

Gęsty sutek – ważny problem kliniczny w postępowaniu z kobietą w okresie menopauzy

Dense breast – an important clinical problem in menopausal management

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz

W okresie menopauzy wzrasta ryzyko onkologiczne, a rak sutka jest najczęstszym nowotworem u kobiet. Zwiększona mammograficzna gęstość sutka (MGS) u kobiet w tym okresie ma związek z ryzykiem raka tego narządu i może pojawić się w trakcie terapii hormonalnej (HT). Ze względu na MGS i ryzyko raka sutka, HT tego okresu powinna opierać się na niskich dawkach estradiolu, progestagenach z grupy SEEM, tibolonie.

Słowa kluczowe: rak sutka, menopauza, gęstość mammograficzna, terapia hormonalna

(Przegląd Menopauzalny 2005; 2: 38–43)

Klimakterium to nie tylko czas, w którym dochodzi do zwiększonej zachorowalności i umieralności kobiet z powodu schorzeń układu krążenia (choroba niedokrwienności serca, nadciśnienie tętnicze, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), czy chorób o podłożu metabolicznym (nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2, problemy związane z nadwagą i otyłością) [1, 2]. Okres menopauzy jest również czasem zwiększonego zagrożenia onkologicznego. Dane, pochodzące z *Rocznika statystycznego GUS* z 2000 roku mówią jasno, że kobiety na nowotwory złośliwe chorują głównie po 50. roku życia:

- ▶ z 50 990 kobiet, które zachorowały w ciągu roku na nowotwór złośliwy aż 78,3%, tj. 39 913 miało powyżej 50 lat;
- ▶ w stosunku do zachorowań w czasie całego życia nowotwory u kobiet po pięćdziesiątce stanowią 90,8% wszystkich nowotworów jelita grubego, 88,5% wszystkich nowotworów żołądka, 88,4% nowotworów sromu/pochwy, 86,7% nowotworów trzonu macicy, 69,9% nowotworów jajnika, 68,8% nowotworów sutka, 54,2% nowotworów szyjki macicy.

Wśród przyczyn zgonów kobiet w Polsce nowotwory stanowią 20,5%. Z powodu nowotworów złośliwych

w Polsce rocznie umiera 33 628 kobiet, z czego 86,6%, tj. 29 109 umiera w wieku powyżej 50 lat. Wśród nowotworów złośliwych rak sutka znajduje się na niechlubnym 1. miejscu, jeśli chodzi o zachorowalność (rak szyjki – 3. miejsce, rak trzonu macicy – 6. miejsce). Zajmuje on również 1. miejsce w kategorii umieralności z powodu nowotworów złośliwych (rak szyjki macicy – 4. miejsce, rak jajnika – 5. miejsce, rak trzonu macicy – 11. miejsce) [3].

Rak sutka jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet we wszystkich rozwiniętych krajach świata, stanowiąc 29,7% wszystkich przypadków raka. Rozwinie się on u jednej na dziewięć kobiet. Jego udział w umieralności kobiet na nowotwory złośliwe wynosi 16,1%. Kobiety umierają na niego 10 razy częściej, niż na raka błony śluzowej macicy. W USA corocznie diagnozuje się 175 tys. nowych przypadków inwazyjnego raka sutka, a z jego powodu każdego roku umiera w tym kraju ok. 44 tys. kobiet [4].

Według danych pochodzących z Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie z 1996 r. w naszym kraju corocznie stwierdza się 11 tys. nowych przypadków zachorowań na raka sutka, a z jego powodu umiera co roku 5 500 polskich kobiet. Rak sutka sta-

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



nowi w Polsce 19% zachorowań na nowotwory złośliwe oraz jest przyczyną 14% zgonów z ich powodu.

