

Wzrost gęstości mammograficznej piersi jako niepożądany objaw terapii hormonalnej wieku menopauzalnego

The increased breast mammographic density as an adverse effect of menopausal hormonal therapy

Tomasz Paszkowski¹, Tomasz Pertyński², Andrzej Drop³, Janusz Jaśkiewicz⁴

¹III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

²Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

³I Zakład Radiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Drop

⁴Klinika Chirurgii Plastycznej i Leczenia Oparzeń Akademii Medycznej w Gdańsku;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

Przeгляд Menopauzalny 2006; 2: 109–115

Streszczenie

Wpływ menopauzalnej terapii hormonalnej (HT) na gruczoł piersiowy jest jednym z najważniejszych aspektów klinicznych medycyny menopauzy. W tym kontekście coraz większego znaczenia nabiera problem jatrogennego pogorszenia czułości badania mammograficznego u kobiet otrzymujących menopauzalną terapię hormonalną w mechanizmie indukowania wysokiej gęstości mammograficznej piersi (MBD). Praca przedstawia analizę aktualnego stanu wiedzy na ten temat, dokonaną z punktu widzenia ginekologa, radiologa i chirurga. Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego u kobiet, które stosują HT stanowi ważny i aktualnie żywo dyskutowany problem kliniczny i diagnostyczny. Zwiększona MBD wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi, a także utrudnia interpretację badania mammograficznego oraz obniża czułość i swoistość tego badania. Tibolon oraz terapia estrogenowo-progestagenowa prowadzona drogą przezskórną powodują wzrost gęstości mamograficznej piersi w stopniu znacznie mniejszym aniżeli hormonoterapia doustna.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna, gęstość mammograficzna piersi, rak piersi

Summary

The influence of menopausal hormonal therapy (HT) on the breast remains one of the crucial aspects of the menopausal medicine. In this context the iatrogenic deterioration of the mammographic examination sensitivity due to the increased mammographic breast density (MBD) gains special importance. This problem is analyzed in the paper from the multidisciplinary point of view of a gynecologist, radiologist and a surgeon. The increased MBD in the course of HT constitutes an extremely important clinical problem which is currently being widely discussed worldwide. The high MBD affects the breast cancer risk, hampers the interpretation of the mammographic examination and decreases both the specificity and sensitivity of mammography. Tibolone and transdermal estrogen-progestagenic therapy increase the MBD to a significantly lower degree than the oral HT.

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

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-554 Lublin
tel. +48 081 724 48 48, e-mail: tomasz.paszowski@am.lublin.pl

Rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym, występującym u kobiet w Polsce. W ciągu roku zapada w naszym kraju na raka piersi od 8 do 11 tys. kobiet, zaś umiera z tego powodu ok. 5 tys. kobiet [1]. Polska należy do krajów o bardzo niekorzystnej strukturze zaawansowania klinicznego nowo diagnozowanych raków piersi – zaledwie ok. 20% spośród tych rozpoznań dotyczy I stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu [2].

Przedmiotem niegasnących dyskusji są wyniki badania *Women's Health Initiative* (WHI), które wskazały na wzrost do wartości 1,4 współczynnika ryzyka (*Hazard Ratio*) raka piersi u kobiet otrzymujących doustną terapię hormonalną wieku pomenopauzalnego (HT) w postaci kompozycji skoniugowanych estrogenów pochodzenia zwierzęcego i octanu medroksyprogesteronu [3]. Wzrost zapadalności na raka gruczołu piersiowego zaobserwowany u tych pacjentek w 4. roku stosowania HT był przyczyną przerwania tego badania i wzbudził ogromne zainteresowanie nie tylko świata naukowego, ale również mediów. 4 lata po publikacji wyników badania WHI wśród praktyków zajmujących się medycyną menopauzy przeważa opinia, iż HT nieznacznie zwiększa ryzyko raka piersi po długotrwałym jej stosowaniu, co nie stanowi przeciwwagi dla wielokierunkowej poprawy jakości życia, jakie terapia ta oferuje ogromnej rzeszy kobiet [4]. Wpływ HT na gruczoł piersiowy pozostaje nadal jednym z najważniejszych aspektów klinicznych medycyny menopauzy. W tym kontekście coraz większego znaczenia nabiera problem jatrogennego pogorszenia czułości badania mammograficznego u kobiet otrzymujących menopauzalną terapię hormonalną w mechanizmie indukowania wysokiej gęstości mammograficznej piersi (ang. *mammographic breast density* – MBD).

