

MENAPOZDA HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ; MAMMOGRAFİK BULGULARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Ayşegül Sarsılmaz¹, Pınar Balcı², Murat Celiloğlu³, Sinem Karazincir⁴, Makbule Varer¹, Melda Apaydın¹

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiyagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Radyodiyagnostik Anabilim Dalı, Antakya, Türkiye

Bu çalışma, European Congress of Radiology (ECR) 7-11 Mart 2003 Viyana, Avusturya'da poster bildiri olarak ve 23. Ulusal Türk Radyoloji kongresi'nde (5-8 Kasım 2002, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: HRT' nin mammografik değişikliklere, özellikle dansite artışına yol açtığı bilinmektedir. Mammografik dansite artışı da mammografik duyarlılığı azaltmaktadır. Çalışmamızda, tedavi protokolleri ve demografik bilgileri de göz önüne alarak HRT' nin mammografik bulgulara etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Menapoz kliniğine başvuran 3550 olgudan en az 1 yıl HRT alan, en az 1 yıldır menopozda olduğu bilinen 1025 olguyu değerlendirmeye aldık. 111 HRT almayan kontrol olgu grubu seçtik. En az 1 yıl aralıklarla alınan 2 mammogramını geriye dönük değerlendirdik. Dansimetrik değerlendirmede (nicel değerlendirme), Wolfe klasifikasyonunda HRT öncesi ve sonrası bulgularını karşılaştırdık. Yeni gelişen lezyonları, varolan lezyonlarda izlenen değişiklikleri değerlendirdik. Değerlendirmeyi, devamlı kombine, siklik kombine tedavi alan, östrojen-konjuge östrojen tedavisi alan, tibolone-sentetik preparat alan ve kontrol grubu olmak üzere HRT protokollerine göre yaptık.

Bulgular: En belirgin dansite artışı devamlı kombine tedavi alan grupta izlendi. (%49.8 ve $p=0,001$). Östrojen alan grupta izlenen dansite artışı devamlı kombine tedavi alan gruptan sonra en belirgin olarak izlenmekteydi (%42 ve $p=0,026$). Tibolone alan grupta dansite artışı tüm değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı değildi (%28 ve $p>0,05$). Kontrol grubunda dansite değişikliği azalma yönünde ve belirgindi (%44 ve $p<0,0000$). Östrojen alan grupta, HRT sonrası yeni lezyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlıydı (%5, ve $p<0,02$). (2 olgu DCIS, 2 olgu invaziv duktal Ca) Tibolone alan grupta lezyonlarda gerileme yönünde anlamlı sonuç saptandı. (%3,5 ve $p<0,05$).

Sonuç: HRT protokollerinden, devamlı kombine tedavinin meme dansitesini belirgin derecede arttırdığını ve tibolone' un meme dansitesine en az etkili preparat olduğunu saptadık. Malign yeni lezyon gelişimi östrojen alan grupta anlamlıydı.

Anahtar Sözcükler: Hormon replasman tedavisi, mammografi, meme dansitesi

POSTMENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY; CHANGES OF THE MAMMOGRAPHIC FINDINGS

ABSTRACT

Objective: HRT is known to result mammographic alterations, especially elevating the density that decreases the sensitivity of the mammography. In this study we have aimed to display the effect of HRT on the mammographic findings in consideration with the therapy protocols.

Material and Methods: 1025 cases who were in menopause for at least 1 year and administered HRT for at least 1 year were chosen as a study group that was compared to the control group which includes 111 cases who did not receive HRT. Two consecutive mammographies were retrospectively evaluated. Densitometric measurements (quantitative method), Wolfe classification findings were compared between before and after HRT. The new developing lesions, alterations in the present lesions were also evaluated by dividing the cases according to protocols; continues combined, cyclic combined, estrogen-conjugated estrogen, tibolone, the control group.

Results: The most prominent increase in the density was in the continues combined group (%49, $p=0.001$). Estrogen therapy group was observed. Tibolone had the minimal effect (%28, $p>0.05$). The increase in the density of the tibolone group was statistically insignificant in all evaluations. In the control group, the alteration was towards decrease in the density (%44, $p<0.0000$). In the estrogen therapy group, the development of malignant lesions was statistically significant (%5, $p<0.02$). (2 case DCIS, 2 case IDC). In the tibolone group the regression in the lesions was significant.

Conclusion: Continues combined therapy increases the density of breast significantly, tibolone is the minimal effective drug. In the estrogen therapy group, the development of malign lesions after HRT was statistically significant.

Key words: Hormone replacement therapy, mammography, breast density

Kadınların en sık görülen malign tümörü meme kanseridir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 2. en sık nedenini oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon yeni tanı konmaktadır. Bu nedenle meme hastalıkları tüm dünyada giderek güncelliğini arttıran bir konu durumuna gelmiştir (1).

Memede rastlanan lezyonların ayırıcı tanısının doğru olarak yapılması olgunun prognozu yönünden çok önemlidir. Meme incelemesi klinik muayene, radyolojik inceleme ve histolojik inceleme ile yapılır. Radyolojik inceleme yöntemlerinden olan mammografi "altın standart" yöntemidir. Mammografi'nin doğru tanıya yardımcı olabilmesi filmin niteliğine ve filmlerin doğru olarak değerlendirilebilmesine bağlıdır. Mammografi iyi bir teknik ile gerçekleştirilirse lezyon saptama duyarlılığı %85-97 arasındadır (2).

