

# Hepatitis tóxica asociada al uso de tamoxifeno. Presentación de un caso y revisión bibliográfica

M.C. Lasso de la Vega<sup>a</sup>, P. Zapater<sup>a</sup>, J. Such<sup>b</sup>, J. Sola-Vera<sup>b</sup>, A. Payá<sup>c</sup>, J.F. Horga<sup>a</sup> y M. Pérez-Mateo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Farmacología Clínica. <sup>b</sup>Unidad Hepática. Servicios de Medicina y <sup>c</sup>Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.

## RESUMEN

El tamoxifeno es un agente antiestrogénico que actúa uniéndose al receptor de estrógenos y se usa como tratamiento coadyuvante en cánceres de mama avanzados que expresan dicho receptor. Ensayos clínicos realizados con tamoxifeno han demostrado su eficacia hasta los 5 años de tratamiento al reducir tanto la mortalidad como las recidivas. Se ha descrito una serie de casos de hepatotoxicidad asociados al uso de tamoxifeno, que incluyen colestasis con o sin citólisis y esteatohepatitis. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de afección hepática durante el tratamiento continuado con tamoxifeno, revisamos la información publicada hasta el momento y discutimos la conveniencia de continuar o suspender el tratamiento en función del cuadro de hepatotoxicidad y del tiempo de tratamiento con tamoxifeno.

## TOXIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TAMOXIFENE USE. A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Tamoxifen is an antiestrogenic drug that acts by binding to the estrogen receptor. The drug is used as a co-adjuvant treatment in advanced breast cancer expressing the oestrogen-receptor protein. Clinical trials of tamoxifen have shown its efficacy in reducing mortality and recurrence rates over a five-year treatment. Cases of tamoxifen-associated hepatotoxicity have been described, including cholestasis with or without cytolysis and steatohepatitis. We report the case of a female patient who developed hepatic alterations while undergoing continuous tamoxifen treatment. We also present an overview of similar cases published to date and comment on the advisability of continuing or suppressing this treatment in patients with hepatotoxicity or after a five-year treatment period.

Correspondencia: Dr. M.C. Lasso de la Vega Girona.  
Unidad de Farmacología Clínica.  
Hospital General Universitario de Alicante.  
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.  
Correo electrónico: lasso\_mca@gva.es

Recibido el 28-5-2001; aceptado para su publicación el 15-10-2001.

El tamoxifeno es un agente antiestrogénico que actúa uniéndose al receptor de estrógenos e inhibiendo competitivamente su unión al estradiol<sup>1</sup>. Se usa como tratamiento coadyuvante en cánceres de mama avanzados que expresan dicho receptor, y en ciertos tipos de cáncer de mama en sus fases iniciales, en pacientes de diferentes edades, con positividad o no de receptores y distinto grado de afección ganglionar<sup>1,2</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes descritos asociados al uso de tamoxifeno son un aumento en frecuencia y volumen de las metrorragias, irregularidades menstruales y erupciones cutáneas. Otros efectos adversos menos frecuentes son hipercalcemia, edemas, anorexia, prurito vulvar, depresión, mareos y cefaleas<sup>3</sup>. También se han documentado casos aislados de tromboembolismo pulmonar, discrasias sanguíneas<sup>4</sup>, toxicidad ocular, psicosis, cáncer de endometrio<sup>5</sup> y toxicidad hepática<sup>6</sup>.

