

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA

**REVISION RETROSPECTIVA DE PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA TRATADAS CON ADYUVANCIA DE  
TAMOXIFEN EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE  
NOVIEMBRE”**

Tesis que presenta:

**Dr. Jaime Alberto Coronel Martínez**

**Para obtener el diploma de especialista en Oncología Médica**

**ASESOR DE TESIS: Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís**

México D.F. Noviembre de 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dra. Marcela González de Cossio Ortiz  
Subdirectora de enseñanza e investigación

---

Dra. Aura Argentita Erazo Valle Solís  
Profesora titular del curso de Oncología Médica

---

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís  
Asesor de tesis

---

Dr. Jaime Alberto Coronel Martínez  
Investigador

## **INDICE**

**-RESUMEN**

**-SUMMARY**

**-INTRODUCCION**

**-MATERIALES Y MÉTODOS**

**-Tabla 1 y tabla 2**

**-RESULTADOS**

.Intervalo libre de enfermedad

.Eventos adversos

.Eventos de recaída

.Cambio de un inhibidor a inhibidor de aromatasas y adyuvancia extendida

.Tabla 3 y tabla 4

.La mayoría de la población estudiada tiene ganglios negativos

.El mayor porcentaje de la población estudiada tiene receptores progesterona desconocidos y Her2 negativo

**-DISCUSION**

**-CONCLUSIONES**

**-BIBLIOGRAFIA**

## **REVISION RETROSPECTIVA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRATADAS CON ADYUVANCIA DE TAMOXIFEN EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

### **RESUMEN:**

**Objetivo:** medir el intervalo libre de enfermedad (ILE) de las pacientes tratadas con tamoxifen adyuvante en cáncer de mama, así como evaluar la frecuencia de eventos adversos relacionados a tamoxifen.

**Material y métodos:** Se revisaron de manera retrospectiva 130 expedientes correspondientes a pacientes incluidas para tratamiento adyuvante con tamoxifen durante el periodo comprendido de Enero de 2000 a Diciembre 2005, con cohorte a Septiembre de 2006. ILE se midió en meses, se clasificó además a la población estudiada de acuerdo a el estado de receptores hormonales, HER2 y etapa clínica

**Resultados:** El intervalo libre de enfermedad en este grupo de estudio fue en promedio de 33.5 meses, con un rango de 2 a 68 meses, a 2 años el ILE es de 38%, a 5 años es de 28.5%. Como efectos adversos se encontró hepatotoxicidad en 9.55, hiperplasia endometrial en 4.7%, trombosis venosa profunda en 2.35, bochornos en 71.45. 48% de la población estudiada tiene ganglios negativos, 50% receptores para progesterona desconocidos, 54.7% son Her2 negativos. Se documentaron 3 casos de recaída (2.3%), 9.5% de las pacientes se cambio a inhibidor de aromatasa

**Conclusiones:** los resultados observados son muy similares a los reportados en la literatura, a excepción de la hepato-toxicidad que fue más frecuente en nuestra serie en relación a lo reportado en la literatura. La determinación rutinaria de receptores hormonales y Her2 se realiza en nuestro hospital a partir de 2004, anterior a esto esa determinación era muy irregular en parte por la no disponibilidad de reactivos como por la curva de aprendizaje de los anatomopatologos. Tamoxifen es un fármaco útil y bien tolerado en nuestra población como tratamiento adyuvante anti-hormonal

### **Palabras clave**

Tamoxifen, adyuvancia, cáncer de mama, intervalo libre de enfermedad.

**SUMMARY: Objective: to measure the disease free survival (ILE) treated with adjuvant tamoxifen in breast cancer, as well as to evaluate the frequency of related adverse events with tamoxifen. Material and methods: 130 files corresponding to patients with adjuvant tamoxifen treatment from January of 2000 to December 2005, with cohorte to September of 2006. were retrospective revised ,ILE was measured in months, and the population was classified according to hormonal receptors , HER2 and clinical stage Results: the disease free survival in this study group was in average of 33.5months, with a range of 2 to 68 months with an ILE i of 38%, in two years, and ILE of 28.5% in 5 years**

**There were adverse reactions reported: hepatotoxicity in 9.55, endometrial hyperplasia in 4.7%, deep venous thrombosis in 2.35, hot flashes in 71.45.**

**The 48% of the studied population have negative nodes, 50% had unknown for progesterone receptors determination, and 54,7% are Her2 negative. There were 3 relapses cases documented (2.3%), and 9,5% of the patients**

