

Estetrol – potencjalne zastosowania w ginekologii i onkologii ginekologicznej

Estetrol – potential use in gynaecology and gynaecological oncology

Eliza Piechota, Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski

Przeгляд Menopauzalny 2009; 2: 84-86

Streszczenie

Estetrol jest steroidem produkowanym przez wątrobę płodu. Odkryto go ponad 40 lat temu. Wówczas badano jego rolę jako markera ciąży wysokiego ryzyka. Badania przerwano, gdyż nie spełniał pokładanych w nim nadziei. W ostatnich latach estetrol znalazł się ponownie w centrum zainteresowania badaczy, ze względu na swoje właściwości zbliżone do SERM. W pracach przedklinicznych i klinicznych fazy II badana jest jego przydatność w łagodzeniu objawów menopauzy, profilaktyce osteoporozy, profilaktyce i leczeniu raka sutka oraz jako składnika estrogenowego (E) doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Mimo obiecujących wyników dotychczasowych prac konieczne są dalsze badania w celu jednoznacznej oceny klinicznej przydatności estetrolu.

Słowa kluczowe: estetrol, menopauza, osteoporoza, rak sutka, antykoncepcja

Summary

Estetrol is a steroid produced by fetal liver. It was discovered over 40 years ago. At that time it was examined as a marker of high-risk pregnancy. The research was terminated as estetrol proved to be of limited use in this setting. In recent years interest in estetrol has renewed as it was shown to have qualities similar to SERM. In pre-clinical and phase II clinical trials it has been evaluated in alleviating the symptoms of menopause, prophylaxis of osteoporosis, prophylaxis and treatment of breast cancer and as an E component of combined oral contraceptives. Despite promising results further investigation is necessary to fully assess the clinical role of estetrol.

Key words: estetrol, menopause, osteoporosis, breast cancer, contraception

Estetrol – informacje ogólne

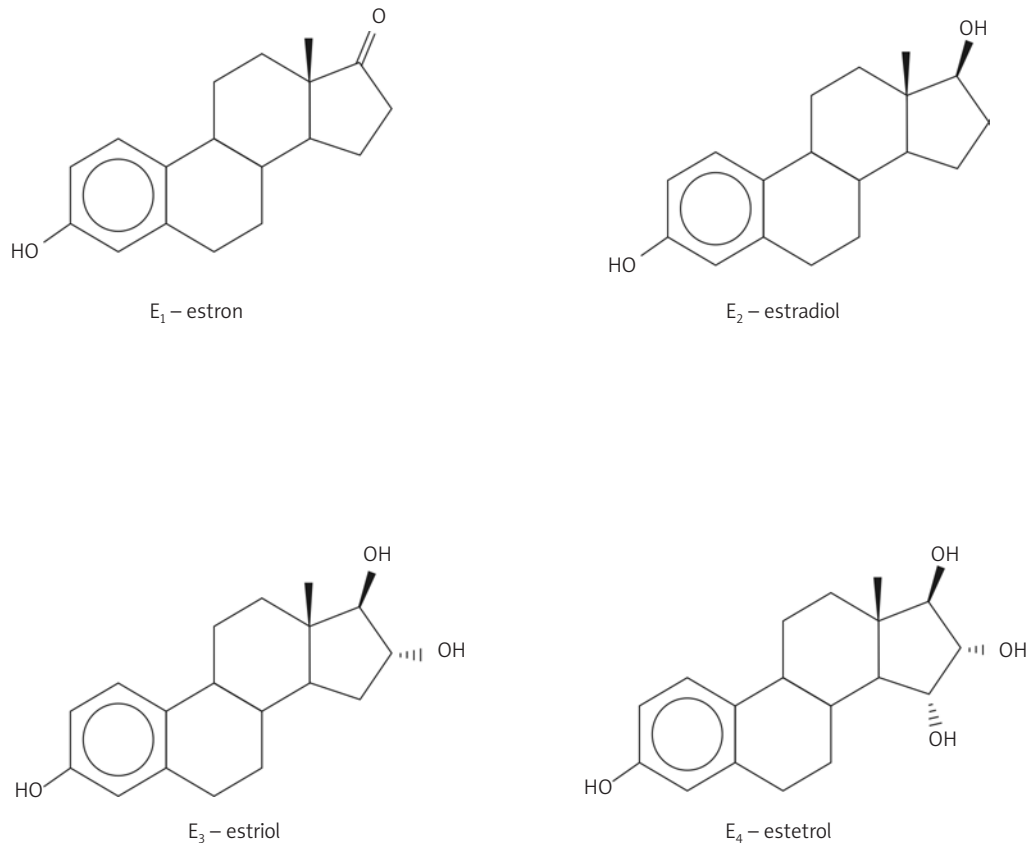
Estetrol (E_4) jest estrogenem syntetyzowanym przez wątrobę płodu podczas ciąży. Powstaje poprzez hydroksylację w pozycji 15. Ta dodatkowa grupa hydroksylowa odróżnia go od estriolu (E_3) (ryc. 1). Przedostaje się on do krwiobiegu matki przez łożysko. Nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG). Jego dokładna funkcja nie została jednoznacznie określona [1]. Odkryto go w latach 60. ubiegłego wieku. W następnej dekadzie badano jego przydatność jako markera stanu płodu i ciąży wysokiego ryzyka, jednak badania te zarzucono ze względu na dużą wewnątrz- i międzypersonalną zmienność jego stężenia [2, 3]. Obecnie zainteresowanie estetrolu ponownie wzrosło. Prowadzone są studia nad jego

