



ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Dr. Robinson Rodríguez

Prof. Adj. del Servicio de Oncología Clínica del Hospital de
Clínicas. Facultad de Medicina. Mdeo. Uruguay

Dra. Gloria Roldán

Ex - residente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital
de Clínicas. Facultad de Medicina. Mdeo. Uruguay

RESUMEN

Introducción: Desde la observación que las pacientes que recibían adyuvancia con hormonoterapia en base a Tamoxifeno presentaban una disminución del 39% en la incidencia de cáncer mamario contralateral, se planteó el beneficio de su utilización con criterio quimiopreventivo. La factibilidad de esta estrategia fue confirmada y se inician múltiples estudios para confirmar el beneficio del tratamiento quimiopreventivo, la población blanco y su perfil de toxicidad.

Objetivo: Analizar los estudios publicados hasta la actualidad sobre quimiopreención en cáncer de mama, las recomendaciones realizadas y delinear las principales indicaciones sobre quimiopreención que podrían aplicarse en nuestro medio.

Discusión: De los trabajos publicados sobre quimiopreención en cáncer de mama hasta la actualidad el fármaco más estudiado es el Tamoxifeno. Se destaca el estudio NSABP-P1 como el estudio de mejor diseño, con mayor número de pacientes. De todas las recomendaciones expuestas se destacan un acuerdo en la delimitación de una población que se beneficiaría del tratamiento quimiopreventivo en base a Tamoxifeno. El tratamiento en base a Tamoxifeno 20 mg/d por 5 años con criterio preventivo debe indicarse luego de una valoración individual e informada del índice beneficio/riesgo de la paciente a la cual nos enfrentamos. Todas las recomendaciones coinciden en la indicación de este tratamiento a pacientes con antecedente de carcinoma lobulillar in situ (CLIS), hiperplasia atípica o que tengan 2 o más familiares de primer grado con cáncer mamario.

El beneficio es claro en pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años con histerectomía sin factores de riesgo tromboembólico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama
Quimiopreención
Tamoxifeno

SUMMARY

Introducción: Desde la observación que las pacientes que recibían adyuvancia con hormonoterapia en base a Tamoxifeno presentaban una disminución del 39% en la incidencia de cáncer mamario contralateral, se planteó el beneficio de su utilización con criterio quimiopreventivo. La

Objetivo: Analizar los estudios publicados hasta la actualidad sobre quimiopreención en cáncer de mama, las recomendaciones realizadas y delinear las

Discusión: De los trabajos publicados sobre quimiopreención en cáncer de mama hasta la recomendaciones expuestas se destacan un acuerdo en la delimitación de una población que se beneficiaría del tratamiento quimiopreventivo en base a Tamoxifeno. El tratamiento en base a Tamoxifeno 20 mg/d por 5 años con criterio preventivo debe indicarse luego de una valoración individual e informada del índice beneficio/riesgo de la paciente a El beneficio es claro en pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años con histerectomía sin factores de riesgo tromboembólico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama
Quimiopreención
Tamoxifeno

Estado actual de la quimioprevención del cáncer de mama

INTRODUCCION

En 1936, Lacassagne sugirió que el cáncer mamario podría prevenirse desarrollando drogas que bloquearan la acción de los estrógenos a nivel mamario. Jensen descubrió luego el blanco biológico: el receptor de estrógenos y Lerner el primer antiestrógeno: MER25 (1).

A partir del meta-análisis publicado en 1992 sobre la hormonoterapia adyuvante en cáncer mamario en estadio temprano en base a Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, en el cuál se observó una disminución del 39% en la incidencia de cáncer mamario contralateral, se planteó el eventual beneficio de su utilización con criterio quimiopreventivo. La actualización realizada en 1998 reporta una reducción del 47% en el diagnóstico de tumores primarios contralaterales confirmando la factibilidad de esta estrategia (2).

A partir de este momento se inician múltiples estudios para confirmar el beneficio del tratamiento quimiopreventivo, la población blanco y su perfil de toxicidad.