Pierwsze doniesienie opisujące zastosowanie mammografii rentgenowskiej autorstwa Salomona ujrzało światło dzienne w roku 1913 [5]. Od tego czasu metoda ta stała się podstawowym narzędziem diagnostycznym i skryningowym w ocenie zmian gruczołu piersiowego. Mammografia wykorzystuje zjawisko różnicy pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez tkankę gruczołową i tłuszczową piersi. Tkanka tłuszczowa w niewielkim stopniu pochłania promieniowanie jonizujące, dzięki czemu można uwidocznić zmiany patologiczne w obrębie tego narządu, manifestujące się zacienieniami [6, 7]. Pomimo rozwoju metod diagnostycznych i przesiewowych gruczołu piersiowego, mammografia nadal pozostaje jedyną metodą skryningową, co do której istnieją twarde dowody medyczne na redukcję śmiertelności z powodu raka piersi.

Metody oceny gęstości gruczołu piersi to: ocena mammografii gołym okiem, mammografia cyfrowa, ultrasonografia oraz MRI. Skryning mammograficzny raka piersi wykrywa nowotwór w postaci guza o mniejszych rozmiarach, co znacząco poprawia rokowania. Wykrycie

nowotworu we wczesnej, przedklinicznej fazie ma większe znaczenie dla poprawy rokowania, niż jakakolwiek kombinacja metod terapeutycznych w późniejszej fazie rozwoju raka. Daje ponadto możliwość interwencji leczniczej przed fazą przerzutów [8].

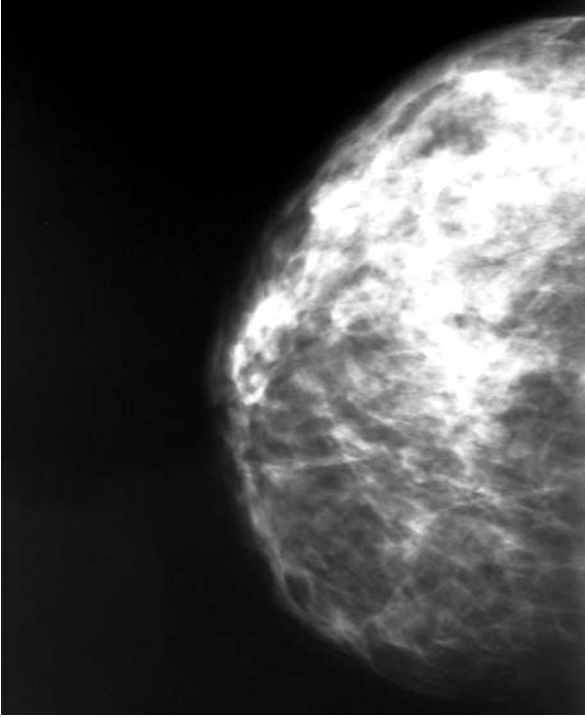
Cechy mammograficzne tkanek zdrowego gruczołu piersiowego cechuje duża różnorodność [8]. Wolfe [9], oceniając gęstość piersi w badaniu mammograficznym wyróżnia 4 jego typy:

- ▀ typ N1 – to pierś zbudowana głównie z tkanki tłuszczowej;
- ▀ typ P1 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują do 25% objętości gruczołu piersiowego;
- ▀ typ P2 – przewody i tkanka gruczołowa zajmują powyżej 25% objętości gruczołu piersiowego;
- ▀ typ DY – to wyjątkowo gęsta pierś z cechami hiperplazji lub dysplazji.

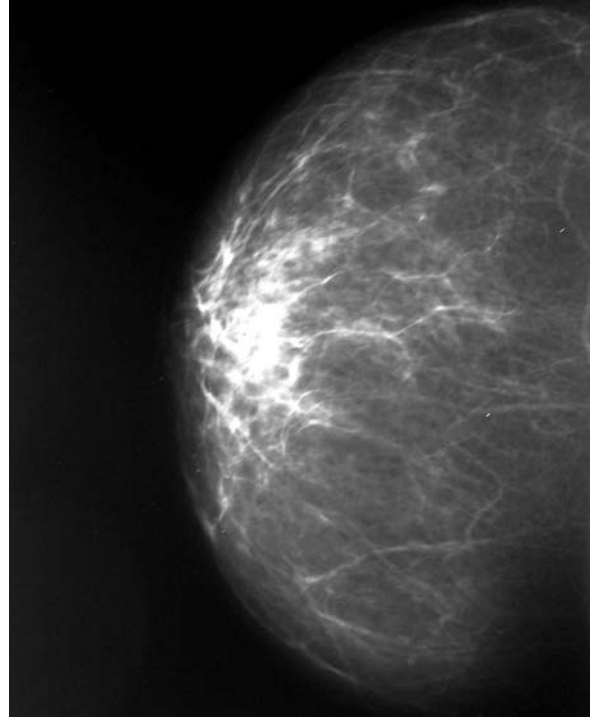
Ryc. 1 i 2. przedstawiają mammogramy sutków o typie N1 i DY w klasyfikacji Wolfego.

