

## Gęstość mammograficzna piersi a leczenie hormonalne w okresie pomenopauzalnym

### *Mammographic breast density and hormonal therapy during postmenopause*

Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechosław Putowski

<sup>2</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2011; 5: 419–423

### Streszczenie

Zwiększona gęstość mammograficzna piersi (*mammographic breast density* – MBD) jest czynnikiem ryzyka pojawienia się raka piersi. Wiele prac naukowych donosi, że terapia estrogenowo-progestagenowa, szczególnie w schemacie ciągłym, powoduje zwiększenie gęstości sutka o 3–6%. Piśmiennictwo podaje również, że terapia samymi estrogenami nie powoduje zwiększenia MBD. Rodzaj stosowanego gestagenu wydaje się nie mieć wpływu na gęstość piersi, natomiast dawka estrogenów i wiek rozpoczęcia hormonalnej terapii odgrywa znaczącą rolę. U większości pacjentek z grupy dużego ryzyka raka piersi oraz leczonych z tego powodu stosowanie tamoksyfenu zmniejsza istotnie statystycznie gęstość piersi. Inne leki, jak raloksyfen, letrozol, wykazują podobne do placebo zmniejszenie MBD.

**Słowa kluczowe:** gęstość mammograficzna piersi, rak piersi, hormonalna terapia, tamoksyfen, letrozol.

### Summary

High criteria of mammographic breast density are the risk factor of breast cancer occurrence. Numerous research papers report that the estrogenic-progestagenic therapy, especially in continuous schema, results in nipple density increase up to 3-6%. Moreover, the literature states that the estrogenic therapy does not cause the increase of MBD. The type of gestagen used seems not to have any influence on breast density, however, estrogen dosage and the age at which the hormonal replacement therapy has been introduced, play crucial role. In most patients from the group of high risk of breast cancer and those treated because of this reason, the use of tamoxifen reduces statistically breast density. Other drugs such as raloxifene or letrozole indicate a decrease of mammographic breast density similar to placebo.

**Key words:** mammographic breast density, breast cancer, hormonal therapy, tamoxifen, letrozole.

### Wstęp

Mammografia stała się podstawowym narzędziem diagnostycznym i skryningowym w ocenie zmian gruczołu piersiowego. Pozwala na wykrycie niebadalnego nowotworu, ponadto jest jedyną metodą wykrywającą skupiska mikrozwapnień. Zmniejszenie śmiertelności z powodu raka sutka możliwe jest dzięki wykrywaniu choroby w postaci bardzo małych guzków i umożliwieniu tym samym podjęcia szybkiego i skutecznego leczenia. Ultrasonografia (USG) rzadko wykrywa zmiany mniejsze niż 1 cm. W tomografii komputerowej (TK) dawka promieniowania jest duża, a warstwy są zbyt grube, by wykryć wczesne ogniska raka. Wykorzystanie

rezonansu magnetycznego (RM) nie przyniosło oczekiwanych efektów ze względu na duże koszty i małą dostępność badania dla pacjentek. Mammografia stała się więc najsilniejszą bronią w walce z rakiem piersi. Zmniejsza śmiertelność z powodu tego nowotworu, wykrywając bardzo małe zmiany, i pozwala na mniej radykalne leczenie. W połączeniu z badaniem fizykalnym i biopsją umożliwia uniknięcie niekoniecznych zabiegów operacyjnych. Z punktu widzenia lekarza istotne jest otrzymanie wiadomości umożliwiających podjęcie właściwych działań terapeutycznych.

Gruczoł piersiowy budują tkanki: tłuszczowa, włóknista/tłuszczna i gruczołowa. Mammografia wykorzystuje

zjawisko różnicy pochłaniania promieni rentgenowskich przez tkanki. Tkanica tłuszczowa przezierna dla promieni jest na zdjęciach mammograficznych ciemna. Natomiast tkanki łączna i gruczołowa są dla promieni gęste, dlatego w obrazie mammograficznym – jasne. Gęstość mammograficzna piersi (*mammographic breast density* – MBD) odzwierciedla względną zawartość tkanek gęstych radiologicznie (białych) w piersi poddanej badaniu mammograficznemu [1, 2]. Gęste sutki zawierają większe ilości tkanki łącznej i gruczołowej w obrębie gruczołu piersiowego [1]. Zaproponowana przez Wolfego pierwsza klasyfikacja MBD wyróżnia cztery typy budowy piersi:

