



HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN MAMOGRAFİK PARANKİM DANSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT TREATMENT TO MAMMOGRAPHIC PARENCHYMA DENSITY

A.Ender YUMRU¹ Murat BOZKURT² Nuh GÜMÜŞTEKİN² Y.Tahsin AYANOĞLU³

¹ Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

² Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

³ Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Anahtar sözcükler : Hormon replasman tedavisi, mamografik dansite

Key Words : Hormone replacement therapy, mammographic density

ÖZET

Amaç: Yapılan çalışmada Hormon Replasman Tedavisi (HRT) alan hastalarda parankimal dansite değişikliklerinin, HRT ile olan ilişkisi, bu tedavi rejimleri ile artan dansite miktarının tayinini ve farklı hormon preparatları kullanan postmenopozal hasta gruplarının mamografik parankimal dansite değişikliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 05.01.1999- 1.3.2003 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi menopoza polikliniğine başvuran ve menopoza tanısı konulan 82 hasta dahil edildi. 32 hastaya TAH+BSO operasyonu uygulanmıştı. Bu grup kontinu estrojen tedavisi almaktaydı. Gruplardan diğerleri değişik hormon replasman tedavi rejimleri almaktaydılar. 10 gruba ayrılan hastaların her yıl çekilen mamografi kontrolleriyle parankimal dansite değişimleri incelendi.

Bulgular : HRT alan hastaların mamografik parankim dansite sonuçları Wolfe sınıflamasına göre değerlendirildi.

- Mamografik dansite artışı %24.3 (n:20).
- Mamografik dansite azalışı %7.3 (n:6).
- Mamografik dansitesi sabit olanlar %68.2 (n:56) olarak bulundu.

(not: n hasta sayısını gösterir.)

Kontinu estrojen tedavisi alan (Climara tts, premarin ve estrofem oral tab) grupta dansite artışı %25 (n:8), azalma %3.1 (n:1), sabit kalma %71.8 (n:23) olarak bulundu.

Estrojen ve progesteron kombine kontinu HRT alan grupta dansite artışı %41.6 (n:10), azalma %0 (n:0), sabit kalma %58.3 (n:14) olarak bulundu.

Tibolon (Livial oral tablet) kullanan grupta dansite artışı %7.6 (n:2), dansitede azalma %19.2 (n:5), sabit kalma %73 (n:19) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda mamografik parankimal dansitenin en fazla arttığı grup kontinu estrojen+progesteron kullanan hastalardı. Bu grupta dansite artışı %41.6 oranında idi. Tibolon kullanan grupta bu oran %7.6 ile en düşük bulunmuştur.

Yazışma adresi : Ender YUMRU, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Makalenin geliş tarihi :23.06.2005 ; kabul tarihi : 26.01.2006

SUMMARY

Aim: In this study the aims are to determine the relation between parenchymal density varieties and hormone replacement treatment (HRT) among the patients who receive HRT, to count the increase of density with this treatment regime, and to compare the mammographic density varieties among postmenopausal patient groups that use different hormone preparats.

Material and Methods: A study design was used with 82 patients who applied to menopause policlinic of Taksim Education and Research Hospital and who were diagnosed as having menopause there between 05.01.1999 and 01.03.2003. One of the groups was constituted by 32 patients who were operated with TAH+BSO. This group received continuous estrogen treatment. The others were divided into groups according to different hormone replacement regimes. Every year the parenchymal density varieties of the patients was analyzed with mammography by dividing into 10 groups.

Signs: These results are determined according to Wolfe classification among all the patients who receive HRT:

- *Mammographic density increase %24.3 (n:20)*
- *Mammographic density decrease %7.3 (n:6)*
- *Stabil mammographic density %68.2 (n:56)*

(note: 'n' means number)

The results of the patients who received continuous estrogen treatment (Climara tts, premarin and estrofem oral tab) are: %25 increase (n:8), %3.1 decrease (n:1), %71.8 stabil (n:83).

The results of the group who received continuous estrogen and progesterone combined HRT are: %41.6 increase (n:10), %0 decrease (n:0), %58.3 stabil (n:14).

The results of the group who received tibolon (Livial oral tab.) are: %7.6 increase (n:2), %19.2 decrease (n:5), %73 stabil (n:19).

