błony śluzowej trzonu macicy.

Wnioski: Stosowanie tibolonu u kobiet po menopauzie jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla terapii estrogenowo-progestagenowej.

Słowa kluczowe: **tibolon / *endometrium* / hormonalna terapia zastępcza /**

Abstract

Objective: Assessment of the frequency of vaginal bleeding and morphologic changes of *endometrium* in postmenopausal women treated with tibolone.

Material: 26 patients, aged from 50 to 70 (mean 59.7±6.7) years, without contraindications to hormonal replacement therapy.

Methods: The therapy with a tibolone in a daily dose of 2.5mg during the course of 1 year. The assessment of *endometrium* was obtained by means of transvaginal ultrasound examination (USG TV) and curratage and/or biopsy with Pipelle probe.

Results: during the therapy with tibolone, vaginal bleeding was noted in case of 3 (11.5%) postmenopausal women. The thickness of *endometrium* measured by USG TV was mean 4.6±2.3mm and did not change enough to be considered statistically significant during the therapy. *Endometrial* morphology assessed by curratage and/or biopsy showed atrophic *endometrium* in 20 patients, polyposis *endometrium* in 1 case or no samples.

Conclusions: Tibolone therapy leads to low rates of vaginal bleeding and atrophic changes of the *endometrium*. Tibolone is a safe and effective alternative to hormonal therapy in postmenopausal women.

Key words: **tibolone / *endometrium* / hormone replacement therapy /**

Adres do korespondencji:

Katarzyna Szlendak-Sauer
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej w Warszawie
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa
tel. (48) 22 5966452, e-mail: kaciasauer@gmail.com

Otrzymano: 02.09.2008

Zaakceptowano do druku: 15.10.2008

Wstęp

Objawy zespołu menopauzalnego u kobiet po menopauzie są główną przyczyną stosowania terapii hormonalnej. W świetle wyników badania the *Women's Health Initiative* (WHI), krytykujących terapię estrogenowo-progestagenową, celowość leczenia jest powszechnie dyskutowana. Obawa przed rakiem sutka i *endometrium* powoduje nieufność pacjentek co do bezpieczeństwa terapii [1, 2].

Unikalny rodzaj terapii stanowi tibolon, zarejestrowany w 90 krajach w terapii zespołu menopauzalnego i w 45 krajach – w profilaktyce osteoporozy [3].

Mechanizm działania tibolonu, syntetycznego związku steroidowego, specyficznego tkankowo, różni się od terapii estrogenowo-progestagenowej i selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM). Aktywność biologiczna tibolonu zależy od farmakologicznej aktywności 3 metabolitów, o różnym powinowactwie do receptorów estrogenowych, progesteronowych i androgenowych w poszczególnych tkankach oraz regulacji enzymatycznej. Tibolon określa się jako regulator aktywności estrogenowej tkankowo selektywny (*selective tissue estrogenic activity regulator* – STEAR) [4].

Po podaniu doustnym tibolon metabolizowany jest do 3α - i 3β -hydroksy- tibolonu. Trzeci metabolit Δ 4-izomer powstaje bezpośrednio z tibolonu lub z 3β -hydroksy-tibolonu pod wpływem izomerazy dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej. Metabolity 3α - i 3β -hydroksy-tibolonu wykazują estrogenowy wpływ na kości, OUN, układ sercowo-naczyniowy i pochwę, a Δ 4-izomer łączy w sobie aktywność progestagenową (*endometrium*) i androgenową (wątroba, OUN) [5].

W sutku metabolity tibolonu hamują sulfatazę i 17β -hydroksysteroidową dehydrogenazę typu I (HSD I) a stymulują sulfotransferazę i 17β -hydroksysteroidową dehydrogenazę typu II (HSD II), zapobiegając konwersji estronu do estradiolu, a więc hamują proliferację komórek tkanki sutka i stymulują apoptozę [5].

Selektywny tkankowo Δ 4-metabolit tibolonu o właściwościach progestagenicznych zapobiega proliferacji *endometrium* i nie wymaga włączenia gestagenów u kobiet leczonych tibolonem. Wpływ tibolonu na system sulfataza - sulfotransferaza redukuje estrogenową aktywność w *endometrium* [5].

Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu stosowania tibolonu na *endometrium* u kobiet po menopauzie, leczonych z powodu objawów zespołu menopauzalnego i w profilaktyce osteoporozy.

