

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, Zavod za ginekološku onkologiju

UTJECAJ HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA NA MAMOGRAFSKI NALAZ

INFLUENCE OF THE HORMONAL REPLACEMENT THERAPY ON MAMMOGRAPHIC CHANGES

Višnja Matković

Stručni članak

Ključne riječi: rak dojke, hormonsko nadomjesno liječenje, mamografija.

SAŽETAK. Cilj istraživanja. Do danas nije točno određeno koliko često treba raditi mamografije ženama koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), pa smo odlučili provesti retrogradnu analizu mamografskih nalaza žena koje su na HNL. Želja nam je izdvojiti rizičnu skupinu žena, koje imaju povišeni rizik za razvoj raka dojke i koje bi trebalo češće kontrolirati. **Materijal i metode.** Istraživanje je obuhvatilo 79 žena koje uzimaju HNL. U svih njih je prije započinjanja HNL učinjena mamografija. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine: u 39 žena kontrolni pregled uz mamografiju je ponovljen nakon jedne godine, a u 40 žena je kontrolna mamografija učinjena nakon dvije godine. Mamografski nalazi su klasificirani prema Wolfu. U ispitanica je promatrano nekoliko parametara za koje se pretpostavilo da bi mogli utjecati na povećanje rizika za pojavu raka dojke. To su: osobna anamneza, obiteljska anamneza, broj poroda, dojenje, prethodna hormonska terapija te tip HNL. **Rezultati.** Mlađe žene u prosjeku uzimaju gestagensku hormonsku terapiju, a starije su uglavnom na kombiniranoj hormonskoj terapiji. Nije uočeno da vrsta HNL utječe na mamografski nalaz. U obje skupine ispitanica je u jednolikim udjelima došlo do pogoršanja ili poboljšanja mamografskog nalaza. Pogoršanje nalaza nađeno je u 5% žena koje su uzimale HNL jednu godinu te u 10% žena koje su primale HNL dvije godine. **Zaključak.** Kratkotrajno uzimanje HNL ne utječe na mamografski nalaz, te se mamografija može raditi jednom u dvije godine u žena koje uzimaju HNL.

Professional paper

Key words: breast cancer, hormonal replacement therapy, mammography.

SUMMARY. Objective. To date is not clear how often mammography should be performed in women on hormonal replacement therapy (HRT). We decided to make a retrograde analysis of mammograms in women on HRT in order to identify women at risk of breast cancer, who require more frequent follow-up examinations. **Material and methods.** The study included 79 women on HRT. All of them have performed mammography before introducing HRT. The patients were randomly assigned in two groups: in 39 patients clinical and mammographic follow-up was repeated after 1 year and in 40 patients after 2 years. The mammograms were classified according to Wolfe's classification. Several parameters which were expected to potentially influence the risk of breast cancer were observed. These parameters include: personal history, family history, number of deliveries, lactation, earlier hormonal therapy and type of HRT. **Results.** The younger women on average are more often on progestin therapy while older women use a combined hormonal therapy. The type of HRT has not been observed to have any influence on mammograms. In both groups mammogram changes were observed in similar proportions of patients, e.g. no significant difference was observed. The follow-up mammogram was worse in 5% of the women on HRT during 1 year and 10% in the women on HRT during 2 years. **Conclusion.** The short-term use of HRT does not appear to have any influence on mammogram and it could be repeated every two years in women on HRT.

Uvod

Rak dojke najčešći je rak žena s incidencijom od 20% svih malignih tumora, a i više u razvijenim zapadnim zemljama. Dobro poznati rizični faktori vezani uz reproduktivnu ulogu žena: rana menarha, kasna prva trudnoća, mali broj poroda, kasna menopauza, endogeni hormoni (estrogeni, androgeni) vjerojatno igraju ulogu u razvoju raka dojke. Ni jedan od tih rizičnih faktora ne možemo prevenirati.¹

Odgovor na pitanje povećavaju li oralna kontracepcija i hormonsko nadomjesno liječenje rizik za rak dojke je do danas nepoznat. Značajne promjene zbivaju se u strukturi dojke različitih žena ili u jedne osobe tijekom različitog životnog perioda. Te promjene pokazuju prirodno ponašanje tog organa. Utjecaj hormona združen s puber-

tetom, menstrualnim ciklusom, trudnoćom, laktacijom i postlaktacijskom involucijom rezultira u specifičnim promjenama. Neredovita hormonska stimulacija posebno za vrijeme menopauze ili malnutricije, uporaba različitih lijekova ili bolesti može dovesti do promjena u strukturi dojke.²

Fiziologija i promjene anatomije dojki moraju se promatrati kao kontinuirani dinamički proces od intrauterinog razvoja dojke do smrti žene. Estrogen povećava mitotsku aktivnost stanica, sintezu RNA, gustoću stanica i broj nukleola u stanici. Porast endogenog estrogena može izazvati histaminu sličnu reakciju na mikrocirkulaciju žljezdanog tkiva dojke, karakteriziranu povećanjem protoka krvi 3–4 dana prije menstruacije, što može dovesti do povećanja volumena dojke za 15–20 mL. I progesteron u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa izaziva promje-

ne u žljezdanom epitelu dojke: dolazi do proširenja kanalića, alveolarne epitelne stanice diferenciraju se u sekretorne.³ Punoća i napetost u dojkama su uobičajena pojava za vrijeme normalnog menstrualnoga ciklusa. Volumen dojki je povećan zbog povećanja cirkulacije i zadržavanja tekućine u tkivu. Na kraju menstrualnog ciklusa te promjene regresiraju, da bi se sve ponovilo tijekom sljedećeg ciklusa. Te ponavljane epizode proliferacije koje se odvijaju u dojci nikad u potpunosti ne regresiraju, rezultirajući fiziološkim promjenama koje dovode do fibrocistične bolesti i raka dojke.²