A continuación presentamos el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de afección hepática durante el tratamiento continuado con tamoxifeno y revisamos la información publicada sobre las características y peculiaridades de los casos de hepatotoxicidad asociada a dicho fármaco.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 56 años, entre cuyos antecedentes destaca una ovariectomía izquierda en 1974 y una mastectomía derecha por un carcinoma papilar intraquístico en 1996. Desde entonces sigue tratamiento continuado con tamoxifeno oral (10 mg/12 h). A finales de 1998, y en el curso de los controles periódicos efectuados por su ginecólogo, la paciente presentó un cuadro de dispepsia funcional y alteraciones de la bioquímica hepática, consistentes en un patrón citolítico y colestásico sin repercusión en su estado funcional, por lo que se solicitó un estudio ambulatorio complementario por el especialista de digestivo de zona, aunque continuó siendo evaluada y seguida por su ginecólogo. En septiembre de 2000, la paciente acudió a urgencias del hospital por un cuadro de dolor en el hipocondrio derecho de características cólicas, vómitos con alivio temporal de la sintomatología y coluria. Durante los últimos 2 años, la paciente era estudiada por un cuadro de dispepsia funcional y por alteraciones leves de la bioquímica consistentes en un patrón citolítico y colestásico sin repercusión en su estado funcional. La paciente no tenía antecedentes de ingesta de alcohol ni de transfusiones de hemoderivados. En la exploración se evidenció una ligera ictericia de mucosas y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho, sin presencia de organomegalias. Las cifras de hemoglobina y leucocitos eran normales, mientras que en la bioquímica sérica destacaba una bilirrubina total de 2,5 mg/dl (valor normal < 1,3), una aspartato aminotransferasa (AST) de 199 U/l (valor normal < 37) y una alanina aminotransferasa (ALT) de 184 U/l (valor normal < 41). La paciente fue

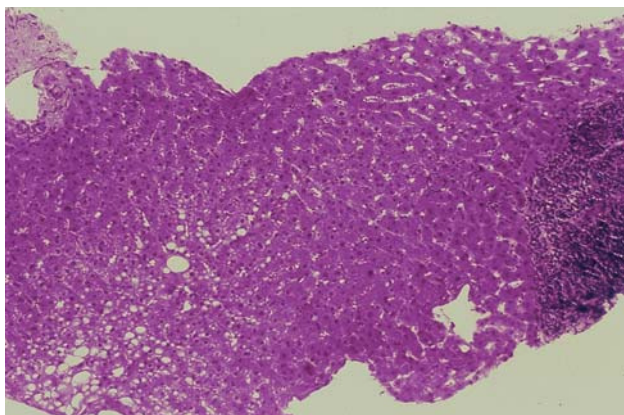


Fig. 1. Infiltrado inflamatorio portal linfocítico con leve necrosis periportal y moderada esteatosis macrovesicular.

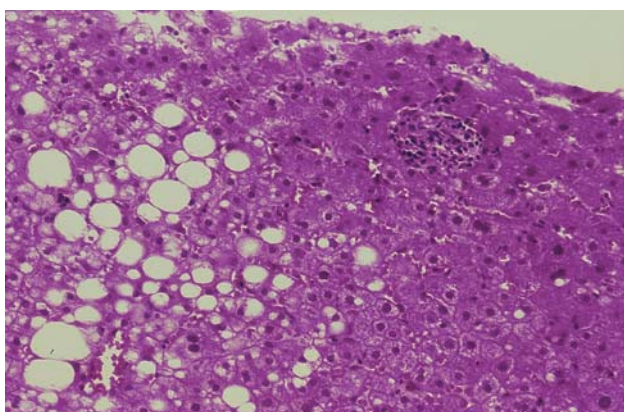


Fig. 2. Esteatosis y foco de necrosis hepatocitaria.

atendida en el servicio de urgencias del hospital y remitida para continuar el estudio por el especialista de zona. En el curso del estudio ambulatorio se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal, una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), una colangiorresonancia magnética nuclear (RM) y una gastroscopia, que fueron normales, así como una ecografía en la que se objetivó un hígado esteatósico. No se llegó a establecer un diagnóstico etiológico del cuadro de dolor abdominal.