Meme dokusunda yaş, menstürel siklus, laktasyon, menapoz, hormon replasman tedavisi ile birçok değişiklik görülür. Memede parankim doku yoğunluğunun arttığı veya fibrozisin geliştiği dönemlerde lezyonların tanımlanması güçtür. Yağ dokudan zengin memede tanı daha kolaydır. Son yıllarda kullanma yaygınlığı artan postmenapozal hormon replasman tedavisinin meme dansitesini arttırdığı ve lezyonların tanısını güçleştirdiğine ilişkin değişik sonuçlar veren birçok çalışma yayımlanmıştır (2,3-9).

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Menapoz Kliniği ve Radyodiyagnostik AD. Mammografi Ünitesine başvuran, hormon replasman tedavisi alan, İzmir ve çevresi kadın popülasyonunda, kullanılan tedavi şekillerine göre, mammografik dansite ve parankimal patternde izlenen değişiklikleri, tedavi sırasında gelişen lezyon insidansını geriye yönelik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalı Mammografi Ünitesine, 1990-2002 yılları arasında başvuran, kontrol grubu da dahil olmak üzere 1136 olgu değerlendirmeye alınmıştır (35-65 yaş arası, ortalama yaş 53.8).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menapoz Kliniğine başvuran 3550 olgu geriye yönelik değerlendirilerek en az 1 yıl HRT alan, en az 1 yıldır menapozda olduğu kabul edilen olgular değerlendirmeye alınmıştır. Seçilen 1025 olgu kullandıkları preparatlara göre 4 gruba ayrılmıştır;

- * Devamlı kombine tedavi olan grup 337 olgu (yaş ortalaması 55.2),
- * Östrojen-konjuge östrojen olan grup 177 olgu (yaş ortalaması 53.3),
- * Siklik kombine tedavi olan grup 200 olgu (yaş ortalaması 52.05),
- * Tibolone-sentetik preparat kullanan grup 311 olgu (yaş ortalaması 55.1) ve
- * HRT kullanmayan kontrol grubu 111 olgu (yaş ortalaması 53.5).

Siklik Kombinasyonlar: Divina (Abdi İbrahim); 2 mg östrodiol valerat ve 2 mg östradiol-17 valerat ve 2 mg östradiol-17 valerat siproteron

asetat, Estracombi TTS (Novartis) 4 mg östradiol ve 10 mg östradiol-30 mg noretisteron, Premelle cycle (Wyeth); 0.625 mg konjuge östrojen ve 0.625 mg konjuge östrojen ve 5 mg medroksiprogesteron.

Östrojen-Konjuge Östrojen Preparatları: Climera (Schering) 7.8 mg östradiol, Premarin (Wyeth) 0.625 mg ve 1.25 mg konjuge östrojen, Estraderm (Novartis) 2 mg östradiol, Estrafem (Novo Nordisk) 2 mg östradiol.

Devamlı Kombine Preparatlar: Kliogest (Novo Nordisk) 2 mg östradiol, 1 mg noretisteron asetat, premelle (Wyeth) 0.625 mg konjuge östrojen ve 5 mg medroksi progesteron.

Tibolone: Livial (Organon) 2.5 mg tibolone içermektedir.

111 (yaş ortalaması 53.5) HRT almeyan olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir. Bu grup karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, Hepatit-B veya C taşıyıcı olması, fibrokistik hastalık, venöz trombus, mitral stenoz veya mitral valv prolapsusu, endometriyum Ca, meme Ca veya hormon kullanmayı kabul etmemeleri nedeniyle tedavi almamıştır.

Değerlendirmeye alınan mammografik görüntüler SIEMENS MAM-MOMAT 2 ünitesinde kraniokaudal ve mediolateral oblik rutin pozisyonlarda, uygun doz kV ve mAs değerlerinde elde olunmuştur.

Değerlendirmeye alınan olguların en az 1 yıl ara ile olmak üzere elde edilen 2 yönlü mammogramları karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler aynı meme ve aynı pozisyonda, HRT almadan önce ve sonra olmak üzere yapılmıştır.

Değerlendirme ölçütleri

1- İlk değerlendirmede dansitometrik ölçüm yapılmıştır. Dansitometre ile filmin kararma derecesi ölçülmüştür. Glanduler dokunun yoğun olduğu subareolar alandan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak kararma derecesine oranlanmıştır. Aynı değerlendirme HRT almaya başladıktan en az 1 yıl sonra elde olunan mammogramlarda aynı pozisyonda ve aynı memede yapılmıştır.

2- HRT öncesi ve sonrası Wolfe klasifikasyonuna göre sınıflandırılmıştır.