Padom vrijednosti hormona i završetkom funkcije jajnika započinje involucija dojki. Za vrijeme premenopauze, u dobi od 35–45 godina, smanjuje se žljezdani epitel režnja. Tijekom postmenopauze (45–75 godina) značajan je gubitak žljezdanih struktura s pojačanim odlaganjem masti i vezivnog tkiva. Involucija u dojkama ne odvija se podjednako u svim dijelovima ni jednakom brzinom, tako da često u istoj dojci možemo naći različite oblike involucije žljezdanog tkiva i kanalića.

Nakon desetljeća epidemioloških istraživanja povezanost hormonskog nadomjesnog liječenja i raka dojke ostala je nerazjašnjena. Neke studije pronašle su da postoji povećan rizik za razvoj raka dojke u žena koje uzimaju HNL te da dužina uzimanja terapije utječe na pojavnost.^{4,5} Većina studija ne nalazi povezanost između HNL i raka dojke, posebno nije uočeno da dodatak gestagena smanjuje rizik. Do sada je rađeno malo prospektivnih studija, sve su većinom retrospektivne uz metaanalize ranijih.^{6–10}

Cilj dijagnostičkih postupaka u bolestima dojke je rano otkrivanje zloćudnih novotvorina. Ukupno preživljenje ovisi o kliničkom stadiju. Današnjim dijagnostičkim metodama (mamografija i ultrazvuk) može se pronaći neinvazivni rak dojke veličine 2–3 mm i to je obično intraduktalni tumor s mikrokalcifikatima.¹¹ U žena starijih od 50 godina dokazano je da probirna mamografija (»screening«) spašava život statistički značajnom broju žena. Slični rezultati se danas potvrđuju i za žene u četrdesetim godinama. Problem svih probira je doza zračenja koja se primi tijekom pretrage.⁸

Cilj rada

U nas, kao i u većini europskih zemalja, ne postoji »screening« program u ranom otkrivanju raka dojke. Kao što je poznato ova vrsta tumora javlja se u žena srednje i starije dobi, što znači u žena u perimenopauzi i postmenopauzi. S obzirom da danas sve više žena te dobi uzima hormonsku nadomjesnu terapiju, u istraživanju je učinjen pokušaj izdvajanja onih žena koje imaju povećani rizik za razvoj raka dojke, a uzimaju HNL.

Sve žene prije početka uzimanja HNL morale bi učiniti klinički pregled i nakon toga mamografiju. O učestalosti kontrola nakon tog prvog pregleda odlučuje se prema nalazima. Preporuka je da se klinička kontrola obavlja svakih 6 mjeseci, a kontrolna mamografija nakon 1–2 godine. Ideja je istraživanja pronaći žene kojima bi bilo uputno raditi mamografiju jednom godišnje, te izdvojiti one kojima se taj pregled može obavljati svake dvije go-

dine. Poznato je da je mamografija relativno skupa dijagnostička pretraga, pa bi rezultati mogli pridonijeti smanjenju troškova nepotrebnih i čestih mamografija.

U radu smo sve mamografske nalaze klasificirali prema Wolfeu. Cilj nam je bio pronaći postoje li promjene u nalazima mamografija ovisno o dužini uzimanja i vrsti HNL. Također smo željeli ustanoviti postoji li kakva povezanost nalaza s dojenjem, brojem poroda, tipom menopauze, prethodnim dobroćudnim bolestima dojke, te ranijim uzimanjem HT: kontracepcije ili stimulacije jajnika tijekom liječenja steriliteta.

Ispitanice i metode

Istraživanje je obuhvaćalo dvije skupine po 40 ispitanica koje su pregledane i snimane u ambulanti za bolesti dojke Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od 1993.–1996. godine. Sve ispitanice su klinički pregledane palpacijom i učinjena im je mamografija prije početka uzimanja HNL. Kod prve skupine od 40 ispitanica kontrolna mamografija je učinjena nakon godine dana, a kod druge skupine od također 40 žena kontrolna mamografija učinjena je nakon dvije godine. Ispitanice su randomizirane, tj. izabrane postupkom slučajnog izbora. Tijekom obrade podataka uzimano je u razmatranje nekoliko parametara za koje smo smatrali da su važni u kontroli i prognozi. To su: obiteljska anamneza – pozitivna ili negativna u pogledu raka dojke; osobna anamneza – ranije bolesti posebno vezane uz dojkju; broj poroda; dojenje – da ili ne; ranija hormonska terapija – kontracepcija, liječenje steriliteta i sl.; tip hormonske terapije – estrogeni, progesterogen ili kombinirani.