Al momento de realización de este trabajo se encuentran disponibles los resultados de 4 estudios que incluyen Tamoxifeno y uno con raloxifeno Cuadro N°1. Entre éstos se destaca, por su diseño y valor estadístico, el estudio P-1 – del Proyecto Nacional de Adyuvancia en Mama y Colon (NSABP-P1). Siendo éste estudio, como veremos a continuación, la base de las recomendaciones actuales en este tema.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es, a partir de una búsqueda bibliográfica, analizar los estudios publicados hasta la actualidad sobre quimioprevención en cáncer de mama, las recomendaciones realizadas y delinear las principales indicaciones sobre quimioprevención que podrían aplicarse en nuestro medio.

RESULTADOS DISPONIBLES

Se describirán a continuación las principales características de cada uno de estos estudios destacando sus puntos más controversiales.

Cuadro N°1

Estudios con resultados disponibles sobre quimioprevención

❖ TAMOXIFENO:
1. Estudio Italiano de Prevención con Tamoxifeno. 2. Estudio Randomizado de Quimioprevención con Tamoxifeno del Hospital Royal Marsden . 3. Estudio Internacional Intervención en Cáncer de Mama en mujeres de alto riesgo (IBIS-1)
❖ RALOXIFENO
4. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial

1. ESTUDIO ITALIANO DE PREVENCIÓN CON TAMOXIFENO

Constituye una estudio randomizado, doble ciego, con control con placebo que evalúa si el tratamiento en base a Tamoxifeno 5 años a dosis habituales produce una reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres sanas.

Incluyó mujeres histerectomizadas por causa no neoplásica proyectándose totalizar 16.000 pacientes pero realizándose el análisis con 5.408. En el período comprendido entre octubre de 1992 y julio de 1997 se diagnosticaron 41 cánceres, 19 de ellos en el brazo tratado con Tamoxifeno y 22 en el que recibió placebo no siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico.

La población incluida se distribuyó entre los 35 y los 70 años con 37% de las pacientes menores de 50 años. El 15% de ellas tenía al menos un familiar de primer grado afectado por cáncer mamario. La inclusión de pacientes histerectomizadas tuvo como consecuencia que 74% de ellas tuvieran el antecedente de una ooforectomía bilateral.

El estudio permitía la terapia de reemplazo hormonal (TRH) simultánea, la cual fue indicada en 14% de las estudiadas. En relación al abandono del tratamiento incluyó 27% de las pacientes en el brazo con Tamoxifeno y 24% de las que recibían placebo (3).

Las principales críticas a este estudio son: el bajo número de pacientes incluidas y por ende su poco peso estadístico, la concomitancia de ooforectomía y TRH como maniobras de manipulación hormonal en la mayoría de las pacientes (4,5).

En el análisis aislado de las pacientes que recibían TRH se observó que 1/362 en el brazo con Tamoxifeno desarrolló cáncer mientras se diagnosticó en 8/390 de las que recibían placebo siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) planteándose el antagonismo de ambos tratamientos sobre los receptores de estrógenos.

2. ESTUDIO RANDOMIZADO DE QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFENO DEL HOSPITAL ROYAL MARSDEN

Constituyó en realidad un estudio piloto para un estudio posterior, randomizado, doble ciego con control con placebo para evaluar el beneficio de 8 años de tratamiento en base a Tamoxifeno a dosis habituales.

Incluyó pacientes de 30 a 70 años con alto riesgo de cáncer mamario basado en sus antecedentes familiares de primer grado. No incluyó pacientes con antecedente personal de carcinoma lobulillar in situ ni hiperplasia atípica (grupo que posteriormente veremos, es el más beneficiado con esta estrategia).

Se reclutaron 2.471 pacientes de las cuales el 62% eran menores de 50 años con una edad mediana de 47 años. Veintiséis por ciento de las mismas recibieron TRH simultánea. Abandonaron el tratamiento 26% bajo Tamoxifeno y 14% con placebo.

Entre octubre de 1986 y abril de 1996 se diagnosticaron 70 cánceres invasivos: 34 entre las pacientes que recibían Tamoxifeno y 36 en el brazo control no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (6).

El bajo número de pacientes incluidas, los criterios de reclutamiento y la concomitancia de TRH son las principales críticas realizadas a este estudio (4,5).

