

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat zastosowania tibolonu w ramach menopauzalnej terapii hormonalnej

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

prof. dr hab. med. Romuald Dębski (Warszawa), prof. dr hab. med. Jan Kotarski (Lublin),
prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski (Lublin), prof. dr hab. med. Leszek Pawelczyk (Poznań),
prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński (Łódź), prof. dr hab. med. Marek Spaczyński (Poznań)

Przeгляд Menopauzalny 2009; 1: 1–5

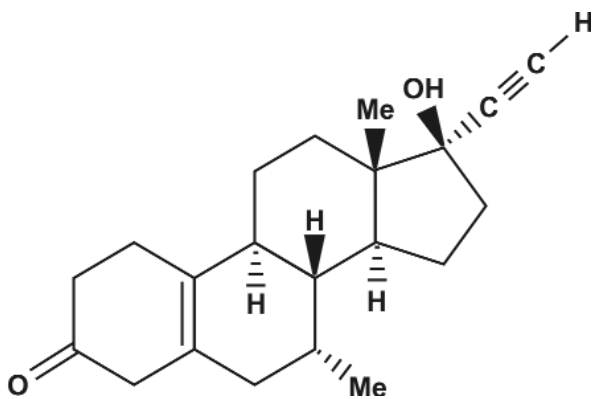
Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na posiedzeniu 19 grudnia 2008 r. dokonał przeglądu najnowszego piśmiennictwa na temat zastosowania tibolonu w ramach menopauzalnej terapii hormonalnej.

Tibolon jest specyficznym tkankowo, syntetycznym steroidem o powinowactwie zarówno do receptora estrogenowego, jak i progesteronowego oraz androgenowego. Ta unikalna aktywność biologiczna tibolonu wynika z aktywności jego trzech metabolitów, mających w poszczególnych tkankach różne powinowactwo do trzech ww. receptorów steroidowych. Tibolon wpływa zarówno na aktywację receptorów steroidowych, jak i działa drogą pozareceptorową, jako regulator szlaków enzymatycznych oraz specyficznego metabolizmu tkankowego [1].

Po podaniu doustnym z tibolonu powstają w organizmie jego trzy podstawowe metabolity:

- 3 α -hydroksytibolon,
- 3 α -hydroksytibolon,
- Δ -4-izomer.

Dwa pierwsze spośród wymienionych powyżej metabolitów tibolonu wykazują typową aktywność estrogenową w kościach, układzie krążenia, pochwie i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Za unikalne działanie tibolonu odpowiada natomiast trzecia pochodna (Δ -4-izomer), która w endometrium wykazuje aktywność progestagenową, a w OUN i wątrobie aktywność androgenową.



Ryc. 1. Wzór strukturalny tibolonu

Aktywność estrogenowa tibolonu jest ok. 16 razy mniejsza niż etynyloestradiolu [2], siła działania progestagenowego stanowi zaś ekwiwalent ok. 12,5% aktywności noretisteronu [3].

Wzór chemiczny tibolonu przedstawiono na rycinie 1.

Tibolon a objawy wypadowe

Tibolon jest zarejestrowany w 90 krajach jako lek w terapii objawów zespołu klimakterycznego w ramach menopauzalnej terapii hormonalnej (*menopausal hormone therapy* – MHT). Jest on szczególnie skuteczny w zwalczaniu objawów wazomotorycznych. Korzystny efekt jego działania w tym zakresie polega na kontroli dystrybucji norepinefryny, endorfin i serotoniny na poziomie ośrodka termoregulacji w OUN.

Tibolon łagodzi objawy naczynioruchowe równie skutecznie jak walerianian estradiolu [4], ciągła terapia oparta na 17 β -estradiolu i octanie noretisteronu [5] oraz terapia sekwencyjna estrogenami skoniugowanymi i octanem medroksyprogesteronu [6].

