

## تأثیر درمان جایگزینی با هورمون (HRT) بر حساسیت ماموگرافی غربالگری در خانم‌های یائسه

دکتر فرخ سیلانیان طوسی (M.D.)\*

### چکیده

سابقه و هدف : امروزه نوزادان دختر متولد شده در طول زندگی با احتمال ۱۲/۵ درصد (حدود ۱ در ۸ نفر) مبتلا به سرطان پستان می‌شوند. به علاوه، درمان جایگزینی با هورمون یک جزء مهم از مراقبت‌های پیشگیری جهت تأمین سلامت در زنان یائسه است. تحقیقات نشان داده است که ماموگرافی غربالگری با سن، دانسیته ماموگرافی و سابقه خانوادگی سرطان پستان تغییر می‌کند. این مطالعه جهت بررسی تغییرات پارانشیمال پستان و همچنین بررسی حساسیت و ویژگی ماموگرافی در تشخیص سرطان پستان انجام شده است.

مواد و روش‌ها : افراد مورد مطالعه شامل ۵۱۶ نفر زن بودند که در طی سال‌های ۱۳۷۲ تا ۱۳۷۹ به درمانگاه پستان مراجعه کرده بودند و بر حسب استفاده از درمان جایگزینی با هورمون به دو گروه HRT مثبت و HRT منفی و چهار زیر گروه منفی حقیقی، مثبت کاذب، مثبت حقیقی و منفی کاذب تقسیم شدند. این مطالعه به صورت دو سوکور انجام شد و حساسیت و ویژگی با کمک فرمول‌های آماری به دست آمد. کلیه افراد مورد مطالعه دارای یک ماموگرافی پایه بودند و ماموگرافی غربالگری پی‌گیری، جهت تغییرات دانسیته با ماموگرافی پایه مقایسه می‌شد.

یافته‌ها : حساسیت ماموگرافی غربالگری در مورد درمان جایگزینی با هورمون، کم‌تر بود (۶۷ درصد در مقابل ۷۹ درصد -  $P < 0.008$ ). همچنین اختصاصی بودن آن نیز در مورد درمان جایگزینی با هورمون، کم‌تر بود (۳۲ درصد در مقابل ۸۴ درصد -  $P < 0.002$ ). دانسیته ماموگرافی پستان در موارد HRT مثبت در مقایسه با HRT منفی نیز افزایش نشان می‌دهد.

استنتاج : درمان جایگزینی با هورمون در خانم‌های یائسه، دانسیته پستان را افزایش می‌دهد و حساسیت و ویژگی ماموگرافی غربالگری را کاهش می‌دهد. این کاهش حساسیت در زنان یائسه‌ای که از هورمون درمانی استفاده می‌کنند، منافع بالقوه ماموگرافی غربالگری را در ارتباط با مرگ و میر کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی : سرطان پستان، یائسگی، ماموگرافی، پرولاکتین (هورمون ماموتروپیک هیپوفیز)

### مقدمه

موضعی از ۷۷ درصد در سال ۱۹۴۰ به ۹۷ درصد رسیده است که این امر را به تشخیص سریع به دلیل استفاده وسیع از غربالگری با ماموگرافی نسبت می‌دهند (۱).

امروزه احتمال ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی در حدود ۱۲/۵ درصد است که نزدیک به ۱ نفر به ازای هر ۸ نفر می‌باشد. امید به زندگی برای سرطان پستان

\*متخصص رادیولوژی و عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۸۲/۷/۱

✉ تاریخ تصویب: ۱۳۸۲/۱۱/۲۹

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۱۰/۱۵

با هورمون بر روی حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری ماموگرافی در خانم‌های یائسه انجام گردید.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش به مدت ۷ سال از مهر ۱۳۷۲ الی مهر ۱۳۷۹ به طول انجامید. از بین زنان مراجعه کننده به درمانگاه پستان دو مرکز آموزشی (بیمارستان قائم (عج) و حضرت زینب (س) دانشگاه علوم پزشکی مشهد) که جهت غربالگری مراجعه کرده بودند، افراد یائسه جدا شدند که برای اثبات یائسگی می‌بایست یکی از دو معیار قطع حداقل ۶ ماه پرئود یا FSH بالای ۳۰ واحد را دارا می‌بودند. این مطالعه به صورت دو سورکور انجام شد و افراد به دو دسته تقسیم شدند: آن‌هایی که درمان جایگزینی با هورمون دریافت می‌کردند و آن‌هایی که هورمون دریافت نمی‌کردند. این بیماران جهت غربالگری مراجعه کرده بودند و هیچ‌گونه شکایتی (Chief Complaint) نداشتند. ماموگرافی غربالگری به عنوان ماموگرافی تعریف می‌شود که بدون اندیکاسیون بالینی انجام شود. ماموگرافی غربالگری در درمانگاه‌های پستان مذکور، جهت تمام زنان از سن ۴۰ سال به بعد انجام می‌شود و هر ۲ سال تکرار خواهد شد. کلیه افراد مورد مطالعه دارای یک ماموگرافی پایه بودند و ماموگرافی غربالگری پیگیری، جهت تغییرات دانسیته با ماموگرافی پایه مقایسه می‌شد.