**were change to aromatase inhibitor** Conclusions: **the observed results were very similar to those reported in the Literature. with the exception of the hepato-toxicity that was more frequent in our series in relation to the reported in the Literature. The routine determination of hormonal receptors and Her2 is assessed in our hospital from 2004; previously it was irregularly determined because of lack of the reagents and the curve of learning of the pathologists. Tamoxifen is a useful and well tolerated antihormonal adjuvant treatment in our population. Key words: Tamoxifen, adjuvant, cancer of breast, disease free survival**

## **INTRODUCCION:**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentes en mujeres a nivel mundial. En México ha aumentado su frecuencia en los últimos 30 años. Cada año se diagnostican 11 000 casos nuevos, lo que representa aun incremento del 18% en los últimos 03 años, cada año fallecen 4000 mujeres por cáncer de mama de tal manera que este cáncer, como causa de muerte ha pasado del decimoquinto lugar al segundo. El grupo de edad más afectado se encuentra entre la quinta y la sexta década de la vida (1). Por lo anterior se concluye que el cáncer de mama es un problema de salud mundial y nacional, un problema de salud que al menos en nuestro país se detecta en etapas tempranas en solo 5 a 10% de los casos.

La célula tumoral del cáncer de mama depende muy frecuentemente de los estrógenos para su crecimiento y proliferación y por lo tanto la manipulación hormonal es una estrategia que ha demostrado gran beneficio como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Esta manipulación hormonal tiene sus antecedentes en los estudios que demostraron beneficio de la ovariectomía en cáncer de mama metastático (2)

Actualmente las estrategias farmacológicas son de elección, de esta manera el tamoxifen es el fármaco habitual para el tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas (3), sin dejar de ser útil en las pos-menopáusicas.

Tamoxifen junto con raloxifeno pertenece al grupo de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MOSERE), tiene efectos agonista, agonista parcial y antagonistas en según el tejido blanco sobre el que actúa (esto explica algunos de sus efectos colaterales). Tamoxifen inicialmente se une al receptor de estrógenos y este complejo ligando receptor sufre translocación hacia el núcleo de la célula en donde se une a un motivo de respuesta a estrógenos, lo cual evita la transcripción de genes regulados por estrógenos (4).

Tamoxifen es el MOSERE con más historial en el cáncer de mama y tiene impacto tanto en tratamiento de cáncer de mama como en quicio-prevención (2). Su papel como terapia adyuvante en el cáncer de mama ha sido demostrado por muchos estudios, de estos los 55 estudios más importantes fueron analizados por el "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group" (EBCTGC) en 1995, demostrando beneficio para todas las mujeres con tumores receptores hormonales positivos, independientemente de la edad y estado respecto a la menopausia. No

se observó ningún beneficio para las 8000 mujeres que tenían receptores hormonales negativos (5).

La disminución proporcional del riesgo de recidiva a 1, 2 y 5 años de tomar tamoxifen con un seguimiento a 10 años fue: 21%, 29%, 47% (respectivamente), el riesgo de muerte por cáncer de mama lo redujo en 12%, 17% y 26%, respectivamente. Se observó además una disminución del 46% en los casos nuevos de cáncer de mama contralateral (5,6).

La actualización de este estudio en el año 2000 mostró mejoría persistente de la supervivencia a los 15 años (7).

Se ha demostrado también el beneficio del tamoxifen sobre la densidad mineral ósea, al incrementarla sobre todo en el esqueleto axial (7,8), además de disminuir el riesgo de fractura de cadera, radio y vértebras en todos los grupos de edad (6).

Sin embargo existe también evidencia de que el uso de tamoxifen incrementa la incidencia de cáncer de útero (5, 10,11), 2 a 5% de los casos son sarcomas uterinos y la incidencia de adenocarcinoma es de 2.2 por 1000 mujeres y año, frente a 0.71 en el grupo control (12,5), quizá lo más frecuente sin embargo es el engrosamiento endometrial benigno (13).

Menos del 1% de las pacientes que toman tamoxifen padecen complicaciones tromboembólicas, por lo que no se considera un efecto adverso frecuente (14,15).

Los efectos colaterales más frecuentes son bochornos, exudado vaginal y diaforesis nocturna, efectos que aunque molestos para la paciente no tienen impacto sobre la calidad de vida y en general conforme avanza el tratamiento estas molestias se hacen más sutiles (16).