En octubre de 2000, la paciente acudió a urgencias con un nuevo cuadro de dolor en el hipocondrio derecho que remitió con medicación espasmolítica durante su ingreso. Ante este segundo ingreso en urgencias se consultó a la Unidad Hepática del Hospital General Universitario de Alicante. En este episodio, la bilirrubina total fue de 1,19 mg/dl, la AST de 72 U/l, la ALT de 104 U/l, la gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) de 331 U/l (valor normal < 49) y la fosfatasa alcalina (FA) de 483 U/l (valor normal 91-258). La glucosa era de 112 mg/dl (valor normal 76-110), los triglicéridos de 66 mg/dl (valor normal 50-200) y el colesterol de 204 mg/dl (valor normal 110-200). Los valores de hierro plasmático de la paciente eran de 159 g/dl (valor normal 37-158), la ferritina de 160 ng/ml (valor normal 10-300), la transferrina de 244 mg/dl (valor normal 200-400) y el índice de saturación del hierro del 52% (valor normal 22-46). El antígeno de superficie de la hepatitis B y los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, antinucleares, antimitocondriales, antimusculo liso y anticitoplasma de neutrófilos fueron todos negativos. Se practicó una biopsia hepática que puso de manifiesto la existencia de una hepatitis crónica con marcada inflamación portal activa y moderada esteatosis (figs. 1 y 2). Se realizó un diagnóstico de sospecha de toxicidad hepática por tamoxifeno, que fue notificada a su ginecólogo para valorar la conveniencia de suspender el tratamiento, y se dio de alta a la paciente, siguiendo su evolución de forma ambulatoria. La paciente no volvió a presentar episodios de dolor abdominal y las cifras de enzimas de citólisis y colestasis no presentaron variaciones apreciables durante su seguimiento. Durante todo el tiempo, incluyendo los períodos de ingreso hospitalario, los médicos responsables del control ginecológico de

la paciente decidieron continuar el tratamiento con tamoxifeno, mientras que otros fármacos que podían causar toxicidad hepática, como fluvasatrina, lansoprazol, ofloxacino, omeprazol y metamizol, fueron suspendidos y reintroducidos a criterio médico, sin que se observara variación de las cifras analíticas.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con el algoritmo de Karch y Lasagna<sup>7</sup> y aplicando los criterios de la reunión de Consenso de París<sup>8</sup>, la relación causal entre la lesión hepática en esta paciente y el tratamiento con tamoxifeno se califica como probable, tanto por la existencia de una relación cronológica compatible entre la administración del fármaco y las alteraciones en la bioquímica hepática como por la ausencia de otras causas potenciales de enfermedad hepática (ingestión de alcohol, hepatopatía crónica previa o virus hepatotropos), y por la persistencia de las alteraciones analíticas hepáticas al suspender el resto de medicaciones excepto el tamoxifeno. El grado de probabilidad de la relación de causalidad no es más elevado («definido»), ya que no se dispone de datos sobre cambios en las enzimas hepáticas tras la suspensión del fármaco, datos imprescindibles para poder establecer dicha relación de causalidad. Los hallazgos observados en la biopsia hepática concuerdan con una hepatitis crónica semejante en otro caso publicado de hepatotoxicidad por tamoxifeno<sup>9</sup>, y donde el componente de esteatosis y el patrón de hepatitis crónica activa implica probablemente un mecanismo mixto de idiosincrasia metabólica y de fenómenos autoinmunes.

En los casos publicados de pacientes tratados con tamoxifeno que desarrollan alteraciones hepáticas predominan dos patrones de lesión: colestasis con o sin citólisis<sup>4,10-13</sup> y la esteatohepatitis<sup>5,12,14-16</sup>. En la tabla I se resumen las características de diez de estos casos, que han sido descritos detalladamente. Los otros casos referidos en la literatura médica han sido recogidos por sistemas de farmacovigilancia y se han publicado con muy poca información adicional que permita un análisis detallado de los mismos<sup>6</sup>. En esta tabla se detallan casos de ictericia colestásica sin citólisis<sup>10</sup>, de colestasis y citólisis<sup>4,11</sup>, un caso de peliosis hepática<sup>17</sup>, un caso de hígado graso asociado a fallo hepático y muerte<sup>15</sup>, y varios casos de esteatohepatitis no alcohólica<sup>5,9,14</sup>.