- N1 – sutek rzadko utkany, bez widocznych przewodów, zbudowany głównie z tkanki tłuszczowej;
- P1 – wyraźny przebieg przewodów mlekowych, zajmujących razem z tkanką gruczołową mniej niż jeden kwadrant sutka;
- P2 – wyraźny przebieg przewodów mlekowych, zajmujących razem z tkanką gruczołową więcej niż jeden kwadrant sutka;
- DY – jednorodnie, gęste obszary.

Klasyfikacja Wolfego może być stosowana wspólnie, jakkolwiek powstały inne metody określania MBD. Jedną z najczęściej wykorzystywanych obecnie skal jest zaproponowana przez Amerykańskie Kolegium Radiologii (*American College of Radiology* – ACR) znana jako system BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems*). Wyróżnia cztery typy piersi oceniane okiem radiologów:

- D1 – głównie tłuszczowa;
- D2 – rozsiane ogniska tkanki włóknisto-gruczołowej;
- D3 – równomierna gęstość;
- D4 – bardzo duża gęstość.

Wiele ośrodków, szukając bardziej obiektywnych metod oceny MBD, wprowadza metody wspomagane komputerowo, np. określenie udziału procentowego powierzchni obszaru gęstego (*percent density* – PD) czy pomiaru objętości gęstego obszaru [3, 4].

Piśmiennictwo przedmiotu podaje, że na MBD mają wpływ: wiek pacjentki, status menopauzalny, czynniki genetyczne, wiek w chwili pierwszej miesiączki, liczba porodów, wiek pierwszego porodu, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) i stosowanie egzogennych hormonów [5].

## Rak piersi a gęstość mammograficzna piersi

Opublikowano znaczącą liczbę prac potwierdzających, że zwiększenie MBD jest czynnikiem ryzyka raka piersi [6–8]. W metaanalizie 42 prac stwierdzono, że MBD stanowi jeden z najsilniejszych czynników ryzyka raka piersi, zaraz po wieku i mutacjach genetycznych [9]. Wykazano, że u pacjentek z wyższymi kategoriami gęstości

piersi ryzyko to wzrasta 4–6 razy w porównaniu z niższymi kategoriami gęstości [9]. Nieznany jest do końca mechanizm tłumaczący, dlaczego większa gęstość sutka zwiększa ryzyko raka piersi. Ponadto w sutkach o dużej gęstości zmieniają się proporcje tkanki gruczołowej do tkanki tłuszczowej. W nabłonku części gruczołowej może potencjalnie rozwijać się nowotwór i większa część piersi jest poddana działaniu karcynogennych czynników [10]. Otwarte pozostaje pytanie, na ile duża BMD jest czynnikiem ryzyka raka piersi, a na ile zmniejsza skuteczność mammografii w jego wykrywaniu.