Klasyfikacja Wolfego nasilenia gęstości mammograficznej piersi jest najpowszechniej stosowaną tego typu klasyfikacją na świecie. Bywają jednak używane inne metody klasyfikacji MBD, takie jak system BI-RADS. W ostatnim czasie ukazały się doniesienia o próbie zastosowania bardziej precyzyjnych metod obiektywizacji wyniku badania mammograficznego w zakresie MBD, np. w postaci komputerowego pomiaru objętości gęstego kompartmentu piersi, dzięki czemu ocena MBD nabiera charakteru zmiennej ciągłej [10].

Opublikowano znaczącą liczbę dowodów na to, że wzrost gęstości mammograficznej jest czynnikiem ryzyka raka piersi [11–13]. Zdaniem Wolfego, w ciągu 3 lat w gruczołach piersiowych typu DY występuje przeszło 30-krotny wzrost częstości występowania raka w porównaniu do kobiet zaliczanych do grupy N1 [9]. Salminen i wsp. wykazali 2,5-krotny wzrost ryzyka raka piersi w grupach z sutkiem typu P2-Dy w porównaniu do grup N1-P1 [14]. Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego (wg klasyfikacji gęstości Wolfego) w porównaniu do niskiej gęstości jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu piersiowego do poziomu RR=5,2 (CI=3,6-7,5) [15]. W badaniu tym stwierdzono jednocześnie, że szczególnie wysokie ryzyko rozwoju raka miały kobiety z piersią typu GY, które otrzymywały terapię hormonalną, co sugerowałoby synergistyczne kumulowanie tego ryzyka poprzez zestawienie osobniczej skłonności do gęstych mammograficznie piersi ze stosowaniem HT. W tytule tej niezwykle interesującej pracy autorzy zadają pytanie: *Czy gęsta mammograficznie pierś jest przeciwwskazaniem do hormonalnej terapii zastępczej?* – jednoznaczna odpowiedź na to pytanie nie jest na obecnym poziomie wiedzy możliwa, jakkolwiek sytuacja taka wymaga dużej ostrożności i w przypadku podjęcia decyzji o wdrożeniu HT należałoby rozważyć



Ryc. 1. Mammogram obrazujący typ N1 nasilenia gęstości mammograficznej wg klasyfikacji Wolfego



Ryc. 2. Mammogram obrazujący typ DY nasilenia gęstości mammograficznej wg klasyfikacji Wolfego

zastosowanie preparatu niepowodującego wzrostu MBD lub zwiększającego ją nieznacznie. Byrne i wsp. obliczyli, że wysoka gęstość piersi w mammografii towarzyszy 4–6-krotnemu wzrostowi ryzyka wystąpienia raka tego narządu [16]. Także w dużym badaniu kanadyjskim (ponad 1 100 wykonanych mammografii), gdzie oceniano zależność pomiędzy gęstością mammograficzną piersi 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 jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem raka piersi na poziomie $RR=4,05$ (CI-2,80-5,86) [17].

Spadek gęstości mammograficznej piersi związany z wiekiem, jak również z rodnością i menopauzą, przypomina model kancerogenezy Pike'a w raku piersi i sugeruje, że ten czynnik ryzyka może być markerem podatności na chorobę oraz, że skumulowane zadziaływanie kilku czynników powodujące wzrost gęstości gruczołu piersiowego może mieć znaczący wpływ na związaną z wiekiem częstość występowania raka tego narządu [17].