Results: In our study, the group which reported the most increasing mammographic parenchymal density was the group which received combined estrogen and progesterone. In this group density increasing was %41.6 ratio. The lowest increasing density level was reported with the group which received Tibolon and ratio was %7.6.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen jinekolojik kanserdir. Günümüzde yapılan çalışmalarla mamografik dansite artışı ile meme kanseri riski arasında direk ilişki ortaya konulmuştur. Mamografilerinde yüksek dansite artışı gözlenen hastaların, dansitelerinde hiç artış göstermeyen hastalara göre 4- 6 kat daha fazla meme kanserine yakalanma riskine sahip oldukları ortaya konulmuştur. HRT alan kadınlarda meme parankiminde mamografi ile saptanabilen bazı değişiklikler meydana gelir. Estrojen meme duktus epitelinde proliferasyon ve diferansiyasyona neden olur. Periduktal stroma estrojen etkisi ile uyarılmaktadır. Progesteron ise duktusların distal kısmında estrojen ile sinerjik etki göstererek lobüloalveolar yapının gelişimini artırır. Buna karşın progesteron estrojene zıt etki göstererek ana duktus epitelindeki proliferasyonu azaltmakta, ancak diferansiyasyonu arttırmaktadır (1).

HRT sonrası meme dokusunda meydana gelen değişiklikler özetle; diffuz multifokal dansite artışı, asimetric dansite artışı, kist formasyonu, fibroadenom ve kistlerin boyutlarında artma şeklindedir. Bu değişiklikler genellikle iki taraflı

olmakla birlikte, asimetric dansite artışının tek memede ortaya çıktığı olgularda bildirilmiştir. Meme boyut ve yoğunluğunda artma sadece birkaç aylık tedaviden sonra gelişebilmektedir. En erken mamografik dansite değişikliğinin 4 aylık tedaviden sonra görüldüğü bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra bu değişiklikler dramatik olarak azalmaktadır. Kombine estrojen ve progesteron tedavisi alan hastalarda diffüz olarak dansite artışı saptanırken, sadece estrojen kullananlarda daha çok kist formasyonu veya mevcut olan kist ve fibroadenomların boyutlarında artış görülmektedir (2).

Yaptığımız çalışmada farklı HRT preparatlarının mamografik parankim dansitesi üzerine etkisi incelendi. Mamografik parankim dansitesi değerlendirmesi tedavi öncesi ve tedavi sonrası çekilen mamografiler esas alınarak yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 05.1.1999- 1.3.2003 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Menopoz Polikliniğine başvuran, anamnez, fizik muayene, biyokimyasal ve hormonal tahliller sonucu menopoz olduklarına karar verilen ve düzenli olarak poliklinik takiplerine gelen 82 hasta

dahil edildi. Postmenopozal durum şu iki durumdan birisi olarak tanımlandı.

1. Son adet tarihinin en az 12 ay önce olması (spontan menopoz) ve FSH>40 IU/ l olması,
2. Bilateral oofektomi olduğu raporlarda gösterilen veya bilateral oofektomi yapıldığını ifade edip FSH > 40 IU/ l ve E2 düzeyinin 25 pg/ ml nin altında olan kadınlar olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmaya alınan hastalar yaşları, 43- 68(mean +- 56.5+-2.95) arasında değişen farklı kontiniu HRT rejimi alan hastalardan oluşuyordu. Bu hastaların 32 tanesi, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooofektomi operasyonu geçirmişti. Bu hastalarımız kesintisiz estrogen replasman tedavisi almaktaydılar. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların hiçbiri sigara, alkol, bağımlılık yapacak madde veya ilaç kullanmıyordu. Memeye ait geçirilmiş operasyon veya malign hastalık öyküsü yoktu. Minimum 24 ay, maksimum 38 ay olmak üzere ortalama 27.98 (27.8+-3.01) ay düzenli hormon preparatları kullanıyorlardı. Tüm hastalarımızın hormon replasman tedavisine başlamadan önce mamografileri çekilmiş ve her yıl düzenli olarak tekrarlanmıştı.

Çalışma için aldıkları HRT rejimlerine göre hastalar 10 grupta değerlendirildi.