El conjunto de estos casos nos sugiere un patrón de lesión hepática en el que predomina la colestasis/esteatohepatitis similar al producido por estrógenos. Así, se ha descrito un caso de ictericia en una paciente tratada simultáneamente con tamoxifeno y medroxiprogesterona<sup>12</sup> y el caso de una paciente que a los pocos días de iniciar un tratamiento con dietilestilbestrol desarrolló un cuadro de ictericia colestásica y que anteriormente había desarrollado un cuadro similar al ser tratada con tamoxifeno<sup>10</sup>. Ogawa et al<sup>16</sup> realizaron una TC abdominal anual a 66 pacientes tratados con tamoxifeno, 40 mg/día, durante 3-5 años, observando imágenes sugestivas de un hígado graso en 24 de los pacientes, asociadas a elevaciones de la AST, ALT y/o GGT a lo largo del período de estudio en 11 de los casos.

La dosis de tamoxifeno en los pacientes con alteraciones hepáticas varió entre 10 y 20 mg/12 h, y el tiempo de tra-

TABLA I. Datos clínicos, analíticos e histológicos de los casos de hepatitis tóxica por tamoxifeno

Autor y referencia bibliográfica	Edad (años)	Clínica	AST (xN)*	ALT (xN)*	Bilirrubina (mg/dl)	FA (xN)*	GGT (xN)*	Histología	Duración (meses)	Diagnóstico
Agraval and Zelkonitz <sup>10</sup>	59	Dolor óseo, ictericia	1,6		13,5	4,8			2,5	Ictericia colestásica, hipercalcemia
Blackburn et al <sup>11</sup>	75	Náuseas, vómitos, ictericia	18,5		5,8			Necrosis. Colestasis, células de Kupffer y lesión portal inflamatoria	2,5	Ictericia colestásica, citólisis
Ching et al <sup>4</sup>	58	Náuseas, letargia ictericia		28	14,2			Metástasis hepáticas Necrosis masiva Piedras colesterol en vesícula biliar	5	Ictericia colestásica, citólisis,
Loomus et al <sup>17</sup>	58	Dolor abdominal						Hemorragias con formaciones císticas. Necrosis hepática	24	agranulocitosis Esteatohepatitis no alcohólica
Pratt et al <sup>9</sup>	55	Sin síntomas	5,5	6,4				Infiltración grasa macrovesicular, inflamación lobular e inflamación portal con fibrosis	24	Esteatohepatitis no alcohólica
Cortez-Pinto et al <sup>5</sup>	70	Hepatomegalia	3,2	2,6	Normal		5	Esteatosis macrovesicular, cuerpos de Mallory, fibrosis pericelular,	5	Esteatohepatitis no alcohólica
	50	Sin síntomas	3	3,9	Normal		6,4	infiltración inflamatoria con mononucleares y neutrófilos. Focos de necrosis hepatocelular	5	
	70	Náuseas, vómitos hepatomegalia	3,7	5,4	Normal		5,4		6	
VanHoof et al <sup>14</sup>	72		1,7	1,4				Estenosis macrovesicular, inflamación lobular, cuerpos de Mallory, fibrosis y cirrosis micronodular	7	Esteatohepatitis no alcohólica, trombocitopenia
Noguchi et al <sup>15</sup>	36	Hepatomegalia, esplenomegalia, pancreatitis			1,39				6	Hígado graso, hiperlipemia

\*Se expresa como múltiplo del límite superior de la normalidad (xN).

tamiento entre 2,5 meses y 6 años. La presentación del cuadro suele ser en forma de náuseas y vómitos, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho, aunque un 20% de las pacientes con alteraciones analíticas se encuentran asintomáticas. La edad media de los casos es de 60,6 años (rango, 36-75), que coincide con la edad de mayor incidencia de cáncer de mama y ovario. En la mayoría de los casos descritos se comprobó una progresiva normalización de las enzimas hepáticas y una mejoría clínica entre una semana y 5 meses tras la supresión del fármaco.

En el ensayo clínico NSABP B-14, en el que se trató a un total de 1.422 mujeres con tumores de mama en estadio I con presencia de receptores estrogénicos con 20 mg diarios de tamoxifeno, frente a 1.437 tratadas con placebo, durante 5 años, se observaron 71 casos (5%) de aumento de la AST y 28 (2%) de aumento de la bilirrubina, frente a 43 (3%) y 14 (1%) casos, respectivamente, en el grupo que recibió placebo<sup>18</sup>.