Tzw. gęste gruczoły piersiowe mogą utrudnić interpretację mammogramów, ponieważ zmiana patologiczna może ukryć się w gęstej tkance piersi. Łatwiej jest oceniać mammogramy, gdy gruczoły piersiowe są w większości zbudowane przez tkankę tłuszczową, niż wtedy gdy mają one bardziej gęstą strukturę ze znaczącym udziałem tkanki gruczołowej. Ponieważ uwidocz-

nienie ogniska nowotworowego w mammografii opiera się na kontraście, dlatego czułość mammografii jest niższa w gęstych gruczołach piersiowych. Gęsta tkanka piersi nie obniża czułości mammografii do zera, ale z pewnością utrudnia jej interpretację [18]. Poza tym badanie gęstych piersi jest bardziej bolesne dla pacjentki [19]. Wzrost gęstości mammograficznej unieumożliwia rozpoznanie niektórych zmian w sutku, np. mikrokalcyfikacji [20]. W przypadkach tzw. gęstych piersi prawdopodobieństwo znalezienia raka w jego wczesnej fazie jest mniejsze, zależne od specyficznych cech tkanki gruczołowej w obrębie tego narządu [8].

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż zwiększona gęstość gruczołu piersiowego koreluje z odsetkiem fałszywie negatywnych wyników mammografii [21]. Zdaniem Speroffa, problemy z interpretacją mammogramów o wysokiej gęstości często prowadzą do fałszywie dodatnich wezwań na powtórzenia badania, zaś wezwania na powtórzenie badania mammograficznego jest przyczyną silnego stresu psychologicznego oraz ma określone implikacje finansowe – co najmniej 25% całkowitych kosztów przesiewowych badań mammograficznych przypisuje się weryfikowaniu wyników fałszywie dodatnich [22]. Problem ten był przedmiotem opublikowanych niedawno badań zespołu projektu badawczego *Million Women Study* [23], dotyczących wpływu menopauzalnej terapii hormonalnej na częstość fałszywie dodatnich wyników badania mammograficznego, skutkujących wezwaniem na dodatkowe badanie. Ryzy-

ko względne wystąpienia takiego wezwania u kobiet otrzymujących preparaty estrogenowo-progestagenowe wyniosło 1,8, przy czym dla kobiet przyjmujących HT drogą doustną RR wynosił 1,65, zaś drogą przezskórną wynosił 1,49.

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 diety, aktywność fizyczną, alkohol, a także rodzinne występowanie raka piersi. Ze względu na związek gęstości mammograficznej piersi z nowotworzeniem w obrębie tego narządu, podkreśla się znaczenie nefarmakologicznych metod obniżania MBD, do których zalicza się aktywność fizyczną oraz dietę ubogotłuszczową i bogatowęglowodanową [24]. Szacuje się, że status menopauzalny, masa ciała i rodność odpowiadają za 20–30% zmienności w zakresie występowania gęstych mammograficznie sutków [25]. U kobiet po 70. roku życia BMI odpowiedzialne jest za 24% zmienności w zakresie gęstości mammograficznej piersi [26].

Widocznym w mammografii efektem zastosowania ET-HT jest wpływ na gęstość piersi oraz zmiany ogniskowe i rozsiane (np. wzrost wielkości torbieli i włókniaków) [27]. Badania amerykańskie, szkockie i australijskie wskazują na 15–20% spadek czułości mammografii u kobiet używających HT i wykazujących wzrost gęstości gruczołu sutkowego [28–30]. Badania fińskie potwierdzają, że wzrost gęstości piersi u kobiet używających hormonów daje wzrost ryzyka względnego wystąpienia raka tego narządu [31]. Wiek menopauzy oraz wiek rozpoczęcia HT są istotne dla indywidualnej odpowiedzi gruczołu piersiowego na HT [32, 33]. Wzrost gęstości piersi u kobiet stosujących HT występuje ze szczególnym nasileniem powyżej 55. roku życia [32].

Prospektywne badania z *Massachusetts General Hospital* stwierdzają, że czułość mammografii spada u kobiet, które mają wyższą gęstość piersi w trakcie HT, zaś pomenopauzalna HT nie ma zbyt dużego wpływu na specyficzność tego badania [34]. Eksplorując ten problem Kavanagh i wsp. [35] stwierdzili, że podwyższona gęstość mammograficzna u kobiet otrzymujących HT tylko częściowo tłumaczy spadek czułości tego badania.

Liczni autorzy uważają, że u kobiet w wieku przed i pomenopauzalnym stosowanie ciągłej HT będącej kombinacją estrogenu i progestagenu doprowadzić może do wzrostu gęstości piersi o 50%, zmieniając typ gruczołu piersiowego z N1 na P2. Zdaniem tych autorów stosowanie terapii sekwencyjnej powoduje wzrost gęstości piersi jedynie o 6–20% [33, 36–38].