3. ESTUDIO INTERNACIONAL INTERVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA EN MUJERES DE ALTO RIESGO (IBIS-1)

Constituye un estudio randomizado, doble ciego, con control con placebo cuyo objetivo primario es determinar si el tratamiento con Tamoxifeno a dosis habituales durante 5 años de pacientes con alto riesgo de cáncer mamario, disminuye la incidencia y mortalidad por cáncer de las mismas. Determinar la incidencia de desarrollo de cáncer endometrial fue un objetivo secundario.

Incluyó pacientes de 45 a 70 años con riesgo relativo (RR): 2,1 y de 35 a 39 años con RR: 4. Este riesgo se estimaba teniendo en cuenta los antecedentes familiares, el antecedente personal de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y de hiperplasia atípica.

Las 7.154 pacientes evaluadas tenían una edad mediana de 50.8 años y 40% de ellas recibía TRH durante el estudio. Se diagnosticaron 169 cánceres mamarios en total siendo el Odds ratio de 0.67 ($p=0.01$) para las pacientes tratadas con Tamoxifeno (7).

Las carencias de este estudio, además de su bajo número de pacientes incluyen la concomitancia de TRH y la dificultad en estandarizar la valoración de riesgo relativo (4, 5).

Sin embargo, resulta interesante el reporte de 50% de incidencia de fenómenos tromboembólicos en las pacientes en el brazo de Tamoxifeno en relación con la presencia de una fractura o intervención quirúrgica en los 3 meses previos a la complicación (7). Este hecho llevó a plantear por algunos autores la necesidad de suspender el tratamiento 3-6 meses luego de cualquier cirugía o fractura ósea.

Estado actual de la quimioprevención del cáncer de mama

4. ESTUDIO P-1 – PROYECTO NACIONAL DE ADYUVANCIA EN MAMA Y COLON (NSABP-P1)

Constituye hasta la actualidad el principal estudio en el tema: randomizado, doble ciego y con control con placebo. Sus objetivos primarios eran determinar si el tratamiento con Tamoxifeno por 5 años a dosis habituales producía una reducción en incidencia y mortalidad por cáncer de mama, y evaluar el perfil riesgo-beneficio de esta conducta en pacientes de alto riesgo.

Se incluyeron pacientes mayores de 60 años; pacientes de 35 a 59 años con riesgo similar a 60 años (evaluado por un índice de Gail superior a 1.66%); y pacientes de 35 años o mayores con antecedente de CLIS tratado con cirugía conservadora (4,5,8).

Haremos referencia al índice de Gail ya que fue el principal criterio utilizado para la inclusión de pacientes en este estudio. Fue diseñado con la finalidad de determinar el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama a 5 años. Tiene en cuenta: la raza, edad, edad al momento de la menarca y al tener el primer hijo. Se tienen en consideración los antecedentes familiares por línea materna de primer grado, el número absoluto de biopsias realizadas por patología benigna mamaria y el antecedente personal de hiperplasia atípica (9).

Este índice no es recomendado en la práctica diaria asistencial describiéndose como sus principales carencias el no tener en cuenta la edad de los antecedentes familiares, los antecedentes de 2° grado y por vía paterna, la edad de la menopausia, ni el antecedente de carcinoma in situ. Por otra parte se considera muy inespecífica la consideración del número absoluto de biopsias realizadas, factor que puede ser influido por la insistencia de la paciente, la condescendencia del médico tratante y la percepción del riesgo individual por parte de ambos (9).

Del NSABP-P1 se excluyeron pacientes portadoras de carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma invasor, que reciban TRH, anticonceptivos hormonales o tratamiento anticoagulante, y con antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP) (8, 10).

Se incluyeron 13.388 de las cuales 97% eran de raza blanca, 39% menores de 50 años. Siete por ciento de ellas era portadora de CLIS, y 9% de hiperplasia atípica. La proporción de abandono del tratamiento fue similar en ambos brazos alcanzando 20%.

Se diagnosticaron 368 cánceres invasores con una reducción del 49% en el brazo con tratamiento con Tamoxifeno ($p=0.00001$). Entre los 164 cánceres in situ diagnosticados se observó una reducción del 50% en la incidencia en el grupo tratado con Tamoxifeno ($p=0.002$).

Entre las pacientes con antecedente personal de CLIS la reducción en la incidencia de cáncer mamario fue mayor: 56% y entre quienes habían tenido hiperplasia atípica alcanzó el 86% ratificándose así, el beneficio de este tratamiento en esta población de riesgo.