Como se puede ver existe evidencia suficiente que sustenta el beneficio de tamoxifen como terapia adyuvante, y se recomienda independientemente del estado ganglionar, siempre y cuando los receptores hormonales sean positivos, anteriormente también se recomendaba tamoxifen independientemente del estado de la menopausia, si bien últimos trabajos han demostrado beneficio de los inhibidores de aromatasa en el grupo de pos-menopáusicas, sin bien cuando no es posible disponer de estos últimos fármacos por la razón que sea, tamoxifen sigue siendo una excelente opción.

Se ha mencionado ya que son las mujeres entre la quinta y sexta década de la vida en la que se registra la mayor incidencia de cáncer de mama, es decir en mujeres pos-menopáusicas y es en este grupo de edad, en el que se ha demostrado que los andrógenos son la principal fuente de estrógenos al sufrir desdoblamiento por la enzima aromatasa, la cual se encuentra presente en músculo, grasa y tejido mamario, por esta razón los inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol), están adquiriendo papel protagónico en la adyuvancia para el cáncer de mama en la mujer pos-menopáusicas (17).

Existen varios estudios que muestran beneficio de los inhibidores de aromatasa como adyuvancia en la mujer pos-menopáusica con cáncer de mama, uno de los más significativos es el estudio ATAC (18), que es un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, que incluyó más de 9300 pacientes pos-menopáusicas, que habían finalizado tratamiento radical por cáncer de mama, se

aleatorizaron para recibir tamoxifen ( 20mg), un grupo, otro grupo recibió anastrozol( 1mg) y un tercer grupo recibió la combinación, durante 5 años, la supervivencia a los 3 años fue:89.4%, para anastrozol y 87.4% para tamoxifen, siendo 87.2% para la combinación. El estudio MA17 mostró el beneficio de inhibidor de aromatasa (letrozol) después de 5 años de tamoxifen. Sin embargo tanto en este estudio como en el MA17 se observó que la osteoporosis es un efecto adverso que se presenta hasta en el 5.8% de los casos.

El presente trabajo pretende evaluar el papel actual de Tamoxifen en la adyuvancia contra el cáncer de mama en pacientes del Centro médico nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, México



## MATERIALES Y METODOS:

Se revisaron los expedientes de las pacientes en tratamiento adyuvante a base de tamoxifen en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", durante el periodo comprendido de Enero de 2000 a Diciembre de 2005. y se realizó un cohorte a Septiembre de 2006 Las características de las pacientes se muestran en la Tabla 1 Y 2

Se revisaron en total 130 expedientes, que reunían los criterios de inclusión. Los datos obtenidos fueron capturados en hojas de cálculo del programa computacional "Excel", además para el cálculo de algunas variables se usaron hojas de paloteo. Las variables medidas en este trabajo fueron: edad, intervalo libre de enfermedad (ILE) con el empleo de tamoxifen como adyuvancia. Para la variable edad se calculó la mediana ya que los valores de edad presentan un rango amplio, esta variable fue medida en años de edad.

El intervalo libre de enfermedad (ILE), que se define como: el periodo de tiempo después de un tratamiento radical sin que exista evidencia de recaída de la enfermedad local y/o sistémica, fue medido en meses.

Adyuvancia antihormonal es el tratamiento con fármacos con efecto antihormonal. Después de un tratamiento radical y sin exista evidencia clínica ni para-clínica de enfermedad residual, es una variable cualitativa.

El objetivo primario de este trabajo es medir la media de intervalo libre de enfermedad de pacientes tratadas con tamoxifen como adyuvancia contra cáncer de mama, así como evaluar la frecuencia de eventos adversos relacionada a tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron:

- A) paciente del sexo femenino
- B) diagnostico de cáncer de mama comprobado histológicamente
- C) que reciba tratamiento adyuvante con tamoxifen en el servicio de ontología medica del C.M.N "20 de Noviembre" ISSSTE
- D) que se cuente con información suficiente en el expediente correspondiente

Criterios de exclusión

Los sujetos serán excluidos cuando no cumplan o haya omisiones en cualquiera de los Criterios de inclusión

Criterios de eliminación:

Se considera eliminación cuando en el expediente correspondiente no se cuente con la información suficiente para propósitos del presente estudio

**TABLA 1:** Características de las 130 pacientes estudiadas que se encuentran en tratamiento adyuvante con tamoxifen

<b>VARIABLE</b>	<b>N</b>	<b>RANGO MEDIA</b>	<b>%</b>
Edad	130	37-72 años 52.9	100
ESTADO GANGLIONAR	130	0-20 3.2	100
Negativos	63		48
Positivos 1-3	25		20
Positivos 4-9	16		12
Positivos >9	16		12
Desconocidos	10		8
RECEPTORES ESTROGENICOS	130		100
positivos	63		48
negativos	18		14
desconocido	49		38
RECPETORES PROGESTAGENOS	130		100
positivos	49		38
negativos	5		16
desconocido	65		50
HER2	130		100
positivo	7		5
negativo	71		54.7
desconocido	52		40