## Terapia hormonalna

Zwiększenie MBD zmniejsza czułość i specyficzność mammografii, z nieznacznym wzrostem wyników fałszywie dodatnich, powodując wzywanie pacjentek na powtórne badania. Piśmiennictwo przedmiotu wykazuje, że ryzyko raka piersi – zarówno posiadającego receptory estrogenowe, jak i ich niezawierającego – jest wyższe u pacjentek ze średnimi i dużymi kategoriami MBD [11]. Gęstość mammograficzna sutfów zmniejsza się po menopauzie, sugerując etiologię hormonalną MBD [12]. Niedobór estrogenów powoduje, że tkanka gruczołowa stopniowo zanika, a w obrazie mammograficznym widoczna staje się redukcja gęstości. Liczne badania wskazują na zwiększenie BMD u pacjentek stosujących terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową w porównaniu z placebo. Zwiększenie to wynosi średnio 3–6% [13, 14]. W 2005 r. opublikowano wyniki badania WHI (*Women's Health Initiative*) obejmującego 413 pacjentek po menopauzie. Grupa badana ( $n = 202$ ) otrzymywała terapię ciągłą estrogenowo-progestagenową [skoniugowane estrogeny końskie (*conjugated equine estrogen* – CEE) 0,625 mg oraz octan medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate* – MPA) 2,5 mg], natomiast grupa kontrolna ( $n = 211$ ) otrzymywała placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie 6-procentowe zwiększenie MBD po roku stosowania terapii estrogenowo-progestagenowej w porównaniu z 0,9-procentowym spadkiem MBD w grupie placebo. Wzrost ten nie zwiększał się w kolejnym roku stosowania terapii, osiągając po 2 latach wartość 4,9% w porównaniu z wartościami wyjściowymi [13]. Podobne wyniki uzyskał Greendale [14], wykazując zwiększenie MBD o 4,6% po rocznym stosowaniu złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej w porównaniu z placebo. W badaniach WHI ok. 75% kobiet przyjmujących terapię hormonalną estrogenowo-progestagenową wykazywało zwiększenie BMD. Wartości te były wyższe w porównaniu z innymi pracami, w których opisywano ok. 25% pacjentek z większą gęstością [15]. Różnice te mogą wynikać z odmiennych metod klasyfikacji BMD lub indywidualnych różnic w odpowiedzi pacjentki na terapię estrogenowo-progestagenową. W pracy Lorda [16], analizującej polimorfizm genów wpływających na

metabolizm estrogenów i progestagenów, stwierdzono, że wśród 232 kobiet stosujących terapię estrogenowo-progestagenową po menopauzie wzrost MBD był większy w grupie z genetycznie zdeterminowaną mniejszą aktywnością enzymów metabolizujących estrogeny i progestageny (aldoketoreduktaza 1CR3, katecholo-O-metylotransferaza, cytochrom P450, 4 UDP-glukuronosyltransferaza 1A1). Dane z badania PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) wskazują, że zwiększenie stężenia estronu w surowicy jest silnym predykatorem zmian w MBD u kobiet stosujących tylko terapię estrogenową lub estrogenowo-progestagenową, co sugeruje, że metabolizm tych hormonów odgrywa kluczową rolę w ich wpływie na MBD [17]. W badaniu PEPI analizowano zależność między różnymi formami terapii hormonalnej a MBD. Stwierdzono, że leczenie ECC w dawce 0,625 mg/dobę nie zwiększało MBD w porównaniu z placebo (1,17%). Jakkolwiek wszystkie pacjentki stosujące CEE i progestagen wykazywały statystycznie istotne zwiększenie gęstości piersi w przedziale 3–5% w porównaniu z placebo. Rodzaj stosowanego progestagenu i schemat jego stosowania był bez wpływu na przyrost BMD. Porównywano następujące schematy:

- 0,625 CEE + 10 mg MPA podawane cyklicznie – wykazywały zwiększenie 4,8%;
- 0,625 CEE+ 2,5 mg MPA podawane w sposób ciągły – wykazywały zwiększenie 4,6%;
- 0,625 CEE + 200 mg zmikronizowanego progesteronu podawanego cyklicznie – wykazywały zwiększenie 3,1%.

Drogi podawania oraz dawki terapii hormonalnej i ich wpływ na MBD są przedmiotem ciągłych badań. Harvey i wsp. badali dwie grupy pacjentek [18]. Pierwsza grupa otrzymywała przezskórną terapię hormonalną [50 µg estradiolu ( $E_2$ ) + 140 µg octanu noretyndronu (*norethindrone acetate* – NETA)], druga doustną (2 mg  $E_2$  + 1 mg NETA). Po roku stosowania wykazali, że pacjentki stosujące przezskórną terapię hormonalną w 66% nie wykazały zmian w MBD, natomiast znaczące zwiększenie pojawiło się tylko u 4%. Natomiast w grupie z doustną terapią hormonalną brak zmian w BMD wykazywało 43% kobiet, a zwiększenie znacznego stopnia zanotowano u 16%. Niektórzy autorzy sugerują, że konwencjonalna dawka terapii hormonalnej może wpływać na zwiększenie MBD w większym stopniu niż niskodawkowa terapia hormonalna. Takie badania opublikowali Christodoulakos i wsp. Zmniejszając dawkę  $E_2$  z 2 mg do 1 mg, otrzymali około dwukrotną redukcję gęstości [19]. Jednak badania Eilertsena i wsp. nie są tak optymistyczne. Stosując przez 12 tygodni 2 mg  $17\beta$ -estradiolu + 1 mg NETA oraz 1 mg  $17\beta$ -estradiolu + 0,5 mg NETA, nie wykazali istotnych statystycznie różnic w MBD między grupami o różnych dawkach hormonów [25].