Na wystąpienie nowotworów sutka narażone są kobiety z obciążonym wywiadem rodzinnym, brakiem ciąży w wywiadzie, późną pierwszą ciążą (powyżej 30. roku życia), krótką laktacją, kobiety otyłe, z nadciśnieniem, cukrzycą, z przebytymi cyklami bezowulacyjnymi, palące papierosy, nadużywające alkoholu oraz stosujące egzogenne estrogeny, w tym antykoncepcję doustną i terapię hormonalną (*hormone therapy* – HT). Coraz więcej uwagi poświęca się również innym czynnikom ryzyka raka sutka, takim jak dieta (zwłaszcza bogatotłuszczowa), środowisko pracy zawodowej, środowisko miejsca zamieszkania, czy mutacje genetyczne. U kobiet z mutacją genu BRCA1 skumulowane ryzyko raka sutka dla wieku jest równe przewidywanej długości życia i wynosi 87%: ok. 20% w wieku 40 lat, 40% w wieku 50 lat, a 85% w wieku lat 70. Ryzyko w przypadku mutacji BRCA2 jest podobne. Rak sutka związany z mutacją BRCA1 różni się histologicznie (częściej wykazuje aneuploidię i jest pozbawiony receptorów) od raka związanego z mutacją BRCA2. Ponadto wykazuje on szybszy wzrost, ale paradoksalnie cechować go może większa przeżywalność [5]. Kiedy u 3 lub więcej osób blisko spokrewnionych z daną pacjentką zostanie zdiagnozowany rak sutka, prawdopodobieństwo obecności u niej wrodzonej, dominującej genetycznej mutacji jest bardzo wysokie [6].

Z wyżej wymienionych powodów dużą uwagę należy poświęcać badaniom przesiewowym w kierunku raka sutka. Skryning ten powinien obejmować [6]:

1. samokontrolę palpacyjną sutków od 20. roku życia;
2. badanie palpacyjne wykonywane przez lekarza (raz w roku) od 35. roku życia kobiety;
3. mammografię (raz w roku) od 39. roku życia;
4. u kobiet, w rodzinach których w I stopniu pokrewieństwa odnotowano rak sutka, pierwszą mammografię powinno się wykonać w czasie poprzedzającym o 5 lat wiek, w którym nowotwór wystąpił w rodzinie.

Zalecane metody profilaktyczne to również zmiana diety, kontrola masy ciała, nienadużywanie alkoholu, zaprzestanie palenia. Powinno się wyłonić kobiety o zwiększonym ryzyku raka, a następnie poddawać je starannym, częstym badaniom kontrolnym (m.in. ocena BRCA1 i BRCA2). W grupie tej bardzo rozważnie należy wdrażać HT, a po jej rozpoczęciu właściwie ją monitorować (m.in. rzetelna analiza wskazań i przeciwwskazań do stosowania HT powyżej 5 lat, włączanie preparatów z grupy SERM). Należy pamiętać, że prewencja pierwotna to eliminacja czynników ryzyka raka sutka, prewencja wtórna – wczesne wykrywanie i leczenie raka, a tzw. *follow-up* powinien obejmować właściwe monitorowanie pacjentek po terapii.

Integralną częścią badania ginekologicznego kobiety powinno być zawsze badanie palpacyjne piersi. Rando-

mizowane badania kliniczne wykazały zmniejszoną umieralność wśród kobiet, u których przeprowadzono badanie przesiewowe, polegające na palpacyjnym badaniu sutków. Dzięki palpacyjnemu badaniu sutków wykryto od 3 do 45% raków sutka, których nie ujawniło badanie mammograficzne. Precyzja tego badania jest zadawalająca i wynosi: $k=0,22-0,59$. Czułość palpacyjnego badania sutka wynosi 94%, a swoistość tej metody to 54% [7].

Jeśli chodzi o mammografię, to wykonuje się ją co 2 lata do 50. roku życia, a po 50. roku życia corocznie. Udaje się przy jej pomocy rozpoznać guzy o średnicy powyżej 1 cm w ponad 90% przypadków, a odsetek fałszywie negatywnych rozpoznań wynosi 5–10%. Umieralność z powodu raka sutka u kobiet powyżej 35. roku życia została zmniejszona o 50% dzięki corocznemu skryningowi mammograficznemu [8]. W innych badaniach zaobserwowano 70-% redukcję umieralności z powodu raka sutka wśród kobiet z systematycznie wykonywanymi mammografiami [9]. Ogólnie obserwuje się 30–40-% zmniejszenie umieralności u kobiet powyżej 50. roku życia poddanych skryningowi mammograficznemu [10]. W badaniach mammograficznych kobiet po menopauzie otrzymujących HT stwierdza się zwiększoną gęstość sutków, co jest często związane ze wzmożoną tkliwością sutków. Ten wzrost gęstości może być ogniskowy, wielogniskowy lub rozsiany. Istnieją doniesienia, iż wzrost gęstości sutków może być czynnikiem prognostycznym zwiększonego ryzyka raka sutka u tych pacjentek [11].

