

F. Domínguez Cunchillos*,
I. Martínez Montero**,
L. Apesteguía***,
J. Benito**,
M. L. Pérez de Ciriza**,
F. Vicente****,
D. Garde*

Patología mamaria en mujeres sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia

Breast disease in menopausal women treated with substitutive therapy

SUMMARY

The relationship between breast cancer/hormonal substitutive therapy, is not well known. Only a meticulous individual valuation of the relationship risk/benefit along with a thorough understanding of THS on the part of patients and doctors will allow the adequate utilization of THS.

Recently we've treated 3 patients who were to have discovered breast cancer while they were receiving THS. The resulting anxiety induced us to study the mammographic modifications in a group of 88 women on THS, and to revise the existing bibliography.

The opinion is unanimous regarding the necessity of taking a mamography before starting THS, but not regarding the frequency of the subsequent mammographic controls, that fluctuate between 12 and 24 months, depending on whether the THS is considered or not as a risk factor for breast cancer.

* Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

** Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen del Camino.

*** Servicio de Radiología. Hospital Virgen del Camino.

**** Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
F. Domínguez Cunchillos.
Nueva, 28.
31195 Artica (Navarra).

Palabras clave

Mama, Menopausia, Tratamiento hormonal sustitutivo.

Key words

Breast, Menopause, Hormonal substitutive treatment.

INTRODUCCION

La llegada de la menopausia es un proceso natural en la vida de la mujer, que aunque no conlleva riesgos para la supervivencia sí provoca disminución de su calidad de vida ocasionada por la sintomatología derivada del déficit hormonal que la menopausia acarrea.¹

La mejor profilaxis de los trastornos provocados por la menopausia, bien se produzca de forma espontánea o yatrógena tras ooforectomía bilateral, es la administración sustitutiva de estrógenos, debiéndose valorar de forma individualizada en cada paciente los riesgos frente a los beneficios de esta terapéutica, lo que acompañado de una correcta información logrará que cada vez se beneficien más

mujeres del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sin que se produzcan abandonos innecesarios del mismo.^{2,3,4,5}

Tanto la pauta como la vía de administración de los estrógenos son muy variadas y en cualquiera de los casos puede ser asociada o no a progesterona.

Existe controversia acerca del riesgo potencial de desarrollar cánceres hormonodependientes, y aunque está claramente demostrada la relación existente con el cáncer de endometrio y para su prevención se asocian gestágenos, la relación THS-cáncer de mama no está bien aclarada.^{1,5,6,7,8,9,10,11}

Tras el cese de la función ovárica en la menopausia se produce una involución de la glándula mamaria que se asocia a disminución de células epiteliales; no obstante, los elementos glandulares que per-

manecen en la misma son funcionantes y tienen capacidad de respuesta frente a estímulos ya sean endógenos o exógenos (THS).^{6, 7, 11, 12, 13, 14, 15}

Los estrógenos en este caso podrían contribuir a la activación de oncogenes o de procesos carcinogénicos de lesiones premalignas o bien acelerar el crecimiento de un tumor estrógeno-dependiente oculto pero ya existente.^{2, 5, 12, 16, 17}

La aparición de cáncer de mama en mujeres con THS parece estar en relación con el tipo de estrógeno empleado con su dosis, con el tiempo de tratamiento y con la asociación o no a progesterona.^{1, 5, 8, 12, 18, 19, 20, 21, 22, 23}

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, y de forma más manifiesta cuando existen otros tipos de factores de riesgo (nuliparidad, menarquía precoz, menopausia tardía, antecedentes de lesiones mamarias preneoplásicas, etc.), y por ello, aunque existen multitud de estudios respecto a la relación THS-cáncer de mama es difícil cuantificar con exactitud el riesgo relativo producido por el THS.^{5, 9, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}

En la bibliografía consultada se comprueba unanimidad en cuanto a la necesidad de realizar mamografía previa al inicio del THS para descartar un carcinoma subclínico y establecer el patrón mamográfico de la paciente, pero no así en cuanto a la periodicidad del control mamográfico posterior.^{1, 7, 11, 13, 31, 32, 33, 34, 35, 36} en dependencia de si es considerado como un factor de riesgo para el cáncer de mama o no lo es. Mientras algunos autores consideran el THS contraindicado en casos de antecedentes de cáncer de mama, otros autores no encuentran modificaciones en la evolución de la enfermedad cuando se administra.^{37, 38, 39, 40}