Wolfe klasifikasyonu; QDY: 1-2 mm nodüler dansitelerin ve oval-sirküler lüsen yağlı alanların izlendiği grup N1: hiç nodüler dansite izlenmeden, total yağ replasman,

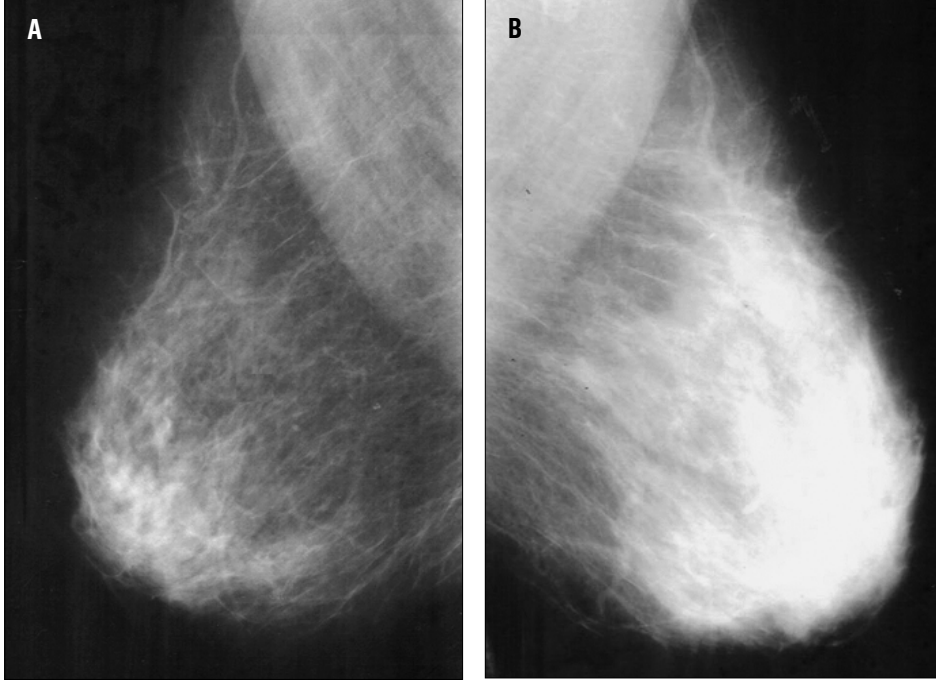
P1: memenin retroareolar olarak %12'inden azını oluşturan normal parankim dokusu,

P2: 3-7 mm nodüler dansiteler-adenozis, kalın lineer dansiteler-fibrodenozis izlendiği,

DY: düzgün konturlu uniform dens parankim: yoğun fibrozis izlendiği görünüm olarak sınıflandırılmıştır (10).

İstatistiksel olarak değerlendirmede QDY,N1,P1 aynı grupta, P2, DY aynı grupta olmak üzere gruplandırılmıştır.

3- HRT öncesi ve sonrasında yeni lezyon izlenip izlenmediği, varolan lezyonlarda izlenen değişiklikler değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Devamlı Kombine Tedavi alan, 48 y, 4 yıldır menopozda olan olgu, 2 yıl ara ile alınan mammogramlarında; **A.** HRT öncesi Wolfe'e göre QDY paternde izlenmekle beraber, **B.** HRT sonrası P2'ye dansite artışı göstermekte.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz, kontrol grubu ile birlikte 5 gruba ayrılmış olan olguların dansimetrik değerlendirmelerinin sonuçları, bağımlı gruplarda t testi ile yapılmıştır. Diğer değerlendirmeler χ^2 McNamer testi uygulanarak yapılmıştır. HRT öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmeler grupların kendi içinde ve her grup için elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Sonuçlar kullanılan tedavi protokollerine göre; devamlı kombine, siklik kombine, östrojen-konjuge östrojen, tibolone-sentetik preparat alan grup olmak üzere dörde ayrılarak değerlendirilmiştir.

Devamlı kombine tedavi alan grup

337 olgu bulunmaktadır. Grubun yaş ortalaması 55.2'dir. Olguların 280'i (%83) doğal yolla, 57'si (%17) TAH+BSO ile menapoza girmiştir. Grubun preparat kullanma süre ortalaması 2.56 yıl bulunmuştur.

%49.8 olguda dansite artışı izlenmiştir. HRT alan olgularda tedavi sonrası mammogramlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde dansite artışı görülmektedir. (Bağımlı gruplarda t testi, $t=2,603$ ve $p:0.001$).

%32 olguda Wolfe sınıflamasında QDY, N_1, P_1 'den P_2 , DY'ye dansite artışı yönünde, istatistiksel olarak anlamlı ($\chi^2_{McNamer}=34,2$ $P=0,0000$) değişiklik olmuştur. Devamlı kombine tedavi alan bir olguda dansite artışına ve Wolfe sınıflamasında izlenen değişiklik Şekil 1'de izlenmektedir.

Yeni lezyon gelişme olasılığı anlamlı değildir ($\chi^2_{McNamer}=0.04$ $P>0.05$)

izlenen lezyonlar değerlendirildiğinde; HRT sonrası 3 olguda fibroadenom (FA), 5 olguda kist, 4 olguda mikrokalsifikasyon geliştiği izlenmiştir. Bir olguda HRT öncesi kistik lezyon izlenirken HRT sonrası kontrolde abse geliştiği gözlenmiştir. Bu olgu ve HRT öncesi izlenen mikrokalsifikasyon eksizyonu dışında varolan lezyonlarda değişim izlenmemiştir.