Według Speroffa, pomenopauzalna HT powoduje wzrost BMD o ok. 10–20% u kobiet przyjmujących same estrogeny i o ok. 20–35% u pacjentek stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową. Gęstość piersi jest większa u kobiet stosujących terapię złożoną

ciągłą w porównaniu z terapią sekwencyjną, a odstawienie HT powoduje spadek BMD [39, 22]. Długi czas stosowania HT wydaje się być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wysokiej MBD [40].

Conner i wsp. [41] zaobserwowali, że wzrost MBD podczas doustnej HT nie zależy od rodzaju preparatu i jest podobny w przypadku kompozycji estradiolu z octanem noretisteronu oraz walerianianu estradiolu z dienogestem. Autorzy ci stwierdzili jednocześnie, że wzrost MBD podczas HT dodatnio koreluje z poziomem estronu, estradiolu i SHBG w surowicy zaś odwrotnie koreluje z poziomem wolnego testosteronu. Erel i wsp. [42] stwierdzili, że pacjentki, u których pod wpływem HT dochodzi do wzrostu MBD mają znamienne wyższy poziom endogennego estradiolu w porównaniu z kobietami, u których BMD nie uległa zmianie lub zmniejszyła się. W badaniu tym nie stwierdzono, by na wzrost MBD po zastosowaniu HT miał wpływ fakt czy menopauza była naturalna, czy chirurgiczna. Podobne spostrzeżenia były udziałem badaczy z grupy *PEPI Mammographic Density Study* [43], którzy stwierdzili związek wysokiej MBD z wyższymi poziomami estronu i estradiolu we krwi. Literatura przedmiotu dotycząca związku między poziomem endogennych hormonów płciowych we krwi a MBD zawiera również wyniki odmienne od wyżej cytowanych. Tamimi i wsp. [44] stwierdzili, że MBD nie zależy od poziomu estrogenów, androgenów, protaktyny, progesteronu oraz SHBG. Z kolei Aiello i wsp. [45] stwierdzili wręcz odwrotną korelację między MBD a poziomem endogennych hormonów płciowych. Kluczem do zrozumienia przyczyn tych rozbieżności jest znaczenie lokalnej syntezy oraz metabolizmu steroidów przez tkanki gruczołu piersiowego, które to procesy nie zawsze ściśle korelują z zawartością hormonów we krwi obwodowej. Za tezę o istnieniu związku poziomu estrogenemii z MBD przemawiają pośrednio wyniki badań Crandalla i wsp. [46], którzy stwierdzili dodatnią korelację między MBD a gęstością mineralną kości u kobiet pomenopauzalnych nieotrzymujących terapii hormonalnej.

Laya i wsp. [28] poczynili ciekawą obserwację, która wskazała na to, iż wzrost MBD po wdrożeniu złożonej, ciągłej HT jest bardziej zaznaczony u kobiet z niższą gęstością mammograficzną piersi przed wdrożeniem terapii hormonalnej.

Różne rodzaje HT wykazują różny potencjał indukowania wzrostu gęstości piersi [47]. Bisanti i wsp. [48] stwierdzili, że pacjentki pomenopauzalne otrzymujące Tibolon nie wykazywały po 12 mies. kuracji znamiennego wzrostu MBD – u 9,5% spośród tych pacjentek stwierdzono nawet wzrost przezierności mammograficznej piersi. Podobne wyniki opublikowali Pantidou i wsp. [49]. Z kolei Erel i wsp. [27] zauważyli po 24 mies. stosowania Tibolonu zmiany mammograficzne w obrębie piersi u 8% pacjentek. Również inni autorzy zaobserwowali znikomy wpływ Tibolonu na MBD, w tym również

