

Sicurezza endometriale durante terapia con tibolone

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA, S. DI LEO,
S. GRASSO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Sicurezza endometriale durante terapia con tibolone.

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA,
S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

L'adenocarcinoma dell'endometrio è il tumore maligno dell'apparato genitale femminile a più alta incidenza e colpisce in prevalenza le donne tra i 50 e 70 anni.

Scopo del nostro studio è verificare l'assenza di stimolazione endometriale del tibolone attraverso uno studio prospettico osservazionale.

Sono state arruolate 42 donne in menopausa fisiologica, con età media di 51,7 anni (range 43-58 anni) ed età media alla menopausa di 49,8 anni, alle quali è stato proposto di effettuare una terapia ormonale sostitutiva con tibolone (Livial®) 2,5 mg/die. Tutte le donne sono state sottoposte ad ecografia pelvica con sonda endovaginale per la valutazione dello spessore e della morfologia endometriale al reclutamento, a 6 e a 12 mesi.

Quattro donne hanno sospeso la terapia per l'intercorrere di lievi eventi avversi, due donne sono state escluse dallo studio per incostanza nell'assunzione. Al reclutamento le donne presentavano uno spessore medio del doppio strato endometriale di $2,82 \pm 0,57$ mm. Benché si evidenzi una riduzione dei valori medi già a 6 mesi, questa diventa altamente significativa ($P < 0,0001$) solo dopo 12 mesi di terapia ($2,06 \pm 0,35$ mm; -26,9% del basale). Lo spotting, quale effetto indesiderato, si è verificato nel 17% delle donne a 6 mesi e nel 3% a 12 mesi.

La bassa incidenza dello spotting e la riduzione significativa dello spessore medio del doppio strato endometriale confermano l'alta tollerabilità a livello clinico e la sicurezza endometriale provata a livello strumentale.

SUMMARY: Endometrial safety during therapy with Tibolone.

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA,
S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

Endometrial adenocarcinoma is the cancer of the female genitalia with the highest incidence, and affects mainly women aged 50-70.

The aim of our study is to verify the absence of endometrial stimulation of Tibolone in a perspectival and observational study.

Forty-two women in menopause were enrolled, with a mean age of 51.7 years (range 43-58 years) and mean age at menopause of 49.8 years; a hormone replacement therapy with Tibolone (Livial®) 2.5 mg/day was proposed to them. All women underwent an ultrasound pelvic endovaginal probe to assess the thickness and endometrial morphology at recruitment, at 6 and at 12 months.

Four women discontinued therapy for minor adverse events, while two women were excluded from the study because of problem of compliance. At recruitment women had an average thickness of the double layer of endometrial 2.82 ± 0.57 mm. Although there is evidence of a reduction of the average values already after 6 months it becomes highly significant ($P < 0.0001$) only after 12 months of therapy (2.06 ± 0.35 mm; -26.9% of baseline). Spotting as side effect occurred in 17% of women at 6 months and 3% at 12 months.

The low incidence of spotting and the significant reduction of the average thickness of the double layer endometrial confirm the high tolerability and the endometrial safety of Tibolone.

KEY WORDS: Menopausa - Tibolone - Ecografia transvaginale - Iperplasia endometriale.
Menopause - Tibolone - Transvaginal ultrasonography - Endometrial hyperplasia.

Introduzione

Dopo le malattie cardiovascolari, i tumori rappresentano le più frequenti cause di morte e da qualche anno sono la causa più frequente di decessi tra i 45 e i 65 anni (1). Negli ultimi due decenni l'adenocarcinoma dell'endometrio è divenuto il tumore maligno dell'apparato genitale femminile a più alta incidenza, col-

pendo in prevalenza le donne in post-menopausa (63%) tra i 50 e 70 anni.

Nulliparità, cicli irregolari e menopausa tardiva ne aumentano il rischio; ciò è probabilmente da ascrivere all'esposizione prolungata dell'endometrio agli estrogeni ovarici, il cui effetto non è contrastato dalla ciclica produzione di progesterone caratteristica dei cicli ovulatori. Analogo aumento di rischio si osserva nelle donne in sovrappeso per la loro cronica esposizione a elevate quote di estrogeno prodotte dal tessuto adiposo. Lo stesso meccanismo spiega l'associazione tra carcinoma endometriale e contemporanea presenza di rari tumori ovarici capaci di produrre estrogeni.