1. Premarin; 0.625 mg konjuge estrogen (Wyeth)
2. Estrofem; 2.0 mg estradiol hemihidrat (Nova-Nordisk)
3. Climara; 3.9 mg östradiol 12.5 cm² flaster (Shering- Alman)
4. 1. ,2. ve 3. grupların toplamıdır. Yalnız estrogen replasman tedavisi alan gruptur.
5. Premelle; 0.625 mg konjuge estrogen ve 2.5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) (Wyeth)
6. Kliogest; 2.0 mg Östradiol hemihidrat ve 1.0 mg noretisteron asetat (NETA) (Nova- Nordisk)
7. 5. ve 6. grupların toplamıdır. Estrogen ve progesteron içeren kombine HRT alan grup.
8. Livial; 2.5 mg tibolon (Organon)
9. Hormon replasman tedavisi alan tüm hastalar.
10. Livial dışındaki hormon replasman tedavisi alan tüm hastalar.

Tüm gruptaki hastalarımızın hormon replasman tedavisine başlamadan önceki çekilen mamografilerindeki mamografik dansite ile, tedavi sonrası çekilen mamografilerindeki mamografik dansite artışı karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu tedavi öncesine göre, mamografilerinde

dansite artışı gösteren hastalar belirlendi ve bu hasta grubu da dört alt gruba ayrıldı.

- a) Yalnız estrogen replasman tedavisi görüp, mamografilerinde dansite artımı olan hastalar
- b) Estrogen ve progesteron içeren kombine tedavi alıp, mamografik dansite artımı olan hastalar
- c) Livial kullanıp dansite artışı gösteren hastalar.
- d) Dansite artışı gösteren tüm hastalar.

Mamografileri incelen tüm hastalarda Coard M3 (1995) marka mamografi cihazı ile her iki memeye kraniokaudal (CC) ve mediolateral (MLO) pozisyonlarda kompresyonlu görüntüler alınarak çekilmişti. MLO grafilerde tüm hastalarda rutin olarak 45 derece çekim açısı kullanılmıştı. Tüm mamografiler bağımsız ve aynı radyolog tarafından değerlendirildi. Parankim dansiteleri wolfe klasifikasyonuna göre değerlendirildi.

Wolfe Klasifikasyonu

N1: Parankimin tümüne yakın bir bölümünün temel olarak yağ olduğu, küçük bir miktar displazinin görülebileceği, duktus yapısının izlenmediği evre.

P1: Parenkim temel olarak yağ ile meme volumünün en fazla ¼ ünü kaplamış, anterior bölümde, duktustan zengin yapının izlendiği evre. Duktal yapı ince bandlar halinde iç kadranslara yayılım gösterebilir.

P2: Meme volümünün ¼ ünden daha fazlasında bulunan, şiddetli duktal paternin izlendiği evre.

DY: Şiddetli displazinin izlendiği, sıklıkla alttaki baskın duktal patern ile açıklanan evre (Son derece yoğun olan parenkim konnektif doku hiperplazisini gösterir).

N1 ve P1 düşük risk paternleri, P2 ve DY yüksek risk parenkimal paternleridir ve artmış meme kanseri riskini gösterir. Radyolojik olarak tanımlanabilen meme dokusunda patolojik değişiklikler meydana getirme açısından yüksek riske sahiptir. Menopozun doğal süreci olarak meme duktus ve lobüllerinin yerini yağ dokusu alır ve bu mamografilerde parankim dansitesi azalması olarak tespit edilebilir. HRT kullanımı ise estrogenin meme duktusuna ve progesteronun meme lobülüne büyüme ve gelişme sağlayıcı etkisinden dolayı parankimal dansitede artışa yol açar. Daha önce yapılan 51 epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki uzun süreli HRT kullanımı meme kanseri riskini artırır (2). Bu mamografik dansite artışı meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (3,4,5,6) . Parenkimal patern; endojen endokrin faktörlere bağlı meme lobül ve duktuslarının gelişimini tanımlamak amacı ile kullanılır (7). HRT alan tüm hastaların, HRT sonrası mamografik dansite yoğunlukları, HRT'ye başlamadan önce çekilen mamografik dansite yoğunluklarını karşılaştırmada; Kruskal Wallis, ki-