Svim našim ispitanicama prvo je učinjen klinički pregled tijekom kojega je uzeta obiteljska i osobna anamneza. Nakon kliničkog pregleda palpacijom dojki, učinjena je mamografija.

Teško je dati analizu mamografija koja bi se lako mogla interpretirati, pa smo se u ovom radu poslužili klasifikacijom po Wolfeu.^{19,22} Wolfeova je zamisao bila da na temelju nekoliko parametara: gustoće žljezdanog tkiva, proliferacije veziva, postojanja mliječnih kanalića te količini masnog tkiva na mamogramima, izdvoji žene koje imaju povećani rizik za razvoj raka dojke. Wolfe je podijelio sve mamografske nalaze u četiri kategorije: N1, P1, P2, DY. N1 je normalni nalaz; P1 je nalaz s manje od 30% proliferacije žljezdanog tkiva; P2 znači više od 30% proliferacije žljezdanog tkiva, DY su izrazite fibrocistične promjene. DY i P2 nalazi prema Wolfeu imaju izrazito povećani rizik za razvoj raka dojke, rizik je 30–40% veći u odnosu na nalaz N1. Te žene je potrebno češće kontrolirati.

Mamografija je rađena u dva smjera: kranio kaudalnom ili dužinskom te profilnom ili poprečnom. Sve ispitanice slikane su u spomenuta dva, klasična smjera. Slikanje je provedeno mamografskim aparatom MAMMO DIAGNOST E tvrtke Philips. Ovaj aparat ima molibdensku metu, fokus veličine 0,6 mm te raspon energije 25–40 kV. Za slikanje su korišteni filmovi SANIX M Fotokemike.

Prikupljeni podaci upisivani su pomoću računala izravno u elektronički obrazac. Nakon obrade podataka kvalitativni podaci prikazani su grafikonima i tablicama učestalosti. Brojčani podaci prikazani su skupnim mjerama (aritmetička sredina i standardna devijacija, tj. medijan i raspon za pokazatelje s raspodjelom koja značajno odstupa od normale) te uspoređeni analizom varijance (ANOVA) i Boneferijevim post-hoc testom. Fisherov egzaktni test i hi-kvadrat koristili smo za usporedbu i testiranje raspodjela. Za usporedbu raspodjela podataka tijekom ponavljanih pregleda (prije početka liječenja, te nakon jedne i dvije godine) rabili smo testove za zavisne uzorke.

Rezultati

Obradeno je 79 od 80 ispitanica, jedna žena nije se javila na kontrolni pregled pa je isključena iz promatrane skupine. Sve ispitanice primale su hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) i učinile klinički pregled uz mamografiju prije započinjanja hormonskog nadomjesnog liječenja. Od 79 žena, njih 39 je imalo klinički pregled i kontrolnu mamografiju nakon jedne godine i one su sačinjavale prvu skupinu ispitanica. U drugoj skupini bilo je 40 ispitanica, kojima je mamografija učinjena nakon dvije godine.

Analizirajući ispitanice prema dobi (*tablica 1.*) vidi se da prosječna dob žena u prvoj skupini iznosi 50 godina (raspon 34–57), a u drugoj skupini 49 godina (raspon

Tablica 1. Osnovni podaci o ispitanicama
Table 1. Basic patient's data

	N	Dob (godine)		Testiranje		
		Medijan	Raspon	F	df	P
Skupina žena						
jedna godina	39	50	34–57	0,40	1	0,52
dvije godine	40	49	33–64			
Obiteljska anamneza						
negativna	72	50	33–64	0,38	1	0,53
pozitivna	7	47	41–57			
Dojenje						
ne	59	49	33–64	0,33	1	0,56
da	20	52	33–62			
Ranija hormonska terapija						
ne	63	50	37–64	0,96	1	0,38
da	16	50	33–63			
HNL						
progesteron	9	46	33–50	5,74	2	0,005
estrogen	12	51	45–63			
kombinirano	58	50	33–64			

Tablica 2. Post-hoc testiranje razlike provedene za hormonsko nadomjesno liječenje

Table 2. Post-hoc testing of difference to hormonal replacement therapy (HRT)

	Estrogen	Kombinirano
Progesteron	S.E. *=2,55 P=0,004	S.E.=2,07 P=0,300
Estrogen	–	S.E.=1,83 P=0,283

Tablica 3. Anamnestički podaci prije prvog pregleda u obje skupine ispitanica

Table 3. Anamnesis data before first examination in both groups

	Negativna	Bol	Čvor	Upala	Iscjedak	Ukupno
Skupina žena						
jedna godina	23 (60%)	2 (5%)	9 (23%)	5 (12%)	0	39 (100%)
dvije godine	26 (65%)	2 (5%)	7 (17,5%)	5 (12,5%)	0	40 (100%)
Ukupno	49 (62,4%)	4 (5%)	16 (20%)	10 (12,6%)	0	79 (100%)

Tablica 4. Anamnestički podaci prilikom drugog pregleda nakon jedne godine (prva skupina) ili nakon dvije godine (druga skupina)

Table 4. Anamnesis data on second examination after 1 year (first group) and after 2 years (second group)

	Negativna	Bol	Čvor	Upala	Iscjedak	Ukupno
Skupina žena						
prva skupina	14 (36%)	9 (23%)	13 (33%)	0 (0%)	3 (8%)	39 (100%)
druga skupina	21 (52,5%)	5 (12,5%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	4 (10%)	40 (100%)
Ukupno	35 (44%)	14 (17,7%)	22 (28%)	1 (1,3%)	7 (9%)	79 (100%)

33–64). Testiranje upućuje da se skupine ne razlikuju značajno prema dobi ($P=0,528$).