zastosowaniem w terapii hormonalnej i profilaktyce osteoporozy, w leczeniu wrażliwego na estrogeny raka sutka oraz w antykoncepcji. Prace znajdują się na etapie przedklinicznym lub prób klinicznych fazy II. Niniejszy artykuł stanowi zwięzłą próbę podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat potencjalnej klinicznej przydatności estetrolu.

W badaniach na gryzoniach stwierdzono pozytywny wpływ estetrolu na masę macicy oraz na pochwę, jednak był on 20-krotnie słabszy od etynyloestradiolu [4, 5]. Jednocześnie w obecności estradiolu estetrol działał jak antagonist receptoru estrogenowego w komórkach raka sutka. Na tej podstawie zaliczono go do grupy selektywnych modulatorów receptoru estrogenowego (SERM). W badaniu z udziałem ludzi estetrol po podaniu doustnym wchłaniał się dobrze z przewodu pokarmowe-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Włodzimierz Baranowski**, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa



Ryc. 1. Estron, estradiol, estriol i estetrol – porównanie budowy

go (w 70% w porównaniu z podaniem podskórnym) i wykazywał dwa szczyty stężeń, co wskazuje na udział krążenia wrotnego i efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Czas biologicznego półtrwania estetrolu wynosił 28 godz. W tym samym badaniu estetrol znacząco hamował wydzielanie gonadotropin, przy czym hamujący wpływ na FSH utrzymywał się do 168 godz. [6].

Estetrol w terapii hormonalnej i profilaktyce osteoporozy

W badaniu na modelu zwierzęcym szczurom uzależnionym od morfiny po odstawieniu narkotyku podawano E_4 , co zmniejszało istotnie objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca) mierzone jako zmiany temperatury ogona. W pracy tej działanie estetrolu było 10-krotnie słabsze niż etynyloestradolu [7]. W dwóch nieopublikowanych badaniach z udziałem kobiet we wczesnej fazie menopauzy estetrol również okazał się skuteczny w redukcji objawów naczynioruchowych i poprawiał obraz cytologiczny wymazu z pochwy w stopniu porównywalnym z etynyloestradolem [8].

Estetrol może znaleźć zastosowanie również w profilaktyce osteoporozy. W modelu zwierzęcym (szczury)

wykazano, że hormon ten w sposób zależny od dawki zmniejszał poziomy markerów obrotu kostnego (osteokalcyny), zwiększał gęstość i wytrzymałość kości [9].

Estetrol może zatem okazać się interesującą alternatywą dla standardowej terapii hormonalnej (HT), szczególnie w zmniejszaniu suchości pochwy i objawów naczynioruchowych, a także w zapobieganiu osteoporozie u kobiet we wczesnej fazie menopauzy. Być może estetrol będzie w mniejszym stopniu niż etynyloestradol wywoływać działania niepożądane, takie jak uszkodzenie wątroby, zakrzepica żylna czy kamica pęcherzyka żółciowego. Niewykluczone też, że E_4 stosowany jako HT odegra rolę w zapobieganiu rakowi sutka.