از بین مراجعین موارد زیادی به دلایل مختلف حذف شدند:

- ۱) معیار دقیقی برای اثبات یائسگی نداشتند.
- ۲) در هنگام انجام ماموگرافی، شکایت خاصی وجود داشت و ماموگرافی جهت غربالگری انجام نشده بود.

مطالعات کنترل شده نشان داده‌اند که تنها در صورتی ماموگرافی غربالگری می‌تواند منجر به کاهش مرگ و میر شود که از حساسیت بالایی برخوردار باشد و بتواند تومورهای کوچک را در مراحل اولیه تشخیص دهد. از طرف دیگر غربالگری سرطان پستان فقط در صورتی از هزینه اثربخشی برخوردار خواهد بود که ویژگی بالایی داشته باشد.

دقت ماموگرافی غربالگری به عوامل متعددی مانند سن، دانسیته ماموگرافی و سابقه فامیلی سرطان پستان بستگی دارد (۳،۲). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از درمان جایگزینی با هورمون، ممکن است با کاهش ویژگی و حساسیت ماموگرافی همراه باشد (۵،۴). امروزه از هورمون درمانی به طور شایعی جهت کاهش علائم یائسگی و همچنین اثرات سودمند بر روی دانسیته استخوان استفاده می‌شود (۶، ۷، ۸). در انگلستان ۹ درصد خانم‌های یائسه، در ایالات متحده تا ۲۵ درصد و در استرالیا ۱۹ درصد از درمان جایگزینی با هورمون استفاده می‌کنند (۹).

به دلیل رواج استفاده از درمان جایگزینی با هورمون، هرگونه اثر آن بر روی ماموگرافی غربالگری حائز اهمیت فراوان است (۱۰).

مطالعات مختلفی به کاهش حساسیت ماموگرافی در استفاده از (HRT Hormon Replacement Therapy) اشاره کرده‌اند (۵، ۴). در صورتی که در بعضی از مطالعات دیگر چنین اثری نشان داده نشده است (۱۱). کاهش حساسیت ماموگرافی در استفاده از HRT به عنوان یک عامل جهت افزایش میزان سرطان پستان در بین دو ماموگرافی غربالگری (کانسر انتروال) معرفی می‌شود که این آمار در مطالعات انجام شده در انگلستان بیش تر از مطالعات انجام شده در سوئد می باشد (۱۲ تا ۱۴). بنابراین این مطالعه به منظور بررسی اثرات درمان جایگزینی

پرسشنامه شامل سن بیمار، سن اولین قاعدگی، سن یائسگی، استفاده از درمان جایگزینی با هورمون، سابقه بیماری خوش خیم پستان، سابقه خانوادگی قوی و سابقه زایمان بالای دو فرزند، معاینه فیزیکی، علایم بالینی و جواب ماموگرافی بود. سابقه خانوادگی قوی شامل ابتلاء مادر، خواهر، عمه، خاله و مادر بزرگ بوده است.

HRT مثبت شامل افرادی می شد که حداقل ۳ ماه هورمون درمانی شده بودند و HRT منفی، افرادی بودند که یا اصلاً هورمون دریافت نکرده و یا حداقل یکسال از هورمون درمانی قبلی آن ها گذشته بود. افرادی که دارای سابقه سرطان پستان، توده پستان، ترشح خونی یا آبکی از نوک پستان در زمان غربالگری و ماموگرافی بودند از مطالعه خارج شدند.