U praćenju ispitanica analizirano je nekoliko parametara za koje je pretpostavljeno da bi mogli utjecati na razlikovanje skupina. To su: obiteljska anamneza, dojenje, ranija hormonska terapija te vrsta HNL.

Prema obiteljskoj anamnezi ($P=0,538$), dojenju ($P=0,562$), te ranijoj hormonskoj terapiji ($P=0,385$) nisu nađene razlike u skupinama (*tablica 1a*). Jedino je uočena razlika u tipu HNL ($P=0,005$); naknadnim (post-hoc) testiranjem pronađeno je da su progesteron uzimale u prosjeku mlađe žene (*tablica 2.*) ($P=0,004$).

S obzirom da dosta žena ima tijekom života tegobe u dojkama, kao što su bol, napipani čvor, upala ili iscjedak, promatrano je pojavljivanje li se te tegobe različito u skupinama, te kako se one mijenjaju tijekom uzimanja HNL. Željeli smo vidjeti je li žene koje uzimaju duže vrijeme HNL (dvije godine), imaju više smetnji u odnosu na žene koje uzimaju HNL kraće vrijeme (jednu godinu). Prema osobnoj anamnezi prije uzimanja HNL promatrane skupine su jednake. Najveći broj ispitanica, njih 23 (60%) u prvoj skupini, te 26 (65%) u drugoj skupini ne navodi nikakve tegobe u dojkama. Čvor u dojci je najčešći simptom koji žene navodi na pregled kod liječnika. U prvoj skupini je devet žena (23%), a u drugoj skupini je sedam žena (17,5%) kontrolirano zbog napipnog čvora u dojci.

Upala se prije uzimanja HNL javljala u 13% žena prve skupine i 12,5% žena druge skupine, dok se bol javljala u obje skupine u 5% ispitanica (*tablica 3.*).

Nakon primanja HNL osjećaj bola u dojkama pojavio se u 23% žena u odnosu na prethodnih 5% u prvoj skupini, te u 12,5% žena u odnosu na prethodnih 5% u drugoj skupini. Tijekom uzimanja HNL pojavio se i iscjedak.

U žena prve skupine javio se u 3 ispitanice (8%), a u drugoj skupini u 4 ispitanice (10%) (tablica 4.); testiranjem parametara nisu pronađene značajne razlike među skupinama. Usporedbom osobne i obiteljske anamneze prije uzimanja HNL, te nakon jedne odnosno dvije godine uzimanja, također nisu pronađene razlike.

Prije početka uzimanja HNL od 72 ispitanice s negativnom obiteljskom anamnezom njih 43 (60%) imalo je negativnu i osobnu anamnezu. Od 7 ispitanica s pozitivnom obiteljskom anamnezom njih 6 (85,7%) imale su negativnu osobnu anamnezu (tablica 5.).

Primanje HNL nije bitno utjecalo na osobnu anamnezu u ovisnosti o obiteljskoj anamnezi. Najveći broj ispitanica s pozitivnom obiteljskom anamnezom imao je također negativnu osobnu anamnezu i to u 57,1% slučajeva (tablica 6.).

Cilj istraživanja bio je unutar ovako jednolikih skupina pronaći je li dužina primanja HNL, njen tip ili koji od

Tablica 5. Anamnestički podaci prije prvog pregleda u žena s negativnom i pozitivnom obiteljskom anamnezom

Table 5. Anamnesis data on first examination in women with negative and positive family history

	Negativna	Bol	Čvor	Upala	Iscjedak	Ukupno
Obiteljska anamneza						
negativna	43 (60%)	4 (5,5%)	16 (22%)	9 (12,5%)	0	72 (100%)
pozitivna	6 (85,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0	7 (100%)
Ukupno	49 (62%)	4 (5%)	16 (20%)	10 (13%)	0	79 (100%)

Tablica 6. Anamnestički podaci prilikom drugog pregleda u žena s negativnom i pozitivnom obiteljskom anamnezom

Table 6. Anamnesis data on second examination in women with negative and positive family history

	Negativna	Bol	Čvor	Upala	Iscjedak	Ukupno
Obiteljska anamneza						
negativna	31 (43%)	13 (18%)	21 (29%)	1 (2%)	6 (8%)	72 (100%)
pozitivna	4 (57,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0%)	1 (14,3%)	7 (100%)
Ukupno	35 (44,3%)	14 (17,7%)	22 (27,8%)	1 (1,3%)	7 (8,9%)	79 (100%)

Tablica 7. Usporedba mamografskog nalaza na prvom i drugom pregledu u svih ispitanica*

Table 7. Comparing mammograms on first and second examination in all patients

	N1	Drugi pregled P1	P2	DY	Ukupno
Prvi pregled					
N1	8	–	1	–	9
P1	3	17	2	1	23
P2	–	9	17	2	28
DY	–	–	5	14	19
Ukupno	11	26	25	17	79