L'unico sintomo del tumore è il ripetuto e imprevedibile sanguinamento uterino. Esistono più possibili cause di cronico sanguinamento uterino che devono essere adeguatamente considerate, anche in relazione alle relative frequenze di presentazione, per una corretta diagnosi differenziale: atrofia endometriale (60-80%); terapia ormonale sostitutiva (15-25%); polipi endometriali (2-12%); iperplasia endometriale (5-10%); cancro endometriale (10%). La prevenzione si attua attraverso la misurazione ecografica transvaginale dello spessore endometriale, accettando la correlazione tra questo e reperti istologici di iperplasia o neoplasia. Le linee guida SIEOG (2), in accordo con la maggior parte della letteratura, pongono il *cut-off* a 4 mm per le donne in postmenopausa, con sensibilità del 96% e specificità del 68% nel discriminare tra endometrio normale e patologico. In caso di reperti sospetti, come alterazioni della morfologia o della regolarità della rima endometriale (3), o spessore endometriale superiore ai 4 mm, si eseguirà una isteroscopia con eventuale biopsia di aree endometriali sospette al fine di accertare la diagnosi. Tale forma di prevenzione è interessante se si considera la prognosi dell'adenocarcinoma endometriale con sopravvivenza a 5 anni del 96%, per le forme a sviluppo locale, e solo del 25% per le forme diffuse.

Tutti gli estrogeni utilizzati nelle terapie ormonali sostitutive agiscono come promotori della carcinogenesi, avendo potenziale iperplastico e cancerogeno sull'endometrio legato all'attivazione di geni responsivi che codificano fattori di trascrizione implicati nella mitosi cellulare e fattori di crescita, tra cui IGF e EGF. Il progestinico riduce l'effetto proliferativo degli estrogeni riducendo la sintesi dei recettori estrogenici ed aumentando l'attività della 17 β -idrossi-steroido-deidrogenasi, che converte l'estradiolo in estrone meno attivo (4).

Il tibolone (Org OD14, Livial®) è un composto ad azione tessuto-specifica con la capacità di esercitare effetti estrogenici, progestinici ed androgenici in funzione del tessuto con cui interagisce e della modalità d'interazione - attivazione recettoriale, regolazione enzi-

matica, metabolismo tessuto-specifico (5). Nella maggior parte dei tessuti, è presente più di una modalità d'interazione ottenendo di controllare la sintomatologia climaterica, migliorare la risposta sessuale e prevenire la perdita di massa ossea. Studi sulla sicurezza oncologica hanno mostrato come grazie al metabolita ad attività progestinica (il Δ^4 -isomero del tibolone) e alla inibizione dell'enzima solfatasi (conversione dell'estrone solfato, inattivo, ad estrone, attivo), non stimola la proliferazione delle cellule endometriali. Il tibolone e i suoi metaboliti possiedono effetti inibitori tessuto-specifici sulla solfatasi. Inibiscono fortemente l'attività della solfatasi nelle linee cellulari mammarie (70-90%), in grado minore nelle linee cellulari endometriali (8-43%) e non inibiscono l'attività della solfatasi nelle cellule simil-osteoblastiche (6).

La conversione metabolica locale tessuto-specifica con formazione del Δ^4 -isomero del tibolone (7), con attività progestinica più potente del tibolone stesso, previene la stimolazione estrogenica e quindi la proliferazione endometriale. L'endometrio contiene il sistema enzimatico necessario (3 β -idrossi-steroido-deidrogenasi/isomerasi) per produrre questo metabolita dal tibolone o dal 3 β -idrossi-tibolone.