**TABLA 2:** Clasificación por etapa clínica de las 130 pacientes estudiadas que se encuentran en tratamiento adyuvante con tamoxifen

<b>ETAPA CLINICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
IB	20	15
IIA	59	45.3
IIB	23	17.6
IIC	0	0
IIIA	0	0
IIIB	10	8
IIIC	5	4
Desconocido	13	10

## **RESULTADOS:**

### **INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD:**

El intervalo libre de enfermedad en este grupo de estudio fue en promedio de 33.5 meses, con un rango de 2 a 68 meses. El 38% ( 50 pacientes) se encuentra en el rango de 1-24 meses sin enfermedad, 28.5%( 37pacientes) se encuentra entre 49 a 60 meses sin enfermedad, 26.1% ( 34 pacientes), lleva ILE en el rango de 26-36 meses, 4.7% (06 pacientes), se encuentra en el rango de 37 a 48 meses de ILE, y 2.3% (03 pacientes), completó más de 60 meses de ILE, estos datos encontrados al cohorte de Septiembre de 2006. La mayoría de las pacientes era etapa clínica IIA (45%) Ver TABLA 2 y 3.

### **EVENTOS ADVERSOS:**

En este grupo estudiado se encontró un 16.5% (21 pacientes) de eventos adversos, de estos el efecto más frecuente fue la elevación de las enzimas hepáticas con 12 casos (9.5%), 06 casos (4.7%) presentaron hiperplasia endometrial, de los cuales dos fueron manejados con histerectomía total abdominal, por sospecha inicial de carcinoma de endometrio, lo cual se descartó en la pieza quirúrgica, el resto de casos mejoró al suspender tamoxifen.

Se documentaron 03 casos (2.3%) de trombosis venosa profunda.

93 pacientes (71.45) presentaron bochornos de leve a moderada intensidad, que ameritó suspensión del tratamiento adyuvante con tamoxifen. TABLA 4

### **EVENTOS DE RECAÍDA:**

Se documentaron 03 casos (2.3%) de recaída de cáncer de mama, un caso a mama contralateral y dos casos a hueso

### **CAMBIO A UN INHIBIDOR DE AROMATASA Y ADYUVANCIA EXTENDIDA:**

En 13 casos (9.5%) se ha realizado cambio inhibidores de aromatasa, sin embargo en el 80% de estos casos no se conoce el estado de los receptores para estrógenos y progesterona, el cambio se ha realizado en promedio a los 36 meses. 02 casos (2.6%), han iniciado adyuvancia extendida entre el último trimestre de 2005 y el primer trimestre de 2006.

**TABLA 3: INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD DE 130 PACIENTES EN ADYUVANCIA CON TAMOXIFEN EN EL C.M.N"20 DE NOVIEMBRE"**

<b>I.L.E en meses</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1-24	50	38
25-36	34	26.1
37-48	6	4.7
49-60	37	28.5
>60	3	2.3

I.L.E: Intervalo libre de enfermedad

**TABLA 4: EVENTOS ADEVERSOS DE 130 PACIENTES EN ADYUVANCIA CON TAMOXIFEN EN EL C.M.N"20 DE NOVIEMBRE**

<b>EVENTO ADVERSO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hepatotoxicidad	12	9.5
Hiperplasia endometrial	6	4.7
Trombosis venosa profunda	3	2.3
Bochornos	93	71.4

LA MAYORIA DE LA POBLACION ESTUDIADA TIENE GANGLIOS NEGATIVOS: En este estudio se aprecia que hasta 48% de las pacientes en tratamiento con tamoxifen adyuvante tiene ganglios negativos, seguida por un 20% con hasta tres ganglios positivos, en solo 8% los ganglios son desconocidos y hasta 12% puede tener más de 9 ganglios positivos

EL MAYOR PROCETEJE DE LA POBLACION ESTUDIADA TIENE RECEPTORES PROGESTAGENOS DESCONOCIDOS Y HER 2 NEGATIVO: Hasta el 50% de los casos estudiados se reporta con receptores para progesterona desconocidos y 54.7% de los casos es HER-2 negativo

#### **DISCUSION:**

Muchos estudios han demostrado impacto en sobre-vida e intervalo libre de enfermedad al emplear la adyuvancia con tamoxifen, el beneficio es independiente

del estado en relación a la menopausia y la edad, sin embargo el estado de los receptores es importante pues el mayor beneficio se observa en pacientes con receptores hormonales positivos, aunque ha sido probado también ante el estado desconocido de los receptores.

Los eventos adversos más frecuentes reportados en la literatura son bochornos, y en frecuencia menor cáncer de útero (<2%), 1% de eventos trombóticos, la toxicidad hepática prácticamente no se menciona en la literatura.

En este estudio observamos un intervalo libre de enfermedad a 2 años de 38% y a 5 años de 28.5%, resultados similares a los reportados en la literatura mundial, los eventos adversos más frecuentes fueron bochornos en más del 70% y no se documentó ningún caso de cáncer de endometrio, todo esto concordante con los datos a nivel mundial, sin embargo si se observó hasta en 9.5%, eventos de hepatotoxicidad, principalmente elevación de enzimas hepáticas, alteración que desapareció al suspender tamoxifen por lo que se puede tratar de un efecto idiosincrásico en nuestra población.

Llama la atención que la mayoría de la población estudiada es HER2 negativo con ganglios negativos, población en que se ha demostrado que no tiene impacto prolongar por más de 5 años la adyuvancia con tamoxifen y es una población que se puede beneficiar de la adyuvancia extendida siempre y cuando sean Receptores hormonales positivos, y en relación a este último punto se destaca que un buen porcentaje de la población analizada por este estudio es receptores hormonales desconocidos esto en relación a falta de reactivos en el laboratorio de patología de nuestro hospital así como a la curva de aprendizaje de los anatomopatólogos del hospital, pues los fenómenos antes mencionados eran más frecuentes entre el año 2000 a 2003, ya que por lo observado durante la realización de este trabajo es a partir de 2004 en que se sistematizó y mejoró la determinación de receptores hormonales y HER2 en nuestro hospital

## **CONCLUSIONES:**

Se concluye por los resultados observados que el ILE y la frecuencia de eventos adversos en las pacientes tratadas con tamoxifen adyuvante en el CMN "20 de Noviembre" es similar a los reportado en la literatura con excepción de los eventos de elevación de enzimas hepáticas relacionada a tamoxifen (hasta 9.5%).

A medida que se ha sistematizado a partir de 2004 la determinación de receptores hormonales y Her2 en nuestro hospital tiende a disminuir el reporte de esos parámetros como desconocidos y actualmente la determinación de esos marcadores es parte indispensable en la evaluación de una paciente con cáncer de mama, por ser tanto factores pronósticos como predictivos

Tamoxifen tiene ventaja sobre los inhibidores de aromatasa de ser un fármaco más económico y útil en mujeres tanto premenopáusicas como posmenopáusicas es un fármaco bien tolerado por nuestra población y se debe ofrecer este beneficio a todas nuestras pacientes candidatas a tratamiento adyuvante anti-hormonal.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.Registro histopatológico nacional de neoplasias. www. epi.gob.mx
2. Abeloff MD, Wolf AC, Word WC. Breast Cancer in Clinic Oncology.3th ed. Elsiver. 2005
- 3.Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer . N Engl J med 1998; 339:1609-1618
- 4.Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica. Quinta edición. Revrté S.A México 2004.
5. Tamoxifen for early breast cancer . An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467
6. 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 Nat Cancer Inst 1998;90:1371-1388.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-989
8. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992; 326:852-856
9. Kristensen B, Ejlersen B, Delgaard P, et al: Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: A randomized study. J Clin Oncol 1994; 12: 992-997
10. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM: Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001;93:456-462
11. Rutqvist L, Johansson H, Signomkian T, et al : Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group J Natl Cancer Inst 1995;87:645-651
12. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J: Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. N Engl J Med 2002; 346: 1832-1833
13. Love CDB, Muir BB, Scrimgeour JB, et al: Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. J Clin Oncol 1999; 17:2050

14. Constantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al: Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifeno therapy. J Natl Cancer Inst 1997;89:776-782

15. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumors. N Engl J Med 1989;320:479-484

16. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, et al: Life after breast cancer Understanding women's health related quality of life and sexual functioning. J Clin Oncol 1998;16:501-514.

17. Goss PE, Strasser K: Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:881-894

18 .Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal womwn with early breast cancer. First results of the ATAC randiomised trial. Lancet 2002;359:2131-2139