

Gęstość mammograficzna tkanki piersiowej a leczenie endokrynologiczne i ryzyko raka piersi

Karthik Ghosh, MD, Celine M. Vachon, PhD

Menopausal Medicine 2010;18(1):34-39

Piersi zbudowane są z trzech podstawowych tkanek: tłuszczowej, włóknistej/łącznej i nabłonkowej. Różnice względnej zawartości tych tkanek rzutują na zmienność wyglądu piersi w obrazie radiologicznym. Tkanka tłuszczowa jest przezierna dla promieni RTG, dlatego na zdjęciach mammograficznych jest ciemna, natomiast tkanka nabłonkowa i łączna są dla promieni RTG gęste, a w obrazie mammograficznym jasne.¹ Gęstość mammograficzna piersi (mammographic breast density, MBD) odpowiada ich wyglądowi w obrazie mammograficznym i wskazuje na względną zawartość gęstych radiologicznie, czyli białych lub jasnych obszarów piersi.

Klasyfikacja MBD

W ciągu minionych dziesięcioleci opracowano kilka klasyfikacji MBD. Zgodnie z najwcześniejszą, zaproponowaną przez Wolfego, której podstawę stanowi obraz mięszu piersi, wyróżnia się cztery typy budowy piersi:²

- N1 – Rzadko utkany, bez widocznych przewodów;
- P1 – Wyraźny przebieg przewodów mlekowych, które zajmują mniej niż jeden kwadrant piersi;

- P2 – Wyraźny przebieg przewodów mlekowych, które zajmują obszar przekraczający jeden kwadrant piersi;
- DY – Jednorodne, blaszkowate gęste obszary.

Obecnie najczęściej korzysta się z zaproponowanej przez American College of Radiology metody określania gęstości – Breast Imaging Reporting and Data Systems (BI-RADS).³ Skala BI-RADS opiera się na subiektywnej ocenie gęstości piersi przez radiologów wg poniższego schematu:

- D1 – Tłuszczowa
- D2 – Rozproszone ogniska tkanki gęstej radiologicznie
- D3 – Tkanka heterogennie gęsta
- D4 – Tkanka o bardzo dużej gęstości

W celu ilościowego oszacowania MBD, w tym również określenia gęstości procentowej tkanki piersiowej (udział procentowy powierzchni obszaru o budowie gęstej, percent density, PD), wyróżnienia obszarów całkowicie gęstych oraz pozbawionych gęstości, wykorzystywane są metody wspomagane komputerowo.^{4,5}

MBD a ryzyko raka piersi

Zwiększona MBD, niezależnie od tego, czy określono ją metodą subiektywną, czy ilościową, uważana jest za jeden z najsilniejszych czynników ryzyka raka piersi.⁶ U kobiet, u których stwierdza się najwyższe kategorie gęstości piersi, ryzyko raka piersi jest 4-6-krotnie większe niż u kobiet, u których stwierdza się najniższe kategorie. Wykazano, że MBD stanowi najsilniejszy

czynnik ryzyka raka piersi, oprócz wieku i mutacji genetycznych.⁶

Związek między MBD a występowaniem raka piersi stwierdza się zarówno u starszych, jak i młodszych kobiet, rasy kaukaskiej i innych ras, zgłaszających się na przesiewowe badania mammograficzne.^{4,6,7}

Wpływ hormonów na MBD

Wielokrotnie wykazywano, że na MBD mają wpływ czynniki hormonalne, takie jak: menopauza, wiek w chwili pierwszej miesiączki, liczba porodów, wiek w czasie pierwszego porodu i stosowanie hormonów egzogennych.^{8,9}

Najlepszą ilustracją wpływu hormonów egzogennych na MBD jest dodatnia korelacja między MBD a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie oraz odwrotna podczas stosowania tamoksyfenu. Te zależności są sprawą ważną, ponieważ wskazują na osobniczą zmienność odpowiedzi na terapię hormonalną przejawiającą się zmianami MBD, która może przekładać się na zróżnicowane ryzyko rozwoju raka piersi.