Ponadto udokumentowano korzystne działanie tibolonu u pacjentek po menopauzie skarżących się na naczynioruchowe bóle i zawroty głowy, bóle kręgosłupa, parestezje, suchość skóry, bezsenność, uczucie zmęczenia, duszność, kołatanie serca, problemy z koncentracją i drażliwość. Skuteczność tibolonu w łagodzeniu tych dolegliwości była porównywalna z efektem terapeutycznym uzyskanym po zastosowaniu różnych schematów dwuskładnikowej MHT [6].

Większość badań klinicznych z randomizacją wykazała również znamienne poprawę nastroju u kobiet przyjmujących tibolon.

Literatura przedmiotu zawiera wiele dowodów na to, że tibolon efektywniej niż klasyczna estroprogestagenowa menopauzalna terapia hormonalna poprawia jakość życia seksualnego kobiet [7]. Androgenne właściwości Δ -4-izomeru w połączeniu z wywołanym przez tibolon zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) skutkują relatywnie dużym stężeniem wolnego testosteronu u kobiet i tym samym większą niż podczas MHT estro-

genowo-progestagenowej biodostępnością androgenów. Tibolon znacząco wzmacnia przepływ krwi przez pochwę, zwiększa libido i zadowolenie z seksu [8].

Nathorst-Böös i wsp. porównali wpływ przyjmowania tibolonu lub 17 β -estradiolu w połączeniu z octanem noretisteronu na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. Oba rodzaje terapii istotnie zwiększyły libido, jednakże po 24 i 48 tyg. leczenia stwierdzono korzystniejsze działanie tibolonu w zakresie częstości podejmowania współżycia oraz zadowolenia z jego przebiegu [9].

Tibolon a ryzyko raka gruczołu piersiowego

Literatura przedmiotu zawiera niejednoznaczne i nierzadko sprzeczne wyniki badań na temat oddziaływania tibolonu na gruczoł piersiowy.

Wyniki badań *in vitro* oraz badań na zwierzętach

Tibolon jest tkankowo selektywnym regulatorem aktywności estrogenowej, co określane jest akronimem STEAR (*selective tissue estrogen activity regulator*) [10]. Lek ten zaliczany jest również do grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (*selective estrogen enzyme modulators* – SEEM). Selektywne modulatory aktywności enzymów metabolizmu estrogenów korzystnie wpływają w tkankach gruczołu piersiowego na generację hormonów płciowych *in situ*, pobudzając aktywność sulfotransferazy oraz hamując aktywność aromatazy, sulfatazy i 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej [11]. Konsekwencją działania tibolonu jest zmniejszenie puli aktywnych kancerogennych estrogenów nie tylko lokalnie w obrębie gruczołu piersiowego, ale również błony śluzowej macicy [12, 13].

W tkankach gruczołu piersiowego metabolity tibolonu wywierają następujące działania [1]:

- hamują konwersję estronu do estradiolu,
- hamują proliferację komórek tkanek sutka,
- stymulują mechanizmy odpowiedzialne za programowaną śmierć (apoptozę) komórek nowotworowych.

Wyniki badań doświadczalnych sugerują, że wpływ tibolonu na tkanki sutka, poprzez jego oddziaływanie zarówno na aktywność mitotyczną, jak i apoptozę komórek, jest z punktu widzenia zagrożenia wystąpieniem raka tego narządu korzystny.

Również badania na modelach zwierzęcych wykazały, że tibolon różni się od konwencjonalnej MHT w zakresie wpływu na tkanki gruczołu piersiowego. Tibolon zwiększa ekspresję obu typów receptorów progesteronowych w gruczole piersiowym, nie wpływając na ekspresję receptorów estrogenowych α i β [14].