Durante el último año han sido tratadas en nuestro centro 3 pacientes que presentaron tumores mamaros malignos mientras recibían THS. La inquietud creada por este hecho nos hizo revisar la bibliografía existente y estudiar las modificaciones mamográficas producidas en las mujeres con THS, sin el ánimo de que el trabajo fuese un estudio estadístico acerca de la incidencia de cáncer de mama en pacientes con THS en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se revisan un total de 88 mujeres en THS durante un período de tiempo no inferior a 1 año. Dado que

en nuestro centro no disponemos de Unidad de Menopausia que centralice el seguimiento de estas mujeres, para realizar el presente estudio se recurrió a 3 procedencias distintas de las pacientes: consulta de ginecología de nuestro Servicio, consulta de ginecología extrahospitalaria y consulta ginecológica privada.

A todas ellas se les había realizado una mamografía previa al inicio del tratamiento y posteriormente al año o a los 2 años de haber iniciado el mismo.

Estudiamos los siguientes parámetros: edad de las pacientes; obesidad y tabaquismo; edad y forma de menopausia, distinguiendo entre espontánea o yatrógena; antecedentes de embarazos a término, antecedentes personales y familiares de patología mamaria; tipo de THS (estrógenos/estrógenos + progesterona) sin considerar la vía de administración; patología ginecológica y patrón mamográfico previo al inicio del THS, así como las modificaciones producidas en las mamografías de control realizadas.

Presentamos igualmente los casos clínicos de los 3 carcinomas recogidos y que nos indujeron a iniciar el estudio.

Cuando se tuvieron que realizar comparaciones estadísticas se utilizó el test de chi cuadrado.

RESULTADOS

La media de edad de nuestras pacientes fue de 52,3 años, siendo la media de edad de la menopausia de 47 años (29-55). En 64 (72,7%) pacientes la menopausia fue fisiológica, siendo yatrógena en las 24 restantes (27,3%).

Del total de las 88 pacientes, 11 (12,5%) referían ser fumadoras y asimismo 11 presentaban obesidad en el momento de acudir a la consulta.

Habían tenido uno o más embarazos a término 76 mujeres (86,4%). Ninguna refería antecedentes personales de patología mamaria maligna y 18 habían presentado a lo largo de su vida algún tipo de patología benigna. Tres mujeres referían patología maligna de mama en familiares de primer grado.

De las 88 pacientes revisadas 62 llevaban THS combinado de estrógenos y progesterona, lo que representa el 70,4% de las mismas. El resto, todas ellas histerectomizadas previamente, tan sólo utilizaban estrógenos.

Entre las 88 mujeres se recogieron los siguientes antecedentes de patología ginecológica: 19 habían

TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS DE LOS 3 CASOS DE CARCINOMA

Caso	Edad/ menopausia	Antecedentes	Tiempo THS (Años)	Mamografía		Tratamiento	A. patológica
				Previa	Post-THS		
I	60/48	No	2	Normal	Carcinoma	Conservador	CDI.T1N1M0.RE (+)
II	48/44	No	1	Distorsión	Distorsión	Conservador	CDI.T1N0M0.RE (-)
III	60/48	No	3	Normal	Carcinoma	Mastectomía	CDI.T1N1M0.RE (-)

sido hysterectomizadas por útero miomatoso, 5 cistadenomas de ovario, 1 paciente había presentado CIN III de cérvix, 5 mujeres habían presentado algún tipo de hiperplasia endometrial (simple-adenomatosa), 4 pólipos endometriales y en otras 9 se encontró otro tipo de patología (distrofia vulvar, prolapso uterino o endometriosis).

En cuanto al patrón mamográfico encontrado en la mamografía realizada de forma previa al inicio del THS, se encontró compatible con la normalidad en 62 mujeres y en 3 de las mismas se evidenció un fibroadenoma. Las 26 restantes presentaban patrón de mastopatía fibroquística (MFQ), 6 de ellas severa y las otras 20 leve o moderada.