Östrojen alan grup

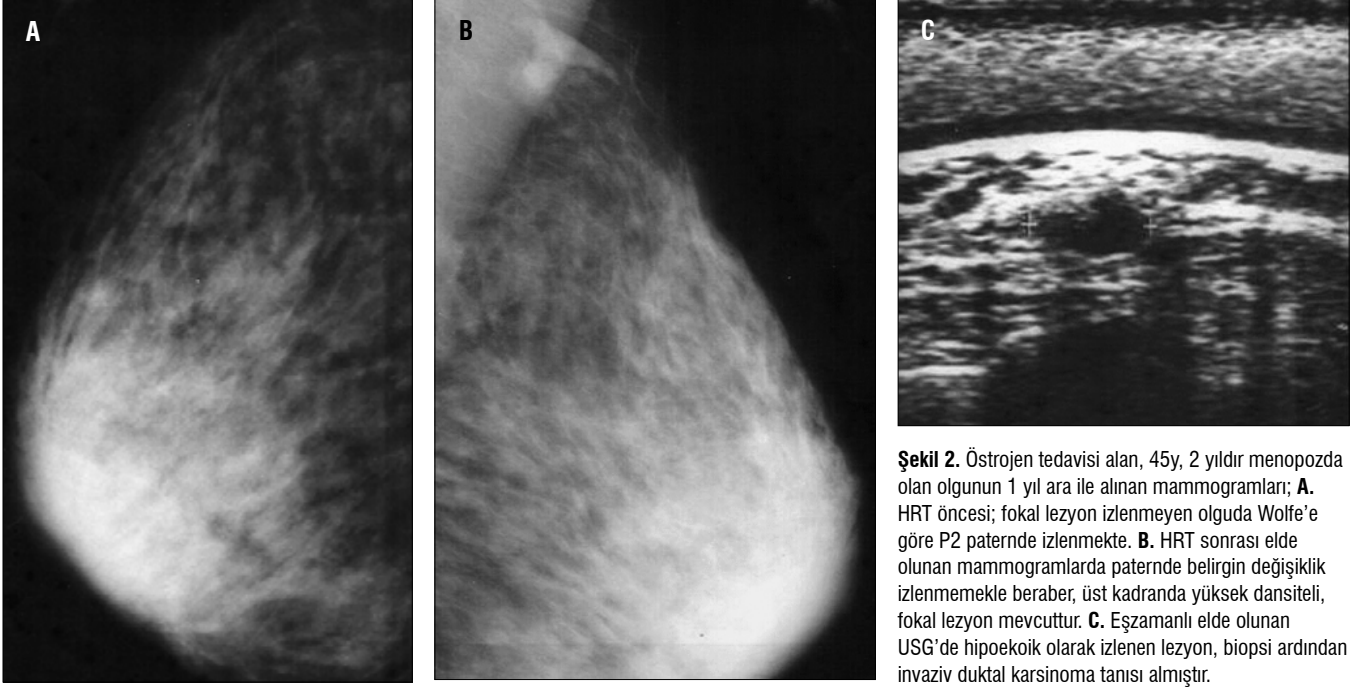
Olgu sayısı 177'dir. Grubun yaş ortalaması 53,3 bulunmuştur. 177 olgunun 89'u (%50.2) TAH+BSO ile, 88 olgu (%49.8) doğal yolla menapoza girmiştir. Grubun preparat kullanma süre ortalaması 2.19 yıldır.

%42 olguda dansite artışı izlenmiştir. HRT alan olgularda tedavi sonrası mammogramlarda anlamlı ölçüde dansite artışı mevcuttur ($t=2.247$ $p=0.026$).

Wolfe sınıflamasında, 35 olguda (%20) QDY, N_1, P_1 'den P_2 , DY'e dansite artışı yönünde anlamlı değişim izlenmiştir ($\chi^2_{McNamer}=12.8$, $P<0.001$).

HRT sonrası 9 (% 5) olguda yeni lezyon gelişmiştir. Yeni lezyon gelişmesi yönünde anlamlı sonuç elde edilmiştir ($\chi^2_{McNamer}=5.8$ $P<0.02$).

2 olguda invaziv duktal ca, 1 olguda DCIS, 2 olguda fokal displazik odak ve 4 olguda mikrokalsifikasyon gelişmiştir. Mikrokalsifikasyon gelişen olgulardan birinde, biopsi yapılmıştır. Ve invaziv



duktal karsinoma sonucu gelmiştir. 15 olguda varolan lezyonların görünümünde değişiklik izlenmemiştir.

Östrojen replasman tedavisi alan bir olgunun, Şekil 2'de izlenen kontrol mammogramlarında fokal lezyonun biopsi sonucu invaziv duktal karsinoma olarak gelmiştir.

Siklik kombine tedavi alan grup

Olgu sayısı 200'dür. Yaş ortalaması 52.05'tir. 200 olgunun 39'u (%19.5) TAH+BSO ile 161'i (%80.5) doğal yolla menapoza girmiştir. preparat ortalama kullanma süresi 2.14 yıldır.

Dansitometrik değerlendirmede % 30 olguda dansite artışı izlenmiştir. Ancak iki grup arasındaki dansite farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (t= 1.26 P> 0.05).