Inoltre, la presenza del gruppo 7 α -metile nel Δ^4 -isomero del tibolone ne previene la 5 α -riduzione assicurando una più lunga durata d'azione a livello endometriale (8). Il Δ^4 -isomero e il tibolone aumentano l'attività di un enzima sensibile ai progestinici, la 17 β -idrossi-steroido-deidrogenasi, che riduce i livelli di estradiolo stimola la solfotransferasi in modo da riconvertire gli estrogeni attivi formati dalla solfatasi in estrogeni solfati inattivi.

Altre attività sensibili ai progestinici, come l'effetto anti-mitotico, l'inibizione della secrezione di PGF2 α , la stimolazione dell'accumulo di glicogeno e l'induzione della secrezione di prolattina, interessano anche la somministrazione del tibolone, indicando che l'attività progestinica è dominante nel tessuto endometriale. Dal punto di vista clinico l'assenza di stimolazione endometriale comporta un alto tasso di amenorrea ed un sanguinamento vaginale significativamente inferiore a quello osservato con la terapia estro-progestinica (9); nella maggior parte dei casi è un fenomeno lieve che si verifica più frequentemente durante i primi 3-6 mesi, ciò si traduce in un minore tasso di *drop-out* dovuto a *bleeding* (10).

Pazienti e metodi

Sono state arruolate 42 donne in postmenopausa, dall'aprile 2008 al gennaio 2010, presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'A.O. "Policlinico - Vitto-

rio Emanuele” di Catania al fine di condurre uno studio prospettico osservazionale sulla sicurezza endometriale del tibolone.

Tutte le donne sono state sottoposte ad ecografia pelvica con sonda endovaginale per la valutazione dello spessore e della morfologia endometriale.

Sono state escluse dallo studio le donne che presentavano uno dei seguenti criteri: più di quattro anni dalla menopausa, terapia con estrogeni nei tre mesi precedenti, pregressa o attuale patologia mammaria documentata con mammografia eseguita nell'ultimo anno, presenza di sanguinamento uterino anomalo, spessore dell'endometrio > 4 mm (doppio strato), anamnesi positiva per formazioni polipoidi o iperplasia dell'endometrio accertate all'esame istologico, masse annessiali pregresse o attuali, patologie epatiche o renali, pregressi eventi cardiovascolari, pregressa patologia tromboembolica, pregressa patologia oncologica o familiarità positiva per tumori ormono-dipendenti.

Alle donne che non presentavano alcuno dei suddetti criteri di esclusione è stato proposto di effettuare la terapia sostitutiva con tibolone (Livial®) 2,5 mg/die.

Dopo 6 e dopo 12 mesi di terapia alle donne che hanno accettato di partecipare allo studio è stata effettuata un'ecografia di controllo con sonda endovaginale.

Le 36 donne che hanno completato lo studio presentavano un'età media di 51,7 anni (range 43-58 anni), con età media alla menopausa di 49,8 anni.

La valutazione statistica è stata eseguita mediante l'uso di media \pm deviazione standard (DS), range, valori assoluti o percentuali ove appropriate. La significatività statistica è stata calcolata mediante *t*-test e sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$.

Risultati

Quattro donne hanno sospeso la terapia (9,5%): 2 per acne, 1 per ipertricosi, 1 per reazione allergica non correlabile al tibolone. In tre delle quattro donne che hanno sospeso la terapia la causa era riconducibile ad uno stato di iperandrogenismo. Durante lo studio in nessuna donna è stato diagnosticata una patologia tumorale o un evento cardiovascolare maggiore. Solo due donne (4,8%) sono state escluse dallo studio per incostanza nell'assunzione della terapia, attestando la compliance del tibolone al 95,2%.

Al reclutamento le donne presentavano uno spessore medio del doppio strato endometriale di $2,82 \pm 0,57$ mm. Benché si evidenziasse una riduzione dei valori medi già a 6 mesi ($2,55 \pm 0,60$ mm; -9,5%) questa diventa significativa ($P < 0,0001$) solo dopo 12 mesi di terapia ($2,06 \pm 0,35$ mm; -26,9% del basale).

Al reclutamento 26 donne (72,2%) presentavano uno spessore del doppio strato endometriale superiore o uguale a 3 mm, tra queste solo in 5 (13,3%) era superiore a 3,5 mm. A 12 mesi solo 3 donne presentavano uno spessore endometriale superiore ai 3 mm, nessuna superiore a 3,5 mm (Fig. 1).