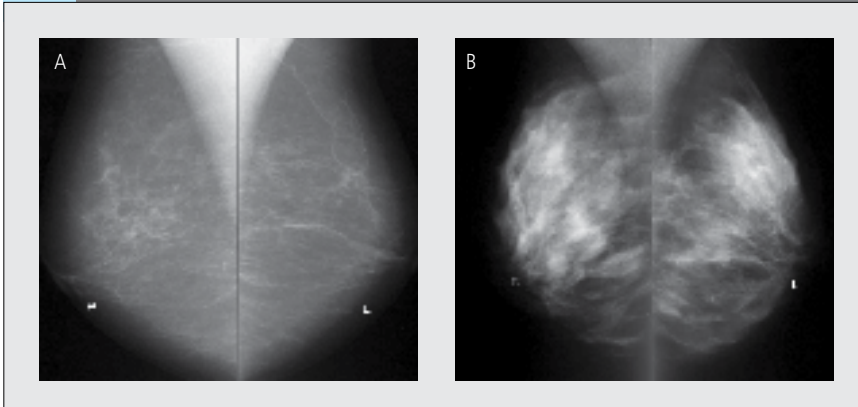
Wpływ hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie

Po menopauzie niedobór estrogenów sprawia, że tkanka gruczołowa piersi stopniowo zanika.¹⁰ Towarzyszy temu charakterystyczne dla okresu menopauzy i po niej zmniejszenie MBD.

Co dzieje się z tkanką piersiową wtedy, gdy proces inwolucji zostaje

Karthik Ghosh, MD, Assistant Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Celine M. Vachon, PhD, Associate Professor of Epidemiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota.
Doktorzy Ghosh i Vachon deklarują brak jakichkolwiek finansowych uwarunkowań dotyczących niniejszego artykułu.

RYCINA. Istotne zwiększenie MBD u kobiety po menopauzie po roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej



A. Przed stosowaniem HTZ. B. Rok po rozpoczęciu HTZ
MBD – mammograficzna gęstość piersi

Uwaga. W badaniach, w których określano wpływ HTZ (konwencjonalnych preparatów estrogenowych i progestagenowych) na MBD, ocenianą metodą ilościową stwierdzono, że stosowanie tych hormonów wiąże się z bezwzględnym zwiększeniem MBD o 3-6%.¹¹⁻¹²

zakłócony stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)? Badania nad wpływem dwuskładnikowej, estrogenowo-progestagenowej, terapii hormonalnej na MBD wskazują, że jej stosowaniu towarzyszy bezwzględny wzrost MBD o 3-6%.^{11,12} Na rycinie przedstawiono radykalną zmianę MBD stwierdzoną u jednej z kobiet po roku stosowania HTZ.

W Norwegian Breast Cancer Screening Program ($n=1007$) u kobiet stosujących aktualnie terapię hormonalną po menopauzie stwierdzono istotnie większą średnią procentową gęstość piersi niż u kobiet nigdy jej niestosujących (MBD 11,5 [9,7-13,7] u stosujących wobec 7,2 [6,6-7,8] u niestosujących, p dla trendu $<0,001$).¹³

W badaniu Women's Health Initiative (WHI) uczestniczki podzielono losowo na przyjmujące codziennie skoniugowane estrogeny końskie (conjugated equine estrogens, CEE, 0,625 mg) oraz octan medroksyprogesteronu (medroksyprogesterone acetate, MPA, 2,5 mg) lub placebo. Stosowanie dwuskładnikowej terapii zastępczej po menopauzie ($n=202$) wiązało się z bezwzględnym wzrostem MBD w porównaniu z wartością wyjściową o 6% w ciągu roku, natomiast w grupie placebo ($n=211$) gęstość zmniejszyła się o 0,9% (różnica między

grupami leczoną a placebo – 6,9%).¹¹ Do wzrostu MBD dochodzi u ponad 75% kobiet po menopauzie stosujących HTZ.