Materiał i metodyka

Do badania zakwalifikowano 26 kobiet po menopauzie, leczonych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu objawów zespołu menopauzalnego i osteoporozy. Wiek badanych wahał się od 50 do 70 lat i średnio wynosił $59,7 \pm 6,7$ lat. Wszystkie pacjentki były po menopauzie od 2 do 17 (średnio $8,7 \pm 4,5$) lat. Kryteriami wykluczającymi z badania były przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii, stan po usunięciu trzonu macicy oraz otyłość (BMI – *body mass index* powyżej 30 kg/m^2).

Większość badanych (65,4%) w przeszłości przyjmowała terapię hormonalną od 2 do 10 (średnio $5,1 \pm 2,9$) lat. Dziewięć kobiet (34,6%) podjęło decyzję o leczeniu hormonalnym ze względu na występowanie objawów zespołu menopauzalnego i/lub profilaktykę osteoporozy.

Gęstość mineralną kości (BMD) oceniano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa przy użyciu absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej wiązce energetycznej (DEXA). Obniżenie gęstości kości w odcinku L1-L4 kręgosłupa poniżej 2,5SD (*T-score*) definiowano jako osteoporozę. Pomiaru dokonywano przed leczeniem i po 12 miesiącach terapii.

Badana grupa otrzymywała tibolon w dawce 2,5mg/dziennie przez 12 miesięcy. Przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu wykonano badanie ultrasonograficzne narządu rodniczego sondą dopochwową (USG-TV) celem oceny grubości błony śluzowej trzonu macicy.

W trakcie terapii tibolonem monitorowano ciśnienie tętnicze krwi, masę ciała oraz odnotowywano występowanie działań niepożądanych.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono ocenę histopatologiczną materiału z jamy macicy, uzyskanego podczas wyłżeczki lub biopsji aspiracyjnej przy pomocy sondy Pipelle.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy pomocy programu STATISTICA 5, przyjmując $p < 0,05$ jako istotne statystycznie.

Wyniki

Podczas terapii tibolonem w dawce 2,5mg dziennie nie stwierdzono znamienych statystycznych zmian ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego krwi.

Zanotowano nieznamienny statystycznie przyrost masy ciała o około $0,7 \pm 2,4 \text{ kg}$, z $68,5 \pm 10,6 \text{ kg}$ przed rozpoczęciem terapii do $69,2 \pm 10,5 \text{ kg}$ po jej zakończeniu.

Przed leczeniem średni współczynnik gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa L2-L4 wynosił *T-score* – $2,19 \pm 1,15 \text{ SD}$ i oscylował między – 4,26 a $+1,6 \text{ SD}$. Osteoporozę stwierdzono u 9 (34,6%) badanych kobiet.

Po 12 miesiącach terapii średni współczynnik BMD w odcinku L2-L4 kręgosłupa wynosił $-2,09 \pm 0,9 \text{ SD}$ (oscylował między – 3,48 a $+1,4 \text{ SD}$). U 7 (26,9%) badanych zanotowano osteoporozę. Statystycznie nieznamienny przyrost masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa zaobserwowano u 11 pacjentek po 12 miesiącach terapii tibolonem w dawce 2,5mg.

W badanej grupie zanotowano w 3 (11,5%) przypadkach występowanie krwawienia z dróg rodnych, u 1 (3,8%) pacjentki po 4 miesiącach, u 2 (7,7%) – po 8 miesiącach terapii tibolonem. Pacjentki poddano histeroskopii i wyłżeczki kanału szyjki oraz jamy macicy w krótkim znieczuleniu ogólnym. Uzyskano w 2 przypadkach obraz histopatologiczny atrofii *endometrium* i w 1 przypadku – polipowaty przerost błony śluzowej trzonu macicy (*endometrium polyposum*). (Tabela I).

Wpływ stosowania tibolonu na obraz *endometrium* u kobiet po menopauzie.

Tabela I. Obraz histopatologiczny *endometrium* u kobiet leczonych tibolonem.

Obraz histopatologiczny <i>endometrium</i>	Grupa badana n=26
<i>Polyposum</i>	1 (3,8%)
<i>Atrophicans</i>	20 (77%)
śluz / skąpy materiał	5 (19,2%)

n – liczba obrazów histopatologicznych *endometrium*

Pacjentka z obrazem histopatologicznym *endometrium polyposum* została wykluczona z badania i poddana leczeniu hormonalnemu. Pomimo krwawienia z dróg rodnych pozostałe 2 pacjentki nie zrezygnowały z kontynuowania terapii tibolonem.

Po 12 miesiącach terapii tibolonem u 23 badanych przeprowadzono biopsję aspiracyjną *endometrium* przy użyciu sondy Pipelle, uzyskując w 18 (69,3%) przypadkach obraz histopatologiczny atrofii *endometrium*. Zbyt skąpy do miarodajnej oceny histopatologicznej materiał otrzymano w 5 (19,2%) przypadkach biopsji aspiracyjnej. (Tabela I).