Wolfe sınıflamasına göre, QDY, N₁, P₁'den, P₂, DY yönünde dansite artışı lehine değişiklik 29 olguda (%14.5) izlenmiştir ve izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır. ($\chi^2_{McNemar}=7.8$ P=0.005)

İzlenen lezyon değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($\chi^2_{McNemar}=0.6$ P>0,05) HRT sonrası 4 olguda kist, 2 olguda fibroadenom, 2 olguda mikrokalsifikasyon geliştđiği izlenmiştir. Mikrokalsifikasyon gelişen 1 olguda biopsi sonucu DCIS'dur.

Tibolone alan grup

Olgu sayısı 311, yaş ortalaması 55.1'yıldır. 57 olgu (%18.3) TAH+BSO ile, 254 olgu (81.6) doğal yolla menapoza girmiştir. Preparat kullanma süre ortalaması 2.72 yıldır.

%28 olguda dansite artışı izlenmiştir. Ancak izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. (t=1.01 ve P>0.05).

Wolfe sınıflamasında değişiklik 46 olguda (%14.7) dansite artışı yönündedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($\chi^2_{McNemar}=0.11$ P>0.05)

Lezyon değişikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($\chi^2_{McNemar}=4$ P< 0.05). Ancak bu değişiklik varolan lezyonlar (17 olguda kist regresyonu, 1 olguda FA eksizyonu) ortadan kalkması lehinedir. Ve 1 olguda DCIS geliştđiği izlenmiştir.

Kontrol grubu

Olgu sayısı 111, yaş ortalaması 53.5'dir. 111 olgunun 39'u (%35) TAH+BSO, (%72)si (%65) doğal yolla menapoza girmiştir.

48 olguda (%44) dansite değişikliği izlenmiştir. Ancak bu değişim dansite azalması yönündedir. İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlıdır. (t =-7.44, P<0.0000)

Wolfe sınıflamasına göre 18 olguda (%16.2) P₂, DY'den QDY, N₁, P₁'e dansite azalmıştır. Tedavi görmeyen olgularda ters yönde gözlenen bu değişim istatistiksel değerlendirmede oldukça anlamlı bulunmuştur. ($\chi^2_{McNemar}=20$ P= 0.0000)

%1,8 olguda yeni lezyon izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değildir. (χ^2 0,16 P>0,05)

1 olguda invaziv duktal ca, 1 olguda DCIS gelişmiştir. 4 olguda HRT öncesi izlenen kistik lezyonların gerilemiştir.

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre HRT kullanımı sonrası izlenen dansite değişiklikleri

	<i>Devamlı Kombine</i>	<i>Östrojen-Konjuge östrojen</i>	<i>Siklik Kombine</i>	<i>Tibolone- sentetik</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
Dansite Değerlendirmesi	artma %49.8 p=0.0001	artma %42 p=0.026	artma %30 p>0.05	artma %28 p>0.05	azalma %44 p<0.0000
Wolfe Klasifikasyon Değişikliği	artma %32 p=0.0000	artma %20 p<0.001	artma %14.5 p=0.005	artma %14.7 P>0.05	azalma %16,2 p=0.0000

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre yeni lezyon gelişme oranları

<i>Tedavi Tipi</i>	<i>Benign</i>	<i>Malign</i>	<i>İstatistik Değerlendirme</i>
Devamlı Kombine	12olgu (%12)	-	p>0.05
Östrojen	5olgu (%2.68)	4 olgu (%2.21)	p<0.002
Siklik Kombine	7 olgu (%3.5)	1 olgu (%0.5)	p>0.05
Tibolone	10 olgu (%3.18)	1 olgu (%0.318)	p<0.05
Kontrol	-	2 olgu (%1.8)	p>0.05

Gruplarda genel değerlendirme

Grupların dansite ve Wolfe sınıflamasında izlenen değişiklikleri özetlendiğinde;

Devamlı kombine tedavi olan grupta her 2 değerlendirmede de değişiklikler en belirgin olarak izlenmiştir. Östrojen alan grupta da dansitometrik ölçüm ve Wolfe sınıflamasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmiştir. Siklik kombine tedavi olan grupta Wolfe sınıflamasında önceki 2 gruba göre daha az belirgin olmak üzere dansite artışı yönünde değişiklik mevcuttur. Tibolone-sentetik preparat alan grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Kontrol grubunda her 2 değerlendirmede de dansite azalması yönünde değişiklik saptanmıştır.

Yeni lezyon gelişmesi yönünde değişiklik, yalnızca östrojen alan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır. Tibolone alan grupta varolan lezyonların (17 kist) ortadan kalkması ile lezyonlarda azalma yönünde anlamlı sonuç elde edilmiştir. İzlenen dansite değişiklikleri Tablo 1'de, yeni lezyon gelişme oranları da Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Hormon replasman tedavisi (HRT), postmenapozal kadınlarda menapozal semptomları, osteoporoz ve koroner arter hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık ve yakınmayı önlemek üzere yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2).

Mamografi, meme kanserinin erken tanısında gold standard yöntemdir (Duyarlılık %85-90). Elli yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini önemli oranda azalttığı kabul edilmektedir. Yoğun meme dokusu, altında yatan lezyonu gizleyebilmektedir. HRT'nin meme dansitesinin artışı ile ilişkili olduğu, dansite artışının mamografi sensitivitesini ve spesifiteyi azaltabileceğine ilişkin tartışmalar mevcuttur (3,5,7). Bu durum HRT altındaki memenin değerlendirilmesini önemli kılmaktadır.