Wyniki badań klinicznych

Pierwszym badaniem, w którym odnotowano wzrost względnego ryzyka raka piersi (do poziomu RR = 1,45)

podczas terapii tibolonem, było *Million Women Study* [15]. W badaniu tym najniższe ryzyko zachorowania na inwazyjny nowotwór sutka dotyczyło pacjentek stosujących same estrogeny (RR : 1,3 – różnica nieznamienna statystycznie w stosunku do pacjentek leczonych tibolonem), najwyższe zaś kobiet stosujących estrogenowo-progestagenową terapię zastępczą (RR : 2,0 – ryzyko znamienne wyższe aniżeli w grupie przyjmującej tibolon), zwłaszcza w schemacie sekwencyjnym. Choć badanie to wykonano na dużej populacji kobiet, nie spełniało ono jednak kryteriów najwyższej siły dowodowości wg *Evidence Based Medicine*, będąc jedynie badaniem obserwacyjnym. Ponadto w ostatnim okresie ukazały się wyniki badań podające w wątpliwość wnioski z badania *Million Women Study* w odniesieniu do tibolonu. W niedawno opublikowanym badaniu zaobserwowano spadek aż o 68% ryzyka inwazyjnego raka sutka u starszych kobiet pomenopauzalnych leczonych tibolonem [16].

Od kilkunastu lat próbowano stosować tibolon w łagodzeniu dolegliwości klimakterycznych u pacjentek z wywiadem obciążonym rakiem piersi. Ginsburg i wsp. zastosowali tibolon u kobiet, u których rozpoznano wcześniej raka gruczołu piersiowego (okres od rozpoznania nowotworu 3 mies.–14 lat) [17]. Zaledwie u 9% spośród tych pacjentek rozpoznano wznowę procesu nowotworowego. W lipcu 2007 r., po 5 latach trwania, przerwano badanie o nazwie LIBERATE. Było to badanie kliniczne z randomizacją, kontrolowane za pomocą placebo, zaprojektowane celem określenia bezpieczeństwa i skuteczności tibolonu u kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi po leczeniu raka sutka. Powodem zaniechania prowadzenia tego badania był niewielki wzrost częstości nawrotów tego nowotworu w trakcie jego trwania. Wyniki przedwcześnie przerwane badania LIBERATE nie dowodzą wzrostu ryzyka raka piersi u pacjentek wolnych od tego nowotworu, a jedynie wskazują na brak korzyści onkoprotekcyjnych w grupie z rozpoznaniem wcześniej rakiem tego narządu.

Tibolon a gęstość mammograficzna piersi

Metaanaliza wszystkich opublikowanych na ten temat badań wykazała, iż zwiększona gęstość gruczołu piersiowego jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu piersiowego do poziomu RR = 5,2 (CI = 3,6–7,5) [18]. W badaniu tym stwierdzono jednocześnie, że szczególnie wysokie ryzyko rozwoju raka występuje u kobiet z piersią o wysokiej gęstości mammograficznej (*mammographic breast density* – MBD), które otrzymywały terapię hormonalną, co sugeruje synergistyczne kumulowanie tego ryzyka poprzez zestawienie osobniczej skłonności do gęstych mammograficznie piersi ze stosowaniem HT. W przypadku podjęcia decyzji o wdrożeniu HT należy rozważyć zastosowanie preparatu niepowodującego wzrostu MBD lub zwiększającego

ją nieznacznie. Interpretację mammogramów mogą utrudniać tzw. gęste gruczoły piersiowe, ponieważ zmiana patologiczna może „ukryć się” w gęstej tkance piersi. Łatwiej jest oceniać mammogramy, gdy gruczoły piersiowe są w większości zbudowane z tkanki tłuszczowej, niż wtedy, gdy mają bardziej gęstą strukturę, ze znaczącym udziałem tkanki gruczołowej. Wzrost gęstości mammograficznej uniemożliwia rozpoznanie w sutku niektórych zmian, np. mikrokalcyfikacji [19]. W rezultacie, w przypadkach tzw. gęstych piersi prawdopodobieństwo znalezienia raka w jego wczesnej fazie jest istotnie zmniejszone.

Według Speroffa klasyczna pomenopauzalna HT powoduje wzrost BMD o ok. 10–20% u kobiet przyjmujących same estrogeny i o ok. 20–35% u stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową. Gęstość piersi jest większa u stosujących terapię złożoną ciągłą w porównaniu z terapią sekwencyjną [20]. Długi czas HT wydaje się być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wysokiej MBD.