غربالگری شامل ماموگرافی two-view (دستگاه T600 General Electric Senographe) بود و فیلم ها توسط دو متخصص پرتونگاری به صورت مستقل مورد بررسی قرار می گرفت. اگر نظر دو متخصص پرتونگاری موافق هم نبود، فیلم ها دوباره توسط ۲ نفر به صورت مشترک مورد بررسی قرار می گرفت تا به یک نتیجه واحد برسند و در غیر این صورت به متخصص سوم جهت نظرخواهی ارجاع می شد. سپس در مورد افراد مورد آزمایش به دو صورت تصمیم گیری می شد. یا به آن ها سفارش می شد که جهت غربالگری معمول مراجعه نمایند و یا جهت ارزیابی مجدد فراخوانده می شدند. ارزیابی مجدد شامل معاینه بالینی توسط پزشک متخصص زنان، پرتونگاری های تکمیلی از پستان و نمونه برداری بود که به عنوان استاندارد قطعی، نمونه برداری در نظر گرفته شد. در نتیجه بررسی های تکمیلی تشخیص سرطان پستان داده می شد و یا به آن ها گفته می شد که جهت ماموگرافی غربالگری با فاصله زمانی مراجعه کنند و یا بررسی های کامل تر در مورد ایشان انجام می گرفت.

بر اساس اطلاعات به دست آمده هر گروه HRT+ و HRT- به چهار دسته تقسیم شدند.

#### ۱- منفی حقیقی:

زنانی بودند که در زمان بین دو غربالگری مبتلا به کانسر پستان نشده بودند و ارزیابی مجدد برای آن ها انجام نشده بود.

#### ۲- مثبت کاذب:

زنانی بودند که بعد از ماموگرافی غربالگری ارزیابی مجدد برایشان انجام شد ولی مبتلا به سرطان پستان نبودند (جواب نمونه برداری از نظر سرطان پستان منفی بود).

#### ۳- مثبت حقیقی:

زنانی بودند که بوسیله ماموگرافی غربالگری، تشخیص سرطان پستان در آن ها صورت گرفت.

#### ۴- منفی کاذب:

زنانی بودند که در فاصله بین غربالگری با مشکل مراجعه کرده و ارزیابی برای آن ها انجام گرفته و مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شدند.

انتروال غربالگری ماموگرافی ۲۴ ماه بود به جز در مواردی که فرد فوت و یا به خارج از محل شهر مشهد مهاجرت می کرد.

افزایش دانسیته نیز به روش سابژکتیو بررسی شد و افراد در مراجعات پی گیری، کلیشه های قبلی را به همراه داشتند. هر گروه HRT+ و HRT- به دو گروه سنی تقسیم شدند: گروه سنی اول ۶۹-۵۰ سال و گروه سنی دوم بالای ۶۹ سال. گروه سنی ۶۹-۵۰ سال به عنوان گروه هدف در نظر گرفته شدند.

متغیرهایی که ذکر شد در دو گروه HRT+ و HRT- و همچنین گروه های سنی ۶۹-۵۰ و بالای ۶۹ به طور جداگانه به روش T-test مقایسه شدند و P value برای آن ها تعیین شد.  $P \leq 0.05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

## یافته ها

از ۳۵۰۰ زن مراجعه کننده، ۶۶۸ نفر (۱۹ درصد) یائسه بودند که از این تعداد ۱۵۲ نفر به دلیل دارا نبودن شرایط در نظر گرفته شده برای واحد پژوهش از مطالعه حذف شدند. از ۵۱۶ نفری که در طرح قرار گرفتند ۴۳۵ نفر -HRT و ۸۱ نفر +HRT بودند که نسبت افراد +HRT به زنان یائسه ۱۱ درصد بوده است.

حساسیت در گروه +HRT برابر با ۶۷ درصد و در گروه -HRT برابر با ۷۹ درصد بوده است که ارزش آماری، معنی دار بود. ویژگی در +HRT ۳۲ درصد و در -HRT ۸۴ درصد بوده است که تفاوت داشته و دارای ارزش آماری می باشد ( $P \text{ value} < 0/002$ ) ارزش اخباری مثبت در گروه +HRT ۷ درصد و در -HRT ۱۹ درصد بوده است ( $p < 0/009$ ) که نشان می دهد ماموگرافی مثبت در افراد +HRT ارزش اخباری مثبت کمتری دارد. ارزش اخباری منفی در +HRT ۹۲ درصد و در -HRT ۸۴ درصد بوده است که نشان دهنده این است که ماموگرافی منفی در گروه +HRT ارزش بیشتری دارد ( $p < 0/008$ ). نتایج کلی به دست آمده در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه شاخص های صحت ماموگرافی غربالگری در خانم های HRT مثبت و HRT منفی

| شاخص             | +HRT | -HRT |
|------------------|------|------|
| حساسیت           | ٪۶۷  | ٪۷۹  |
| ویژگی            | ٪۳۲  | ٪۸۴  |
| ارزش اخباری مثبت | ٪۷   | ٪۱۹  |
| ارزش اخباری منفی | ٪۹۲  | ٪۸۴  |