Mammografik dansite artışının histolojisi açıklığa kavuşmamıştır. Ödem, vazodilatasyon, fibrozis ve epitelyal proliferasyonu nedeni ile olabileceği söylenmektedir. İn vivo doku çalışmaları ile menstruel siklusun östrojenik fazının normal memede epitel proliferasyonu ile ilişkili olduğu ve kombine preparatlarda progesteronun hücre bölünme aktivitesini desteklediği gösterilmiştir (10).

Meme dansitesini etkileyebilecek değişkenler arasında yaş dönemi, ağırlık, boy, doğum sayısı, menarş ve menapoz yaşı sayılmaktadır (3). Olgularımızın demografik bilgileri gözönüne alındığında, yaş ortalamaları, üreme dönemi ortalamaları, doğum sayısı ortalamaları arasında belirgin fark izlenmemiştir.

HRT'nin daha uzun süreli kullanımının dansite artışını belirginleştirdiği söylenmektedir (11). Olgu grubumuzda preparat kullanım süresi gözönüne alındığında; tedaviyi en kısa kullanan grup siklik kombine tedavi alan grup (2.14 yıl), en uzun süre kullanan grup ise (2.72 yıl), tibolone alan gruptur. Ancak çalışmamızda izlenen gruplar arası fark, dansite artışını etkileyecek belirginlikte değildir.

Olgu grubumuzda; dansite değişiminin en az ve en çok izlendiği, tibolone ve devamlı kombine tedavi alan grupların tedavi aldıkları yaş dönemi diğer gruplara göre daha ileriydi. Ancak en çok ve en az belirgin dansite artışını bu iki grupta izledik. Bu da bize yaş dönemi farkının, memenin baz dansitesinde etkili olduğu ancak, HRT sonrası kontrol mamogramlarla karşılaştırmada anlamlı olmadığını düşündürmüştür. Değerlendirmeye alınan mamogramlar arasındaki süre de dansite değişimine etkilidir. Ancak biz gruplar arası anlamlı fark izlemedik. Laya ve ark. (3) kantitatif değerlendirmede boy ve kilo değişkenlerini de değerlendirmeye almıştır. Demografik bilgiler hastane dosyalarından elde olduğundan,

kayıt sistemi nedeni ile biz boy ve kilo değişkenlerini değerlendirmeye almadık.

Çalışmamızda düzenli, aksatmadan preparat kullanan olgular değerlendirilmeye alınmıştır. Ancak literatürde %25-40 gibi değişen oranlarda hastalar tarafından tedavinin bırakıldığı veya düzensiz alındığı yönünde bilgiler mevcuttur (12).

Dansitometrik (kantitatif) değerlendirmemizde; HRT öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde devamlı kombine tedavi (%49,8) ve östrojen alan (%42) gruplarda anlamlı dansite artışı izlenmiştir, siklik kombine tedavi ve tibolone alan grupta anlamlı dansite değişikliği izlenmemiştir. Kontrol grubunda (%44) izlenen dansite değişikliği, dansite azalması yönündedir. Literatürde nicel değerlendirme ile dansite artışının en yüksek izlendiği çalışma %73 olguda dansite artışının izlendiği, Laya ve ark. (3) 'a ait çalışmadır. Yapılan kantitatif değerlendirmelerde, görsel değerlendirmeye göre, HRT sonrası dansite artışında daha yüksek oranlar elde edilmektedir. Bizim grubumuzda en yüksek dansite artışı %49,8 oran ile devamlı kombine tedavi alan gruptadır. Bunun yanısıra %7 gibi oldukça düşük oranlarda dansite artışı bildiren çalışmalar da mevcuttur (13). Son zamanlarda oral düşük doz hormon terapisinin konvansiyonel tedavilere göre dansiteyi daha az etkilediği ve buna karşit arada anlamlı fark gözlenmediğini bildiren değişik sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır (14,15,16,17). Bunlar yanında nazal yolla HRT'nin mammografik dansiteyi etkilemediği söylenmekte ancak bu yöntemle alınan dozun yeterli klinik etkinliği tartışılmaktadır (18). Sentetik preparatlar kullanılan gruplarda dansite artışının daha az oranda olduğu çalışmamızla uyumlu çalışmalar bildirilmiştir (19).