Korzystną cechą tibolonu jest brak istotnego wpływu kuracji tym lekiem na przezierność mammograficzną piersi. Bisanti i wsp. stwierdzili, że pacjentki pomenopauzalne otrzymujące tibolon nie wykazywały po 12 mies. kuracji znamiennego wzrostu MBD – u 9,5% spośród nich stwierdzono nawet wzrost przezierności mammograficznej piersi [21]. Podobne wyniki opublikowali inni autorzy [22]. Z kolei Erel i wsp. zauważyli po 24 mies. stosowania tibolonu zmiany mammograficzne w obrębie piersi u 8% pacjentek [23]. Również inni autorzy zaobserwowali znikomy wpływ tibolonu na MBD w perspektywie długiego stosowania tego leku, nawet do 10 lat [24, 25]. Aby uniknąć problemu jatrogennego pogorszenia czułości badania mammograficznego, już na etapie rekrutacji do hormonoterapii menopauzalnej należy uświadomić sobie znaczenie tego poważnego problemu klinicznego i wybierając konkretny preparat MTH, uwzględnić kryterium indukowania wzmożonej gęstości piersi.

Tibolon a endometrium

Tibolon to lek bezpieczny dla błony śluzowej jamy macicy kobiet w wieku pomenopauzalnym. Jego selektywny tkankowo metabolit (Δ -4-izomer) ma właściwości progestagenne, a zatem terapia tibolonem nie wymaga dodatkowego stosowania progestagenu w celu protekcji endometrium. W obrębie błony śluzowej trzonu macicy tibolon korzystnie wpływa na układ sulfataza-sulfo-transferaza, co redukuje jego estrogenową aktywność w endometrium [1]. Stosowanie tibolonu w okresie pomenopauzalnym prowadzi do korzystnych – z punktu widzenia zagrożenia onkologicznego – zmian zanikowych endometrium [26].

W niedawno opublikowanym badaniu stwierdzono, że stosowanie przez 3 lata tibolonu w dawce 1,25 mg/dobę w grupie pomenopauzalnych kobiet z osteoporozą

(średni wiek pacjentek – 68 lat) spowodowało minimalny wzrost grubości endometrium (o 1 mm w ciągu pierwszego roku terapii). W grupie tej zanotowano ponaddwukrotny w stosunku do placebo wzrost częstości zmian hiperplastycznych w polipach endometrialnych, ale bez wzrostu ryzyka raka endometrium [27]. U zdecydowanej większości (91,9%) kobiet stosujących tibolon endometrium pozostaje w stanie atrofii.

Tibolon a kości

Tibolon jest zarejestrowany w 45 krajach jako lek w prewencji osteoporozy. Wraz z kalcytoniną, bisfosfonianami, preparatami wapnia, estrogenami czy selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM) należy do grupy leków nie tylko zwiększających gęstość mineralną kości, ale – co najważniejsze – redukujących ryzyko złamań osteoporotycznych [28]. Stosowanie tibolonu (1,25 mg/dobę lub 2,5 mg/dobę) w grupie kobiet po menopauzie (wiek 52–75 lat) przez 2 lata spowodowało znaczące zahamowanie (o 60%) resorpcji kości, przy braku wpływu na procesy degradacyjne chrząstek stawowych [29]. W trakcie (średnio) 34 mies. leczenia tibolonem (1,25 mg/dobę) u starszych kobiet po menopauzie z osteoporozą (w wieku 60–85 lat) doszło do spadku zarówno ryzyka złamań kręgosłupa (RR = 0,55), jak i złamań pozakręgowych (RR = 0,74) [16].

Tibolon a powikłania zakrzepowo-zatorowe

Wiele badań wykazało wzrost ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania klasycznej MHT opartej na podawaniu estrogenów lub estrogenów i progestagenów. W zakresie powikłań zakrzepowo-zatorowych tibolon wydaje się być bezpieczniejszym rodzajem MHT. W jednym z opublikowanych dotychczas badań zaobserwowano, że tibolon zastosowany u kobiet po 60. roku życia powoduje znamienny wzrost ryzyka udaru mózgu (RR = 2,19) [16]. W badaniu tym nie wykazano jednak wpływu tibolonu na wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz zakrzepicy żyłnej. Odmienne wyniki uzyskano w dużym kohortowym badaniu kanadyjskim, którego autorzy nie stwierdzili znamiennego wzrostu ryzyka udaru mózgu podczas kuracji tibolonem (RR = 1,08) w odróżnieniu od estrogenowo-progestagenowej MHT [30].