* Oznake mamografskih nalaza prema Wolfenu opisane ranije u tekstu

Tablica 8. Usporedba mamografskog nalaza na drugom pregledu kod ispitanica prve skupine*

Table 8. Comparing mammograms on the second examination in the first group of patients

	N1	Drugi pregled P1	P2	DY	Ukupno
Prvi pregled					
N1	3	–	1	–	4
P1	2	7	–	1	10
P2	–	4	13	–	17
DY	–	–	1	7	8
Ukupno	5	11	15	8	39

* Oznake mamografskih nalaza prema Wolfenu opisane ranije u tekstu

Tablica 9. Usporedba mamografskog nalaza na drugom pregledu kod ispitanica druge skupine*

Table 9. Comparing mammograms on the second examination in the second group of patients

	N1	Drugi pregled P1	P2	DY	Ukupno
Prvi pregled					
N1	5	–	–	–	5
P1	1	10	2	–	13
P2	–	5	4	2	11
DY	–	–	4	7	11
Ukupno	6	15	10	9	40

* Oznake mamografskih nalaza prema Wolfenu opisane ranije u tekstu

Tablica 10. Skupni prikaz usporedbe mamografskog nalaza u obje skupine ispitanica

Table 10. Total review of comparative mammograms in both groups

Mamografski nalaz	Ispitanice ponovno pregledane nakon godinu dana, N=39	dvije godine, N=40
nepovoljniji	2	4
jednak	30	26
povoljniji	7	10
Testiranje: $\chi^2=3,84$; $df=2$; $P=0,147$		

ranije navedenih parametara utječe na promjenu kontrolnog mamografskog nalaza žena koje primaju HNL.

Analizirajući mamografske nalaze prije započinjanja HNL, te nakon jedne godine nađeno je da se poboljšanje nalaza javilo u sedam bolesnica (17%) prve skupine, dok je u drugoj skupini (pregled nakon dvije godine) poboljšanje nađeno u 10 bolesnica (25%). Ta se razlika nije pokazala statistički značajnom (tablica 7., $P=0,313$).

Slični rezultati dobiveni su analizirajući ispitanice u kojih je došlo do pogoršanja nalaza tijekom primanja HNL. U njih je u prvoj skupini nađen lošiji nalaz u dvije ispitanice (5%), a u drugoj skupini u četiri žene (10%) što nije statistički značajno (tablica 8. i 9., $P=0,349$).

Ukupnim testiranjem ovih varijabli proizlazi da nema značajne razlike u mamografskim nalazima bez obzira rade li ispitanice mamografiju nakon jedne ili dvije godine po uzimanju HNL (tablica 10., $P=0,147$).

Nadalje je provedeno testiranje žena koje su imale poboljšanje ili pogoršanje nalaza kako bismo između pro-

Tablica 11. Podaci o učestalosti promatranih parametara u ovisnosti o nalazu mamografije

Table 11. Data about frequency of observed parameters with regard to mammogram

Parametri	Lošiji mamografski nalaz (N=6)	Bolji mamografski nalaz (N=17)	P*
Dob (godina)	52,5 (45–64)	47 (34–57)	>0,1
Obiteljska anamneza			
negativna	0	2	0,269
pozitivna	6	5	
Osobna anamneza prije			
nema	5	11	0,382
ostalo	1	6	
Osobna anamneza poslije			
nema	5	9	0,269
ostalo	1	8	
Paritet			
nema	0	4	0,269
ostalo	6	13	
Dojenje			
ne	5	13	0,608
da	1	4	
Klinički nalaz prije			
uredan	1	2	0,845
ostalo	5	15	
Klinički nalaz poslije			
uredan	3	6	0,435
ostalo	3	11	
Hormonska terapija prije			
ne	4	14	0,911
da	2	3	
HNL			
progestagen	0	2	
estrogen	1	3	–
kombinirana	5	12	
HNL			
progestagen+kombinirana	6	14	0,672
Sekv. kombinirana	1	3	
HNL			
estrogen+kombinirana	6	15	0,806
Sekv. kombinirana	1	2	

* Razina značajnosti utvrđena je Fisherovim testom za sve varijable osim dobi gdje je primijenjen t-test

matranih parametara (dob, obiteljska anamneza, paritet, dojenje, klinički nalaz, HNL) našli onaj koji bi mogao utjecati na nalaz.

Rezultati (tablica 11.) su pokazali da na pogoršanje, odnosno poboljšanje mamografskog nalaza tijekom uzimanja HNL ne utječe: dob ($P=0,207$), obiteljska anamneza ($P=0,269$), osobna anamneza (prije uzimanja $P=0,382$; poslije uzimanja HNL $P=0,269$), broj poroda ($P=0,269$), dojenje ($P=0,608$), klinički nalaz (prije $P=0,845$; poslije $P=0,435$), ranija hormonska terapija ($P=0,911$). Posebna pozornost je obraćena na utjecaj tipa hormonalnog nadomjesnog liječenja na mamografski nalaz. Istraženo je je li vrsta HNL (estrogen, gestagen, kombinirano) mijenja nalaz i ovisi li o dužini uzimanja. Usporedba nije pokazala da bilo koji tip hormonske terapije, kao ni dužina uzimanja, utječu na promjenu nalaza mamografije u okviru promatranog vremenskog razdoblja (tablica 11., $P>0,05$ za sve).