Wolfe sınıflamasına göre değerlendirmede, en belirgin dansite artışı, dansitometrik ölçümlerde olduğu gibi devamlı kombine tedavi alan gruptadır (%32). Östrojen alan grupta da sınıflamada belirgin dansite artışı izlenmiştir (%20). Siklik kombine tedavi alan grupta dansite artışı diğer 2 gruba göre daha düşük orandadır (%14.5). Tibolone alan grupta ise belirgin değişiklik izlenmemiştir. Kontrol grubunda izlenen sınıflama değişikliği dansite azalması yönündedir (%17). HRT öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmede Wolfe sınıflamasındaki değişiklikler dansite ölçümüne göre daha az belirgindi. Ancak dansitometrik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı dansite artışı izlenmeyen siklik kombine tedavi alan grupta ise Wolfe sınıflamasına göre değerlendirmede diğer gruplara göre daha az belirgin olsa da anlamlı artış saptandı. Dansitometrik ölçümlerimizde memenin en yoğun olarak izlendiği subareolar alandan değerlendirme yapılmıştır. Wolfe sınıflamasında meme dokusunun tamamı değerlendirilmeye alınmaktadır. Sonuçta, siklik kombine tedavi alan grupta dansitometrik değerlendirmede elde edilen sonuç yalnızca subareolar bölgeyi değerlendirmektedir. Bu nedenle Wolfe sınıflamasına göre yapılan değerlendirmenin memenin tümüne ait değişikliği yansıttığı için daha duyarlı olduğunu düşünüyoruz. Son yıllarda BI-RADS sınıflaması daha yaygın olarak kullanılmaktadır (20).

Her iki yöntemle değerlendirmede en belirgin dansite artışı, diğer çalışmaları destekleyecek şekilde devamlı kombine tedavi

alan gruptadır (3,5,14,21-23). Olguların genelinde dansitometrik ölçümlerde izlenen dansite artışı belirgin derecede daha yüksek oranlardadır. Tibolone alan grupta ise dansitometrik ölçüm ve Wolfe sınıflaması değerlendirmesinde izlenen değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. Tibolone ve raloxifene'in dansite artışına etkisinin diğer preparatlara göre daha düşük oranda izlendiği bildirilmektedir. Grubumuzda tibolone-sentetik preparat literatürle uyumlu olarak meme dansitesine en az etki eden preparattır (19,21-23).

Östrojen-meme kanseri

Progesteronla karşılanmayan östrojen kullanımının meme kansinomu riskini arttırdığına ilişkin bir görüş mevcuttur. Ancak birçok meta-analizde progesteron eklenmesinin meme kanseri riskini azalttığını, meme kanseri riskinde anlamlı artış olmadığı bildirilmiştir. Göreceli riskin arttığını belirten çalışmalar, taramaların daha fazla yapıldığı veya "borderline atipik hiperplazi" ile invaziv karsinomun ayrılmasının güç olabileceği şeklindedir (24). Bunun yanısıra Byrne ve ark. (25) benign proliferasyon gösteren olguları kontrol grubuyla karşılaştırarak yaptıkları çalışmada meme kanseri görülme sıklığında artış izlenmiştir (Göreceli Risk: %3.6). Weiss ve ark. (26) HRT alan olgu grubunda lobuler karsinoma görülme sıklığında artış bildirdiler (OR:2.6). Bazı çalışmalarda çok düşük oranda meme kanseri görülmesinde artış bildirilmiştir. Ancak yine aynı çalışmalarda kırık mortalitesi ve iskemik kalp hastalığına bağlı mortalitedeki azalmada izlenen sonuçlar daha belirgindi (26-30).