w perspektywie długiego stosowania tego leku nawet do 10 lat [50, 51]. Ze względu na małą przydatność Tibolonu dla kobiet młodszych, u których w okresie okotomenopauzalnym terapią z wyboru jest klasyczna HT estrogenowo-progestagenowa, należy poszukiwać takich preparatów estroprogestagenowych, które w jak najmniejszym stopniu wpłyną na gęstość piersi. Badania ostatnich miesięcy wskazują, że bezpieczniejsza jest w tym kontekście transdermalna droga aplikacji hormonów. Harvey i wsp. [52] w opublikowanym niedawno doniesieniu zadali sobie trud odpowiedzi na niezwykle ważne z punktu widzenia klinicznego pytanie: *czy droga podawania hormonów wpływa na ryzyko wzrostu gęstości mammograficznej?* Zbadano ogółem 202 kobiety otrzymujące po randomizacji HTZ na ekwiwalentnym poziomie dawek albo drogą przeskórną (50 mcg E₂+140 mcg NETA) albo doustną (2 mg E₂ + 1 mg NETA). Przed i po roku HTZ u wszystkich pacjentek wykonano szczegółową ocenę mammograficzną przy użyciu techniki segmentowania cyfrowego oraz tzw. progowania komputerowego. Wśród pacjentek stosujących HTZ drogą przeskórną stwierdzono po 12. mies. jej przyjmowania brak znamienych zmian w gęstości mammograficznej u 66,2%, zaś znacznego stopnia wzrost BD jedynie u 4% kobiet. Natomiast w grupie kobiet otrzymujących drogą doustną E₂ i NETA brak zmian w BD dotyczył tylko 43,1, zaś zmiany znacznego stopnia aż 15,7% pacjentek. Różnice te okazały się wysoce znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Autorzy formułują następujący wniosek ze swojego badania: *Zastosowanie przeskórnej HTZ wiąże się z mniejszym ryzykiem jatrogennego wzrostu gęstości mammograficznej piersi w porównaniu z terapią doustną.* Podobne wnioski wskazujące na korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii transdermalnej w porównaniu z doustną w odniesieniu do gęstości piersi uzyskali również inni autorzy [53]. Bock i wsp. [54] rekomendują, by u kobiet, u których po wdrożeniu HT wzrasta gęstość mammograficzna piersi, rozważyć zmianę drogi podawania hormonów na transdermalną.

W odniesieniu do drogi doustnej hormonoterapii menopauzalnej wydaje się, że niekorzystny wpływ tego rodzaju HT na MBD może być zależny od dawki. Junkermann i wsp. [55] zauważyli, że złożona ciągła HT przy użyciu tabletek zawierających 1 mg E₂ skutkuje wzrostem MBD nie większym niż terapia sekwencyjna. Christodoulakos i wsp. [56] stwierdzili, że obniżenie o połowę dawki hormonów (z 2 do 1 mg estradiolu) w ramach doustnej HT skutkuje ponaddwukrotną redukcją częstości występowania podwyższonej gęstości mammograficznej. Pozostaje kwestią otwartą na ile dalsza redukcja dawki hormonów (do poziomu 0,5 mg E₂) w doustnych preparatach do terapii menopauzalnej, zmniejszy niekorzystny wpływ tego typu terapii na gęstość mammograficzną.

Interesującego zestawienia różnych czynników ryzyka zwiększonej gęstości mammograficznej dokonał ze-

spół El-Bastawissi [57]. Autorzy ci stwierdzili, że aktualnie prowadzona HT wiąże się z ryzykiem wysokiej MBD na poziomie współczynnika szans 1,4 dla kobiet w przedziale wieku 46–55. W porównaniu ze stosowaniem HT, silniejszy związek z ryzykiem wystąpienia wysokiej gęstości mammograficznej przejawiały takie czynniki, jak bezdzietność lub urodzenie pierwszego dziecka w późnym wieku reprodukcyjnym. Stosowanie HT w przeszłości okazało się w tym badaniu nie mieć wpływu na gęstość mammograficzną piersi.

Pfleiderer i wsp. [58] użyli do diagnostyki obrazowej piersi u kobiet otrzymujących HT mammografię rezonansu magnetycznego z użyciem kontrastu. Autorzy ci stwierdzili symetryczne wzmocnienie sygnału o charakterze ciągłym bez zjawiska *plateau* u większości pacjentek menopauzalnych otrzymujących HT obustronne.

Bardzo ciekawym wątkiem badań nad czynnikami ryzyka wysokiej gęstości piersi są dociekania nad tłem genetycznym tego problemu. Boyd i wsp. [17] przeprowadzili badanie na 571 parach bliźniąt monozygotycznych oraz 380 parach bliźniąt dwuzygotycznych, które poddano badaniu mammograficznemu. Po uwzględnieniu wpływu wieku pacjentek, stwierdzono znamienne korelację między występowaniem gęstych mammograficznie piersi u bliźniąt wnioskując, że zjawisko to ma tło dziedziczne. Niejako rozwinięciem tej publikacji było badanie przeprowadzone przez zespół Lorda, opublikowane w roku 2005 [59]. Autorzy tego niezwykle interesującego doniesienia dokonali u 232 kobiet poddawanych terapii hormonalnej wieku okotomenopauzalnego badania mammograficznego (przed i po 12 mies. terapii) oraz przeanalizowali polimorfizmy w zakresie genów zaangażowanych w metabolizm estrogenów, takich jak katecholo-O-metylotransferaza [COMT (Val158Met)], cytochrom P450 1B1 [CYP1B1 (Val432Leu)], UDP-glukuronosyltransferaza 1A1 [UGT1A1] oraz progestagenów (aldoketoreduktaza 1CR3 [AKR1C4 (Leu311Val)]). Polimorfizmy w zakresie zarówno AKR1C4, jak i CYP1B1 znamienne prognozowały wystąpienie wysokiej gęstości mammograficznej piersi. Szczególnie wysokie ryzyko wyindukowania za pomocą terapii hormonalnej znacznie nasilonej MBD dotyczyło kobiet posiadających jeden lub dwa mało aktywne allele AKR1C4 Val. Autorzy tej pracy wnioskują, że pacjentki reagujące na HT wzrostem gęstości sutków mogą mieć zdeterminowaną genetycznie skłonność do niskiej aktywności w obrębie tkanek piersi enzymów metabolizujących steroidy płciowe.