W badaniu Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), w którym określano zależność między HTZ po menopauzie a MBD, stwierdzono, że stosowanie dwuskładnikowej terapii hormonalnej prowadzi do wzrostu gęstości mammograficznej piersi.¹² Uczestniczki tego badania zostały losowo przydzielone do jednej z grup: 1) placebo ($n=112$), 2) CEE 0,625 mg/24 h ($n=114$), 3) CEE + cyklicznie MPA 10 mg/24 h przez 12 dni w miesiącu ($n=109$), 4) CEE + codziennie MPA 2,5 mg/24 h ($n=121$), 5) CEE + mikronizowany progesteron (MP) 200 mg/24 h przez 12 dni w miesiącu ($n=115$). Średnie zmiany procentowej gęstości piersi okazały się statystycznie większe w przypadku wszystkich metod terapii dwuskładnikowej w porównaniu do kobiet przyjmujących placebo (zakres 3,1-4,8%), natomiast u stosujących wyłącznie estrogeny nie stwierdzono istotnej zmiany MBD (1,17%, przedział ufności [PU] 95% -0,28-2,62; $p=0,24$). Nie stwierdzono również istotnej zależności między przyrostem MBD a rodzajem progestagenu ani też od przyjętego schematu jego stosowa-

nia – w sposób ciągły lub cyklicznie (CEE + cyklicznie MPA – 4,8%, CEE + MPA w sposób ciągły – 4,6%, CEE + MP – 3,1%).¹²

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że dwuskładnikowa terapia estrogenowo-progestagenowa w konwencjonalnych dawkach wiąże się ze zwiększeniem gęstości piersi niezależnie od sposobu stosowania progestagenu. Zależność między HTZ po menopauzie a zmianą MBD zachodzi równolegle z wpływem na ryzyko raka piersi, które wzrasta w przypadku stosowania terapii dwuskładnikowej, ale nie u stosujących jedynie estrogeny.¹⁴

Chociaż można mieć nadzieję, że stosowanie HTZ w mniejszych dawkach będzie miało słabszy wpływ na gęstość piersi, w przeprowadzonym ostatnio badaniu nie potwierdzono, aby MBD zmieniała się w różnym stopniu podczas stosowania konwencjonalnej i niskodawkowej HTZ.¹⁵ Buist i wsp. zauważyli, że 1-2-miesięczna przerwa w stosowaniu HTZ wiąże się z nieznacznym zmniejszeniem MBD, a zatrzymanie terapii na tak krótko nie wpływało na częstość wzywania kobiet poddanych przesiewowemu badaniu mammograficznym na badania uzupełniające.¹⁶

Wpływ tamoksyfenu, raloksyfenu i inhibitorów aromatazy na MBD

Mając na uwadze dodatnią zależność między stosowaniem HTZ po menopauzie a MBD, logiczne jest zadanie pytania, czy tamoksyfen, raloksyfen lub inhibitory aromatazy powodują zmniejszenie MBD.

Tamoksyfen jest selektywnym modulatorem receptorów estrogenowych (selective estrogen receptor modulator, SERM), kompetytywnie wiążącym się z receptorami estrogenowymi i blokującym aktywność estrogenów.¹⁷ Jego antyestrogenowy wpływ na piersi sprawił, że znalazł zastosowanie jako adiuwantowy lek hormonalny u kobiet, które po menopauzie zachorowały na raka piersi posiadającego receptory estrogenowe. Tamoksyfen stosowany jest również jako lek chemoprewencyjny, zmniejszający ryzyko

raka piersi u kobiet z grupy dużego ryzyka. W randomizowanym badaniu klinicznym National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) z udziałem kobiet w znacznym stopniu zagrożonych rakiem piersi wykazano, że 5-letnie stosowanie tamoksyfenu zmniejsza o 49% ryzyko inwazyjnego raka piersi, a o 50% nieinwazyjnego, w porównaniu z placebo.¹⁸

W kilku badaniach oceniano wpływ tamoksyfenu na MBD¹⁹⁻²² z wykorzystaniem różnych metod szacowania MBD i różnych populacji badanych kobiet (tj. ze stwierdzonym rakiem piersi przyjmujących adiuwantową terapię tamoksyfenu lub z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju raka piersi przyjmujących tamoksyfen w chemoprewencji). W badaniach tych jednoznacznie wykazano, że u kobiet przyjmujących tamoksyfen dochodzi do statystycznie istotnej redukcji MBD. W niektórych badaniach zauważono, że do zmniejszenia wartości procentowej MBD częściej dochodzi u kobiet przed niż po menopauzie.¹⁹

Son i wsp.²¹ wykazali, że u 87% kobiet przed menopauzą, które zachorowały na raka piersi, stosowaniu tamoksyfenu towarzyszyło zmniejszenie obszaru tkanki mięsistej, natomiast zaobserwowano to tylko u 29% kobiet po menopauzie.