W przypadkach stwierdzenia zwiększenia MBD po zastosowaniu terapii hormonalnej zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) należy: zastosować mniejszą dawkę hormonów lub od-

stawić terapię hormonalną na okres 2 tygodni. Po tym okresie pacjentka może kontynuować leczenie hormonalne lub zastosować preparaty niepowodujące zwiększenia gęstości piersi (np. tibolon). Zwiększenie MBD pojawia się w pierwszych miesiącach stosowania terapii estrogenowo-progestagenowej, nie narasta w miarę trwania leczenia i przyjmuje się, że czas 2–3 tygodni po odstawieniu wystarcza do zmniejszenia MBD i wykonania ewentualnej mammografii kontrolnej.

## Tamoksyfen

Tamoksyfen należy do leków z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulator* – SERM). Wybiórczo wiąże się z receptorem estrogenowym, blokując aktywność estrogenów. Znalazł tym samym zastosowanie w leczeniu pacjentek chorych na raka piersi posiadających receptory estrogenowe. Tamoksyfen jest również wykorzystywany jako lek chemoprotekcyjny u kobiet z grupy dużego ryzyka raka sutka. W wielu pracach naukowych [20–22] stwierdzono korzystny wpływ tamoksyfenu na gęstość piersi. W badaniu IBIS I (*International Breast Cancer Intervention Study I*) przeprowadzono analizę wpływu tamoksyfenu na MBD u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. Trzysta osiemdziesiąt osiem kobiet otrzymywało tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę, a 430 pacjentek stanowiło grupę kontrolną bez leku [21]. Największa redukcja gęstości piersi w porównaniu z placebo nastąpiła po 18 miesiącach leczenia (7,9% w grupie badanej vs 3,5% w grupie placebo). Zmniejszenie MBD postępowało w trakcie badania, a po 54 miesiącach obserwacji gęstość piersi w grupie z tamoksyfenem zmniejszyła się o 13,7% w stosunku do wartości sprzed badania, a w grupie placebo tylko o 7,3%. Zmniejszenie BMD było różne w zależności od wieku chorych – dla pacjentek w wieku 45 lat i młodszych spadek był największy (13,4%), natomiast powyżej 55. r.ż. – tylko 1,1%. Jednak nie we wszystkich badaniach stwierdzono różnicę w zmniejszeniu gęstości u kobiet przed menopauzą i po niej [22]. Tamoksyfen zmniejsza o 49% ryzyko inwazyjnego raka piersi i o 50% nieinwazyjnego w porównaniu z placebo u kobiet w znacznym stopniu zagrożonych rakiem piersi po 5 latach stosowania [23]. Zmniejszenie BMD pojawia się jednak nie u wszystkich pacjentek. W różnych badaniach z zastosowaniem tamoksyfenu dotyczy to 20–80% kobiet. U pacjentek niewykazujących zmniejszenia MBD sugeruje się rozważenie innych form terapii.

## Raloksyfen

Raloksyfen jest lekiem z grupy SREM, podobnie jak tamoksyfen. Wykazano jego chemoprotekcyjne działanie w badaniu klinicznym MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), w którym częstość występowania

nia raka sutka posiadającego receptory estrogenowe zmniejszyła się o ok. 80% [24]. Eilertsen i wsp., porównując wpływ raloksyfenu na gęstość piersi w trakcie 12 tygodni stosowania leku w dawce 60 mg, wykazali niewielkie zmniejszenie MBD w porównaniu ze zwiększeniem MBD u pacjentek otrzymujących niskodawkową terapię hormonalną [25].

### Inhibitory aromatazy

Inhibitory aromatazy blokują konwersję androgenów do estrogenów w tkankach docelowych, w tym również w sutku. Znalazły wykorzystanie w leczeniu raka piersi posiadającego receptory estrogenowe. Opublikowane badania na temat wpływu letrozolu na MBD są niejednoznaczne. Fabian i wsp. wykazali, że stosowanie letrozolu w dawce 2,5 mg/dobę przez 6 miesięcy nie wpływało na zmianę MBD [26]. W innym badaniu natomiast opisano zmniejszenie MBD po 24-miesięcznym stosowaniu letrozolu w podobnej dawce [27].