Tibolon wpływa na markery biochemiczne hemostazy, co może – zdaniem niektórych autorów – wpływać na poziom ryzyka udaru mózgu – tibolon powoduje m.in. zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), przy zmniejszeniu stężenia czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* – TNF- α) i czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) [31].

U kobiet po menopauzie tibolon korzystniej wpływa na fibrylizację i stężenie triglicerydów niż klasyczna do-

ustna MHT złożona ze skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu. Po 12 mies. terapii tibolonem zaobserwowano wzrost aktywności t-PA, spadek aktywności PAI-1 oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów. Oba porównywane w tym badaniu rodzaje MTH powodowały ponadto korzystny z punktu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych spadek stężenia cholesterolu całkowitego [32]. Tibolon zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego również w grupie kobiet pomenopauzalnych z nadciśnieniem tętniczym [33]. W niedawno opublikowanym badaniu duńskim stwierdzono, że tibolon – w przeciwieństwie do ciągłej doustnej MHT – nie zwiększa ryzyka zawału serca u zdrowych kobiet menopauzalnych [34].

Jakkolwiek więc pod wieloma względami tibolon działa w układzie krążenia w sposób zbliżony do doustnej złożonej MHT (powodując np. zwiększenie stężenia CRP), to wydaje się jednak nie zwiększać ryzyka zawału serca u kobiet menopauzalnych, co może być wynikiem korzystniejszego niż estroprogestagenowa MHT wpływu na fibrynolizę ustrojową oraz stężenie triglicerydów.

Objawy niepożądane leczenia tibolonem

Tibolon jest lekiem dobrze tolerowanym. Po roku stosowania terapię nim kontynuuje ponad 80 kobiet [17].

Tibolon wykazuje korzystniejszy profil krwawień w porównaniu z ciągłą terapią estrogenowo-progestagenową [5, 35]. Krwawienia/plamienia z macicy są dwukrotnie rzadziej zgłaszane przez kobiety przyjmujące tibolon niż w przypadku stosowania doustnej estroprogestagenowej MTH.

Niepożądane objawy związane z terapią tibolonem inne aniżeli krwawienia z macicy zgłaszane są przez ok. 5% pacjentek. Objawy te najczęściej dotyczą: wzrostu masy ciała, wzdęć, uczucia napięcia piersi, dolegliwości bólowych głowy oraz pojawiania się owłosienia typu męskiego [6, 17, 36].

Zastosowanie tibolonu we współczesnym leczeniu menopauzy

Głównymi wskazaniami do leczenia tibolonem są nasilone objawy wypadowe oraz osteoporoza pomenopauzalna występujące u kobiet będących co najmniej rok po menopauzie.

Tibolon jest szczególnie godną polecenia alternatywą dla klasycznej estrogenowo-progestagenowej MHT w następujących sytuacjach klinicznych:

- zwiększone ryzyko raka gruczołu piersiowego z wyjątkiem pacjentek, u których wcześniej rozpoznano ten nowotwór,
- zwiększona gęstość mammograficzna sutka,
- obniżona jakość życia seksualnego, szczególnie w postaci spadku libido oraz nasilonego objawu suchości pochwy,

- długotrwałe plamienia/krwawienia z macicy występujące podczas innych rodzajów MHT (po wykluczeniu procesów rozrostowych endometrium),
- czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego niestanowiące bezwzględnego przeciwwskazania do systemowej MTH,
- zaburzenia nastroju typu depresyjnego współistniejące z naczynioruchowymi objawami wypadowymi,
- konieczność prowadzenia długotrwałej (powyżej 3–5 lat) terapii hormonalnej u kobiety pomenopauzalnej,
- wskazania do wdrożenia terapii hormonalnej powyżej 55. roku życia (u kobiet starszych udokumentowaną skuteczność osteoprotekcyjną ma dawka 1,25 mg/dobę).