Kako je poboljšanje nalaza nastupilo u 17 ispitanica, a pogoršanje samo u 6 ispitanica, daljnje je testiranje provedeno samo u žena s boljim nalazom jer je broj ispitanica s lošijim nalazom premali. U žena s poboljšanim

Tablica 12. Podaci o učestalosti promatranih parametara u ispitanica s poboljšanim mamografskim nalazom

Table 12. Frequency data of observed parameters in women with improved mammograms

Parametri	Ponovni pregled nakon		P*
	1 godine (N=7)	2 godine (N=10)	
Obiteljska anamneza			
negativna	6	9	0,699
pozitivna	1	1	
Osobna anamneza prije			
nema	4	7	0,484
ostalo	3	3	
Osobna anamneza poslije			
nema	3	6	0,419
ostalo	4	4	
Paritet			
nema	2	2	0,559
ostalo	5	8	
Dojenje			
ne	6	7	0,331
da	1	3	
Klinički nalaz prije			
uredan	0	2	0,331
ostalo	7	8	
Klinički nalaz poslije			
uredan	4	2	0,145*
ostalo	3	8	
Hormonska terapija ranije			
ne	5	9	0,360
da	2	1	
HNL			
progestagen	1	1	
estrogen	2	1	–
kombinirana	4	8	
HNL			
progestagen+kombinirana	5	9	0,360
Sekv. kombinirana	2	1	
HNL			
estrogen+kombinirana	6	9	0,669
Sekv. kombinirana	1	1	

* Razina značajnosti određena je Fisherovim testom

mamografskim nalazima provedeno je daljnje testiranje kako bi se odvojili parametri koji imaju utjecaj na tu promjenu. Ni jedan od praćenih parametara nije pokazao statistički značajnu razliku u žena nakon uzimanja HNL tijekom jedne i dvije godine (tablica 12.). Jedino je primijećeno da se klinički nalaz nakon uzimanja HNL mijenja ovisno o dužini uzimanja ($P=0,145$). Ispitanice koje su imale promjene u mamografskom nalazu imale su i promjene u kliničkom nalazu, te je u njih uočeno da se dužom upotrebom HNL pogoršava klinički nalaz.

Rasprava

Svake godine u razvijenim zemljama otkrije se oko 1,5 milijuna zloćudnih novotvorina u žena, a gotovo polovina svih su novotvorine reproduktivnih organa. Preko 80% novotvorina nađe se u žena u postmenopauzi. Rak dojke je najčešći, a rizik mu se povećava ranom menarhom i kasnom menopauzom.¹² Tijekom posljednjih godina objavljen je veći broj radova o svezi između egzogeno unesenih hormona, poglavito u okviru HNL i povećanog rizika nastanka karcinoma dojke. Isto tako postoji i manji broj radova o utjecaju HNL na mamografski prikaz dojki.

O riziku nastanka karcinoma dojke kod HNL postoje radovi s kontradiktornim rezultatima. Mnoge su studije

pokazale povišen rizik za vrijeme uzimanja HNL, ali ne i nakon prestanka uzimanja hormona.^{13,14} Dužina uzimanja povezana je s povećanom učestalošću raka dojke.^{4,5} Pet godina po prestanku uzimanja nestaje njen negativni utjecaj na dojkama.^{7,12} To može upućivati na promocijsko djelovanje kojim hormoni mogu potpomoći rast već postojećeg klona stanica, prije nego na pravo povišenje rizika. U propisivanju HNL treba prići svakoj ženi posebno, što znači uzeti potpunu anamnezu (osobnu, obiteljsku), razmotriti njene probleme, te u razgovoru s njom upozoriti je na prednosti i nedostatke HNL.¹⁵

U žena u postmenopauzi koje uzimaju HNL rizik za razvoj raka dojke se ne povećava unutar 5 godina. Upotreba HNL blago povisuje rizik (RR 1,1) i povišenje je vezano uz dužinu uzimanja, tako da je nakon 9 godina RR 1,7. Poslije 15 godina uzimanja rizik raste za 30%, dok je u žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom viši i RR iznosi 3,4.¹⁶ HNL zaustavlja involucijske procese u dojci, te žene tijekom dužeg vremenskog razdoblja imaju veću gustoću žljezdanog tkiva što sve možda može rezultirati povećanim rizikom za razvoj raka dojke.¹⁷ HNL može izazvati prolaznu napetost u dojčkama, posebno u starijih žena i onih koje su duže u menopauzi. No isto tako može smanjiti napetost u dojčkama žena, koje su je imale ranije, zato napetost u dojčkama nije kontraindikacija za uzimanje HNL.¹⁸ Isti zaključci vrijede i za žene s benignim promjenama u dojci.^{8,9} Naše ispitanice su također osjećale napetost u dojčkama i dobroćudne promjene, ali to nije utjecalo na nalaz mamografije. Primijećeno je jedino da se mijenja klinički nalaz u dojčkama ovisno o dužini primjene HNL.