Podobnie Brisson i wsp.¹⁹ stwierdzili zmniejszenie MBD w klasyfikacji mięsistej pod wpływem przyjmowanego tamoksyfenu u 67% kobiet przed 50 r.ż. należących do grupy zwiększonego ryzyka, natomiast wśród 50-letnich i starszych kobiet po menopauzie ten wskaźnik wyniósł zaledwie 13%. Brisson i wsp. wykazali również, że podczas terapii tamoksyfenu gęstość piersi zmniejszała się bardziej u kobiet przed 50 r.ż. niż u starszych (-12,1% [SD 11,0%] u kobiet przed 50 r.ż. w porównaniu z -5,7% [SD 12,6%] u kobiet 50-letnich i starszych).¹⁹

W badaniu z udziałem kobiet po menopauzie chorych na raka piersi Ursin i wsp.⁴ wykazali, że u 80% nastąpiło zmniejszenie MBD. Nie we wszystkich badaniach stwierdzono jednak różnicę między odpowiedzią na leczenie u kobiet przed i po menopauzie.²²

We wszystkich badaniach stosowano tamoksyfen w tej samej dawce 20 mg/24 h, nie można więc było prześledzić zależności zmiany MBD od stosowanej dawki leku. Dla wszystkich tych badań wspólny był fakt, że nie u wszystkich kobiet stosujących tamoksyfen nastąpiło podczas terapii zmniejszenie gęstości piersi. Redukcja gęstości dotyczyła 21-80% kobiet.

Powyżej przytoczono wyniki badań, w których wykorzystano z różnych metod szacowania MBD, grupy badane stanowiły różne populacje kobiet (grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi lub kobiety z już ustalonym tym rozpoznaniem), przed lub po menopauzie. Zdaje się to wskazywać, że zmniejszenie MBD wywołane przez tamoksyfen u niektórych kobiet po menopauzie jest istotne klinicznie, ponieważ zmniejsza występowanie raka piersi u kobiet z grup zwiększonego ryzyka oraz częstość wznowy raka piersi lub rozwoju raka w drugiej piersi u przyjmujących tamoksyfen już po zachorowaniu. Te kobiety odnoszą korzyść z dalszego stosowania tamoksyfenu. Pacjentki, u których stwierdza się tylko nieznaczne zmniejszenie lub nawet wzrost MBD, mogłyby może odnieść większą korzyść z innych metod leczenia.

Raloksyfen, inny lek z grupy SERM, jest stosowany w chemoprewencji raka piersi, ponieważ wykazano, że jego stosowaniu przez 5 lat towarzyszy zmniejszenie ryzyka rozwoju inwazyjnego raka piersi.²³ W niektórych badaniach stwierdzono podobne do placebo zmniejszenie MBD u kobiet stosujących raloksyfen,²⁴ natomiast w innych obserwowano niewielkie zmiany MBD u leczonych tym lekiem.¹⁵

W badaniu, w którym wpływ raloksyfenu na MBD oceniano na podstawie wolumetrycznej gęstości piersi z wykorzystaniem obrazów cyfrowych, Eilertsen i wsp.¹⁵ wykazali niewielkie zmniejszenie wolumetrycznej MBD u stosujących raloksyfen (mediana -4,1%; 95% PU -6,9%-2,1%), w porównaniu ze wzrostem MBD u stosujących niskodawkową HTZ (mediana 15,0%, 95% PU 4,8%-28,6%; $p < 0,0001$).

Inhibitory aromatazy (aromatase inhibitors, AI) blokują miejscową syntezę estrogenów w wycinkach ludzkiego raka piersi²⁵ i zapewniają najskuteczniejszą obecnie terapię hormonalną w przypadku raków piersi wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych u kobiet po menopauzie.