Por lo que respecta a las modificaciones mamográficas encontradas en las mamografías realizadas en controles posteriores, registramos que en 67 pacientes (76,1%) no se produjo modificación alguna en el patrón mamográfico. En las 21 restantes (23,9%), se diagnosticó algún tipo de modificación en el patrón mamográfico y/o algún tipo de patología. Analizando el número de hallazgos mamográficos, no el número de pacientes, ya que en alguna se objetivó más de una patología, en 15 la mamografía previa normal se transformó en una mamografía con cambios sugestivos de MFQ (en 4 de ellas se produjo una MFQ grave, precisando una de ellas biopsia quirúrgica dirigida, y otra paciente desarrolló de forma simultánea un carcinoma). En 8 mujeres se detectó algún tipo de patología que no existía previamente: en 5 casos fue benigna, de ellos fueron 2 fibroadenomas y 2 quistes diagnosticados por PAAF, y un nódulo que precisó biopsia quirúrgica y que su estudio anatomopatológico reveló que se trataba de una MFQ (ya comentada con anterioridad). En 3 casos se diagnosticó un carcinoma.

De las 21 pacientes que sufrieron cambios mamográficos, 6 seguían tratamiento únicamente con es-

trógenos y 15 llevaban tratamiento combinado estrógenos-progesterona. Dicho de otro modo, 6 de las 26 enfermas con tratamiento estrogénico no asociado a progesterona (23,1%) sufrieron transformaciones mamográficas y 15 de las 61 mujeres que seguían tratamiento combinado (24,6%), las presentaron, no existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

Presentamos a continuación los casos clínicos de las enfermas que desarrollaron un carcinoma (tabla I).

CASOS CLINICOS

Caso 1

Paciente de 60 años de edad, soltera, nuligesta. Menarquía a los 15 años y menopausia a los 48. No fumadora ni obesa. Sin antecedentes familiares ni personales de patología mamaria ni ginecológica. En THS combinado desde 2 años antes instaurado y controlado fuera de nuestro centro. Previo al inicio del tratamiento la mamografía realizada en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Navarra (PDPCM) fue normal. En la realizada durante la segunda vuelta del PDPCM, 2 años después de la primera, se le diagnostica nódulo espiculado sobre zona de distorsión en CIE de la MD y condensación en CSE de la misma mama, por lo que se le envía a nuestro hospital para completar estudio (figs. 1 y 2). La PAAF ecoguiada confirma la existencia de carcinoma de mama. Analítica preoperatoria dentro de la normalidad; MCA y CEA dentro de límites normales. Se la interviene, realizándose cuadrantectomía y linfadenectomía axilar. El informe anatomopatológico definitivo confirmó que se trataba de un carcinoma ductal infiltrante de 1,2 cm, grado histológico II, con moderado componente intraductal y que infiltraba

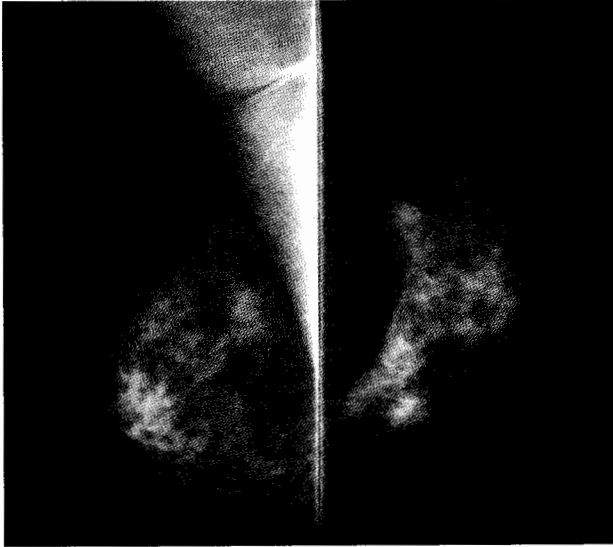


Fig. 1. Mamografías del caso clínico 1, proyecciones oblicua y craneocaudal: nódulo espiculado en CSE de MD, muy sugestivo de malignidad.

1 de los 13 ganglios linfáticos aislados. R(+): 60 fmol/mg. RP(-). La enferma fue sometida a tratamiento adyuvante con radio, quimio y hormonoterapia.