عوامل خطر ساز مختلف از جمله سابقه بیماری خوش خیم پستان، سابقه خانوادگی قوی و تعداد زایمان

بالای ۲ فرزند به صورت تعدیل شده در دو گروه مقایسه شد و با کمک آزمون آماری T و  $X^2$  بررسی شد که P value معنی دار نبود. متوسط سن در گروه +HRT ۴۹/۹۳ سال و در گروه -HRT ۵۳/۸۱ سال بوده است. متوسط سن یائسگی نیز در دو گروه به دست آمد که در گروه +HRT ۴۸/۱۳ سال و در گروه +HRT ۵۱/۴۸ سال بوده است که در هر دو مورد در نظر اول اختلاف معنی دار وجود داشت که احتمالاً به دلیل وجود چندین مورد هیستریکتومی و اوو فوریکتومی دو طرفه در گروه +HRT بود که سن کمتری داشتند و این افراد سبب تفاوت میانگین دو گروه شدند. بعد از گرفتن جذر از داده ها و رسم مجدد توزیع نمودار سنی آزمون آماری T انجام شد که میانگین در دو گروه، تفاوت آماری معنی دار نداشت. دانسیته پستان در ماموگرافی در زنانی که از هورمون درمانی استفاده می کردند، افزایش داشت که در زنان HRT مثبت برابر با ۶۳ درصد و در زنان HRT منفی برابر با ۱۸ درصد بود. در افرادی که بین ۵۰ تا ۶۹ سال داشتند افزایش دانسیته در HRT مثبت برابر ۶۷ درصد و در HRT منفی ۱۷ درصد تعیین شد. در زنانی که بیشتر از ۶۹ سال سن داشتند، افزایش دانسیته در زنان HRT مثبت ۴۰ درصد و در HRT منفی ۳۳ درصد بود.

همچنین مشخص گردید افزایش دانسیته ای که در افراد +HRT بیش تر دیده می شود در گروه سنی ۵۰-۶۹ سال صادق است و در بالای سن ۶۹ سال، تفاوت دانسیته معنی دار نبود ( $p > 0/05$ ).

## بحث

یافته اصلی در مطالعه انجام شده این است که حساسیت ماموگرافی غربالگری در گروه +HRT نسبت به -HRT کم تر است. بنابراین تعداد سرطان های تشخیص داده شده با ماموگرافی غربالگری اگر حساسیت مشابه با گروه -HRT داشت، بیش تر بود؛ یعنی به دلیل کاهش

توسط Seradour (۱۹۹۹) ۲۲ درصد گزارش شده است (۱۷، ۲۰ تا ۲۲).

کاهش حساسیت در این مطالعه برابر با ۱۲ درصد بوده است. در تمام گزارش‌ها کاهش حساسیت ذکر می‌شود که از ۶ درصد تا ۲۵ درصد متغیر است. نظرات مخالف نیز وجود دارد از جمله محققان در دانشگاه اورگون آمریکا پس از مطالعه روی ۳۰۰ خانم یائسه که تحت درمان جایگزینی با هورمون بودند به این نتیجه رسیدند که HRT بر روی صحت ماموگرافی غربالگری سرطان پستان تاثیری ندارد (۲۳). در خارج از گروه هدف (۵۰ تا ۶۹ سال) کاهش در حساسیت HRT+ها مشاهده نمی‌شود. این نتیجه مشابه نظر Kavanagh (۲۰۰۰) و Rosenberg (۱۹۹۸) نیز هست که می‌توان نتیجه گرفت HRT روی دانسیته پستان خانم‌های بالای ۶۹ سال اثر چندانی ندارد (۲۱، ۱۹). ویژگی در این مطالعه در HRT+ ۳۲ درصد و در HRT- ۸۴ درصد به دست آمد ( $P \text{ value} < 0.002$ ). ولی در مطالعه Kavanagh (۲۰۰۰)، هر چند کاهش ویژگی در HRT+ نشان داده شده ولی ارزش آماری آن مارژینال است ( $P=0.05$ ).