En relación a la incidencia de cáncer endometrial se observó una diferencia en mujeres mayores y menores de 50 años, diagnosticándose 75% de los casos en mayores de 50 años.

Del análisis del perfil riesgo beneficio de este tratamiento preventivo en relación a la edad menor y mayor de 50 años se desprenden claras diferencias con mayor riesgo de TEP en el grupo de pacientes de mayor edad (10).

5. MULTIPLE OUTCOMES OF RALOXIFENE EVALUATION (MORE) TRIAL

Constituye un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego cuyo objetivo es determinar si mujeres postmenopáusicas que toman raloxifeno x 3 años tienen menor incidencia de fracturas siendo un objetivo secundario la valoración de la incidencia de cáncer mamario en esta muestra.

Incluyó 7.705 pacientes de las cuales 12% tenía antecedentes familiares de primer grado. En el análisis final se observó una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales y de cáncer de mama. Se diagnosticaron en total 40 cánceres, 13 de ellos en el brazo en tratamiento con raloxifeno y 27 en el que recibía placebo ($p<0.001$). Estos resultados implicarían una disminución del 76% en incidencia de

cáncer mamario con el beneficio adicional de no observarse un aumento de carcinoma endometrial secundario (11).

Actualmente el estudio MORE continúa el seguimiento con la determinación de la incidencia de cáncer mamario como objetivo primario (4).

RECOMENDACIONES

Basados especialmente en el estudio NSABP-P1 varias instituciones publicaron sus recomendaciones. A continuación presentamos en forma abreviada las principales indicaciones halladas en la literatura reiterando, a modo de ratificación, los puntos en común de las diferentes recomendaciones.

1. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NCI) DE EE.UU.

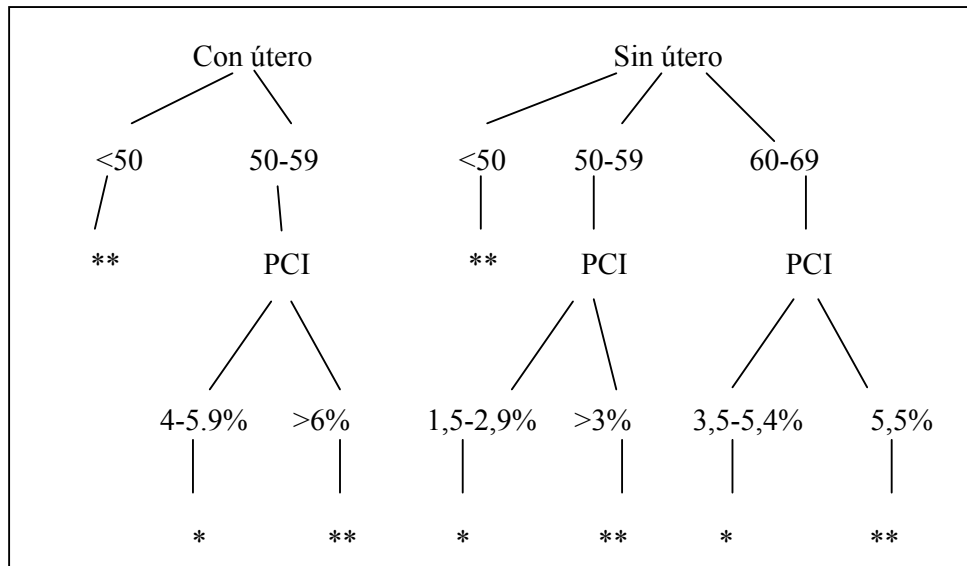
Recomienda la indicación de quimioprevención basada en Tamoxifeno a mujeres con alto riesgo de cáncer mamario a 5 años. Estima que las pacientes con antecedente de CLIS tienen un riesgo a 5 años del 6,5% para desarrollar cáncer mamario; 14,7% para las pacientes portadoras de CDIS tratado con tumorectomía sola y 7% para las tratadas con tumorectomía y radioterapia.

Considera que se benefician con esta estrategia mujeres menores de 50 años con riesgo a 5 años mayor de 1,66% y mayores de 50 años con riesgo mayor de 1,66% con histerectomía y bajo riesgo vascular.