Wyniki kilku badań, w których oceniano związek inhibitora aromatazy, letrozolu, z MBD, były niejednoznaczne. Należy do nich badanie przeprowadzone z udziałem 106 kobiet po menopauzie, które losowo przydzielono do grupy stosującej letrozol lub do grupy placebo po 5 latach przyjmowania tamoksyfenu. W tym badaniu po 9-15 miesiącach terapii nie stwierdzono różnicy między obiema grupami w zakresie zmiany MBD.²⁶ W dwóch badaniach oceniano wpływ letrozolu na MBD u kobiet po menopauzie przyjmujących HTZ. W jednym, obejmującym 42 kobiety z grupy zwiększonego ryzyka przyjmujące preparat estrogenowy w monoterapii lub dwuskładnikową HTZ (estrogen i progestagen), nie stwierdzono, aby stosowaniu letrozolu w dawce 2,5 mg/24 h przez 6 miesięcy towarzyszyła zmiana procentowej gęstości mammograficznej piersi,²⁷ w drugim natomiast stwierdzono zmniejszenie MBD u kobiet stosujących niskodawkową terapię dwuskładnikową, przyjmujących jednocześnie 3 razy w tygodniu letrozol w dawce 2,5 mg/24 h przez 24 miesiące (mediana, zakres 2-63 miesiące, redukcja 6,8 vs 1,4%).²⁸

Niejednoznaczne wyniki badań nad wpływem stosowania raloksyfenu i inhibitorów aromatazy na MBD mogą wynikać z faktu, że te formy leczenia zalecane są jedynie kobietom po menopauzie ze stosunkowo małą MBD w badaniu podstawowym, co utrudnia uchwycenie niewielkich zmian. Aby określić, czy MBD może stanowić biomarker dla tych oraz innych terapii hormonalnych, niezbędne będzie przeprowadzenie większych badań z wykorzystaniem dobrze skalibrowanego sprzętu do pomiaru gęstości piersi oraz dłuższą obserwacją ukierunkowaną na występowanie raka piersi.

MBD jako marker kliniczny ryzyka raka piersi

Jak te wiadomości można przełożyć na język opieki nad naszymi pacjentkami? W prowadzonych ostatnio badaniach włączenie BI-RAD oraz ilościowego pomiaru MBD do modeli przewidywania ryzyka raka piersi zawodziło poprawą w przewidywaniu ryzyka (poprawa statystyki C o 0,01-0,06).²⁹ Model wzmocniony pomiarem MBD przewyższa więc wprawdzie istniejący obecnie model Gaila, ale nie sprawdza się w ocenie zindywidualizowanego ryzyka. Ważna jest również świadomość wyzwań napotykanych podczas oceny obrazów mammograficznych piersi kobiet ze zwiększoną MBD, w tym również potrzeby powtórzenia tych badań oraz biopsji piersi, jak też trudności wykrycia nieprawidłowości o znaczeniu klinicznym.³⁰

Pamiętając o związku między stosowaniem hormonów egzogennych a zmianą MBD, należy zadać naturalne pytanie, czy zmiana MBD stanowi potencjalny marker ryzyka. Mówiąc inaczej, czy u kobiety, u której stosowaniu HTZ towarzyszy zwiększenie MBD, ryzyko wystąpienia raka piersi jest większe niż u tej, u której MBD pozostaje w takich warunkach stałe lub się zmniejsza? Lub też, czy zmniejszenie MBD u kobiety stosującej adiuwantowe leczenie tamoksyfenem oznacza zmniejszenie ryzyka wznowy nowotworu w porównaniu z pacjentką, u której MBD wówczas się nie zmienia?