kare ve Wilcoxon testleri kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

İlk mamografilerindeki parankimal paterni N1 olarak belirlenmiş 18 hastanın, çekilen son mamografilerinde 9 unun parankimal paterni N1 olarak kalmış, 6 sının P1 ve 3 hastamızın P2 olacak şekilde arttığı izlenmiştir. DY paterni ise izlenmemiştir. İlk mamografilerinde P1 olarak belirlenmiş 28 hastanın çekilen son mamografilerinde 19' unun parankimal paterni P1 olarak sabit kalmış, 3 tanesi N1 olarak gerilemiş, 6 tanesinin parankimal paterni P2 olarak artış izlenmiştir. İlk mamografilerindeki parankimal paterni P2 olarak belirlenmiş 23 hastanın, çekilen son mamografileri; 2 tanesi P1 olarak gerilemiş, 16 tanesinin parankimal paterni P2 olarak sabit kalmış, 5 tanesinin parankimal paterni DY olarak artmıştır. İlk mamografilerindeki parankimal paterni DY olarak belirlenmiş 13 hastanın 1 tanesinin parankimal paterni P2 olarak gerilemiş, 12 tanesi DY olarak sabit kalmış; N1 ve P1'e gerileme izlenmemiştir.

Tablo 2. Livial kullanan hastalarda mamografik dansite değişimleri.

LİVİAL	N1	P1	P2	DY	TOTAL	%
N1	5	2	0	0	7	26,9
P1	0	7	2	0	9	34,6
P2	1	1	4	1	7	26,9
DY	0	0	0	3	3	11,5
TOTAL	6	10	6	4	26	
%	23	38,4	23	15,3		100

Hormon replasman tedavisi alan tüm hastalarımızın wolfe klasifikasyonuna göre mamografik dansite artışı %24.3 (n:20), mamografik dansitede azalma %7.3 (n:6); mamografik dansitede sabit kalma %68.2 (n:56) olarak belirlendi (n: hasta sayısı).

Tablo 1. Farklı hormon replasman tedavilerinin mamografik dansite değişimi sonuçlarının hasta sayısı ve yüzde olarak dökümü.

WOLF	ARTMA	SABİT	AZALMA	TOPLAM
PREMARİN	3 %25	9 %75	0 %0	12
CLIMARA	3 %27,2	7 %63,6	1 %9	11
ESTROFEM	2 %22,2	7 %77,7	0 %0	9
PRE+CLİ+EST	8 %25	23 %71,8	1 %3,1	32
KLİOGEST	4 %36,3	7 %63,6	0 %0	11
PREMELLE	6 %46,1	7 %53,8	0 %0	13
KLİO+PREMELLE	10 %41,6	14 %58,3	0 %0	24
LİVİAL	2 %7,6	19 %73,0	5 %19,2	26
HEPSİ*L(-)	18 %32,1	37 %66	1 %1,7	56
HEPSİ	20 %24,3	56 %68,2	6 %7,3	82

Not : Tablo 2,3 ve 4 deki ilk satırdaki wolf parankimal paternleri (N1, P1, P2, DY) tedavi öncesi çekilen ilk mamografilere, ilk sütundaki Wolf parankimal paternleri (N1, P1, P2, DY) tedavi sonrası çekilen son mamografilere aittir.

Tablo 3. Livial hariç tüm hormon replasman tedavilerinin ilk ve son mamografilerinin karşılaştırılması.(LİV: LİVİAL)

HEPSİ(LİV-)	N1	P1	P2	DY	TOTAL	%
N1	4,0	1,0	0,0	0,0	5,0	8,9
P1	6,0	12,0	0,0	0,0	18,0	32,1
P2	2,0	5,0	12,0	0,0	19,0	33,9
DY	0,0	0,0	5,0	9,0	14,0	25
TOTAL	12	18	17	9	56	
%	21,4	32,1	30,3	16		100

Kesintisiz estrojen tedavisi alan (Climara tts, premarin ve estrofem oral tab) 4. grupta, wolfe klasifikasyonuna göre mamografik dansite artışı %25 (n:8) mamografik dansitede azalma %3.1 (n:1), mamografik dansitede sabit kalma %71.8 (n:23) olarak belirlendi.