W latach 2002–2003 opublikowano rezultaty dwóch dużych badań, dotyczących ryzyka raka sutka w trakcie HT. Były to *Women Health Initiative (WHI)* oraz *Million Women Study*:

1. Rezultaty badania WHI z 2002 r.: w badanej grupie kobiet w czasie 5,2 lat HT (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu) w porównaniu do grupy *placebo* doszło do wzrostu częstości występowania raka sutka o 26%. Zastrzeżenia do wyników WHI są jednak liczne. Wiek pacjentek w chwili rozpoczęcia badania zawierał się w przedziale 50–79 lat, a przeciętna wieku badanej grupy wynosiła 63 lata. Ogromna większość pacjentek nigdy nie stosowała substytucji hormonalnej. 34,2% pacjentek z grupy badanej i 34% z grupy kontrolnej miało BMI powyżej 30 kg/m². 16% pacjentek z grupy badanej i 15,3% z grupy kontrolnej miało wywiad rodzinny obciążony przebyłym rakiem sutka u bliskich krewnych. W ramach HT podawano stosunkowo wysoką, stałą dawkę estrogenów – u wszystkich pacjentek, niezależnie od wieku i ich potrzeb, zastosowano ten sam preparat w jednakowej dawce. Ta sama była również droga podania HT. Było to program typu *intention to treat* – brak było więc możliwości zmiany grupy ze względów proceduralnych. Zastosowano *hazard ratio (HR)* – ryzyko zdrowotne, a nie *relative ratio (RR)* – ryzyko względne. HR wynosił 26% dla inwazyjnego raka sutka, co nagłośniono. Rzeczywista częstość ra-



ków sutka to 1 przypadek na 10 tys. badanych! HR ma wartość roczną, a nie skumulowaną. HR nie może zastąpić skumulowanego ryzyka względnego [12].

2. W 2003 r. opublikowano wyniki kolejnego dużego badania – *Million Women Study*. RR dla raka sutka u kobiet dawniej stosujących HT było zbliżone do jedności = 1,01. W przypadku obecnie stosujących hormonoterapię RR wynosiło odpowiednio: dla samych estrogenów – 1,30, w przypadku terapii złożonej typu E-P – 2,00, a dla tibolonu – 1,45 [13]. Zastrzeżenia do *Million Women Study* były także różnorakie. Wyniki zostały opracowane na podstawie oceny przez autorów zgodności kwestionariusza z rzetelnością (96% zgodności dla obecnego stosowania, 97% zgodności dla wypełnienia formularza i 90% zgodności dla rodzaju leku i dawki). Przekłamaniami epidemiologicznymi było m.in. to, że 1/3 kobiet stosowała więcej niż 1 preparat, 22% z nich zaprzestało HT, 19% z dawniej biorących zaczęło na nowo przyjmować hormony, a 11% niebiorących rozpoczęło HT w trakcie badania. Niewiarygodne było wypełnianie kwestionariuszy przez pacjentki. Pacjentki same określały, np. rodzaj stosowanej HT, jej skład i dawkę, czas leczenia oraz zmiany w terapii. Nieprawidłowa była również ekstrapolacja uzyskanych wyników, gdyż przy znanym wzroście zachorowalności na raka sutka w UK (od 1992 r. – 0,5% rocznie) podana liczba chorych na raka sutka w wyniku stosowania HT (20 tys.) jest nierealna. Badania mammograficzne w ramach *UK National Health Service Breast Screening Programme* wykonywano co 3 lata, a przy krótkim czasie obserwacji (2,6–4,1 lat) większość raków musiała być już w fazie rekrutacyjnej. Wyniki *Million Women Study* są zgodne z wynikami poprzednich badań i potwierdzają niewielki wzrost ryzyka raka sutka u kobiet stosujących HT.

W tym kontekście jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych w trakcie HT u kobiet menopauzalnych jest zjawisko wzmoczonej gęstości sutka, które w znaczący sposób utrudnia prowadzenie badań mammograficznych. Może ono dotyczyć całego gruczołu sutkowego lub jego części. Obszary zwiększonej gęstości składają się z fragmentów włóknistych oraz tkanki gruczołowej, obszary przeziernie są natomiast zbudowane głównie z tkanki tłuszczowej. Stopień gęstości mammograficznej jest w badaniu biopsyjnym tkanek sutka powiązany z obszarem, jaki w obrazie histologicznym zajmują jądra komórek (zarówno nabłonkowych, jak i nienabłonkowych), kolagen oraz struktury gruczołowe. Szereg czynników ryzyka raka sutka, takich jak otyłość, liczba ciąż i porodów, wiek menopauzalny, które są związane z różnymi wariantami gęstości mammograficznej, w badaniu histologicznym cechuje również różnorodność jednego, lub kilku z powyższych parametrów tkankowych [14].