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania, nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposób produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule. Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi:

prof. dr hab. Romuald Dębski: Adamed, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Organon Schering-Plough, Pfizer, Polpharma, Servier, Solvay, Wyeth, Zentiva,
 prof. dr hab. Jan Kotarski: Adamed, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Merck Serono, Novo Nordisk, Organon Schering-Plough, Polfa Kutno, Polpharma, Servier, Solvay,
 prof. dr hab. Tomasz Paszkowski: Adamed, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Merck Serono, Novo Nordisk, Organon Schering-Plough, Polfa Kutno, Polpharma, Servier, Solvay,
 prof. dr hab. Leszek Pawelczyk: Adamed, Bayer Schering, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Merck Serono, Organon Schering-Plough, Polfa Kutno, Polpharma, Servier, Solvay, Wyeth,
 prof. dr hab. Tomasz Pertyński: Adamed, Bayer Schering, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Novo Nordisk, Organon Schering-Plough, Solvay,
 prof. dr hab. Marek Spaczyński: Adamed, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Merck Serono, Novo Nordisk, Organon Schering-Plough, Polfa Kutno, Polpharma, Servier, Solvay.

Piśmiennictwo

1. Kloosterboer H. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 Suppl 1: S30-40.
2. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, et al. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68: 21-30.
3. van der Vies J. Pharmacological studies with (7 alpha, 17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5 (10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Maturitas* 1987; Suppl 1: 15-24.

4. Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1988; 9: 303-8.
5. Hammer M, Christau J, Rud T, et al. A double blind, randomized trial comparing the effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 904-11.
6. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55-62.
7. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 1-8. Kennemans P. Tibolone: How does its mode of action translate into clinical effects? 4th Livial Expert Meeting, March 17-19, 2005, Lisbon, Portugal.
8. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effects on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estadiol-norethisterona acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26: 15-20.
9. Smith C, O'Malley B. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71
10. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 Suppl 1: S45-54.
11. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 Suppl 1: S45-54.
12. Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role of tibolone? *European J Cancer* 2002; 38 Suppl 6: S24-25.
13. Ma L, Hofling M, Masironi B, et al. Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas* 2008; 61: 345-9.
14. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
15. Cummings SR, Ettinger B, Delman PD, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 753-5.
16. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71-6.
17. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 67-72.
18. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51-6.
19. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002; 41: 171-5.
20. Bisanti T, Cavalieri AP, Capri O, et al. Effects of hormonal replacement therapy on breast density in postmenopausal women. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 125-30.
21. Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, Destouni C. Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with tibolone. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 493-4.
22. Erel CT, Elter K, Akman C, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-5.
23. Nahas-Neto J, Luca LA, Griva BL, et al. Evaluation of mammographic density and (99m) Tc-sestamibi scintimammographic uptake in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006; 53: 97-106.
24. Marchesoni D, Driul L, Ianni A, et al. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 53: 59-64.
25. Szendlak-Sauer K, Wierzba W, Radowicki S. Wpływ stosowania tibolonu na obraz endometrium u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol* 2008; 79: 758-61.
26. Ettinger E, Kenemans P, Johnson SR, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653-9.
27. Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 849-68.
28. Karsdal MA, Byrjalsen I, Leeming DJ, Christiansen C. Tibolone inhibits bone resorption without secondary positive effects on cartilage degradation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 18: 153.
29. (Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008; 61: 305-9.
30. Kaufman RP. Tibolone reduced risk of fractures and breast cancer but increased risk for stroke in older women with osteoporosis. *ACP J Club* 2008; 149: 8.
31. Skouby S, Sidelman JJ, Nilas L, et al. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric* 2008; 11: 489-97.
32. Engin-Ustün Y, Ustün Y, Türkçüoğlu I, et al. Short-term effect of tibolone on C-reactive protein in hypertensive postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 305-9.
33. Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660-8.
34. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 10-9.
35. 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 Reprod Biol* 1996; 66: 45-9.