Tablo 4. Tüm hormon replasman tedavilerinin ilk ve son mamografilerinin karşılaştırılması.

HEPSİ	N1	P1	P2	DY	TOTAL	%
N1	9,0	3,0	0,0	0,0	12	14,6
P1	6,0	19,0	2,0	0,0	27,0	32,9
P2	3,0	6,0	16,0	1,0	26,0	31,7
DY	0,0	0,0	5,0	12,0	17,0	20,7
TOTAL	18	28	23	13	82	
%	21,9	34,1	28,0	15,8		100

Estrojen ve progesteron kombine kesintisiz hormon replasman tedavisi alan 7. gruptaki hastalarımızın, mamografik dansite artışı %41.6 (n:10), mamografik dansitede sabit kalma %58.3 (n:14) mamografik dansitede azalma %0 olarak belirlendi.

Livial oral tablet kullanan 8. gruptaki hasta grubumuzda dansite artışı %7.6 (n:2), dansitede azalma %19.2 (n:5), dansitede sabit kalma %73 (n:19) olarak bulunmuştur. Diğer tüm hasta gruplarındaki (1- 10) mamografik dansite değişimleri tablo1 ve grafik1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

HRT ile meme kanseri arasındaki ilişki günümüzde çok tartışılan ve araştırılan konulardan bir tanesidir. HRT alan kadınların mamografilerinde görülen değişikliklerin sıklığı %11- 35 arasında değişmektedir (8, 9). Bu nedenle HRT alan kadınlar da en az yılda bir kez olmak üzere rutin meme muayenesi yapılarak ve mamografisi çekilerek kontrol edilmelidir. Şüpheli lezyonlar değerlendirilirken ultrasonografiden de faydalanılmalıdır. Gerekirse lezyonlardan biyopsi de alınmalıdır.

Mamografilerin, aynı radyolog tarafından ve aynı sınıflama sistemine göre değerlendirilmesi izleme açısından gerekli olan bir yöntemdir. Literatürde, kullanılan farklı HRT rejimlerinin, mamografik dansite üzerine olan değişik düzeydeki etkilerini ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Nicola C. ve ark. 121 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaları 5 farklı gruba ayırarak 12 ay süre ile farklı hormon replasman tedavisi rejimi kullanıp dansite artış sıklığını incelemişlerdir (10). Çalışmada dansite artışı HRT tipi ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle progesteron içeren kontinu kombine estrojen tedavilerinin, mamografik dansiteyi daha fazla arttırdığı görülmüştür. Nomegestrol kullanılan bu çalışmada kontinu estrojen+ progesteronun 12 ay tedavi sonrası meme dansitesini %35- 42.8 oranında arttırdığı gözlenmiştir. Bunun yanında 12 aylık tibolon kullanan hastalarda dansite artışı ancak %10 oranında bulunmuştur (10). Lundstrom ve ark. estrojen+ progesteron kullanan hastalarda dansite artışını %40 olarak belirlerken, yalnızca estrojen kullanan hastalarda bu oranın daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (11). Erel ve ark. sağlıklı 95 postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada farklı HRT rejimi kullanan hastaların 4 yıllık mamografik takipleri sonucunda; kontinu estrojen progesteron kullanan hastalarda dansite artışının daha fazla (%35) olduğu bunun yanında tibolon kullanan hasta grubunda dansite artışının en az olduğu (%8) ortaya konulmuştur (12). Bizim çalışmamızda mamografik dansitenin en fazla arttığı grup kontinu estrojen+progesteron kullanan hastalardı. Bu hasta grubunda %41.6 oranında dansite artışı gözlenirken; tibolon kullanan grupta bu oran %7.6 olarak bulunmuştur. Yine grup 5 ve grup 6 ile toplamda dansite artışı anlamlı gözlenirken ($p<0.05$), diğer gruplarda anlamlı değişim tespit etmedik ($p>0.05$). Şendağ ve ark. 216 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontinu estrojen+ progesteron kombinasyonu kullanan hastalarda mamografik dansite artışını %31.1 (19/61) ile en yüksek olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada noretisteron asetat ile devamlı kombine postmenopozal hormon replasman