Grubumuzda lezyon değerlendirmesinde, östrojen ve tibolone alan gruplar dışında diğer gruplarda, yeni eklenen lezyon, ve varolan lezyonlarda izlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tibolone alan grupta da izlenen değişiklik varolan kistlerin azalması yönündedir. Tibolone, zayıf östrojenik, progesteranik ve androjenik etkileri olan sentetik bir preparattır. Meme kanser hücrelerinde in vitro inhibitör etkisi kabul edilmektedir Bu değişikliğe tibolone'un bu etkisiyle yol açtığı düşünülebilir. Östrojen alan grupta 2 olguda DCIS, 2 olguda invaziv duktal ca, kontrol grubunda 1 olguda invaziv duktal ca, 1 olguda DCIS, tibolone alan grupta 1 olguda DCIS, siklik kombine tedavi alan grupta 1 olguda DCIS geliştiği izlenmiştir. Bizim çalışmamızda en fazla malign lezyon östrojen alan grupta görüldü (4 olgu). Ve yeni lezyon gelişmesi yönünde elde ettiğimiz sonuçlar sadece bu grupta istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç olarak; Hormon replasman tedavisi, mammografik dansiteyi, seçilen preparatlara bağlı olarak değiştirmektedir. Grubumuzda meme dansitesini en az etkisi olan preparatın tüm değerlendirmelerde tibolone-sentetik preparat grubu olduğu gözlenmiştir. Bunu siklik kombinasyon tedavisi izlemektedir. Östrojenin tek başına meme dansite artışında etkinliğinin daha az olduğu söylene de, bizim grubumuzda meme dansitesi en fazla arttıran ikinci grup olduğu görülmektedir. Tüm yayınlarla uyumlu olarak dansite artışı en fazla devamlı kombine tedavi alan grupta izlenmiştir (%49.8). Bu bulguların yanısıra, çalışmamızda östrojen alan grupta malign lezyon gelişme sıklığı anlamlı bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Sinvenberg E, Lubera J. Cancer statistics 1987. C. A. Cancer J Clin 1987; 37-19. PMID: 3099992.
2. M.N.Anderson.Anderson's Pathology Vol.2 .2nd ed. Philadelphia:1996; 2368.
3. Laya MB.,Gallagher JC.,Scheiman JC.,Larson EB.,Watson P.,Weinstein L. Effect postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. Radiology 1995; 196(2): 433-437. PMID: 7617857.
4. Kavanagh AM.,Mitchell H.,Graham GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. Lancet 2000; 355(9200): 270-274. PMID: 10675074.
5. F.Sendag,MD, M.C. Terek MD,S. Ozsener MD,K.Öztekin MD,O.Bilgin MD,I. Bilgin MD, A. Memiş MD. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. Fertility and Sterility. 2001; 76: 445-50. PMID 11532462.
6. Thurfjell E.L. MD, .Holmberg L.H. MD, Persson I.R. MD. Screening Mammography: Sensitivity and Specificity in Relation to Hormone Replacement Therapy. Radiology 1997; 203: 339-341. PMID: 9114085.
7. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of Estrogen and Estrogen-Progesterone Replacement Regimens on Mammographic Breast Parenchymal Density. Journal of Clinical Oncology. 1997; 15(10): 3201-3207. PMID: 9336356.
8. Feig SA. Hormonal reduction of mammographic densities: Potential effects on breast cancer risk and performance of diagnostic and screening mammography. J Natl Cancer Inst. 1994; 86(8): 408-409. PMID: 8120909.
9. Ma L ,Fishell E,Wright B,et al. Case control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. J Natl Cancer Inst. 1992; 84(10): 781-785. PMID: 1573665.
10. Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. Endocrinol.Rev. 1990; 11(2): 266-301. PMID: 2114281.
11. Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. Fertil Steril 1994; 62(2): 168S-175S. PMID: 7958013.
12. Cyrlak D,Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. Am J Roentgenol. 1993; 161(6): 1177-83. PMID: 8249722.
13. Pongsatha S, Mutarak M, Chaovitseree S, Luewan S, Panpanit A. Mammographic changes related to different types of hormonal therapies. J Med Assoc Thai 2006; 89(2):123-9. PMID: 16578996.
14. Topal NB, Ayhan S, Topal U, Bilgin T.Effects of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density: the role of progestins. Obstet Gynaecol Res 2006; 32(3): 305-8. PMID: 16764621.
15. Lundström E, Bygdesson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. Climacteric 2007; 10(3):249-56. PMID: 17487652.
16. Junkermann H, von Holst T, Lang F, Rakov V. Influence of different HRT regimens on mammographic density. Maturitas. 2005; 14;50(2):105-10. PMID: 15653007.
17. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, Vlachou S, Creaatsa M, Panoulis KP,Botsis D.The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. Maturitas 2006; 20; 54(1): 78-85. PMID: 16198519.
18. Pettersen PC, Raundahl J, Loog M, Nielsen M, Tanko LB, Christiansen C. Parallel assessment of the impact of different hormone replacement therapies on breast density by radiologist and computer based analyses of mammograms. Climacteric 2008; 11(2): 135-43. PMID: 18365856.
19. Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, Ovigstad E, Sandest PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on mammographic breast density, assessed by an automated quantitative method. BJOG 2008;115(6):773-9. PMID: 18355366.
20. Harvey JA, Bovbjerg VE, Smolkin ME, Williams MB, Petroni GR. Evaluating hormone therapy-associated increases in breast density comparison between reported and simultaneous assignment of BI-RADS categories, visual assessment and quantitative analysis. Acad Radiol. 2005;12(7): 853-62. PMID: 16039539.
21. Lundstrom E, Christow A, Kersemackers W, Svane G, Avazedo E, Saderquist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, Von Schoultz B. Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J Obstet.Gynecol. 2002; 186: 717-722. PMID: 11967497.
22. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. Maturitas 2001; 40: 165-171. PMID: 11716995.
23. Erel CT, Esen G, Seyisoğlu H, Elter K, Uras C, Ertungealp E, Aksu MF. Mammographic density increase in women receiving different hormone regimens. Maturitas 2001; 30:151-157. PMID: 11716993.
24. Stevenson JC, Gaspard U, Avovac B, Bricaire C, Cordoza L, Collins P, Devogelaer JP, Doren M, Gennari C, Kaufman JM, Kuttenn F, Ringe JD, Scarafiotto C, Varhaelst L, Zichella L, Ziegler R, Reginster JY. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules. Climacteric.1998; 1(1): 12-17. PMID: 11913406.
25. Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schmitt SJ. Biopsy confirmed benign breast disease,postmenopausal use of exogenous female hormones and breast carcinoma risk. Cancer 2000; 89: 2046-52. PMID: 11066044.
26. Li CI, Weiss NS., Stanford JL., Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle aged women. Cancer 2000 1; 88(11): 2570-7. PMID: 10861435.
27. Gambrell RD Jr. Hormone replacement therapy and breast cancer risk. Arch,Fam, Med 1996; 5(6): 341-8. PMID: 8640324.
28. Dupont WD, Page DL,Parl FF, Plummer WD, Scahvyler PA, Kasami M, Jensen RA. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. Cancer 1999; 85(6): 1277-83. PMID: 10189132.
29. Fiegelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. Carcinogenesis. 1996; 17(11): 2279-84. PMID: 8968038.
30. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 1992; 327(9): 620-7. PMID: 1640955.

İletişim

Ayşegül Sarsılmaz
Tel : 0(232) 2395152
E-Posta : aysegulsar@hotmail.com