### Tibolon

Tibolon i jego metabolity hamują w sutku konwersję estronu do  $E_2$  poprzez wpływ na enzymy: hamowanie sulfatazy i dehydrogenazy  $17\beta$ -hydroksysteroidowej oraz pobudzanie sulfotransferazy. Mimo że badanie LIBERATE (*Livial Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints*) przerwano po 5 latach, stwierdzając nieznaczne zwiększenie liczby nawrotów raka sutka w grupie stosującej tibolon w porównaniu z grupą placebo (15,2% vs 10,7%). Lek ten nie zwiększa gęstości sutków i może być alternatywą w leczeniu pacjentek, u których terapia estrogenowo-progestagenowa zwiększa MBD. W pracy Eilertsen i wsp. opisano nieznaczne zmniejszenie MBD po stosowaniu tibolonu przez 12 tygodni w porównaniu ze zwiększeniem w grupie stosującej niskodawkową terapię hormonalną [25].

Przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego należy poinformować pacjentkę o korzyściach i ryzyku stosowania tej terapii. Lekarz powinien przedstawić ewentualne objawy uboczne z nią związane. Aby ocenić, czy korzyści wdrożenia terapii hormonalnej będą przeważały nad ryzykiem związanym z rozpoczęciem i kontynuacją leczenia, szczególnie u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka raka piersi, zaleca się wykonanie podstawowej diagnostyki, w tym badania mammograficznego piersi. Lekarz powinien dostosować rodzaj terapii hormonalnej, dawkę i schemat jej stosowania do aktualnego stanu zdrowia pacjentki, biorąc pod uwagę również MBD.

### Piśmiennictwo

1. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 217.
2. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 201-15.
3. Ursin G, Ma H, Wu AH, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 332-8.
4. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004; 49: 67-78.
5. 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: 653-62.
6. Foti E, Mancuso S. Early breast cancer detection. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 269-92.
7. Boutet G, Boissierie-Lacroix M, Trillaud H. [Menopausal hormonal therapies: impact on mammographic breast density]. *J Radiol* 2004; 85: 1673-86.
8. This P. [Hormonal replacement therapy and breast cancer]. *Rev Prat* 2005; 55: 377-82.
9. 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: 1159-69.
10. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.
11. Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R, et al. Mammographic density and estrogen receptor status of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2090-5.
12. Boyd N, Martin L, Stone J, et al. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1048-53.
13. 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: 1366-76.
14. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 30-37.
15. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171-6.
16. Lord SJ, Mack WJ, Van Den Berg D, et al. Polymorphisms in genes involved in estrogen and progesterone metabolism and mammographic density changes in women randomized to postmenopausal hormone therapy: results from a pilot study. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R336-44.
17. Ursin G, Palla SL, Reboussin BA, et al. Post-treatment change in serum estrone predicts mammographic percent density changes in women who received combination estrogen and progestin in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2842-8.
18. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, et al. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005; 8: 185-92.
19. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsis AD, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 54: 78-85.
20. Brisson J, Brisson B, Coté G, et al. Tamoxifen and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 911-5.
21. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 621-8.
22. Chow CK, Venzon D, Jones EC, et al. Effect of tamoxifen on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 917-21.
23. 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: 1371-88.
24. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.

25. 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: 773-9.
26. Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, et al. Reduction in proliferation with six months of letrozole in women on hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: 75-84.
27. Mousa NA, Crystal P, Wolfman WL, et al. Aromatase inhibitors and mammographic breast density in postmenopausal women receiving hormone therapy. *Menopause* 2008; 15: 875-884.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego gęstości mammograficznej piersi i leczenia hormonalnego w okresie pomenopauzalnym zamieszczonego w numerze 4/2011 „Przeglądu Menopauzalnego”:

1. A; 2. D; 3. D; 4. C; 5. B; 6. C; 7. D; 8. B; 10. A; 11. D; 12. B; 13. B; 14. D