Metody oceny gęstości gruczołu sutkowego to: ocena mammografii *gołym okiem*, mammografia cyfrowa, ultrasonografia oraz MRI. Skryning mammograficzny raka sutka wykrywa nowotwór w postaci guza o mniejszych rozmiarach, co znacząco poprawia rokowanie. Wykrycie nowotworu we wczesnej, przedklinicznej fazie ma większe znaczenie dla poprawy rokowania, niż jakakolwiek kombinacja metod terapeutycznych w późnej fazie rozwoju raka. Daje ponadto możliwość interwencji leczniczej przed fazą przerzutów [15].

Trzeba wiedzieć, że cechy mammograficzne tkanek zdrowego sutka cechuje duża różnorodność [15].

Wolfe, oceniając gęstość sutka w badaniu mammograficznym, wyróżnia 4 jego typy [16]:

- typ N1 to sutek zbudowany głównie z tkanki tłuszczowej;
- typ P1 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują do 25% objętości gruczołu sutkowego;
- typ P2 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują powyżej 25% objętości gruczołu sutkowego;
- typ DY to wyjątkowo gęsty sutek z cechami hiperplazji lub dysplazji.

Obliczył on, że w ciągu 3 lat w gruczołach sutkowych typu DY występuje przeszło 30-krotny wzrost częstości występowania raka sutka w porównaniu do kobiet zaliczonych do grupy N1 [16]. Salminen i wsp. wykazali 2,5-krotny wzrost ryzyka raka sutka w grupach z sutiem typu P2-DY w porównaniu do grup N1-P1 [17]. Zwiększona gęstość gruczołu sutkowego (wg klasyfikacji gęstości Wolfe'go) w porównaniu do niskiej gęstości jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka sutka: RR=5,2 (CI=3,6–7,5) [18]. Byrne i wsp. obliczyli, że wysoka gęstość sutka w mammografii towarzyszy 4–6-krotnemu wzrostowi ryzyka raka tego narządu [19]. Także w dużym badaniu kanadyjskim (ponad 1 100 wykonanych mammografii), gdzie oceniano zależność pomiędzy gęstością mammograficzną sutfów a ryzykiem raka tego narządu w ramach trzech programów – *Canadian National Breast Screening Study* (CNBSS), *Ontario Breast Screening Program* (OBSP) i *Screening Mammography Program of British Columbia* (SMPBC) obliczono, że gęstość mammograficzna sutfów jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem raka sutka – RR=4,05 (CI=2,80–5,86) [14].

Spadek gęstości mammograficznej sutka związany z wiekiem, jak również z rodnością i menopauzą, przypomina model kancerogenezy Pike'a w raku sutka i sugeruje, że ten czynnik ryzyka może być markerem podatności na chorobę oraz, że skumulowane zadziaływanie kilku czynników powodujące wzrost gęstości sutka może mieć znaczący wpływ na związaną z wiekiem częstość raka tego narządu [14].

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, często też bardziej bolesne dla pacjentki [20]. Wzrost gęstości gruczołu sutkowego uniemożliwia rozpoznanie w sutku niektórych zmian, np. mikrokalcyfikacji [21]. Także odsetek fałszywie negatywnych mammografii koreluje ze zwiększoną gęstością gruczołu sutkowego [22]. W przypadkach tzw. gęstych sutków prawdopodobieństwo znalezienia raka sutka w jego wczesnej fazie jest mniejsze, zależne od specyficznych cech parenchymy sutka [15].

Czynniki wpływające na gęstość gruczołu sutkowego to wiek, status menopauzalny, czynniki genetyczne, endogenne i egzogenne steroidy płciowe, rodność, BMI. Coraz częściej bierze się pod uwagę dietę, aktywność fizyczną, alkohol, rodzinne występowanie raka sutka.

Różny typ HT wykazuje różny wzrost gęstości sutka (od 2 do 73%) [23].