Caso 2

Paciente de 48 años de edad, soltera, nuligesta. Menarquía a los 14 años, FM: 4-5/28. Menopausia: 44 años. No antecedentes de patología mamaria ni ginecológica. No fumadora ni obesa. En la mamografía previa al inicio del tratamiento (fig. 3) se observó condensación en CSE de MI de tipo fibroso sin otras alteraciones radiológicas significativas. En la mamografía de control realizada después de 1 año de THS combinado se observa una mayor desestructuración del parénquima mamario en la misma localización. Se realiza PAAF dirigida que evidencia la presencia de células sospechosas de carcinoma. Analítica, incluidos marcadores tumorales, dentro de la normalidad. Se le interviene quirúrgicamente, realizándose biopsia intraoperatoria que confirma el diagnóstico de carcinoma, motivo por el cual se procede a segmentectomía y linfadenectomía axilar. El estudio anatomopatológico definitivo demostró que se trataba de un carcinoma ductal infiltrante de 1 cm sin infiltración tumoral en ninguno de los 13 ganglios aislados.

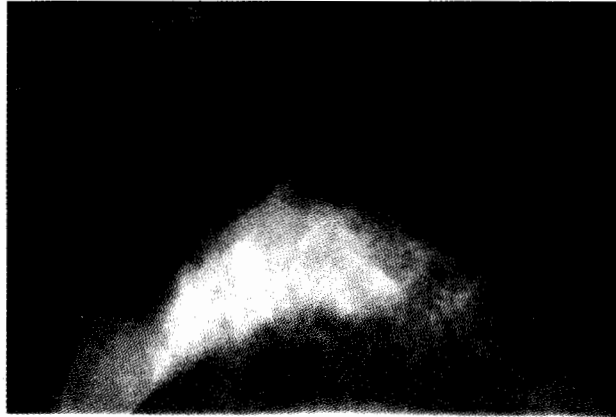


Fig. 2. Mamografías de la MI, en proyección craneocaudal, del caso clínico 2. Arriba, mamografía previa al inicio del THS, y abajo, la realizada 2 años más tarde; en ambas se objetiva desestructuración del parénquima mamario en CCEE, más manifiesto en la segunda.

dos. RE(-) RP(-). La enferma fue tratada posteriormente con radioterapia. Nueve meses después se le realizó histerectomía total + doble anexectomía por mioma uterino.

Caso 3

Paciente de 60 años de edad. Menarquía a las 15 años; 2 embarazos y partos normales, con lactancia materna durante 8 y 5 meses. Menopausia a los 48 años. No obesa ni fumadora. No refiere antecedentes personales ni familiares de patología mamaria. Antecedentes de metrorragias con legrado uterino por pólipo endometrial. La mamografía previa al inicio del THS realizada en el PDPCM fue informada como normal. Después de 3 años de THS combina-

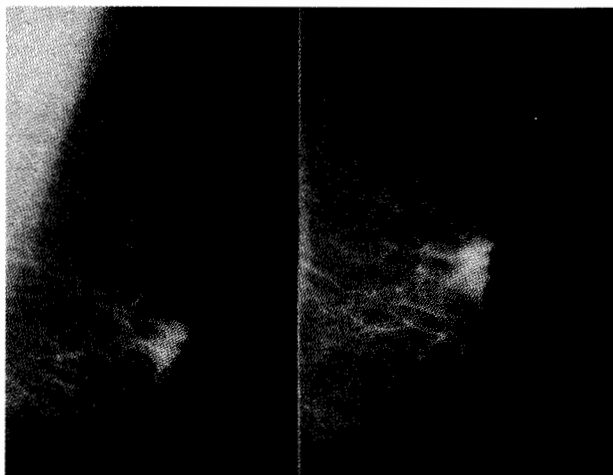


Fig. 3. Mamografías del caso clínico 3, proyecciones oblicua y craneocaudal: distorsión del parénquima mamario con microcalcificaciones en zona retroareolar de la MI, sugestiva de malignidad.

do la paciente refiere sensación de «hinchazón» en región retroareolar de MI, sin que la exploración clínica ni la ecografía realizada por su ginecólogo evidenciase patología. Dos meses después se le realiza mamografía en el PDPCM, que revela distorsión con microcalcificaciones en región retroareolar de MI, por lo que es remitida a nuestro hospital. La punción-biopsia dirigida por estereotaxia confirma la sospecha de carcinoma, por lo que es intervenida quirúrgicamente, realizándose mastectomía según la técnica de Madden. El estudio anatomopatológico evidenció que se trataba de un carcinoma ductal infiltrante de 1,7 cm, grado histológico II, con componente intraductal extenso de bajo grado y que infiltraba 1 de 19 adenopatías axilares aisladas. RE(-). RP(+). La enferma actualmente está siendo tratada con quimioterapia.