در هیچ یک از مطالعات دیگر، ویژگی بررسی نشده است و تنها در مطالعه Marilyn.A.Roubidoy (۱۹۹۸) اشاره‌ای به کاهش ویژگی شده است ولی ارزش آماری آن بیان نشده است (۲۴). بنابراین با توجه به تغییر ویژگی می‌توان نتیجه گرفت در بین خانم‌هایی که در فاصله بین دو ماموگرافی غربالگری، مبتلا به سرطان پستان نمی‌باشند، با احتمال بیشتری تشخیص اشتباه مثبت کاذب برای مصرف کنندگان هورمون گذاشته می‌شود. Speroff (۲۰۰۲) اظهار می‌کند که ارزیابی موارد مثبت کاذب پس از غربالگری ماموگرافی، فشار روحی- روانی بر فرد ایجاد خواهد کرد. همچنین ۲۵ درصد از کل هزینه‌های ماموگرافی غربالگری در ایالات متحده آمریکا مربوط به موارد مثبت کاذب در گزارش

حساسیت ماموگرافی در افرادی که از درمان جایگزینی با هورمون استفاده می‌کنند، تعدادی سرطان قابل تشخیص وجود دارد که از نظر دور می‌ماند در مطالعات متعددی افزایش دانسیته پستان در ماموگرافی بررسی شده است M.M.J McNichulas (۱۹۹۴) افزایش دانسیته پستان را در ماموگرافی ۲۷ درصد از خانم‌هایی که تحت HRT قرار می‌گیرند گزارش داد (۱۵). در مجله رادیولوژی گزارشی از Paul C. Stomper (۱۹۹۵) وجود دارد که در ۲۴ درصد از خانم‌هایی که یائسه بوده و HRT شده‌اند در طی ۱۸ ماه افزایش دانسیته پستان مشاهده می‌شود (۱۶). اثرات HRT بر روی زنان یائسه با استفاده از سیستم طبقه‌بندی wolf و روش تعیین دانسیته کمی توسط Mary B. Laya (۱۹۹۵) بررسی شد و به این نتیجه رسید که دانسیته ماموگرافی در مقایسه با ماموگرافی پایه در ۷۳ درصد از بیماران افزایش می‌یابد و شیف‌ت در طبقه‌بندی ولف از دانسیته پارانشیمال پایین به بالاتر نیز در ۲۴ درصد از افراد تحت مطالعه ایجاد می‌گردد (۱۷).

Berkowitz و Gatewood (۱۹۹۰) نیز به افزایش دانسیته بافت در ماموگرافی خانم‌هایی که یائسه بوده و تحت HRT قرار دارند، اشاره کرده‌اند (۱۸). در مطالعات مختلف حداقل زمان جهت اثبات تغییرات HRT روی ماموگرافی ۱ ماه تا ۲ ماه ذکر شده است (۸، ۴). Kavanagh و Mitchell (۲۰۰۰) حساسیت ماموگرافی غربالگری را در دو گروه HRT+ و HRT- بررسی کرده‌اند و به نتیجه رسیده‌اند که در HRT+ حساسیت ۶۴/۸ درصد و در HRT- برابر با ۷۴/۷ درصد است (۱۹).

Cohen (۱۹۹۷) کاهش ۱۱ درصد حساسیت را در گروه HRT+ گزارش کرده است (۵). این کاهش درصد توسط Laya (۱۹۹۵) ۲۵ درصد، Litherland (۱۹۹۹) ۶ درصد، Rosenberg (۱۹۹۸) ۱۵ درصد و

مشکوک در خانم‌های با HRT+ بایستی به دیگر عوامل خطر ساز، شرح حال، معاینه فیزیکی دقیق و دیگر روش‌های تشخیصی توجه بیش‌تری شود تا مواردی از سرطان پستان در این خانم‌ها مورد غفلت قرار نگیرد. با انجام مطالعات بیش‌تر در آینده می‌توان زمانی محدود را قبل از انجام ماموگرافی در نظر گرفت تا HRT قطع و اثرات آن از پستان حذف شود و سپس ماموگرافی غربالگری انجام شود. در حال حاضر این زمان به درستی تعیین نشده است، ولی Kavanagh و Graham G Giles (۲۰۰۰) زمان دو هفته را مطرح کرده است (۱۹).