Nahas-Neto i wsp. [47] zestawili wyniki badania mammograficznego z analizą scyntyammograficzną, stwierdzając większą aktywność mitochondrialną w komórkach przewodów wyprowadzających pokarm u kobiet, które zareagowały na wdrożenie HT wzrostem gęstości piersi.

Znaczenie problemu wzrostu MBD podczas hormonalnej terapii menopauzalnej zostało dostrzeżone przez

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, które w swoich rekomendacjach w sprawie diagnostyki i terapii gruczołu piersiowego z 23.02.2005 r. stwierdza: wysoka radiologiczna gęstość gruczołów sutkowych może wskazywać na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów piersi. W takich sytuacjach zaleca się wykonanie kontrolnej mammografii po zmniejszeniu gęstości tego narządu, którą można osiągnąć po:

- ▀ zastosowaniu niższej dawki hormonów;
- ▀ odstawieniu hormonów na 2 tyg. do 3 mies., po czym pacjentka może kontynuować terapię (uważa się że przerwa 2–3-tygodniowa jest wystarczająca do obniżenia gęstości mammograficznej);
- ▀ zastosowaniu preparatów niepowodujących zwiększonej gęstości piersi.

Zamiast stawać wobec dylematu: co zrobić w sytuacji jatrogennego pogorszenia czułości badania mammograficznego? – lepiej już na etapie rekrutacji do hormonoterapii menopauzalnej uświadomić sobie znaczenie tego poważnego problemu klinicznego i wybierając konkretny preparat do HT uwzględnić kryterium indukowania wzmożonej gęstości piersi.

Wnioski

1. Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego, która może występować u kobiet, które stosują HT:
 - ▀ stanowi ważny i aktualnie żywo dyskutowany problem kliniczny i diagnostyczny;
 - ▀ wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi;
 - ▀ utrudnia interpretację badania mammograficznego oraz obniża czułość i swoistość tego badania.
2. Tibolon oraz terapia estrogenowo-progestagenowa prowadzona drogą przezskórną powodują wzrost gęstości mamograficznej piersi w stopniu znamienne mniejszym niżeli hormonoterapia doustna.