Visoki postotak raka dojke žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom tijekom raznih »screening« programa, posebno u žena mlađih od 50 godina, upućuje na potrebu redovite kontrole.¹⁹ U naših ispitanica nismo primijetili nikakvih razlika u mamografskim nalazima bez obzira na pozitivnu obiteljsku anamnezu. Vjerojatno zbog toga što one spadaju u stariju skupinu i što su njihove majke i sestre dobile rak dojki u postmenopauzi, a ne ranije.

Rezultati istraživanja su pokazali da se rizik za rak dojke povećava s povećanjem gustoće parenhima, što je ujedno povezano s teškoćama u razlučivanju pojedinih sjena unutar tako građenih dojki.²⁰

Još 1976. godine je Wolfe zaključio da postoji povezanost raka dojke i gustoće žljezdanog tkiva na mamografskim slikama. Analizirajući mamografske nalaze u 7214 žena uočio je da se nalazi mogu podijeliti u četiri skupine, o kojima ovisi češća pojava raka dojke. Prema tim nalazima odredio je učestalost kontrolnih mamografija. Njegova klasifikacija zasniva se na količini masti, žljezdanog i vezivnog tkiva te pojavi mliječnih kanalića.²¹⁻²³

Utjecaj broja poroda na mamografski nalaz prije te nakon jedne odnosno dvije godine uzimanja HNL u naših ispitanica nismo pronašli. Možda je broj bio premali, a većina naših žena ili nije rodila ili ima jedno dijete.

Sve promjene na mamografskoj slici, kao što su poremećaji strukture, zasjenjenja bez jasnih granica, asime-

trija nalaza lijevo-desno, nepravilni kalcifikati i zvjezdolike sjene treba dodatno obraditi UZV-om, citološki, a po potrebi i patohistološki, da se isključi zloćudni proces.²⁴ U dvije naše ispitanice nalaz na mamografiji je bio nejasan pa su upućene na UZV i citološku punkciju, koji su isključili rak dojke.

Također se željelo pronaći vezu između klinički palpabilnih promjena u dojčkama i mamografskog nalaza. Uočeno je da u žena s klinički palpabilnim dobroćudnim promjenama dojke treba raditi mamografiju, jer je to jedini način da se osim klinički opipljivog čvora mamografijom vidi i tkivo dojke koje se nalazi iza njega. U žena s takvim kliničkim nalazom u 2,6% je nađen zloćudni tumor, koji se nije pipao, a nalazio se iza opisanog čvora.²⁶ To je svakako jedan od najjačih razloga zašto samo klinički pregled nije dovoljan u praćenju žena.

Cijena probirne mamografije je ograničavajući faktor u njejoj provedbi, kako u razvijenim tako još više u zemljama s nižim zdravstvenim standardom. Zbog toga se često u sklopu takvih programa radi mamografija samo u jednom smjeru, što je loše. Programi koji rabe mamografiju u dva smjera uz filmove veće gustoće imaju za 96% bolje rezultate u otkrivanju raka dojke ranog stadija od programa koji koriste samo jedan smjer slikanja. Mamografija u dva smjera je medicinski bolja, otkriva više tumora, dodatna doza zračenja je zanemariva, a i cijena gotovo podjednaka.²⁶ Kod ovakvog načina slikanja ima manji broj neprepoznatih tumora i lažno pozitivnih rezultata, koji se kreću od 5,7% do 19,4% (medijan 12,9%) u otkrivanju tumora, te 2,7 do 36,1 % (medijan 14,8%) za lažno pozitivne rezultate.²⁷

Na mamografskim nalazima žena koje uzimaju HNL često se vidi fokalno, multifokalno ili difuzno povećanje gustoće žljezdanog tkiva. Često žene na mamografiji povećanom gustoćom žljezdanog tkiva posebice one s difuznom gustoćom osjećaju tijekom uzimanja HNL bol u dojci.²⁸ Upravo zbog tog povećanja gustoće, koje se često povezuje s HNL, postavlja se pitanje senzitivnosti i specifičnosti mamografije u tih žena. Nema sniženja senzitivnosti mamografskog nalaza u žena na HNL, ali postoji neznatno sniženje specifičnosti koje varira s tipom HNL i trajanjem uzimanja.²⁹

U istraživanju Berkowitz i sur.³⁰ promatrano je 30 žena koje su uzimale HNL. Njima je urađena mamografija prije uzimanja HNL te tijekom i nakon uzimanja hormona. U 17% žena je nakon 22 mjeseca terapije primijećeno povećanje gustoće, dok 83% ispitanica nije imalo nikakvih promjena. Slične rezultate dobili smo analizom mamografskih nalaza naših ispitanica: nakon 12 mjeseci uzimanja HNL 5% ispitanica je imalo pogoršanje nalaza (povećanje gustoće), a 10% ispitanica nakon 24 mjeseca HNL. Drugo ispitivanje³¹ obuhvatilo je 50 žena koje su primale HNL u postmenopauzi. U tih ispitanica mamografija je učinjena prije početka HNL i nakon 18 mjeseci. U 24% žena došlo je do povećanja gustoće, od toga 14% je bilo difuzno povećanje, 4% asimetrične promjene gustoće, dok su se u 6% ispitanica pojavile ciste. Promjene su nastale u 26% žena na kombiniranoj terapiji (estrogen+progesteron), u odnosu na 17% onih koje su uzimale samo estrogen, što nije statistički značajno. Pove-

ćanje gustoće žljezdanog tkiva na mamografiji nije rijetko u žena na HNL, ali može smanjiti osjetljivost mamografije u ranoj detekciji raka dojke.³¹

Zaključak

U našoj zemlji ne postoji zbog previsoke cijene ni jedan probirni program (»screening«) ranog otkrivanja raka dojke ni za koju dobnu skupinu. Uvođenjem HNL u žena u postmenopauzi povećao se broj žena koje se redovito kontroliraju i to baš onih rizične skupine.