U żadnej badanej w trakcie terapii tibolonem nie stwierdzono raka ani rozrostu gruczołowego *endometrium*.

Wyniki histopatologiczne materiału z jamy macicy uzyskanego podczas frakcjonowanego wyłżeczowania jamy macicy i/lub biopsji aspiracyjnej przedstawiono w tabeli I.

Średnia grubość *endometrium*, oceniona w badaniu ultrasonograficznym narządu rodnych sondą dopochwową nie zmieniła się istotnie statystycznie w trakcie badania. Przed rozpoczęciem terapii wynosiła $4,6 \pm 2,3$ mm, a po jej zakończeniu – $3,7 \pm 1,3$ mm (ns).

Dyskusja

Stosowanie hormonalnej terapii u kobiet po menopauzie przynosi zmniejszenie objawów naczynioruchowych (uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się) oraz zanikowych w obrębie układu moczowo-płciowego (suchość pochwy, dyspareunia). Badania epidemiologiczne sugerują, że długotrwała terapia hormonalna wiąże się z redukcją ryzyka osteoporotycznych złamań [6]. Pomimo korzyści leczenia hormonalnego, kobiety rezygnują z długotrwałej terapii, z obawy przed przyrostem masy ciała oraz z powodu nieregularnych krwawień z dróg rodnych [1].

W naszej pracy średni przyrost masy ciała po 12 miesiącach stosowania tibolonu wynosił $0,7 \pm 2,4$ kg. Boyanov i wsp. [7] uzyskali w grupie 44 kobiet leczonych przez 1 rok tibolonem w dawce 2,5 mg dziennie nieznamienny statystycznie przyrost masy ciała o około 0,4 kg w porównaniu do grupy kontrolnej. Randomizowane badania kliniczne dowodzą, że przyrost masy ciała u kobiet leczonych tibolonem jest znamienny statystycznie, ale porównywalny do grupy kontrolnej, otrzymującej placebo.

Menopauza u kobiet jest niezależnym czynnikiem wzrostu masy ciała o 0,5-1 kg [8]. Aloia i wsp. [9] opisał przyrost tłuszczowej i utratę beztłuszczowej masy ciała u pomenopauzalnych kobiet. Boyanov i wsp. [7] przeprowadzili pomiar i rozkład tkanki tłuszczowej u kobiet leczonych tibolonem, wykazując zmniejszenie tłuszczowej masy ciała o 0,5 kg (ns), a przyrost beztłuszczowej masy ciała o 0,8 kg (ns).

W grupie kontrolnej zanotowano znamienny przyrost o 1,7 kg ($p=0,03$) tłuszczowej masy ciała, beztłuszczowa masa ciała nie uległa zmianie.

W naszej pracy krwawienie z dróg rodnych występowało u 11,5% kobiet leczonych tibolonem, u 3,8% – po 4 miesiącach, u 7,7% badanych – po 8 miesiącach terapii. Egarter i wsp. [10] zanotowali występowanie nieregularnych krwawień z dróg rodnych u 6,8% kobiet po 4 miesiącach leczenia tibolonem z powodu objawów zespołu meznopauzalnego. W badanej grupie nie przeprowadzono diagnostyki histopatologicznej błony śluzowej trzonu macicy, prawdopodobnie ze względu na krótki czas obserwacji.

Ochronny wpływ tibolonu na *endometrium* został udokumentowany w oparciu o kilkuletnie obserwacje kliniczne [11]. Bezpieczeństwo terapii tibolonem porównywalne jest do ciągłej estrogenowo-progestagenowej terapii, ale wykazuje znamiennie niższy odsetek nieregularnych krwawień z dróg rodnych [12, 13, 14].

Ryzyko krwawienia jest większe u kobiet leczonych tibolonem w okresie perimenopauzy, ze względu na endogenną produkcję estrogenów. Stosowanie tibolonu zaleca się u kobiet przynajmniej 1 rok po menopauzie [15].

U większości kobiet leczonych tibolonem obserwuje się atrofię błony śluzowej trzonu macicy [11, 16, 17]. Przeprowadzona w naszej pracy ocena histopatologiczna *endometrium* uzyskanego podczas biopsji aspiracyjnej i abrazji wykazała atrofię błony śluzowej trzonu macicy u 77% pacjentek. Völker i wsp. [16] przeprowadził ocenę histopatologiczną *endometrium* w grupie 150 pomenopauzalnych kobiet, po 12 miesiącach terapii tibolonem w dawce 2,5 mg dziennie, stwierdzając u 98,2% badanych atrofię, u 1,8% proliferację *endometrium*. Habiba i wsp. [18] stwierdził atrofię *endometrium* u 89% badanych, które poddano histeroskopii i diagnostycznej abrazji z powodu krwawienia z dróg rodnych w trakcie leczenia tibolonem.