Lo *spotting*, quale effetto indesiderato, si è verificato in 6 donne (17%) a 6 mesi ed in 1 donna (3%) a 12 mesi.

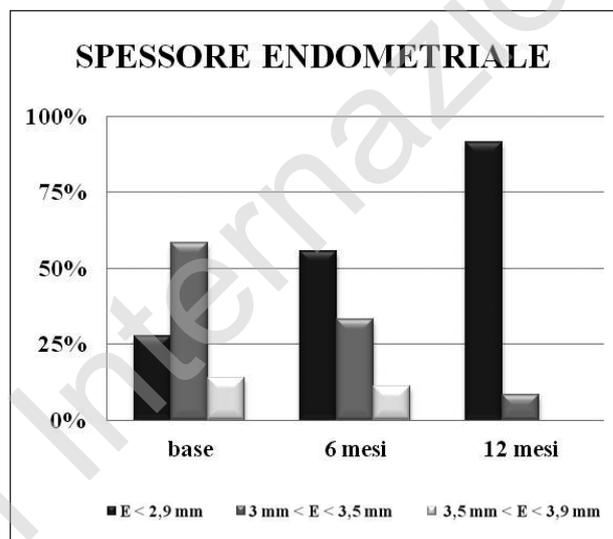


Fig. 1 - Variazione dello spessore endometriale.

Conclusioni

In numerosi studi il tibolone ha dimostrato effetti favorevoli nella gestione della sintomatologia climaterica. Il suo particolare profilo farmacologico lo differenzia dalle terapie ormonali sostitutive convenzionali, tanto da essere classificato come capostipite di una nuova classe di composti: i Regolatori dell'Attività Estrogenica Tessuto-Selettiva (STEAR - *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator*).

Questo studio ha dimostrato come la somministrazione giornaliera di 2,5 mg/die di tibolone determini, grazie al suo effetto progestinico tessuto-specifico, ad un anno una diminuzione significativa dello spessore endometriale all'ultrasonografia. L'azione atrofizzante a livello endometriale rende ragione della bassa percentuale di donne che accusano *spotting* quale effetto collaterale. Lo *spotting*, ove presente, tende a ridursi fino a scomparire dopo un anno di terapia, confermando a livello clinico la sicurezza endometriale provata a livello strumentale. Nessun caso di iperplasia endometriale si è verificato durante lo studio.

Il tibolone, per la sua capacità di alleviare la sintomatologia climaterica, agendo a vari livelli con mecca-

nismo tessuto-specifico, di migliorare la qualità di vita, di prevenire le perdita di massa ossea, senza stimolare l'endometrio ed il tessuto mammario, nonché per

la *compliance* e tollerabilità registrate, rappresenta oggi un composto unico per efficacia e sicurezza, non solo una valida alternativa alla terapia estro-progestinica.

Bibliografia

1. Arialdi M, Miniño, Jiaquan Xu, Kenneth D. Kochanek. – Deaths: Preliminary Data for 2008. – National Vital Statistics Reports 2010;Volume 59, Number 2.
2. Linee Guida S.I.E.O.G. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica Edizione 2010.
3. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-270.
4. Classen-Linke I, Alfer J, Krusche CA, Chwalisz K, Rath W, Beier HM – Progestins, progesterone receptor modulators, and progesterone antagonists change VEGF release of endometrial cells in culture – *Steroids*, 2000 Oct-Nov;65(10-11):763-71.
5. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76:231-238.
6. De Gooyer ME, Overkijft Vaupel Kleyn GT, Smits KC. Ed-
erveen A.G.H., Verheul H.A.M., Kloosterboer H.J. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase – *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001;183:55-62.
7. Markiewicz L, Gurpride E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestogenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium – *J Steroid Biochem* 1990;35:535-541.
8. De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer H.J. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone – *Steroids* 2003;68:21-30.
9. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.
10. Hammar M, Christau S, Nathorst-Bóós J, Rudt Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:904-910.