DISCUSION

El mayor riesgo para desarrollar un cáncer de mama está representado por el sexo y la edad,^{1, 5, 26, 30} y probablemente éste sea el origen de la discrepancia acerca del papel que los estrógenos exógenos juegan en el desarrollo de un cáncer de mama.

En efecto, es admitido por la mayoría de los autores el papel que desempeñan los estrógenos endógenos en el desarrollo del cáncer de mama y así, por ejemplo, distintos autores han comprobado una ele-

vación del riesgo relativo del cáncer en mujeres con menarquía precoz y menopausia tardía. Sin embargo, la relación estrógenos exógenos/cáncer de mama no es bien conocida y todavía hoy día es motivo de controversia. Ello es debido, por un lado, a que la incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad de la mujer y por tanto en la menopausia y, por otro lado, a que existen múltiples factores de riesgo (nuli-paridad, menarquía precoz, menopausia tardía, antecedentes personales y familiares, etc.) que modifican el RR (riesgo relativo) para el cáncer de mama, lo que dificulta los estudios realizados acerca de la relación THS-cáncer de mama. Es por ello que existen múltiples estudios discrepantes, y así mientras unos concluyen la existencia de un aumento del RR de cáncer de mama, otros tantos concluyen que el THS no produce incremento del mismo.^{1, 5, 6, 7, 8, 9, 10}

Sí parece claro, no obstante para algunos autores, que la incidencia del cáncer de mama en mujeres con THS guarda relación con el tipo de estrógeno utilizado, con la dosis, el tiempo de utilización y la asociación o no con progesterona.^{1, 5, 8, 12, 18, 19, 20, 21, 22, 23} Parece que la dosis más recomendada es de 0,625 mg/día de ECE (estrógenos conjugados equinos).^{1, 2, 3, 4} Tampoco queda claro en la bibliografía consultada si los cambios encontrados en los controles mamográficos guardan relación con el empleo o no de la progesterona asociada a los estrógenos. Para algunos autores se produce un mayor número de modificaciones en los THS combinados,^{13, 15, 34} otros encuentran que el mayor número de cambios mamográficos se producen en el THS aplicado a pacientes con menopausia yatrógena¹⁴ y finalmente otros no encuentran diferencias entre ambos tipos de THS.³⁵ En nuestras pacientes, aunque el número de mujeres con THS sólo estrogénico es escaso, no existen diferencias significativas entre las modificaciones encontradas en el patrón mamográfico de estas mujeres con respecto a las que llevaron THS combinado.

No existe acuerdo acerca de la periodicidad con que deben realizarse los controles mamográficos en estas pacientes. Si bien existe unanimidad en la bibliografía consultada en el sentido de que debe realizarse una mamografía previa al inicio del THS, la periodicidad de los controles mamográficos aconsejados por los distintos autores varían entre los 12 y 24 meses, en dependencia de si el THS es considerado o no como un factor de riesgo para el cáncer de mama.^{1, 7, 11, 13, 31, 32, 33, 34, 35}

Mientras algunos autores consideran el antecedente personal de cáncer de mama como una contraindicación absoluta para el THS,^{2, 6, 31} otros tan sólo lo consideran como relativa, valorando su utilización en dependencia de la sintomatología que presente la paciente, de la osteoporosis, de su riesgo de infarto, etc.,^{36, 37, 38, 40} e incluso algunos autores, como Stoll,³⁹ lo administran en enfermas con antecedentes de cáncer de mama sin que hayan observado efectos negativos sobre la evolución de la enfermedad neoplásica.

Dos de los 3 casos clínicos que desarrollaron cáncer de mama en nuestro grupo de enfermas tuvieron la menopausia a los 48 años, edad ligeramente superior a la media de edad de la menopausia en España, que es de 47 años,³¹ y 2 de ellos se dieron en nuligestas, como únicos factores de riesgo añadido a las edades de las pacientes y al uso de THS.