Se ha descrito una frecuencia de aparición de alteraciones analíticas hepáticas en la población general del 0,17%, que aumenta con la edad (0,33% en mayores de 65 años)<sup>19</sup>. Comparado con la frecuencia en la población general, los pacientes con cáncer de mama incluidos en el estudio NASBP B-14 y tratados con placebo multiplican por tres su riesgo de presentar una alteración enzimática hepática, lo que posiblemente se encuentra condicionado por la edad avanzada de muchas de las mujeres incluidas

en el estudio, su enfermedad de base y otros tratamientos que pudieran recibir. Pero, incluso considerando el mayor riesgo de alteraciones analíticas hepáticas en mujeres con cáncer de mama, resulta evidente, de los datos del estudio, que el número de casos de hepatotoxicidad prácticamente se duplica cuando las mujeres son tratadas con tamoxifeno. Como se aprecia en la tabla I y como demostraron Ogawa et al<sup>16</sup>, las alteraciones analíticas hepáticas en los casos de pacientes tratadas con tamoxifeno se asocian a cambios morfológicos hepáticos, muchas veces poca o nula sintomatología y pueden mantenerse sin grandes variaciones mientras dura la exposición al fármaco.

El problema que se plantea al médico responsable cuando le consultan por una paciente de estas características, y tras descartar otras causas posibles de la alteración, es valorar la necesidad o no de retirar el fármaco.

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama revelan que el tamoxifeno administrado durante 2 años reduce en un 39% el riesgo de desarrollar un segundo tumor en la mama contralateral y disminuye las tasas anuales de recurrencia y muerte un 25 y un 17%, respectivamente<sup>1</sup>. El estudio NSABP B-14<sup>18</sup> sugiere que la administración de tamoxifeno durante 5 años a mujeres con tumores de mama reduce las recurrencias en un 47% y la mortalidad en un 26% a los 10 años de seguimiento. Otros estudios confirman la reducción de las recurrencias (11,6 frente a 14,3%) y mortalidad por cáncer de mama

(6,9 frente a 8,5%) en mujeres tratadas con tamoxifeno durante 5 frente a 2 años, y aunque la incidencia de cáncer de endometrio aumenta, el incremento absoluto de cáncer de endometrio es sólo la mitad del descenso absoluto en el número de recurrencias<sup>20-22</sup>.

Sin embargo, en un estudio en el que se incluyó a mujeres con cáncer de mama y nódulo linfático positivo en la axila que fueron tratadas con cirugía seguida de un año de quimioterapia y una media de 5,6 años de tamoxifeno (mínimo de 5 y máximo de 8), el tratamiento prolongado con este fármaco no puso de manifiesto diferencias en la aparición de recidivas ni en la supervivencia frente a las que sólo lo recibieron durante 5 años. Únicamente los resultados en el subgrupo de mujeres con receptores estrogénicos positivos sugieren un posible beneficio de prolongar el tratamiento<sup>23</sup>. El propio estudio NSABP B-14 se prolongó en una serie de pacientes a las que se trató durante un nuevo período de 5 años. Sin embargo, el estudio se suspendió porque en un análisis intermedio se demostró que la continuación del tratamiento no aportaba beneficio alguno<sup>24</sup>. En una revisión de los resultados de este estudio a los 7 años de seguimiento se observa una ligera ventaja en la supervivencia sin enfermedad en los pacientes que suspendieron el tamoxifeno a los 5 años, frente a los que continuaron recibéndolo (82 frente a 78%), sin advertir diferencias significativas en la supervivencia total ni en la supervivencia sin recidiva<sup>25</sup>. Existen datos sugerentes de que la administración de tamoxifeno durante 10 años causaría un descenso absoluto del 1% en la frecuencia de aparición de recidivas, pero a costa de un aumento del 1% en la frecuencia de aparición de cáncer de endometrio<sup>22</sup>.