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku. Centrum Onkologii – Instytut. Warszawa 1999.
2. Szymiec-Raczyńska H, Paszkowski T, Baszak E. Minimalnie inwazyjne techniki diagnostyczne gruczołu sutkowego W: Paszkowski T (red.). Zapobieganie szkodom jatrogennym w położnictwie i ginekologii. Lublin 2005; 115-21.
3. 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 (3): 321-33.
4. Pertyński T, Stetkiewicz T. Czy istnieje bezpieczna HTZ dla sutka? W: Paszkowski T (red.). Zapobieganie szkodom jatrogennym w położnictwie i ginekologii. Lublin 2005; 177-83.
5. Hoefken W. Röntgenuntersuchung der Brust. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
6. Stefańczyk L. Diagnostyka obrazowa sutka. W: Pertyński T (red.). Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Wyd Med Urban&Partner. Wrocław 2004; 231-38.
7. Szpakowska-Rzyska I. Mammografia. W: Słomko Z, Drews K, Niemiec T. (red.). Profilaktyka w położnictwie, ginekologii i neonatologii. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Poznań 2005; 901-906.
8. Tabar L, Dean PB. Mammography and breast cancer: the new era. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82 (3): 319-26.
9. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37 (5): 2486-92.
10. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004; 49 (1): 67-78.
11. Fonti E, Mancuso S. Early breast cancer detection. *Minerva Ginecol* 2005; 57 (3): 269-92.
12. Boutet G, Boissierie-Lacroix M, Trillaud H. Menopausal hormonal therapies: impact on mammographic breast density. *J Radiol* 2004; 85 (10 Pt 1): 1673-86.
13. This P. Hormonal replacement therapy and breast cancer. *Rev Prat* 2005; 55 (4): 377-82.
14. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, et al. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy? *Acta Oncol* 2000; 39 (8): 969-72.
15. 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 (1): 67-72.
16. 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 (21): 1622-9.
17. 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.
18. Santen R. Menopausal Hormone therapies: their effect on mammographic density and breast cancer risk. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21 Suppl 1: 12-6.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
20. 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 (1): 51-6.
21. 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 (1): 91-5.
22. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002; 41 (3): 171-5.
23. Banks E, Reeves G, Beral V, et al. Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect. *Breast Cancer Res* 2005; 8 (1): R8.
24. Boyd NF, Martin LJ, Stone J, et al. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001; 3 (4): 314-21.
25. Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (12): 886-94.
26. Mogudno F, Ngo DL, Allen GO, et al. Breast cancer risk factors and mammographic breast density in women over age 70. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 1-10.
27. Erel CT, Elter K, Akman C, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69 (5): 870-5.
28. 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 (10): 643-9.
29. 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 (2): 511-18.
30. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355 (9200): 270-4.
31. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, et al. Risk of breast cancer and changes in mammographic parenchymal patterns over time. *Acta Oncol* 1998; 37 (6): 547-51.
32. 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 (2): 125-32.

33. 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 (1): 42-8.
34. 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 (1): 176-81.
35. Kavanagh AM, Cawson J, Byrnes GB, et al. Hormone replacement therapy, percent mammographic density, and sensitivity of mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (5): 1060-4.
36. 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 (4): 717-22.
37. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Assoc* 2000; 283 (4): 485-91.
38. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol*; 181 (2): 348-52.
39. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (18): 1366-76.
40. Chen FP, Cheung YC, Teng LF, et al. The relationship between mammographic density and duration of hormone therapy: effects of estrogen and estrogen-progestin. *Hum Reprod* 2005; 20 (6): 1741-5.
41. Conner P, Svane G, Azavedo E, et al. Mammographic breast density, hormones, and growth factors during continuous combined hormone therapy. *Fertil Steril* 2004; 81 (6):1617-23.
42. Erel CT, Seyisoglu H, Senturk ML, et al. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996; 25 (1): 51-7.
43. Greendale GA, Palla SL, Ursin G, et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol* 2005; 162 (9): 826-34.
44. Tamimi RM, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Endogenous sex hormone levels and mammographic density among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (11): 2641-7.
45. Aiello EJ, Tworoger SS, Yasui Y, et al. Associations among circulating sex hormones, insulin-like growth factor, lipids, and mammographic density in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (6): 1411-7.
46. Crandall C, Palla S, Reboussin BA, et al. Positive association between mammographic breast density and bone mineral density in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (6): R922-8.
47. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, et al. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196 (2): 433-7.
48. Bisanti T, Cavalieri AP, Capri O, et al. Effects of hormonal replacement therapy on breast density in postmenopausal women. *Minerva Ginecol* 2004; 56 (2): 125-30.
49. Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, et al. Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with tibolone. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25 (4): 493-4.
50. 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 (1): 97-106.
51. Marchesoni D, Driul L, Ianni A, et al. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 53 (1): 59-64.
52. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, et al. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005; 8 (2): 185-92.
53. Houserkova D, Matlochova J. Changes of mammographic and ultrasound image of breast in women undergoing hormonal substitution therapy. *Ceska Gynekol* 2004; 69 (4): 320-9.
54. Bock K, Hadji P, Duda VF, et al. Mammographic breast density and breast cancer risk during HRT. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 217-21.
55. Junkermann H, von Holst T, Lang E, et al. Influence of different HRT regimens on mammographic density. *Maturitas* 2005; 50 (2): 105-10.
56. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 54 (1): 78-85.
57. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, et al. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11 (10): 955-63.
58. Pfeleiderer SO, Sachse S, Sauner D, et al. Changes in magnetic resonance mammography due to hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res* 2004; 6 (3): R232-8.
59. Lord SJ, Mack WJ, van Den Berg D, et al. Polymorphisms in genes involved in estrogen and progesterone metabolism and mammographic density changes in women randomized to postmenopausal hormone therapy: results from a pilot study. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (3): R336-44.