Aby udzielić odpowiedzi na to pytanie, Cuzick i wsp. przeprowadzili badanie z udziałem kobiet uczestniczących w badaniu klinicznym IBIS-1, w którym kobiety z grupy zwiększonego ryzyka losowo podzielono na przyjmujące tamoksyfen lub placebo, a następnie obserwowano je do czasu wykrycia u nich raka piersi.³¹ Zdjęcia mammograficzne 120 uczestniczek, u których w czasie trwania badania rozpoznano raka piersi, oraz 945 kobiet, u których nie doszło do zachorowania, oceniano na początku badania i po 12-18 miesiącach. MBD, jako procent całkowitego obszaru piersi, oceniali wzrokowo wyspecjalizowani

w tej dziedzinie radiolodzy. W porównaniu z ramieniem placebo u kobiet stosujących tamoksyfen, u których stwierdzono $\geq 10\%$ redukcję MBD, ryzyko zachorowania było mniejsze (ilość szans [odds ratio, OR] 0,37, 95% PU 0,2-0,69; $p=0,002$), natomiast u kobiet, u których stosowaniu tamoksyfenu towarzyszyło zmniejszenie gęstości piersi $< 10\%$, nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka (OR 1,03, 95% PU 0,66-1,61, $p=0,89$).

Z przytoczonych danych wynika, że zmiana MBD może stanowić biomarker zmniejszenia ryzyka raka piersi u kobiet stosujących chemoprewencję i mogłaby pozwolić na wcześniejszą identyfikację tych, które nie odniosą korzyści z terapii tamoksyfenem. Wkrótce powinny ukazać się wyniki badań, których celem była ocena wpływu zmiany MBD podczas stosowania HTZ na ryzyko raka piersi. Obecnie nie jest jasne, czy wzrost lub zmniejszenie MBD podczas leczenia hormonalnego zmieniają po prostu możliwości wykrycia nowych zmian nowotworowych w piersiach, czy też pozostają w związku z procesami patofizjologicznymi, które towarzyszą rozwojowi raka piersi. Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, które poprawią nasze rozumienie czynników przyczyniających się do zmiany MBD i ich związku z rakiem piersi. Potrzebne jest również opracowanie powtarzalnych i dobrze skalibrowanych metod dokładnego pomiaru gęstości piersi, które pozwolą na powtarzalność wykazywania zmian MBD w poszczególnych badaniach i podczas stosowania różnych rodzajów terapii.

Podsumowanie

Zrozumienie zmienności odpowiedzi na leczenie hormonalne jest konieczne, aby możliwe było zastosowanie najskuteczniejszego leczenia w odpowiednim czasie. Mowa tu o stosowaniu egzogennych estrogenów u zdrowych kobiet, skierowanym na zmniejszenie dolegliwości okresu pomenopauzalnego, jak również o leczeniu chorych na raka piersi. MBD może przyczynić się do naszego zro-

zumienia międzyosobniczej zmienności odpowiedzi na leczenie. Uzyskane informacje mogą przełożyć się na sytuację kliniczną i ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących metod leczenia raka piersi lub zmniejszania ryzyka jego wystąpienia u poszczególnych pacjentek.

Menopausal Medicine, Vol. 18, No. 1, February 2010, p. 34. Mammographic breast density, endocrine therapies, and breast cancer risk. Reproduced with permission.

PIŚMIENICTWO

- Egan RL. Breast Imaging: Diagnosis and Morphology of Breast Diseases. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1988.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index for developing breast cancer. Am J Roentgenol. 1976;126:1130-1137.
- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data Systems BI-RADS. Reston, VA: American College of Radiology; 1998.
- Ursin G, Ma H, Wu AH, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:332-338.
- Byng JW, Boyd NF, Fishell E, et al. The quantitative analysis of mammographic densities. Phys Med Biol. 1994;39:1629-1638.
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:1159-1169.
- Maskarinec G, Meng L. A case-control study of mammographic densities in Hawaii. Breast Cancer Res Treat. 2000;63:153-161.
- Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, et al. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). Cancer Causes Control. 2000;11:653-662.
- Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7:1133-1144.
- Rosen P. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
- 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;97:1366-1376.
- G G Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. J Natl Cancer Inst. 2003;95:30-37.
- Bremnes Y, Ursin G, Bjurstam N, et al. Different types of postmenopausal hormone therapy and mammographic density in Norwegian women. Int J Cancer. 2007;120:880-884.
- US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2002;137:834-839.
- Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, et al. 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;115:773-779.
- Buist DS, Anderson ML, Reed SD, et al. Short-term hormone therapy suspension and mammography recall: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:752-765.
- G G Grady WJ, Jordan VC. Clinical potential of new antiestrogens. J Clin Oncol. 1997;15:840-852.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-1388.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 119