Widocznym w mammografii efektem zastosowania ET-HT jest wpływ na gęstość sutka oraz zmiany ogniskowe i rozsiane (wzrost wielkość torbieli i włókniaków) [24]. Badania amerykańskie, szkockie i australijskie wskazują na 15–20% spadek czułości mammografii u kobiet używających HT, a wykazujących wzrost gęstości gruczołu sutkowego [25–27]. Kobiety zażywające estrogeny mają zmiany w gruczole sutkowym mniejsze, lepiej zróżnicowane, bez przerzutów, lepiej rokujące [6]. Badania fińskie zakładają, że wzrost gęstości sutka u kobiet używających hormonów daje wzrost ryzyka względnego wystąpienia raka sutka, ale oparte są one o małą liczbę badanych z rakiem sutka [28]. Wiek menopauzy oraz wiek rozpoczęcia HT są istotne dla indywidualnej odpowiedzi sutka na HT [29, 30]. Do 55. roku życia nie ma różnic w gęstości sutka pomiędzy kobietami stosującymi i niestosującymi HT, a wzrost gęstości sutka u kobiet stosujących HT występuje powyżej 55. roku życia [29].

Prospektywne badania z *Massachusetts General Hospital* stwierdzają, że czułość mammografii nieznacznie spada u kobiet, które mają wyższą gęstość sutka w trakcie HT, a pomenopauzalna HT nie ma zbyt dużego wpływu na specyficzność mammografii [31].

Liczni autorzy uważają, że u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym stosowanie ciągłej HT będącej kombinacją estrogeny i progestagenu 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% [11, 30, 32, 33].

Według Speroffa, pomenopauzalna HT powoduje wzrost gęstości sutka o ok. 10–20% dla używających estrogeny i o ok. 20–35% dla stosujących terapię estrogenowo-progestagenową. Gęstość sutka jest większa u kobiet stosujących terapię ciągłą, a odstąpienie HT powoduje spadek gęstości sutka [34].

Pomenopauzalna HT może zwiększać mammograficzną gęstość sutków (MGS), a efekt ten zależy od typu HT. Terapię E/P najbardziej zwiększa MGS, podczas

gdy ET i tibolon wykazują znacznie mniejszy wpływ (lub brak wzrostu), a raloksifen nie wpływa na MGS w ogóle. W chwili obecnej wzrost MGS nie jest uważany za czynnik o predykcyjnej wartości dla rozwoju raka sutka u danej kobiety, a problem ten wymaga dalszych badań. U kobiet z gęstymi sutkami lub wzrostem mammograficznej gęstości sutka (MGS) podczas HT, należy rozważyć 3–4-tygodniową przerwę w hormonoterapii, poprzedzającą kolejne badanie mammograficzne, lub zmianę terapii na mniej oddziałującą na MGS. U kobiet z wysokim ryzykiem raka sutka, wskutek np. genetycznej predyspozycji lub z obciążonym wywiadem rodzinnym, taki typ terapii (= niemający wpływu na MGS) powinien być leczeniem z wyboru [35].

Estrogeny są stosunkowo dobrze poznanym mitogenem w tkance gruczołu sutkowego, natomiast działanie progestagenów jest ciągle słabo rozumiane. Mimo podejmowanych na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat badań, kontrowersyjnym zagadnieniem jest to, czy progestageny chronią przed rakiem gruczołu sutkowego, czy też zwiększają jego ryzyko [36, 37]. Wiadomo, że progestageny wywierają dwufazowy wpływ na cykl komórkowy: podczas pierwszego cyklu dochodzi nasilenia procesów mitotycznych, natomiast przy przewlekłej ekspozycji na progestageny dochodzi do inhibicji wzrostu komórek, z zatrzymaniem podziałów w fazie G1 drugiego cyklu komórkowego [38]. Badania eksperymentalne dostarczają nam rozbieżnych wyników. Z jednej strony opisywane jest działanie mitogenne progestagenów w tkance gruczołu sutkowego, z drugiej – hormony te wykazują efekt antymitogeny. Jako możliwe przyczyny tych rozbieżności podaje się dwie potencjalne drogi metabolizmu progestagenów: jedną do posiadających właściwości inhibicyjne pregnanów, drugą do 5-alfa-pregnanów, które wykazują efekt stymulujący. Pod uwagę bierze się również białko GPR 30, w obecności którego progestageny przejawiają właściwości inhibicyjne [39].

