

Ocena wpływu mikronizowanego progesteronu na gęstość gruczołu sutkowego

Evaluation of micronized progesterone influence on breast density

Tomasz Pertyński¹, Tomasz Stetkiewicz¹, Anna Sobczuk¹, Ludomir Stefańczyk²

Jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych w znaczny sposób utrudniających prowadzenie badań mammograficznych jest występujące u niektórych kobiet zjawisko wzmożonej gęstości sutka. Celem pracy była ocena wpływu mikronizowanego progesteronu stosowanego w substytucji II fazy cyklu u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym na gęstość gruczołu sutkowego ocenianą przy pomocy mammografii.

U 26 badanych kobiet ze względu na zaburzenia miesiączkowania zastosowano substytucję II fazy cyklu mikronizowanym progesteronem w dawce 2 razy na dobę po 50 mg od 16. do 25. dnia cyklu przez 6 kolejnych mies. Porównując gęstość gruczołów sutkowych po 6 mies. podawania progesteronu z odpowiednimi wartościami przed rozpoczęciem terapii stwierdzono w grupie badanej zmniejszenie gęstości gruczołu sutkowego średnio o 19,2%.

Słowa kluczowe: gęstość gruczołu sutkowego, progesteron

(Przegląd Menopauzalny 2004; 2: 45–50)

Wstęp

Jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych w znaczny sposób utrudniających prowadzenie badań mammograficznych jest występujące u niektórych kobiet zjawisko wzmożonej gęstości sutka. Zjawisko to dotyczy może całego gruczołu sutkowego lub jego części. Obszary zwiększonej gęstości składają się zarówno z fragmentów włóknistych, jak i tkanki gruczołowej, a obszary przeziernie są zbudowane przeważnie z tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa, zgodnie z badaniami opublikowanymi przez Salminena i wsp. [1, 2] występuje u kobiet po 45. roku życia prawie 2 razy w większej ilości, niż u kobiet młodszych. Jest to o tyle istotne, że grupa szczególnie zagrożona wystąpieniem nowotworów gruczołu sutkowego znajduje się właśnie w wieku powyżej 45 lat. Stwierdzono jednak, że sutek kobiet także w tym wieku posiada różną gę-

stość. Spowodowało to wprowadzenie przez Wolfe'a [3] podziału na typy w zależności od gęstości sutka ocenionej w badaniu mammograficznym:

- Typ N1 – sutek zbudowany jest z tkanki tłuszczowej,
- Typ P1 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują do 25% objętości gruczołu sutkowego,
- Typ P2 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują więcej jak 25% objętości gruczołu sutkowego,
- Typ DY – wyjątkowo gęsty sutek z cechami hiperplazji lub dysplazji.

Jak wykazały późniejsze badania tego autora, w gruczołach sutkowych typu DY występował przeszło 30-krotny wzrost częstości występowania przypadków raka sutka w porównaniu do kobiet zaliczonych do grupy N1 w okresie 3 lat.

Salminen i wsp. [4] wykazali, że wzrost ryzyka raka sutka w grupach P2-DY w porównaniu do grup N1-P1 wyniósł 2,5.

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński

²Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej UM w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. med. Ludomir Stefańczyk



Andersen [5], badając kobiety w rejonie Malmö ocenił, że populacja kobiet z grupy P2 wynosiła 16,2% a grupy stanowiącej istotną grupę ryzyka tj. DY 34,8%.

Wyniki tych badań wskazują, że odsetek kobiet w grupach zagrożenia zmniejsza się z wiekiem, ale stwierdzić można wyraźną korelację z wiekiem, w jakim odbył się pierwszy poród. Gęstość tkanki gruczołu sutkowego może być oceniana różnymi metodami. Najczęściej stosowana jest metoda wizualna, polegająca na ocenie mammogramu gołym okiem. Proporcje obszarów o zwiększonej gęstości i złożonych z tkanki tłuszczowej oceniane są z jednej lub dwóch projekcji. Bardziej obiektywną metodą ilościową jest cyfrowa mammografia. Cechuje ją większa precyzja i powtarzalność, jakkolwiek wszystkie metody napotykać na pewne trudności w ocenie gęstości gruczołu sutkowego. Precyzja oceny gęstości zależy, np. od wyboru projekcji. Ponadto u różnych kobiet gruczoły sutkowe różnią się nie tylko ilością gęstej tkanki, ale także i jej rozmieszczeniem, co utrudnia jej ocenę, zwłaszcza u kobiet z bardzo nieregularnym rozkładem obszarów o zwiększonej gęstości. Jakkolwiek ocena gęstości sutka dla doświadczonych radiologów nie przedstawia trudności. W badaniu przeprowadzonym przez Lundstroma i wsp. tylko ok. 3% mammogramów miało różne oceny gęstości gruczołu sutkowego.

Gęstość tkanki gruczołu sutkowego utrudnia diagnostykę mammograficzną [6]. Łatwiej jest oceniać mammogramy, gdy gruczoły sutkowe są w większości zbudowane przez tkankę tłuszczową, niż gdy mają one bardziej gęstą strukturę. Poza tym badanie gęstych gruczołów sutkowych jest trudniejsze technicznie i bardziej bolesne dla pacjentki. Czasami dla właściwej oceny potrzebne są dodatkowe projekcje.

Niektóre typy raków sutka, np. rak przewodowy mogą być trudniejsze do wykrycia w gęstych sutkach, niż w sutkach zbudowanych głównie z tkanki tłuszczowej. W badaniu Tilanus-Linhorst i wsp. [7] odsetek fałszywie negatywnych mammografii korelował ze zwiększoną gęstością gruczołu sutkowego.

Na gęstość sutka mają wpływ: wiek, status menopauzalny, czynniki genetyczne, endogenne i egzogenne hormony, rodność, BMI. Coraz częściej bierze się pod uwagę dietę, aktywność fizyczną, alkohol, rodzinne występowanie raka sutka, jako czynniki mogące wpływać na gęstość gruczołu sutkowego [8].

Wiek

Gęstość gruczołu sutkowego zmniejsza się z wiekiem [1, 2]. Silną zależność wieku kobiet i gęstości gruczołu sutkowego stwierdzili w swoich badaniach Gapstur i wsp. [9].

Czynniki genetyczne

Boyd i wsp. [10] określili odsetek współwystępowania gruczołów sutkowych o podwyższonej gęstości u bliźniąt jednojajowych na 0,67, a w Australii na 0,61, podczas gdy odsetek ten u bliźniąt dwujajowych odpowiednio na 0,27 i 0,25.

Hormony endogenne

W badaniach Riza i wsp. [11] nad metabolizmem estrogenów stwierdzono, że kobiety z typem P2/DY gruczołu sutkowego mają poziomy 2-hydroksyestronu (2-OHE1) w moczu o 58% wyższe, a poziomy 16 α -hydroksyestronu (16 α -OHE1) w moczu o 15% wyższe niż kobiety z typem N1. Wysoka wartość współczynnika 2-OHE1/16 α -OHE1 wydaje się być związana z wyższym ryzykiem zachorowania na raka sutka. W grupie kobiet z typem sutka P2/DY wartości tego współczynnika były o 35% wyższe niż u pozostałych kobiet.

Boyd i wsp. [12], badając kobiety w wieku pomenopauzalnym stwierdzili, że poziom prolaktyny w surowicy krwi oraz serum insulin – *like growth factor* wyraźnie towarzyszą wzrostowi odsetka wzmożonej gęstości gruczołu sutkowego. Również *sex hormone-binding globulin* (SHBG) pozytywnie i wolny estradiol negatywnie korelowały z odsetkiem wzmożonej gęstości gruczołu sutkowego.

Hormony egzogenne

Gram i wsp. [13] stwierdzili, że u kobiet używających doustnej antykoncepcji występuje wzmożona gęstość gruczołu sutkowego o 20% częściej niż u kobiet, które jej nie używały. Zdaniem tych autorów, u kobiet młodych, które nie rodziły używanie doustnej antykoncepcji może 4-krotnie częściej doprowadzić do wystąpienia gęstego gruczołu sutkowego. Safflas i Szklo [14] podają natomiast wzrost odsetka grup N1 i P1 u kobiet używających doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podobne zależności pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji i gęstością gruczołu sutkowego wynikają z badań De Savola i wsp. [15]. Hormonalna terapia zastępcza może powodować wzrost gęstości gruczołu sutkowego, jakkolwiek wzrost ten różni się między poszczególnymi rodzajami terapii i wykazuje zmienność osobniczą. Liczni autorzy uważają, że u kobiet w wieku przedmenopauzalnym i pomenopauzalnym stosowanie HRT, będącego kombinacją estrogenu i progestagenu w sposób ciągły doprowadzić może do wzrostu gęstości sutka o 50%, zmieniając typ sutka z N1 na P2. Zdaniem tych autorów stosowanie kombinowanej terapii sekwencyjnej powoduje wzrost gęstości gruczołu sutkowego jedynie o 6–20% [16–19].



Ciatto i wsp. [20] stwierdzili zależność gęstości gruczołu sutkowego od długości stosowania HRT. Olsson i wsp. [21] sądzą, że używanie HRT zawierającego progestageny powinno być skierowane do kobiet wykazujących wzrost gęstości gruczołu sutkowego w mammografii, napięcie sutków oraz proliferację.

Gruczoł sutkowy jest organem stanowiącym miejsce działania hormonalnego, przy czym działanie to ma miejsce zarówno na tkankę prawidłową, jak i nowotworową. Na sutek mają istotny wpływ hormony płciowe, peptydowe związki hormonalne, oraz czynnik wzrostu [22].

Estrogeny są stosunkowo dobrze poznanym mitogenem w tkance gruczołu sutkowego, natomiast działanie progestagenów jest mało zrozumiałe [23, 24]. Mimo podejmowanych na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat badań, kontrowersyjnym zagadnieniem jest to, czy progestageny chronią przed rakiem gruczołu sutkowego, czy też zwiększają jego ryzyko. Badania eksperymentalne dostarczają rozbieżnych wyników, z jednej strony działanie mitogenne progestagenów w tkance gruczołu sutkowego, jak i efekt antymitogeny tych hormonów [25].

Jako możliwe przyczyny tych rozbieżności podaje się:

- ▶ dwie potencjalne drogi metabolizmu progestagenów: jedną do posiadających właściwości inhibicyjne pregnanów, drugą do 5-alfa-pregnanów wykazujących efekt stymulujący,
- ▶ możliwość obecności określonego białka (GPR 30), w obecności którego przejawiają się właściwości inhibicyjne progestagenów [25].

Cel pracy

Ocena wpływu mikronizowanego progesteronu stosowanego w substytucji II fazy cyklu u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym na gęstość gruczołu sutkowego ocenianą przy pomocy mammografii.

Metodyka

Do badania włączono 26 kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, będących pacjentkami Poradni Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Średnia wieku w badanej grupie wy-

nosiła $46,2 \pm 3,4$ lata. Kryterium włączenia do badania było występowanie zaburzeń miesiączkowania w okresie przed- i okołomenopauzalnym. Za kryteria wykluczające udział w badaniu uznano: zmiany ogniskowe w gruczole sutkowym, krwawienia z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii, ostre i przewlekłe choroby wątroby, chorobę zakrzepowo-zatorową, chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, stosowanie hormonów w czasie ostatnich 6 mies.

Przed włączeniem do badania u wszystkich kobiet, po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu, zebrano wywiad, wykonano badanie ginekologiczne z pobraniem rozmazu cytologicznego z szyjki macicy, palpacyjne badanie gruczołów sutkowych, mammografię, badanie sonograficzne narządów rodnych, podstawowe badania laboratoryjne: morfologię krwi, AspAt, AlAt, poziom bilirubiny. U badanych kobiet ze względu na zaburzenia miesiączkowania zastosowano substytucję II fazy cyklu mikronizowanym progesteronem dopochwowo w dawce 2 razy na dobę po 50 mg od 16. do 25. dnia cyklu przez 6 kolejnych mies. Gęstość gruczołu sutkowego oceniano na podstawie badania mammograficznego 2-krotnie: przed rozpoczęciem badania i po 6 mies. terapii. Mammografię wykonywano aparatem Bennett. Gęstość gruczołu sutkowego oceniana była jako tzw. gęstość procentowa (*percent density*) i wyrażała ona procentowy stosunek powierzchni obszarów o podwyższonej gęstości do powierzchni całkowitej gruczołu sutkowego. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Zastosowano test Wilcoxon dla prób zależnych. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Badanie ukończyły 23 kobiety. 2 kobiety wycofały zgodę na udział w badaniu bez podania przyczyn, a 1 nie zgłosiła się na wizytę kontrolną po 6 mies.

Porównując gęstość gruczołów sutkowych po 6 mies. podawania progesteronu z odpowiednimi wartościami przed rozpoczęciem terapii stwierdzono w grupie badanej zmniejszenie gęstości gruczołu sutkowego średnio o 19,2% ($p < 0,05$).

Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tab. Mammograficzna ocena gęstości gruczołu sutkowego u kobiet przyjmujących mikronizowany progesteron

	Przed terapią		Po 6 mies. terapii		p
	średnia(±SD)	min-max	średnia(±SD)	min-max	
grupa badana	16,2% (±4,2%)	2,3%–52,4%	13,1% (±4,4%)	2,3%–49,1%	<0,05



Dyskusja

Uzyskane w czasie badania wyniki wykazują korzystny wpływ mikronizowanego progesteronu na gruczoł sutkowy, wyrażający się zmniejszeniem jego gęstości w różnym stopniu. W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień na temat oceny gęstości sutka u kobiet stosujących tylko same progestageny. Jedyna praca badająca taką zależność opublikowana przez Dillisa i Schreimana stanowi w zasadzie *case report* [26].

Ocena wpływu stosowania progestagenów na gęstość gruczołu sutkowego wynika jedynie z prac porównujących stosowanie tylko samych estrogenów ze złożoną terapią hormonalną cykliczną bądź ciągłą. Erel i wsp. wykazali zwiększoną gęstość gruczołu sutkowego u 35% pacjentek otrzymujących ciągłą HRT (CEE + MPA), w porównaniu do 19% pacjentek na terapii cyklicznej i 22% kobiet otrzymujących tylko same estrogeny [27].

Według Colacurci i wsp. zmiany w gęstości sutka w czasie stosowania hormonalnej terapii zastępczej zależą od typu stosowanej terapii i są największe (wzrost gęstości) w przypadku ciągłej złożonej HRT [28]. Jeszcze większe różnice we wzroście gęstości gruczołu sutkowego, na niekorzyść ciągłej złożonej HRT podają Sendag i wsp.: 31,1% kobiet stosujących tę terapię vs 3,9% kobiet otrzymujących ERT [29]. Podobne wyniki otrzymali Lundstrom i wsp., w badaniach których aż 40% pacjentek stosujących estrogenowo-gestagenową HRT wykazu-

je wzrost gęstości gruczołu sutkowego w porównaniu do 6% otrzymujących estradiol doustnie i 2% na estradiolu przezskórnym [19]. W dostępnej literaturze bardzo niewiele jest badań porównujących wpływ HRT z zastosowaniem różnych gestagenów na wartości gęstości gruczołu sutkowego. Na przykład Christodoulakos i wsp. stwierdzili wzrost gęstości sutka u 31,4% kobiet przyjmujących złożoną HRT pod postacią E2 + NETA w porównaniu do 11,8% kobiet wykazujących taki wzrost i przyjmujących E2 + MPA. W badaniu tym tylko 8% pacjentek na ERT wykazywało wzrost *breast density* [30].

Natomiast brak jest badań oceniających wpływ złożonej HRT zawierającej mikronizowany progesteron na gęstość gruczołu sutkowego.

Wnioski

1. Mikronizowany progesteron stosowany dopochwo-wo u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym jako substytucja II fazy cyklu zmniejsza gęstość gruczołu sutkowego po 6 mies. stosowania.
2. Może to świadczyć o korzystnym wpływie krótkotrwałej terapii mikronizowanym progesteronem na gruczoł sutkowy.
3. Otrzymane wyniki są obiecujące, ale ze względu na małą liczebność badanej grupy skłaniają do podjęcia dalszych badań.

Summary

Increased breast density in some women makes the evaluation of mammography results more difficult and that is why this becomes an important clinical problem. The aim of our study was to evaluate the influence of micronized progesterone, used as a substitution treatment in the second phase of the cycle in pre- and perimenopausal women, on breast density measured during mammography.

The second phase substitution therapy was administered in 26 women included into the study. Micronized progesterone was applied 3 times a day at a dose of 50 mg between the 16th and the 25th day of a cycle for 6 months. When comparing breast density after 6 months of progesterone treatment with values before the therapy we noted a 19.2% decrease in breast density in the study group.

Key words: breast density, progesterone

Piśmiennictwo

1. Salminen T, Hakama M, Heikkilä M, et al. *Favourable change in mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk factors.* Int J Cancer 1998; 78: 410-4.
2. Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, et al. *The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostics by mammography and ultrasonography.* Breast Cancer Res Treat 2001; 67: 117-23.
3. Wolfe JN. *Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern.* Cancer 1976; 37: 2486-92.
4. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, et al. *Risk of breast cancer and changes in mammographic parenchymal patterns over time.* Acta Oncol 1998; 37: 547-51.
5. Anderson I. *Radiographic patterns of the mammary parenchyma; variations with age at examination and age at first birth.* Radiology 1981; 138: 59-62.



6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Ovarian ablation in early breast cancer: overview of randomized trials*. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
7. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al. *A BRCA 1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumour independently contribute to a frequent false-negative mammography*. *Int J Cancer* 2002; 102: 91-5.
8. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. *Mammographic densities and breast cancer risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1133-44.
9. Gapstur SM, Lopez P, Colangelo LA, et al. *Associations of breast cancer risk factors with breast density in Hispanic women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (10): 1074-80.
10. Boyd N, Dite G, Stone J, et al. *Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer*. *N Engl J Med* 2002; 347: 886-93.
11. Riza E, dos Santos Silva I, De Stavola B, et al. *Urinary estrogen metabolites and mammographic parenchymal patterns in postmenopausal women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 627-34.
12. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. *The association of breast mitogens with mammographic densities*. *Br J Cancer* 2002; 87: 876-82.
13. Gram IT, Funkhouser E, Nordgard L, et al. *Oral contraceptive use and mammographic patterns*. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 265-70.
14. Saftlas AF, Szklo M. *Mammographic parenchymal pattern and breast cancer risk*. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 146-74.
15. De Stavola BL, Gravelle IH, Wang DY, et al. *Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and risk of breast cancer in a prospective study*. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 247-54.
16. Lundstrom E, Christov A, Kersemaekers W, et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density*. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717-22.
17. Schairer C, Lubin J, Troisi R et al. *Menopausal estrogen and continuous estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
18. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z et al. *Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment*. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-52.
19. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. *Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens*. *Climacteric* 2001; 4: 42-8.
20. Ciatto S, Bonardi R, Zappa M. *Impact of replacement hormone therapy in menopause on breast radiologic density and possible complications of mammography in the assessment of breast masses*. *Radiol Med (Torino)* 2001; 101: 39-43.
21. Olsson H. *What can we learn from the Million Women Study*. *Maturitas* 2003; 20, 46 (2): 87-9.
22. Reid SE, Murthy MS, Kaufman M, et al. *Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer*. *Br J Surg* 1996; 83: 1037-46.
23. Hargreaves DF, Knox F, Swindel R, et al. *Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal post-menopausal breast and the effect of hormone replacement therapy*. *Br J Cancer* 1998; 78: 945-9.
24. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, et al. *Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 184: 4559-65.
25. Santen RJ. *Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data*. *Steroids* 2003; 68 (10-13): 953-64.
26. Dillis CL, Schreiman JS. *Change in mammographic breast density associated with the use of Depo-Provera*. *Breast J* 2003; 9 (4): 312-5.
27. Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, et al. *Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens*. *Maturitas* 2001; 40 (2): 151-7.
28. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, et al. *Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density*. *Maturitas* 2001; 40 (2): 159-64.
29. Sendag F, Cosan Terek M, Ozsener S, et al. *Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies*. *Fertil Steril* 2001; 76 (3): 445-50.
30. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Panoulis KP, et al. *The effect of various regimens of hormone replacement therapy on mammographic breast density*. *Maturitas* 2003; 45 (2): 109-18.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii
i Chorób Menopauzy ICZMP
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. +48 42 271 15 07
e-mail: kgcm@interia.pl