Con la finalidad de facilitar la toma de decisiones elaboró un árbol que muestra la probabilidad de beneficiarse con este tratamiento preventivo. Cuadro N°2 (10).

CUADRO N°2

Árbol que muestra la probabilidad de que el índice beneficio-riesgo > 0 al administrar Tamoxifeno como tratamiento preventivo.



** Pr: 0.9-1; * Pr: 0.6-0.89 PCI: probabilidad de desarrollar un cáncer invasor (10).

Estado actual de la quimioprevención del cáncer de mama

Las recomendaciones incluyen como situaciones especiales las pacientes con antecedente personal reciente de cáncer invasor menor de 1 cm (incluso con receptores hormonales negativos) en las cuales consideran que es menor la probabilidad de recaída que la de desarrollar un segundo tumor; y aquellas con diagnóstico de cáncer invasor alrededor de los 40 años (10).

Aclara que no debe indicarse a las pacientes de bajo riesgo, con antecedente de TEP o bajo tratamiento con cumarínicos. Sugiere durante el tratamiento un seguimiento clínico semestral con especial interés a signos y síntomas sugestivos de complicaciones tromboembólicas o carcinoma endometrial. Recomienda la adopción de métodos anticonceptivos de barrera y la realización de mamografía y examen ginecológico anual; y en pacientes mayores de 50 años la solicitud de examen oftalmológico para descartar la presencia de cataratas (10).

2. DIVISIÓN CANADIENSE EN SALUD PREVENTIVA. COMISIÓN CANADIENSE DE INICIATIVAS EN CÁNCER DE MAMA

Las recomendaciones incluyen mujeres de alto riesgo valorado por el índice de Gail > 1,66%. Destacando entre ellas las que tienen al menos dos antecedentes familiares de primer grado, o antecedente personal de CLIS y/o hiperplasia atípica.

No apoya la indicación de este tratamiento a mujeres con riesgo normal o bajo (índice de Gail < 1,66%) ni de raloxifeno fuera de estudios clínicos.

En lo que parece una contradicción, no recomienda el empleo del índice de Gail en la práctica diaria (12).

3. DIVISIÓN SERVICIOS PREVENTIVOS EE.UU.

Coincide en la recomendación de quimioprevención en mujeres de alto riesgo valorado por el índice de Gail > 1,66%. Destaca su beneficio en pacientes jóvenes con bajo riesgo tromboembólico; o mujeres mayores de 50 años con histerectomía.

Tampoco recomienda se incluyan mujeres con riesgo normal o bajo (índice de Gail < 1,66%) ni el empleo del índice de Gail en la práctica diaria (13, 14).

4. SOCIEDAD AMERICANA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA

Recientemente la Sociedad Americana de Oncología Clínica apoyó la indicación de Tamoxifeno preventivo a mujeres con riesgo a 5 años > 1,66%, destacando el mayor beneficio de este tratamiento en premenopáusicas, sin útero, y de alto riesgo.

Destaca que no debe indicarse este tratamiento a mujeres de riesgo normal o bajo y que no existe evidencia que avale el uso de Raloxifeno o inhibidores de la aromatasa con este criterio; sugiere la no indicación de TRH concurrente (5).

DISCUSION

De los trabajos publicados sobre quimioprevención en cáncer de mama hasta la actualidad el fármaco más estudiado es el Tamoxifeno a partir de resultados obtenidos en su valoración como tratamiento adyuvante en estadios tempranos de carcinoma invasor.

Se destaca el estudio NSABP-P1 como el estudio de mejor diseño, con mayor número de pacientes siendo controversial el criterio de inclusión de pacientes en base al índice de Gail.

De todas las recomendaciones expuestas se destacan un acuerdo en la delimitación de una población que se beneficiaría del tratamiento quimiopreventivo en base a Tamoxifeno.

El tratamiento en base a Tamoxifeno 20 mg/d por 5 años con criterio preventivo debe indicarse luego de una valoración individual e informada del índice beneficio/riesgo de la paciente a la cual nos enfrentamos.

Todas las recomendaciones coinciden en la indicación de este tratamiento a pacientes con antecedente de CLIS, hiperplasia atípica o que tengan 2 o más familiares de primer grado con cáncer mamario. El beneficio es claro en pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años con histerectomía sin factores de riesgo tromboembólico.