Progestageny wpływają na równowagę pomiędzy procesem zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozą) a proliferacją komórkową, co determinuje stopień wzrostu guza i jest elementem kluczowym w niekontrolowanym wzroście guzów złośliwych [40]. Progestageny wpływają również na aktywność enzymów biorących udział w lokalnej syntezie estrogenów w tkankach sutka, np. na sulfatazę estronu, która przekształca siarczan E_1 w estron, co umożliwia mu wiązanie z ER. Podczas inkubacji fizjologicznych stężeń siarczanu estronu z komórkami MCF-7 lub T-47D raka sutka wykazano, że progestageny z grupy SEEM powodują znaczącą inhibicję aktywności sulfatazy estronu. Inhibicja aktywności tego enzymu zachodzi również pod wpływem:

▀ tibolonu i jego metabolitów (Org 4094, Org 30,126, Org OM38) – związki te są silnymi inhibitorami sulfatazy w komórkach raka sutka, MCF-7 i T-47D, w niskich stężeniach – $5 \cdot 10^{-10}$ M oraz



- ▶ antyestrogenów: tamoxifen i jego silniejszy metabolit (4-hydroksytamoxifen) hamują aktywność sulfatazy estronu w mechanizmie niekompetycyjnym [41].

W badaniu *in vitro*, porównującym wpływ różnych progestagenów, 17 β -estradiolu oraz tibolonu na apoptozę i proliferację komórek MCF-7 raka sutka (linia komórkowa posiadająca receptory estrogenowe: ER+), po 144 godz. inkubacji oceniano stosunek apoptoza/proliferacja, warunkujący wzrost lub regresję guza [40]. W przypadku inkubacji komórek MCF-7 w środowisku samego gestagenu stwierdzono, że stosunek apoptoza/proliferacja:

- ▶ jest wyższy od 1 dla progesteronu;
- ▶ równy 1 dla dihydrodrogesteronu;
- ▶ natomiast dla pozostałych badanych progestagenów: MPA, NETA, dienogestu oraz samego 17 β -E₂ niższy od 1 – dominują tu procesy proliferacyjne.

W przypadku inkubacji komórek MCF-7 w mieszanym środowisku estrogenowo-progestagenowym:

- ▶ wskaźnik apoptoza/proliferacja powyżej 1 uzyskano w przypadku połączenia 17 β -E₂ z dihydrodrogesteronem;
- ▶ dla kombinacji 17 β -E₂ + progesteron wskaźnik ten wynosił 1;
- ▶ w pozostałych przypadkach – 17 β -E₂ + MPA, 17 β -E₂ + NETA, 17 β -E₂ + dienogest był niższy od jedności;

- ▶ najwyższy wskaźnik apoptoza/proliferacja w tym badaniu (ok. 1,4!) uzyskano w przypadku tibolonu.

W przypadku tibolonu warto jeszcze dodać, że obecnie jest w toku duże, wielośrodkowe badanie – *Liberate*, a jego wstępne wyniki na 3 140 pacjentkach mówią o braku wpływu tego leku na wzrost ryzyka nawrotów raka sutka [42].

Powyższe dane mogą świadczyć o tym, że pewne kombinacje estrogenowo-progestagenowe oraz tibolon wykazują więcej korzyści, niż szkód w swym działaniu na tkanki sutka, w tym również rozwój i przebieg raka tego narządu.

Reasumując, zwiększona gęstość gruczołu sutkowego:

- ▶ stanowi ważny problem kliniczny i diagnostyczny;
- ▶ wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka;
- ▶ utrudnia wykonanie i ocenę badania mammograficznego oraz
- ▶ może występować u kobiet, które stosują HT.

U kobiet w okresie menopauzy, wymagających leczenia hormonalnego, u których w trakcie HT pojawia się zwiększona gęstość gruczołu sutkowego, należy:

- ▶ dążyć do zmniejszenia dawek estrogenów;
- ▶ preferować preparaty z grupy SEEM, w tym tibolon;
- ▶ rozważyć również zastosowanie SERM.

Summary

There is an increased oncological risk in menopausal period and breast cancer is the most prevalent female neoplasm. Enhanced mammographic breast density (MBD) of menopausal women is relevant to breast cancer risk and can also appear during hormonal therapy (HT). In relation to MBD and breast cancer risk, menopausal HT should be based on low estradiol doses, SEEM progestins as well as tibolone.