Nema značajnijih dokaza da HNL povećava rizik za razvoj raka dojke te da dodatak gestagena smanjuje taj rizik.³² Dapače, neke studije upućuju da je RR smanjen u žena s HNL: te žene imaju RR=0,98 u odnosu na žene koje ne uzimaju HNL. Egzogeni estrogene smanjuju RR za razvoj raka dojke u žena s atipičnom hiperplazijom (RR=3,0 nasuprot 4,5), u proliferativnih bolesti bez atipije (RR=0,92 nasuprot 1,9) te u žena bez proliferacije (RR=0,69 nasuprot 0,91).³³

Unazad desetak godina upotreba HNL pokrenula je veliki broj ispitivanja o pozitivnim i negativnim utjecajima hormonske terapije na organizam žena te dovela do napretka u dijagnostici bolesti dojke.⁴

Literatura

- Marchant DJ. Breast disease. WB Saunders Company, Philadelphia 1997;21–30.
- Ronsk W. Live long and prosper? Science 1996;27:42–6.
- Zeppa R. Vascular response of the breast to estrogen. J Clin Endocrinol Metab 1996;29:695–700.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288(3):321–33.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419–27.
- Rozenbaum H, Birkhauser MH. Hormone replacement therapy and cancer. Menopause Review 1997;2(1):40–3.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047–59.
- Colditz GA, Hankinson SA, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995;332:1589–93.
- Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterization of normal and neoplastic breast tissues. Phys Med Biol 1987;32:675–95.
- Thilander-Klang AC, Ackerholm HR et al. Influence of anode filter combinations on image quality and radiation dose in 965 women undergoing mammography. Radiology 1997;203:348–54.
- Clinical synthesis conference: Hormone replacement therapy. Lancet 1999;354:152–5.
- Khoo KS, Chick P. Sex steroid hormones and breast cancer: is there a link with oral contraceptives and hormone replacement therapy. Med J Aust 1992;156:124–32.
- Multidisciplinary Rounds: Hormone replacement therapy and breast cancer risk. Cancer Practice 1997;5(4):203–4.
- Thurfjell EL, Lindgren JAA. Breast cancer survival rates with mammographic screening: Similar favorable rates for women younger and those older than 50 years. Radiology 1996;201:421–6.
- Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: Results in 3,184 consecutive cases. Radiology 1991;179:463–8.
- Marsh MS, Whitcroft S, Whitehead MI. Paradoxical effects of hormone replacement therapy on breast tenderness in postmenopausal women. Maturitas 1994;19:97–102.
- Laloo F, Boggis CRM, Evans DGR et al. Screening by mammography, women with a family history of breast cancer. Eur J Cancer 1998;34(6):937–40.
- Byng JW. Automated analysis of mammographic densities and breast carcinoma risk. Cancer 1997;80:66–74.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. Am J Roentgenol 1976;126:1130–9.
- Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Kopans DB. Imaging of the Radiographically Dense Breast. Radiology 1993;188:297–301.
- Adler DD, Wahl RL. New Methods for Imaging the breast: Techniques, Findings, and Potential. AJR 1995;164:19–31.
- Wolfe JN, Saftlas AF, Solane M., Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. Am J Roentgenol 1987;1082–92.
- Grove JS, Goodman MJ, Gilbert FJ, Mi MP. Factors associated with mammographic pattern. Br J Radiol 1985;58:21–5.
- Ciatto S, Cataliotti L, Distanto V. Nonpalpable lesions detected with mammography: Review of 512 consecutive cases. Radiology 1987;165:99–102.
- Rosen EL, Sickles E, Keating D. Ability of mammography to reveal nonpalpable breast cancer in women with palpable breast masses. Am J Radiol 1999;172:309–12.
- Wald NJ, Murphy P, Major P et al. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one or two view mammography in breast cancer screening. Br Med J 1995;311:1189–93.
- van Dijck JAAM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R. One-view versus two-view mammography in baseline screening for breast cancer: a review. Br J Radiol 1992;65:971–6.
- McNicholas MMJ, Heneghan JP, Milner MH et al. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: A prospective study. Am J Roentgenol 1994;163:311–5.
- Thurfjell EL, Holmberg LH, Persson JR. Screening mammography: Sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. Radiology 1997;203:339–41.
- Berkowitz BE, Gatewood OMB, Goldblum LB, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. Radiology 1990;174:199–201.
- Marugg RC, van der Mooren J, Hendriks JHCL, Rolland R, Rujis SHJ. Mammographic changes in postmenopausal women on hormonal replacement therapy. Eur Radiol 1997;7:749–55.
- Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. Obstet Gynecol 1996;87:44S–54S.
- Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. Cancer 1989;63:948–57.

Članak primljen: 01. 10. 2003.; prihvaćen: 6. 04. 2004.

Adresa autorice: Prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med., Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb