

Quimiopreención en cáncer de mama

Dr. Octavio Peralta M.
Profesor Asociado Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.
Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes.
Dr. José Miguel Reyes V.
Director Instituto Oncológico, Clínica Las Condes.

Resumen

Se define el concepto de quimiopreención de cáncer de mama. Se realiza un análisis crítico de los estudios clínicos de quimiopreención revisando los cuatro ensayos publicados de tamoxifeno versus placebo en mujeres de alto riesgo, los estudios de raloxifeno versus placebo y el estudio STAR de tamoxifeno versus raloxifeno recientemente publicado. Se analiza la importancia de los inhibidores de aromataasa en el tratamiento del cáncer mamario y su posible uso como quimiopreención en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo según lo demuestre en el futuro el estudio IBIS II.

Se concluye que es posible prevenir el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo mediante cambios en el ambiente hormonal estrogénico de la mujer, como lo demuestran los estudios con tamoxifeno y raloxifeno. Existen grupos de mujeres que pueden beneficiarse con los nuevos tratamientos pero los posibles efectos secundarios desaconsejan su uso indiscriminado.

INTRODUCCIÓN

La prevención primaria del cáncer de mama requiere cambios en el estilo de

vida, que incluyen dieta balanceada baja en grasas, moderación en el consumo de alcohol, aumento de la actividad física, evitar el sobrepeso en el período posmenopáusico y disminución de la exposición a carcinógenos ambientales (1,2,3). A estas estrategias preventivas se le agrega la cirugía profiláctica (mastectomía y ooforectomía) y la quimiopreención (4,5).

Genéricamente, quimiopreención significa la utilización de sustancias químicas para prevenir la aparición de una determinada enfermedad. En oncología, la quimiopreención del cáncer consiste en la administración de determinadas sustancias químicas, naturales o sintéticas, con el fin de impedir o revertir la carcinogénesis evitando el desarrollo de un cáncer (6). Se han descrito agentes quimiopreventivos que actúan por competencia (antiestrógenos), supresión (retinoides) o inhibición (beta caroteno, vitamina E, etc.). Una droga debe reunir ciertos requisitos para ser utilizada en quimiopreención. Su mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo deben conocerse y estar relacionados a los mecanismos de carcinogénesis que se trata de inhibir. Además de ello, debe presentar pocos eventos adversos para

mantener el tratamiento por varios años. El uso preventivo de un determinado medicamento para evitar el desarrollo de una neoplasia se basa en su mecanismo de acción y en los métodos específicos de carcinogénesis del tumor. En la génesis del cáncer mamario, la exposición a estrógenos es uno de los principales estimuladores de la división celular por lo que sería un excelente blanco para la acción farmacológica de moléculas que tiendan a neutralizar las células neoplásicas (7). Se han desarrollado moléculas antiestrogénicas capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre los receptores hormonales. Las más estudiadas son los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos (SERMs) que incluye a Tamoxifeno y Raloxifeno los que han sido estudiados como agentes quimiopreventivos en ensayos clínicos controlados. Recientemente han comenzado estudios controlados con inhibidores de aromatasas en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.

TAMOXIFENO

Tamoxifeno se une al receptor de estrógeno y actúa tanto como agonista o antagonista estrogénico, dependiendo del órgano que se trate. En útero, huesos e hígado es agonista estrogénico mientras que en la mama bloquea el efecto del estrógeno endógeno. Específicamente en la mama, tamoxifeno disminuye la proliferación celular por los siguientes mecanismos: reducción de factores de crecimiento como el “transformante alfa” y el “insulina like”, estimulación de otros factores de crecimiento como el “transformante beta” e inhibición de la actividad proteínica quinasa (8). Por estas propiedades, tamoxifeno ha sido extensamente empleado en el tratamiento del cáncer de mama endocrino respondedor ya sea como adyuvante o como hormonoterapia en el cáncer metastático. La disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno llevó al concepto

TABLA 1 / ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFENO

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO VS PLACEBO	DURACIÓN
Royal Marsden 1986-1996	Historia familiar N=2.471	Tamoxifeno 20mg/día	5-8 años
NSABP-P1 1992-1998	1.6% riesgo 5 años N=13.388	Tamoxifeno 20mg/día	5 años
Italiano 1992-1997	Riesgo normal Histerectomía N=5.408	Tamoxifeno 20mg/día	5 años
IBIS I 1992-2000	Riesgo >2 veces N=7.152	Tamoxifeno 20mg/día	5 años

de que podría ser empleado en la prevención del cáncer de mama (9).

QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFENO

Se han publicado cuatro estudios prospectivos randomizados de quimiopreención con tamoxifeno, uno en los Estados Unidos de América y tres en Europa (Tabla 1) los que se describen a continuación.

Royal Marsden Hospital Prevention Trial.

Randomiza 2.471 mujeres de 30 a 70 años de edad, solo con historia familiar de cáncer de mama a recibir Tamoxifeno 20 mg/día versus placebo durante 5-8 años, no encontrando diferencias en la incidencia de cáncer de mama después de una mediana de seguimiento de 8 años (10).

Estudio Italiano de Prevención (11). 5.408 mujeres histerectomizadas sin factores de riesgo para cáncer de mama para recibir Tamoxifeno 20 mg/día versus placebo por 5 años. Con una mediana de seguimiento de 81 meses el número de cánceres de mama fue similar en ambos

grupos. Sin embargo, hubo un subgrupo que se beneficia con el uso de tamoxifeno que corresponde a aquellas mujeres que usaban terapia hormonal de reemplazo en la menopausia (TRH). Las que usaron concomitantemente TRH y tamoxifeno tuvieron menos cáncer de mama (6 de 793) que aquellas que reciben TRH y placebo (17 de 791).

El estudio italiano tiene poco poder estadístico por el bajo número de mujeres reclutadas y porque no todas completaron los 5 años de tratamiento. Además, algunas mujeres fueron sometidas a ooforectomía en el momento de la histerectomía lo que pudiere tener algún efecto en la incidencia de cáncer de mama (11,12)

The American Breast Cancer Prevention Trial (P 1)

El estudio fue conducido por National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (13,14) de los Estados Unidos de América e incluye mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama que clasifica en tres categorías: 60 años de edad o más, mujeres entre 35 y 59 años con un riesgo estimado a cinco años de 1.66% calculado según el modelo de Gail (15) (modelo multivariable de regresión que emplea cinco factores de

riesgo: edad, edad de la menarca, edad al primer parto, número de parientes de primer grado con historia de cáncer de mama y hallazgos patológicos en biopsias anteriores) y mujeres con antecedentes de carcinoma lobulillar in situ.

Se randomizaron 13.954 mujeres a recibir tamoxifeno 20 mg/día versus placebo durante cinco años. El estudio fue detenido después de una mediana de seguimiento de 48 meses debido a que se demostró que el beneficio del tamoxifeno era importante y estadísticamente significativo liberando el doble ciego permitiendo así que las mujeres asignadas a placebo pudieran comenzar con tamoxifeno. Los resultados de este estudio fueron los siguientes:

Tamoxifeno disminuye el riesgo relativo de cáncer de mama infiltrante en 43% y el riesgo de cáncer no infiltrante en 37%. La incidencia acumulada de cáncer infiltrante fue 2.5% para el grupo con tamoxifeno y 4.3% para el grupo placebo. En las 829 mujeres con antecedentes de carcinoma lobulillar in situ la tasa anual de cáncer infiltrante fue significativamente menor en el grupo con tamoxifeno (6.3 versus 12.0 por 1.000 mujeres). La reducción de la incidencia de cáncer de mama se observó sólo en tumores receptores de estrógenos positivo con un riesgo relativo de 0.31 (0.22-0.45) con disminución del riesgo de 70% en este subgrupo de mujeres. Tamoxifeno fue beneficioso para todos los grupos de edad siendo levemente superior el efecto en mujeres sobre 60 años (RR) 0.64 en mujeres bajo 50 años y 0.49 en mujeres de 60 ó más años.

Los efectos adversos del tamoxifeno aparecen en la Tabla 2 y ocurren predominantemente en mujeres sobre 50 años. Hubo 53 casos de cáncer de endometrio entre 6.597 mujeres que usaron tamoxifeno versus 17 casos en 6.616 mujeres que tomaron placebo. La gran mayoría de ellos fueron estadíos I. La incidencia de accidente vascular cerebral y embolia pulmonar fue mayor en mujeres sobre 50 años que recibían tamoxifeno (RR 1.47 y

TABLA 2 / EFECTOS ADVERSOS DE TAMOXIFENO EN MUJERES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

	Tasa anual x 1.000	Tasa anual x 1.000	
EVENTOS ADVERSOS	PLACEBO	TAMOXIFENO	RR (95% CI)
Accidente cerebro vascular	1.23	1.75	1.42 (0.97-2.08)
Embolia pulmonar	0.32	0.69	2.15 (1.08-4.51)
Trombosis venosa profunda	0.84	1.21	1.44 (0.91-2.30)
Catarata	22.85	27.75	1.21 (1.10-1.34)
Cáncer endometrio	0.68	2.24	3.28 (1.87-6.03)

Fisher B. et al. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1658, (15)

TABLA 3 / IBIS 1. RESUMEN DE RESULTADOS SEGÚN TRATAMIENTO

	Placebo Nº cánceres	Tamoxifeno Nº cánceres	Odds ratio (95% CI)
Total	101	69	0.68 (0.50-0.92)
Ca in situ	16	5	0.31 (0.12-0.82)
Ca infiltrante	85	64	0.75 (0.54-1.04)
RE +	63	44	0.69 (0.47-1.02)
RE -	19	19	1.00 (0.43-1.87)
RE ignorado	3	1	
TRH	59	38	0.43 (0.20-0.91)
No TRH	42	31	0.73 (0.46-1.17)

THE LANCET, 360; 817-824, Septiembre 2002, (16)

2.16 respectivamente). El riesgo de trombosis venosa profunda también fue mayor en mujeres que reciben tamoxifeno (RR 1.44) pero sin relación con la edad.

IBIS I Trial (Internacional Breast Cancer Intervention Study) (16)

Estudio prospectivo randomizado, doble ciego que evalúa una vez más tamoxifeno 20 mg diarios versus placebo durante cinco años en mujeres con riesgo elevado mayor de dos veces de desarrollar cáncer de mama. El ensayo randomiza 7.152 mujeres. Con mediana de seguimiento de 50 meses, se diagnostican 69 cánceres en

3.578 mujeres que reciben tamoxifeno, comparado con 101 cánceres en 3.566 mujeres que reciben placebo lo que demuestra una reducción de 32% del riesgo de cáncer de mama receptor estrogénico positivo, confirmando y validando los resultados del estudio NSABP, P1. La Tabla 3 resume los resultados del estudio IBIS 1

A pesar del efecto beneficioso descrito, el estudio IBIS 1 reporta un aumento de los fallecimientos por otras causas en el grupo de tamoxifeno (25 versus 11, $p=0.028$). Por otra parte, se observa un aumento de 2.5 veces de eventos tromboembólicos en las mujeres usuarias de

tamoxifeno.

Los resultados de los dos últimos estudios son suficientemente elocuentes para justificar el uso de tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo elevado. En la actualidad, tamoxifeno es el único medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de USA para la prevención del cáncer de mama (17). La Figura 1 resume la incidencia de cáncer de mama de todos los estudios de prevención con tamoxifeno observándose que, si se analizan todos en conjunto, se aprecia un claro efecto preventivo de tamoxifeno con un riesgo relativo de 0.62.

TAMOXIFENO EN PORTADORAS DE MUTACIONES BRCA1 Y BRCA2

El beneficio de tamoxifeno en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 fue evaluado en un estudio de casos y controles que compara el uso de tamoxifeno en 593 mujeres con cáncer de mama (18). El riesgo relativo de cáncer contralateral asociado al uso de tamoxifeno fue 0.5 (95% CI,0.28-0.89) siendo más notorio el efecto de tamoxifeno en portadoras de BRCA1. En contraste con estos resultados, datos del NSABP sugieren que el efecto preventivo de tamoxifeno se limita a aquellas mujeres portadoras de BRCA2 (19). En el Estudio P1 se tomaron muestras de sangre para estudio genético a 288 de las 315 mujeres que desarrollaron cáncer infiltrante durante el ensayo; 7% de ellas portaban mutaciones BRCA1 y BRCA2. Tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama en 62% de las portadoras de BRCA2 y no tuvo efecto en las portadoras de BRCA1. Estos últimos datos deben ser considerados preliminares porque son basados en escaso número de pacientes (ocho casos de BRCA1 y 11 de BRCA2). La posible explicación de estos resultados podría atribuirse a que las portadoras de BRCA2 tendrían mayor porcentaje de tumores receptores estrogénicos positivos que las portadoras de BRCA1.

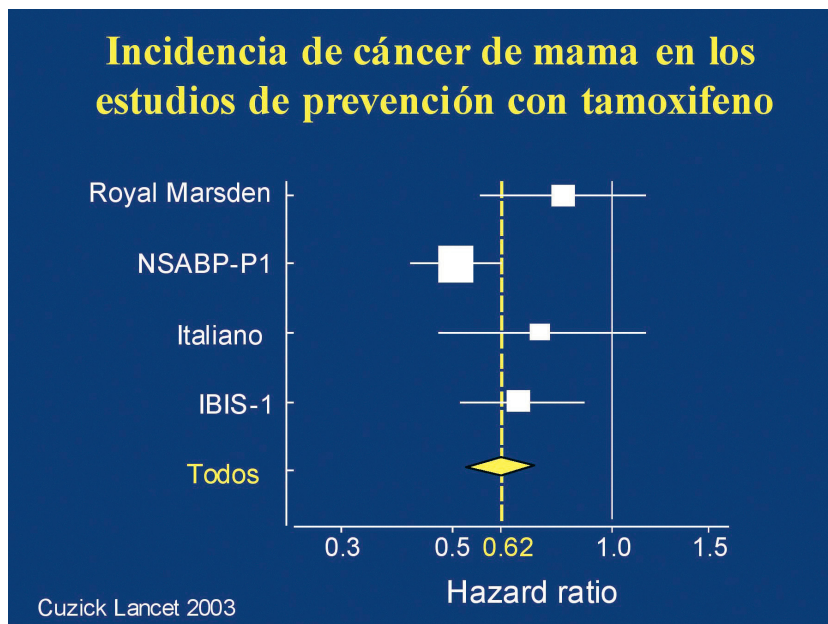


FIGURA 1

SEGUIMIENTO GINECOLÓGICO A MUJERES EN TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO

El seguimiento ginecológico de mujeres que toman tamoxifeno ha sido controversial debido a su efecto sobre el endometrio. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda un control anual que incluye anamnesis cuidadosa y toma de frotis para Papanicolaou. Si hubiere sangrado anormal se sugiere evaluación completa (20,21). Otros han recomendado agregar una ecotomografía transvaginal anual para la evaluación del endometrio (22). Sin embargo, se realizaron dos estudios prospectivos que evaluaron la realización rutinaria de ultrasonido transvaginal y biopsia de endometrio para el seguimiento del endometrio en mujeres asintomáticas usuarias de tamoxifeno. Los estudios concluyen que este tipo de tamizaje no muestra beneficios, por el contrario se observan falsos positivos y un aumento de la morbilidad iatrogénica (23,24).

RALOXIFENO

Raloxifeno, otro Modulador Selectivo de Receptores Estrogénicos (SERM), tiene

efecto estrogénico en huesos y lípidos y efecto antagonista estrogénico en mama y endometrio. En el estudio "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation" (MORE) (25,26), 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fueron randomizadas a Raloxifeno, 60 ó 120 mg/día o placebo y seguidas por 40 meses. Como objetivo secundario se evaluó la incidencia de cáncer de mama. Después de cinco años de seguimiento se observa una reducción de la incidencia de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo de 84% entre 5.129 mujeres asignadas a raloxifeno comparadas con 2.576 mujeres que reciben placebo (RR 0.16 (0.09-0.30)). No hubo reducción de la incidencia de cánceres receptor de estrógeno negativo.

Raloxifeno aumentó en tres veces el riesgo de enfermedades trombo embolicas pero no afecta el riesgo de cáncer de endometrio y reduce el riesgo de fractura vertebral.

4.011 mujeres del Estudio MORE que continúan recibiendo raloxifeno por otros cuatro años constituyen el estudio "Continuing Outcomes Relevant to Evista" (Estudio CORE) que muestra una reducción similar de la incidencia de

cáncer de mama después de ocho años de raloxifeno (27). Entre las mujeres que continúan con raloxifeno por cuatro años más se observa un 66% de reducción de la incidencia anual de cáncer de mama infiltrante, receptor estrógeno positivo. Las Figuras 2 y 3 muestran la comparación de los diferentes estudios de prevención con tamoxifeno y raloxifeno sobre la incidencia de cáncer de mama receptor estrogénico positivo y negativo. La Figura 4 señala los efectos adversos tromboembólicos.

Estudio STAR (NSABP-P2) (28)

STAR es el mayor estudio prospectivo randomizado de prevención de cáncer de mama que compara la eficacia y toxicidad de tamoxifeno versus raloxifeno en mujeres de riesgo elevado de cáncer de mama de al menos 1.66% a cinco años basado en el modelo de Gail. El ensayo es coordinado por el NSABP, dependiente del Nacional Cancer Institute de los Estados Unidos de América (NCI). STAR randomiza 19.747 mujeres de riesgo elevado para cáncer de mama a partir de Julio de 1999 con edad promedio de 58 años; de ellas 9.872 reciben tamoxifeno 20 mg/día y 9.875 reciben raloxifeno 60 mg/día durante cinco años. Los resultados de este estudio están recientemente publicados en Junio del 2006. La Tabla 4 siguiente resume los resultados más relevantes:

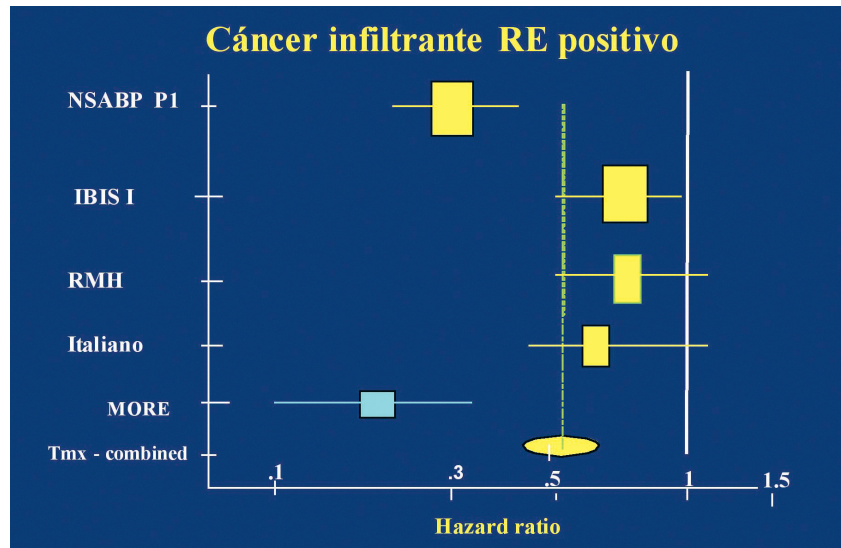


FIGURA 2

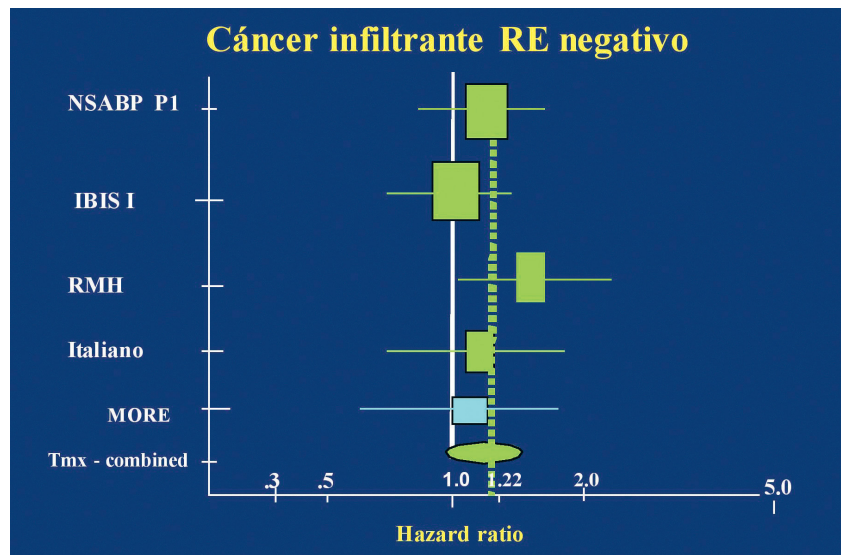


FIGURA 3

TABLA 4 / TAR. N° DE EVENTOS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO		
EVENTOS	TAMOXIFENO(N=9.872) N°	RALOXIFENO(N=9.875) N°
Cáncer invasor	163	167
Carcinoma ductal in situ	57	81
Cáncer de endometrio	36	23
Enf. Venosa Profunda/ Emb. Pulmonar	87 / 54	69 / 35
Fracturas	104	96

Como se aprecia en la Tabla, se puede concluir que raloxifeno es tan efectivo como tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer infiltrante en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama. Además, raloxifeno tiene menos riesgo de cáncer de endometrio, de enfermedad venosa profunda y de embolia pulmonar que tamoxifeno por lo que puede ser una buena opción para algunas mujeres. Sin embargo, previene menos que tamoxifeno el riesgo de carcinoma no infiltrante (carcinoma ductal in situ) por lo que la

decisión de cual medicamento usar debe ser personalizada. Probablemente en el futuro, raloxifeno será aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención del cáncer mamario al igual que tamoxifeno.

INHIBIDORES DE AROMATASA

Los inhibidores de aromatasa son compuestos que actúan en forma sistémica para inhibir la síntesis de estrógenos en los tejidos. Estos compuestos evitan la biosíntesis de estrógenos inhibiendo la enzima aromatasa, que cataliza la conversión de andrógenos suprarrenales (androstendiona y testosterona) a los estrógenos estrona y estradiol. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce por conversión de androstendiona a estrona a través de la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La estrona se convierte posteriormente en estradiol. Los inhibidores de aromatasa más estudiados en cáncer de mama son el anastrozole, el letrozole y el exemestano los que, al reducir los niveles circulantes de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, han demostrado un efecto beneficioso para mujeres con cáncer de mama (29,30). Los inhibidores de aromatasa no se recomiendan en mujeres premenopáusicas ya que su eficacia y seguridad no han sido evaluados y a que la producción de estrógenos se realiza en el ovario por otros mecanismos.

Anastrozole

Es un inhibidor de aromatasa no esteroi- dal, bien tolerado, altamente selectivo que ha demostrado ser muy efectivo en el tratamiento del cáncer de mama avanzado como también en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz. En mujeres postmenopáusicas, dosis diaria de 1 miligramo produce más de 80% de supresión de estradiol. No tiene actividad progestagénica, androgénica ni estrogénica (31)

Entre otros ensayos (32), el estudio ATAC evalúa el efecto de anastrozole sólo o en

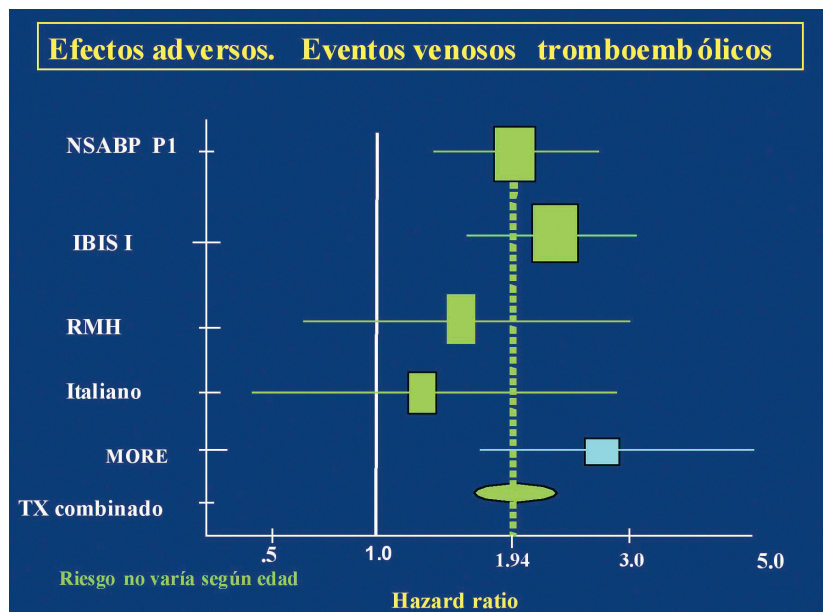


FIGURA 4

combinación con tamoxifeno como tratamiento adyuvante de cáncer de mama precoz (33). Se enrolan en este estudio 9.366 pacientes posmenopáusicas y los resultados demuestran que anastrozole es más efectivo que tamoxifeno en la reducción de recurrencias ($p=0.013$) y en la reducción del cáncer contralateral ($p=0.007$). Los efectos adversos son menores con menos cáncer de endometrio y menos eventos tromboembólicos en comparación a tamoxifeno. Sin embargo se reportan mayores eventos músculo-esqueléticos y fracturas osteoporóticas por potencial pérdida de masa ósea.

Por los resultados descritos anteriormente, la Universidad de Londres en el Reino Unido planifica un estudio multicéntrico de prevención de cáncer de mama con anastrozole denominado IBIS II en el que Chile es invitado a participar.

IBIS II

Es un estudio prospectivo randomizado, doble ciego de quimioprevención que tiene dos ramas de investigación:

1.- IBIS II prevención. Investiga si anastrozole puede ayudar en la prevención del cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado de la enfermedad. Para ello

pretende enrolar 6.000 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años con alto riesgo de cáncer de mama según criterios previamente definidos las que se randomizan a recibir anastrozole 1 mg/día versus placebo durante cinco años. El análisis principal de comparación entre anastrozole y placebo se realizará cuando se detecten 135 casos de cáncer de mama que se estima ocurrirá después de una mediana de seguimiento de cinco años.

2.- IBIS II Carcinoma ductal in situ (DCIS). Investiga cual de los dos medicamentos, anastrozole o tamoxifeno, es más efectivo en la prevención de nuevos cánceres, sea en la mama tratada (recurrencias) o en la contralateral. Para ello se pretende reclutar 4.000 mujeres que tengan las siguientes características: posmenopáusicas, carcinoma ductal in situ tratado con cirugía conservadora y radioterapia, receptores de estrógenos positivo. Las pacientes se randomizan a recibir anastrozole 1 mg/día o tamoxifeno 20 mg/día durante cinco años

IBIS II es un estudio multinacional en varios países. Hasta el momento han ingresado 951 mujeres en el estudio de prevención y 544 pacientes en el estudio

de carcinoma in situ. Chile inicia su participación en Agosto del 2006 y ya tiene seis mujeres enroladas.

Retinoides

La Fenretidina, un análogo de la vitamina A, fue estudiada en pacientes con cáncer de mama Estadio I, como prevención del cáncer contralateral (34). Se enrolaron 2.972 mujeres en 10 centros italianos pero no se demostró un efecto preventivo significativo. Estos resultados se deben considerar experimentales y se necesitan nuevos ensayos para confirmarlos.

CONCLUSIONES

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo mediante cambios en el ambiente hormonal estrogénico de la mujer es un hecho demostrado en forma definitiva como lo avalan los estudios con tamoxifeno y raloxifeno. Existen grupos de mujeres que pueden beneficiarse con los nuevos tratamientos pero los posibles efectos secundarios desaconsejan su uso indiscriminado. Se espera que los inhibidores de aromatasa (anastrozole, exemestano) también ejerzan un efecto preventivo en mujeres postmenopáusicas de riesgo elevado de cáncer de mama.

Lamentablemente, quedan lagunas sobre las que no hay iniciativas visibles a corto plazo, como son la prevención en mujeres premenopáusicas no elegibles para tamoxifeno o raloxifeno como también la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Los estudios quimiopreventivos con otros preparados como retinoides no han demostrado los resultados esperados.

BIBLIOGRAFÍA

1> Omenn CS: Cancer Prevention. In: Goldman L, Bennet JC (eds): Cecil Textbook of Medicine. 21th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 1033-1035.
2> Chlebowski RT, Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343;

191-198.

3> Key TJ, Allen NE, Epencer EA, et al. The effect of diet on risk of cancer. *LANCET* 2002, 360:861-868.

4> Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. Prophylactic surgery in women with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1980-1995.

5> Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers, *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-1479.

6> Kinsinger LA, Harris R, Lewis R, et al. Chemoprevention of Breast Cancer : A review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;37;56.

7> Wood AJJ. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:974-983.

8> Friedman ZY. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of tamoxifen action. *Cancer invest* 1998; 16:391.

9> Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687.

10> Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98.

11> Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen : preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. *Lancet* 1998; 352:93.

12> Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. *Lancet* 2002 ;359:1122.

13> 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.

14> Fisher B, Costantino JP, Wickerham

DL, et al. Tamoxifen for Prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.

15> Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879.

16> Cuzik J, Forbes J, Edwards R, et al. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS I): A randomized prevention trial. *Lancet* 2002 ;360:817.

17> Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003 ;361:296.

18> Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000; 356:1876.

19> King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 2001; 286:2251.

20> Overmoyer BA. The Breast Cancer Prevention Trial (P-1 Study). The role of tamoxifen in preventing breast cancer. *Cleve Clin J Med* 1999; 66:33

21> ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer-Number 169, *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:197.

22> Suh-Burgmann EJ, Goodman A. A surveillance of endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 131:127

23> Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18:3464.

24> Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using

office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3459.

25> Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189.

26> 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. *Brest Cancer Res Treat* 2001; 65:125.

27> Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Ins* 2004; 96:1751.

28> Vogel V, Costantino J, Wickerham DL, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifen on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295:23.

29> Buzdar AU, Jonat W, Howel a, et al. Arimidex : a potent and selective aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer. *J Steroid Biochem. Molec.Biol.* 1997; 61:145-149.

30> Buzdar AU, Bonnetterre J, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Findings highlight the importance of receptor status assessment prior to treatment initiation. *Ann Oncol* 2000; 11:25.

31> Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole, a selective aromatasa inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer, *Br J Cancer* 1996; 74:1286-1291.

32> Nabholz JM, Buzdar A, Pollacj M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Results of a North American Multicenter Randomized Trial, *L Clin Oncol* 2000;

18:3758-3776.

33> ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized Trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.

34> Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized Trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Nath Cancer Inst* 1999; 91:1847-1856.