Si bien nuestro número de pacientes estudiadas es todavía insuficiente para sacar conclusiones válidas, las modificaciones observadas en el patrón mamográfico en nuestro medio, y sobre todo el haber tratado en el último año 3 casos de carcinoma de mama en paciente con THS que es un hecho, al menos inquietante, nos ha hecho reflexionar sobre la necesidad de considerar el THS como un factor de riesgo para el cáncer de mama.

Por ello aconsejamos realizar una mamografía previa al inicio del tratamiento, seguida de una segunda mamografía control al año, e incluso a los 6 meses de iniciado el tratamiento en todas aquellas pacientes que en la mamografía previa tengan patrones mamográficos que puedan dificultar el diagnóstico de lesiones subclínicas malignas o premalignas, y sobre todo en aquellas pacientes que presenten un mayor riesgo de cáncer de mama según los factores de riesgo habitualmente admitidos (menarquía tardía, nuliparidad, antecedentes familiares de cáncer de mama, hiperestronismo, etc.).

Por tanto, a nuestro juicio, el THS debe ir marcado por una correcta valoración individual en cuanto a la relación riesgo-beneficio tanto en su inicio como en el seguimiento de las pacientes sometidas al mismo.

CONCLUSIONES

La instauración del THS debe ir precedida de una meticulosa valoración individual acerca de la relación

riesgo/beneficio y de la certeza absoluta de que la paciente va a someterse a los controles médicos que se le indiquen.

Existe unanimidad acerca de la necesidad de realizar una mamografía previa al inicio del tratamiento. La periodicidad de los controles clínico-radiológicos posteriores estará en función de los factores de riesgo para el cáncer de mama que de forma individualizada deben ser valorados para cada una de las pacientes tratadas.

RESUMEN

La relación cáncer de mama/THS (tratamiento hormonal sustitutivo) no es bien conocida. Sólo una meticulosa valoración individual de la relación riesgo/beneficio unido al conocimiento de la misma por parte de pacientes y médicos permitirá la adecuada utilización del THS.

Recientemente hemos tratado 3 pacientes que presentaron cáncer de mama mientras recibían THS. La inquietud creada nos indujo a estudiar las modificaciones producidas en los patrones mamográficos de un grupo de 88 mujeres en THS y a revisar la bibliografía existente.

Existe unanimidad en cuanto a la necesidad de realizar una mamografía previa al inicio del THS, pero no en cuanto a la periodicidad aconsejada para los controles mamográficos posteriores, que oscila entre 12 y 24 meses en dependencia de si el THS es considerado o no como un factor de riesgo para el cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Escudero Fernández M. Tratamiento con estrógenos y gestágenos en la mujer postmenopáusica. *Acta Ginecológica* 1991; 48 (8): 363-380.
2. Calaf i Alsina J, Guinot M. Estado actual del tratamiento hormonal sustitutivo (THS). *Clínica e Investigación en ginecología y obstetricia* 1993; 20: 28-37.
3. Sitruk-Ware R, Utian WH. Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva. En: *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Ancora, S. A. Barcelona, 1993; 114: 313-318.
4. Speroff L. Controversial issues in menopausal management. *Year Book Obstet Gynecol*. Year Book Publishing Mosby, Chicago, 1993; 19-43.
5. Vanrell JA. Carcinogénesis y tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. *Prog Obst Gin* 1994; 37: 395-401.
6. González Merlo J. Ventajas e inconvenientes del tratamiento sustitutivo de la menopausia. *Indicaciones y*