tedavisi uygulanan grupta dansite artışı %34.1, medroksi progesteron asetat (MPA) grubunda ise %23.5 olarak bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda ise mamografik dansite artışını noretisteron asetat ile kombine HRT rejimi alan grup 6 da %36.3, MPA alan grup 5 de %46.1 olarak belirledik. Yine aynı grubun bir başka çalışmasında ortalama 20.7 ay süre ile tibolon kullanılarak hastalar izlenmiş, hastaların başlangıç mamografilerinde %38.1 (19/50) N1, %40 (20/50) P1 ve %10' u (5/50) DY sınıflamasında iken tedavi sonrası hastaların hiçbirinde mamografik dansite artışına rastlanmamıştır (14). Bizim çalışmamızda livial kullanan grubun tedavi öncesi %23 (6/26) N1 , %38.4 (10/26) P1, %23 (6/26) P2, %15.3 (4/26) DY, iken tedavi sonrası bu yüzdelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Özdemir ve ark. da progesteron içeren preparatlarda dansite artışını yalnızca estrojen içeren preparatlara göre daha yüksek bulmuşlardır (15).

SONUÇ

HRT kullanımı ise estrojenin meme duktusuna ve progesteronun meme lobulüne büyüme ve gelişme sağlayıcı etkisinden dolayı parankimal dansitede artışa yol açar. Bu mamografik dansite artışı meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısı ile HRT alan hastaların düzenli mamografilerinin çekilmesi gereklidir. Mamografik dansite artışlarındaki değerlendirmenin subjektif olması nedeni ile öncelikle aynı radyolog ve aynı sınıflama sistemlerine göre yapılması gerekliliğini düşünüyoruz. Progesteron içeren kombine preparatların meme dansitesini ve postmenopozal hastalarda yüksek risk paternlerini daha fazla arttırdığını ve diğer HRT rejimini kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı artışlara sebep olduğunu saptadık. Tibolon içeren preparatların meme dansitesinde en az artışa neden olduğunu ve bu artışın menopozun doğal süreci olan yaş involüsyonunu en az etkilediğini gördük. Yüksek mamografik dansite ve yüksek risk paternine sahip postmenopozal HRT kullanan hastaların daha sık kontrolden geçmesinin gerekli olduğunu ve dansitelerinde daha fazla artış saptanan hastaların tedaviyi bırakması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 (1): 161- 79.
2. 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.
3. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, Etal. Effect of postmenopausal hormonal therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology*.1995; 196: 433–37.
4. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15: 3201–07.
5. Porfiri LM, Constanza L, De Felice C, Etal. A mammographic evaluation of the morphostructural variations of the breast during hormone-replacement therapy in the menopause. *Radiol Med (Torino)* 1998; 95: 573– 76.
6. Heine J. J, Malhotra P. Mammographic tissue, breast cancer risk, serial analysis, and digital mammography, Part 2. *Acad. Radiol.* 2002; 9: 317- 335.
7. Sala E, Warren R, Mc Cann J, etal high risk mammografic parenchmal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case- control study. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 629- 636.
8. Stomper PC, Von Voorhis BJ, Ravnika VA, Etal. Mammografic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 174 (2): 487- 90.
9. Mc Nicholas MM, Heneghan JP, Milner MH, Etal, MacErlanie DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163 (2): 311- 5.
10. Nicola C, Felice F. Effects of short- term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertility and Sterility* vol. 76, no.3, Sep. 2001.
11. E. Lundström, B. Wilczek. Mammographic breast density during hormone replacement therapy. Effects of continous combination, unopposed transdermal and low- potency estrogen regimens.
12. Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, Etal. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. *Maturitas* 2001 40:151-7.
13. Sendag F, Cosan Terek M, Özsener S, Etal Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapy *Fertil Steril.* 2001; 76 (3): 445- 50.
14. Şendag F, Terek MC, Ozsener S, Oztekın K. Mammographic density changes in postmenopausal women using tibolone therapy. *Int J Gynaecol Obstet* .2001;74(1):63-4.
15. Özdemir A, Konuş O, Nas T, Erbaş G, Coşar S, Işık S. Mammographic and ultrasonographic study of changes in breast related to HRT. *Int J of Gynaecol and Obstet.*1999;67(1):23- 32.