ماموگرافی است. افزایش کانسر انتروال (کاهش حساسیت ماموگرافی) و افزایش موارد مثبت کاذب (کاهش ویژگی ماموگرافی) مترادف با کاهش موارد تشخیص سرطان پستان است (۲۵). به علت خطر بالای سرطان پستان در خانم‌ها بایستی توصیه به ماموگرافی غربالگری شود؛ چون در حال حاضر بهترین روش تشخیص زودرس سرطان پستان است. با توجه به نتایج به دست آمده بایستی هنگام انجام ماموگرافی غربالگری در خانم‌های HRT+ توجه بیشتری توسط متخصص پرتونگاری برای تفسیر کلیشه انجام شود و در درخواست ماموگرافی نیز حتماً درمان جایگزین با هورمون ذکر شود. در موارد

### فهرست منابع

1. American cancer society cancer facts and figures 1998, <http://www.cancer.org/statistics.htm> 1998.
2. Kerlikowske K, Gardy D. Effect of age, breast density and family history on sensitivity of first screening mammography *JAMA* 1996; 276: 33-38.
3. Van Girls CH, Otlen JDM. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, the Netherlands. *J Epidemiol community health* 1998; 52: 267-71.
4. Laya MB, Larson EB, Taplin SH Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl cancer Inst* 1996; 88: 643-49.
5. Cohen MEL. Effect of hormone replacement therapy on cancer detection by mammography *Lancet* 1997; 349: 1624.
6. Lufkin EG, Carpenter PC, Ory SJ, Malkasian GD, Edmonson JH. Estrogen replacement therapy: current recommendations. *Myyo clin Proc* 1998; 63: 453-460.
7. Harlaps. The benefits and risk of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 1986-1992.
8. Tepper R, Golderger S, May JY, Luz IJ. Hormonal replacement therapy in postmenopausal women and cardiovascular disease: an overview obstet *Gynecol Surr* 1992; 47: 426-431.
9. Palinkas LA, Barret-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 30-36.
10. Mac Lannan AH, Taylor AW, Wilson DH. Changes in the use of hormone

- replacement therapy. *Med J Aust* 1995; 162: 420-22.
11. Thurfjell EL, Holmberg LH, Persson IR. Screening mammography: sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. *Radiology* 1997; 203: 339-41.
12. Beral V, Reeves G, Wallis M. Hormone replacement therapy and high incidence of breast cancer between mammographic screens. *Lancet* 1997; 349: 1103-04.
13. Threlfall AG, Woodman CBJ, Prior P. Breast screening program: should the interval between test depend on age? *Lancet* 1997; 349: 472.
14. Tabar L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis on the latest results of the swedish Two-Country Breast Cancer Screening Trial. *Br J Cancer* 1987; 55: 547-51.
15. M.M.J.Mc Nicholas, J.P. Heneghan, M.H. Milner. Pain and Increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy. *AJR* 1994; 163: 311-315.
16. Paul C. Stomper, Bradley J. Van Voorhis. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 174: 487-490.
17. Mary B Laya, Chris Gallagher Judith S. Schreiman, Eric B Larson. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196: 433-437.
18. Joan E. Berkowitz. ogle M.B. Gatewood. Libia E. Goldblum. Bob W. Gayler. Hormonal replacement therapy: Mammographic manifestations *Radiology* 1990; 174: 199-201.
19. Anne M Kavanagh, Heather Mitchel. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-74.
20. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effects of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999; 54: 285-88.
21. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR. Effect of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on the sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183, 134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209: 511-18.
22. Seradour B, Estere J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the result of the du Rhone programme. *J Med Screen.* 1999; 6: 99-102.
23. [H://:ttpwww.pfli.org/HRT-breast ca-wilks.html](http://www.pfli.org/HRT-breast-ca-wilks.html). *The Pharmaceutical Journal* 2003; 264(708): 247.

24. Marilyn A. Roubidoux, Todd E. Wilson  
Richard J. Orange, J. Thomas Fitzgerald,  
sasha A. Packer. Breast cancer in women  
who undergo screening mammography:  
Relationship of hormone replacemant  
therapy to stage and detection method.  
*Radiology* 1998; 208: 725-728
25. Leon Speroff, MD. Contemporary OB/  
GYN. Archive [www.contemporary](http://www.contemporaryobgyn.net/be-cor/content/Journals/g/data/2002/0601/gsperoff11a.html) ob  
gyn. Net/be-cor/content/Journals/g/data/  
2002/0601/gsperoff 11 a.html.