Key words: breast cancer, menopause, mammographic density, hormonal therapy

Piśmiennictwo

1. Kornacewicz-Jach Z. *Choroby serca i naczyń w wieku menopauzalnym*. W: *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Red. T. Pertyński. Urban&Partner, Wrocław 2004; 23-39.
2. Pertyński T. *Kobieta w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym*. Med po Dypl 1997; 6: 13-9.
3. *Rocznik statystyczny GUS*. ZWS, Warszawa 2000.
4. *American Cancer Society*. Cancer Facts&Figures, 1998.
5. Breast Cancer Linkage Consortium. *Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases*. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1997 24; 349: 1505-10.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lipincott Williams&Wilkins, Baltimore 1999; 38-43.
7. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. *The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How?* JAMA 1999; 282: 1270-80.
8. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, et al. *Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography*. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. Lancet 1984; 1: 1222-4.
9. Collette HJ, Day NE, Rombach JJ, de Waard F. *Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study*. Lancet 1984; 1: 1224-6.
10. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. *Efficacy of screening mammography. A meta-analysis*. JAMA 1995; 273: 149-54.



11. Lundstrom E, Christov A, Kersemaekers W, et al. *Effects of tibolone and continuous combined replacement therapy on mammographic breast density*. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717-22.
12. Writing group for the women's health initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321-33.
13. Beral V, Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003; 362: 419-27.
14. Boyd NF, Sun L, Martin L, et al. *Mammographic density and breast cancer risk. Fourth Amsterdam Menopause Symposium*. October 2-4, 2004. Women's health after WHI. 2004, 40-1.
15. Tabar L, Dean PB. *Mammography and breast cancer: the new era*. Int J Gynecol Obstet 2003; 82: 319-26.
16. Wolfe JN. *Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern*. Cancer 1976; 37: 2486-92.
17. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilaa MM, et al. *Risk of breast cancer and changes in mammographic parenchymal patterns over time*. Acta Oncol 1998; 37: 547-51.
18. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, et al. *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.
19. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. *Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status*. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1622-9.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Ovarian ablation in early breast cancer: overview of randomized trials*. Lancet 1996; 348: 1189-96.
21. 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.
22. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al. *BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography*. Int J Cancer 2002; 102: 91-5.
23. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, et al. *Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern*. Radiology 1995; 196: 433-7.
24. Erel CT, Elter K, Akman C, et al. *Mammographic changes in women receiving tibolone therapy*. Fertil Steril 1998; 69: 870-5.
25. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, et al. *Effects of estrogen therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography*. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 643-9.
26. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. *Effects of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque*. New Mexico Radiol 1998; 209: 511-8.
27. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. *Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening*. Lancet 2000; 355: 270-4.
28. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilaa MM, et al. *Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy?* Acta Oncol 2000; 39: 969-72.
29. Sterns EE, Zee B. *Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable?* Breast Cancer Res Trent 2000; 59: 125-32.
30. 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.
31. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, et al. *Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review*. Radiology 2002; 225: 176-81.
32. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. J Am Med Assoc 2000; 283: 485-91.
33. 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.
34. Speroff L. *The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy*. Maturitas 2002; 41: 171-5.
35. van der Mooren MJ. *HT, breast density and breast cancer*. Fourth Amsterdam Menopause Symposium. October 2-4, 2004. Women's health after WHI. 2004, 67.
36. Hargreaves DF, Knox F, Swindel R, et al. *Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal post-menopausal breast and the effects of hormone replacement therapy*. Br J Cancer 1998; 78: 945-9.
37. 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; 84: 4559-65.
38. Groshong SD, Owen GI, Grimison B, et al. *Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27 (Kipl)*. Mol Endocrinol 1997; 11: 1593-607.
39. Santen RJ. *Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data*. Steroids 2003; 68: 953-64.
40. Franke HK, Vermes I. *Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines*. Maturitas 2003; 46S1: S55-8.
41. Pasqualini JR. *Differential effects of progestins on breast tissue enzymes*. Maturitas 2003; 46S1: S45-54.
42. Biglia N, Ponzone R, Sgro L, et al. *Menopausal symptoms after breast cancer; alternatives to HT*. Fourth Amsterdam Menopause Symposium. October 2-4, 2004. Women's health after WHI. 2004, 66.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Tomasz Stetkiewicz**
 Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
 Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
 ul. Rzgowska 281/289
 93-338 Łódź
 tel. +48 42 271 15 07