- contraindicaciones. En: Palacios S, ed. *Climaterio y menopausia*. Mirpal. Madrid, 1992; 24: 241-262.
7. Aguilar Oliván A, Redondo Margüello E. Menopausia y prevención de la patología mamaria. *Acta Ginecológica* 1991; 48: 103-106.
 8. Palacios S, Menéndez C, Díez-Salgado C. Terapia hormonal sustitutiva y cánceres ginecológicos. *Prog Obst Gin* 1990; 33 (8): 437-444.
 9. Steinberg KK, Thatcker SB et al. A metaanalysis of the effects of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
 10. Dupont WD, Page DK, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63: 948-957.
 11. Manubens Grau M. Tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. En: Palacios S, ed. *Ed. Mirpal. Madrid, 1992; 19: 190-193.*
 12. Menéndez Ceno C, Palacios Gil-Antuñano S. Mama y hormonas sexuales. En: *Climaterio y menopausia*. Ed. Mirpal. Madrid, 1992; 18: 184-193.
 13. Roldán A, López-Durán I, Pardina ML, Pérez-Jaraiz MD, Alvarez de los Heros JI. Cambios radiológicos en la mama menopáusica bajo la terapia de sustitución hormonal. *Clin Invest Gin Obst* 1994; 21 (7): 291-299.
 14. Cabezas MS, Fuentes M, Lanchares JL. Dos tipos de menopausia: quirúrgica y fisiológica (I). Anmnesis general, exploración ginecológica y sintomatológica. *Clin Invest Gin Obst* 1990; 17: 384-390.
 15. Marín JM, Dueñas JL, Navarro J. Patrones radiológicos mamarios en la mujer climatérica. Relación con la terapia esteroide sustitutiva. *Clin Invest Gin Obst* 1992; 19: 207-210.
 16. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause boon or bane. *Med J Aust* 1988; 148: 213-214.
 17. Weber J, McClure M. Oncogenes and cancer. *Br Med J* 1987; 294: 1246-1248.
 18. Powels TJ. Tratamiento de los síntomas menopáusicos en pacientes con cáncer de mama. *The Lancet* 1988; 2: 344-345.
 19. Berg Cutler W, Ramón García C. Tratamiento médico de la menopausia y la premenopausia. *Medici Barcelona* 1987. En: González Merlo. *Oncología ginecológica*. Salvat Editores. S. A. Barcelona, 1991; 11: 379-542.
 20. Laffarque F. Danger potential de l'hormonothérapie oestroprogestative substitutive vis a vis de la genèse des adenocarcinomes de l'endometrie et du sein. Ponencia al Simposio Ginecológico Barcelona 92.
 21. Gambrell RD Jr, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestagen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435-443.
 22. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
 23. Whitehead MI, Whilcroft SIJ, Hillard TC. Riesgos potenciales de la terapéutica hormonal sustitutiva. *Atlas de menopausia Harofarma U. K. (ed. esp.)*. Cleveland, 1994.
 24. Nachtigal LE, Nacthtigall RH et al. Estrogen replacement therapy: II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.
 25. Sillero Arenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Gálvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.
 26. Tres A, Landa MC, Mayordomo JI, Isla MD. Etiología y factores de riesgo del cáncer de mama. En: Díaz Rubio E, ed. *Cáncer de mama*. Ed. Glaxo. Madrid, 1993.
 27. Thomas DB, Persing JP, Hutchinson WB. Exogenous estrogens and other risk factors in women with benign breast diseases. *J Natl Cancer Ins* 1982; 69: 1017-1025. En: *Menopausia y tratamiento sustitutivo*. Ed. Ancora, S. A. Barcelona, 1993.
 28. Colditz GA, Egan KM, Stramfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 108: 1473-1480.
 29. Wingo PA, Layde PM et al. The risk of breast cancer in postmenopausal woman who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 209-215.
 30. Ascunce N, Del Moral A. Programa de detección precoz del cáncer de mama en Navarra. Ed. Fondo de Publicaciones del Gobierno de Navarra. Pamplona, 1991.
 31. Palacios S. Pautas terapéuticas y vigilancia de la mujer menopáusica. En: *Climaterio y menopausia*. Ed. Mirpal. Madrid, 1992; 25: 263-270.
 32. Dixon JM. El screening del cáncer de mama. *Br J Surg (ed. esp.)* 1993; 9 (5): 304-305.
 33. Tabar L, Fagerberg CSG et al. Reducción de la mortalidad por cáncer de mama tras detección sistemática masiva con mamografía. *The Lancet (ed. esp.)* 1985; 7 (2): 101-104.
 34. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: Mammographic manifestations. *Radiology* 1990; 174: 199-201.
 35. Stomper PC, van Voormis BJ, Ravnikaar VA, Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy. A longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487-490.
 36. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37 (III): 2486-2492.
 37. Marchant DJ. Estrogen- replacement therapy after breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2169-2176.
 38. Di Saia PJ. Hormone- replacement therapy in patients with breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 1490-1500.
 39. Stoll BA, Parbhoo S. Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *The Lancet* 198; 1: 1278-1279.
 40. Wile AGH, Opfell RW, Margileth DA. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg* 1993; 165: 372-375.