Estetrol w leczeniu wrażliwego na estrogeny raka sutka

W badaniu na zwierzętach (szczury) wykazano, że estetrol redukuje liczbę i rozmiar guzów sutka zarówno w prewencji, jak i podczas leczenia osobników, u których indukowano nowotwór za pomocą dimetylobenz-antracenu (DMBA). Estetrol był porównywalny pod względem skuteczności z tamoksifenem lub owariektomią [10]. W badaniu *in vitro* na komórkach raka sutka

linii MCF-7 estetrol w przeciwieństwie do estradiolu zmniejszał proliferację komórek nowotworowych [11]. Dane te wskazują na potencjalne znaczenie E₄ jako SERM w prewencji i leczeniu raka sutka zarówno u kobiet przed menopauzą, u których obserwuje się duże stężenia estrogenów, jak i kobiet po menopauzie, u których komórki guza uzyskują potrzebne do wzrostu estrogeny z krążących w krwiobiegu prekursorów. Obecnie trwa prospektywne badanie fazy II z kontrolą placebo z udziałem kobiet we wczesnym stadium raka sutka. Badacze ocenią wpływ podawania E₄ na markery proliferacji i apoptozy [8].

Estetrol jako składnik estrogenowy antykoncepcji hormonalnej

Etynyloestradiol (EE) jest składnikiem złożonej hormonalnej antykoncepcji. Mimo akceptowalnego bezpieczeństwa jego stosowania, EE obarczony jest rzadkimi lecz niebezpiecznymi działaniami niepożądanymi – zwiększa ryzyko zawału serca, udaru mózgu, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponadto stosowanie EE wiąże się z ryzykiem kamicy pęcherzyka żółciowego i może być przyczyną nieprzyjemnych objawów subiektywnych, np. zaburzeń nastroju czy tkliwości sutków. Z tego powodu trwają poszukiwania nowego składnika estrogenowego (E) antykoncepcji hormonalnej. Potencjalnym kandydatem jest właśnie estetrol. Na modelu zwierzęcym (szczury) wykazano, że skutecznie hamuje on owulację w stopniu zależnym od dawki. W badaniu tym siła działania E₄ była 18 razy mniejsza niż EE [12]. Obecnie trwają prace kliniczne z udziałem kobiet przyjmujących E₄ w połączeniu z progesteronem lub dezogestrem. W przytaczanym wcześniej badaniu nad farmakokinetyką E₄ z udziałem zdrowych kobiet udowodniono zdolność tego hormonu do długotrwałego hamowania wydzielania gonadotropin [6]. Konieczne są kolejne badania w celu ustalenia skuteczności antykoncepcyjnej oraz bezpieczeństwa preparatów zawierających E₄. Być może preparaty takie zmniejszą częstość występowania objawów subiektywnych oraz ograniczą ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych i wątrobowych antykoncepcji hormonalnej.

Podsumowanie

Estetrol jest hormonem produkowanym przez wątrobę płodu. Odkryty ponad 40 lat temu, początkowo badany jako marker stanu płodu i ciąży wysokiego ryzyka, został zapomniany, gdyż nie spełniał pokładanych w nim nadziei. W ostatnich latach estetrol przeżywa renesans. Prowadzone są badania nad jego zastosowaniem w zmniejszaniu objawów wypadowych menopauzy, profilaktyce osteoporozy, prewencji i leczeniu raka sutka oraz jako składnika E antykoncepcji hormonalnej.

Wstępne wyniki testów *in vitro*, badań na zwierzętach oraz prób klinicznych fazy II są zachęcające. Jednoznaczne określenie przydatności estetrolu wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Piśmiennictwo

- Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 110: 138-43.
- Coelingh Bennink HJ, Bunschoten HP, Boerrigter P, Holinka CF. Estetrol, the forgotten human steroid. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18: 75.
- Tulchinsky D, Frigoletto FD Jr, Ryan KJ, Fishman J. Plasma estetrol as an index of fetal well-being. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 560-7.
- Holinka CF, Gurrpide E. In vivo effects of estetrol on the immature rat uterus. *Biol Reprod* 1979; 20: 242-6.
- Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJ. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1: 22-8.
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1: 31-40.
- Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1: 15-21.
- Estetrol: A fetal SERM. Symposium of the 12th World Congress on the Menopause. 2008 Madrid, Spain.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1: 2-14.
- Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl 1): 29.
- Seeger H, Deuringer FU, Wallwiener D, Mueck AO. Breast cancer risk during HRT: influence of estradiol metabolites on breast cancer and endothelial cell proliferation. *Maturitas* 2004; 49: 235-40.
- Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. *Contraception* 2008; 77: 186-190.