W piśmiennictwie opisano kilka przypadków *adenocarcinoma endometrium* u kobiet leczonych tibolonem [19]. Ginsburg i wsp. [20] przedstawił wyniki 10-letniej obserwacji grupy kobiet poddanych abrazji z powodu krwawienia z dróg rodnych w trakcie terapii tibolonem, stwierdzając u 23,4% polip endometrialny, u 4,3% – rozrost gruczołowy *endometrium*, a w dwóch przypadkach *carcinoma in situ*. Von Dadelszen i wsp. [21] zanotował 3 przypadki raka gruczołowego błony śluzowej trzonu macicy w grupie kobiet od 12 do 23 lat po menopauzie, które przed tibolonem stosowały terapię estrogenowo-progestagenową. Yazigi i wsp. [22] opisał cztery przypadki raka gruczołowego *endometrium* u kobiet leczonych tibolonem.

W naszej pracy u kobiet leczonych tibolonem w dawce 2,5 mg w trakcie 12 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono raka ani rozrostu gruczołowego *endometrium*.

Wnioski

Stosowanie tibolonu u kobiet po menopauzie jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla terapii estrogenowo-progestagenowej. Wiąże się z niewielkim odsetkiem krwawień z dróg rodnych i prowadzi do zmian zanikowych błony śluzowej trzonu macicy.

Biopsja aspiracyjna *endometrium* stanowi miarodajną metodę oceny histopatologicznej *endometrium* u kobiet w trakcie terapii tibolonem.

Piśmiennictwo

1. Hammond C. Women's concerns with hormone replacement therapy – compliance issues. *Fertil Steril.* 1994, 62, 157-160.
2. Belowska A. Zastosowanie biopsji szczoteczkowej w monitorowaniu endometrium u pacjentek otrzymujących hormonalną terapię zastępczą. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 475-481.
3. Reed M, Kloosterboer H. Tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas.* 2004, 48, 4-6.
4. Smith C, O'Malley B. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev.* 2004, 25, 45-71.
5. Kloosterboer H. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas.* 2004, 48, 30-40.
6. Stanosz S, Zochowska E, Stanosz M. Biochemiczne aspekty zmodyfikowanej, przezskórnej hormonoterapii zastępczej. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 922-928.
7. Boyanov M, Shinkov A. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. *Maturitas.* 2005, 51, 363-369.
8. Hånggi W, Lippuner K, Jaeger P, [et al.]. The influence of postmenopausal hormone replacement therapy on body composition. Amsterdam: World Congress of Osteoporosis 1996. *Osteoporosis Int.* 1996, 6, suppl. 1, 230.
9. Aloia J, Vaswani A, Russo L, [et al.]; The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 172, 896-900.
10. Egarter C, Sator M, Berghammer P, [et al.]; Efficacy, tolerability and side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999, 64, 281-286.
11. Bruce D, Robinson J, Rymer J. Long-term effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. *Climacteric.* 2004, 7, 261-266.
12. Foidart J. Tibolone, a viable alternative to hormonal therapy: impact on the endometrium. *Eur J Cancer.* 2004, 9, 78.
13. Huber J, Palacios S, Berglund L, [et al.]; Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy a bleeding rats, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BIOG.* 2002, 109, 886-893.
14. Kenemans P, Speroff L. International Tibolone Consensus Group. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas.* 2005, 51, 21-28.
15. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 16-23.
16. Völker W, Coelingh B, Bennik H, [et al.]. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric.* 2001, 4, 203-208.
17. Sturdee D. Endometrial safety and bleeding with HRT: what's new? *Climacteric.* 2007, 10, suppl 2, 66-70.
18. Habiba M, Ramsay J, Akkad A, [et al.]; Immunohistochemical and hysteroscopic assessment of postmenopausal women with uterine bleeding whilst taking Tibolone. *Eur J Obstet Gynecol.* 1996, 66, 45-49.
19. Nassar A, Khalil A, Seoud M, [et al.]; Endometrial adenocarcinoma after prolonged tibolone therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005, 90, 78-79.
20. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, [et al.]; Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas.* 1995, 21, 71-76.
21. Von Dadelszen P, Gillmer M, Gray M, [et al.]. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma during tibolone (Livial) therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994, 101, 158-161.
22. Yazigi R, Sahid S, Contreras L, [et al.]; Carcinoma of the endometrium in patients treated with tibolone. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 568-570.