Se trata, por tanto, de un fármaco de eficacia demostrada cuyo uso puede estar justificado durante al menos 5 años, incluso tras la aparición de alteraciones hepáticas leves, por el beneficio que aporta. En estas condiciones, no sería pertinente suspender la administración del fármaco, pero la frecuencia con la que aparecen cambios morfológicos hepáticos y la posibilidad de que algunos pacientes puedan desarrollar una hepatotoxicidad severa, según los criterios del Consenso de París<sup>8</sup>, plantean la necesidad de monitorizar periódicamente la función hepática<sup>14</sup> y de realizar, al menos, una exploración de imagen anual<sup>16</sup>. En caso de que se presenten criterios de hepatotoxicidad severa se debe suspender el fármaco.

En el caso de una paciente que ya hubiera recibido tamoxifeno durante 5 años o más se plantea una situación diferente, ya que el posible beneficio de prolongar el tratamiento es bajo, pero el riesgo teórico de que su cuadro de hepatotoxicidad evolucione en severidad aumenta. En estos casos es imprescindible realizar una valoración conjunta del hepatólogo y el oncólogo y/o ginecólogo para establecer el beneficio esperable del tratamiento en función del riesgo individualizado de recidiva, del estado de los receptores estrogénicos, etc., y de la severidad de la alteración hepática. Si se decide mantener el tamoxifeno en estas condiciones, parece conveniente vigilar estrechamente a la paciente y valorar de manera periódica el beneficio o no de continuar el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992;339:1-18 y 71-85.
2. Osborne CK. Drug therapy: tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;26:1609-18.
3. Willians CL, Stancel GM. Estrogens and progestins. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (9th ed.). New York: Mc Graw-Hill, 1996; p. 1411-40.
4. Ching CK, Smith PG, Long RG. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992;339:940.
5. Cotez-Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, de Costa EB, Valente A, Caraneiro de Moura M. Tamoxifen-associated steatohepatitis-report of three cases. *J Hepatol* 1995;23:95-7.
6. Biour M, Poupon R, Grangé J, Chazouillères O, Jaillon P. Hépatotoxicité des médicaments. *Gastroentl Clin Biol* 1999;23: 1310-52.
7. Karch FE, Lassagna MD. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;21:247-54.
8. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
9. Pratt DS, Knox TA, Erban J. Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1995;123:3.
10. Agraval, Zerkonitz. Bone «flave», hypercalcemia and jaundice after tamoxifen therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:1240.
11. Blackburn AM, Amiel SA, Millis RR, Rubens RD. Tamoxifen and liver damage. *BMJ* 1984;289:288.
12. Riippa P, Kauppila A, Sundstrom H, Vihko R. Hepatic impairment during simultaneous administration of medroxyprogesterone acetate and tamoxifen in the treatment of endometrial and ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1984;4:109-12.
13. Bressollette L, Swirsky H, Kernaleguen D, Carlhant D, Fauquert F, Lebot MA, et al. Hépatite au cours d'un traitement au tamoxifène. *Thérapie* 1989;44:151.
14. VanHoof M, Rahier J, Horsmans Y. Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1996;124:855-6.
15. Noguchi M, Taniya T, Tajiri K, Miwa K, Miyazaki I, Koshino H, et al. Fatal hyperlipaemia in a case of metastatic breast cancer treated by tamoxifen. *Br J Surg* 1987;74:586-7.
16. Ogawa Y, Murata Y, Nishioka A, Inomata T, Yoshida S. Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. *Lancet* 1998;351:725.
17. Loomus GN, Aneja P, Bota RA. A case of peliosis hepatis in association with tamoxifen therapy. *Am J Clin Pathol* 1983;80: 881-2.
18. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
19. Duhn M, Walker AM, Kronlund KH. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachusetts. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:275-83.
20. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 1543-9.
21. Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the Cancer Research Campaign Trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1834-9.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
23. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. *Easteran Cooperative Oncology Group*. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1828-33.
24. Dignam JJ, Bryant J, Wieand HS, Fisher B, Wolmark N. Early stopping of a clinical trial when there is evidence of no treatment benefit: protocol B-14 of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Control Clin Trials* 1998;19:575-88.
25. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:662-4.