El Tamoxifeno ha demostrado ser un excelente quimiopreventivo, pero como efectos secundarios se destacan el cáncer de endometrio y el aumento del riesgo de trombosis.

Raloxifeno también exhibe un efecto quimiopreventivo pero, al igual que Tamoxifeno, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos (15).

Los inhibidores de la aromatasa son superiores al Tamoxifeno en términos de eficacia y tolerabilidad en cáncer de mama avanzado, neoadyuvancia y adyuvancia. La diferente estructura de Exemestane protegería al hueso y el metabolismo lipídico de la ablación estrogénica. Hay estudios fase III en curso para valorar la eficacia de los inhibidores de la aromatasa en quimiopreención: IBIS 2 randomiza las pacientes a anastrozole o placebo, y el NCIC CTG MAP.3 compara exemestane con o sin celecoxib contra placebo (16).

Otra área de interés son los nuevos blancos que interfieren con la carcinogénesis del cáncer de mama receptor hormonal negativo y que no pueden ser prevenibles con la intervención hormonal (17). Finalmente, un campo controversial y de activa investigación es el uso de los fitoestrógenos en la quimiopreención del cáncer (18).

BIBLIOGRAFIA

- (1) JORDAN VC. Progress in the prevention of breast cancer : concept to reality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000 Nov 30; 74(5):269-277.
- (2) FISHER B, DIGNAM J, WOLMARK N, WICKERHAM D, FISHER E, MAMOUNAS E, ET AL. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowl Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
- (3) VERONESI U, MAISONNEUVE P, COSTA A, SACCHINI V, MALTONI C, ROBERTSON C ET AL. Prevention of breast cancer with tamoxifen : preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998;352:93-97.

- (4) POWLES T. Breast cancer prevention. *The Oncologist* 2002; 1: 60-64.
- (5) CLEBOWSKI RT, COL N, WINER E, COLLAR D, CUMMINGS S, VOGEL III V ET AL. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment of Pharmacologic Interventions for Breast Cancer Risk Reduction Including Tamoxifen, Raloxifene and Aromatase Inhibition. *Journal of Clinical Oncology* Aug 2002; 20 (15): 3328-3343.
- (6) POWLES T, EELES R, ASHLEY S, EASTON D, CHANG J, DOWSETT M ET AL. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
- (7) CUZICK J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;949:123-133.
- (8) FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERHAM DL, REDMONOD CK, KAVANAH M, CRONIN WM, 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.
- (9) RHODES D. Identifying and Counseling Women at Increased Risk for Breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 355-361.
- (10) SMEDIRA H. Practical Issues in Counseling Healty Women About Their Breast Cancer Risk and Use of Tamoxifen Citrate. *Arch Intern Med* 2000; 160(20): 3034-3042.
- (11) CUMMINGS SR, ECKERT S, KRUEGER KA, GRADY D, POWLES TJ, CAULEY JA, ET AL. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
- (12) LEVINE M, MOUTQUIN JM, WALTON R, FEIGHTNER J. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Hearth Care

Estado actual de la quimioprevención del cáncer de mama

- and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Can Med Asso Jour 2001; 164 (12): 1681-1690.
- (13) KINSINGER L, HARRIS R, WOOLF S, SOX H, LOHR K. Chemoprevention of breast cancer: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002 Jul; 137(1): 59-69.
- (14) U.S. Preventive Services Task Force. Chemoprevention of Breast Cancer. Recommendations and Rationale. July 2002. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Actualizado: Julio 2002. Consultado: 7/8/ 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastchemo/breastchemorr.htm>
- (15) SMITH RE, GOOD BC. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and others. Endocr Relat Cancer 2003; 10 (3): 347-357.
- (16) GOSS PE, STRASSER-WEIPPL K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(1):113-130.
- (17) SERRANO D, PEREGO E, COSTA A, DECENSI A. Progress in chemoprevention of breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 49 (2): 109-117.
- (18) LIMER JL, SPEIRS V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. Breast Cancer Res 2004; 6 (3): 119-127.

Dirección de correspondencia

Dr. Robinson Rodríguez
Servicio de Oncología Clínica -
Hospital de Clínicas
Avda. Italia s/n. PB - Telefax: 487
2075
E-mail: rrodri@hc.edu.uy

