

## Otra filosofía sobre el cáncer de mama

**Antonio Bazzara**

Ginecólogo

Las controversias sobre la utilidad de las mamografías en la prevención del cáncer de mama continuaron a lo largo de las últimas décadas ocupando, junto con los esteroides como factores etiológicos<sup>1</sup>, el epicentro de congresos, reuniones de expertos y periódicos médicos<sup>2</sup>. La pregunta a plantearse a estas alturas, es si una mujer tiene menos probabilidades de morir por cáncer de mama si se vigila con mamografías desde los 40 años de edad<sup>3</sup>.

El debate en los años 1990 giraba en torno a la conveniencia de hacer mamografías a las mujeres menores de 50 años.

El nuevo repunte del debate se debe a dos daneses<sup>4</sup> que provocaron una disminución del nivel de recomendación de las mamografías en los EEUU, debido al sesgo hallado en los estudios<sup>5,6</sup>. Aceptaron como válidos sólo dos estudios: the Canadian National Breast Screening Study y el estudio de Malmö, rechazando todos los demás. El efecto de la mamografía sobre la mortalidad en ambos estudios fue nulo. Pero la incidencia de mastectomías y tumorectomía fue entre un 30 y 40% más alto en los grupos con mamografía que en los grupos sin mamografía en todos los estudios hechos desde 1970, algo que las mujeres desconocen, creando la ilusión de una seguridad física casi completa de la mamografía inclinando el cálculo del coste beneficio en una dirección más favorable<sup>7</sup>.

Las bases del razonamiento de las últimas recomendaciones sobre la mamografía<sup>8</sup>, plantea un dilema no sólo para la mujer y el médico, sino también para la medicina misma basada en la evidencia<sup>7</sup>, uno de cuyos dogmas es que las demostraciones científicas de la eficacia de los ensayos clínicos aleatorizados o estudios poblacionales cuidadosamente diseñados deberían sustituir las opiniones expertas sobre la eficacia<sup>9-11</sup>, cayendo en el mismo defecto del derecho tradicional de la autoridad médica, criticado por los autores de la medicina basada en la evidencia, hay

poca claridad en cuanto a que estudio sirve o no sirve y su calidad.

Las recomendaciones de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>12</sup>, que incluye los ensayos suecos<sup>13</sup>, recomienda la mamografía cada 1 ó 2 años para las mujeres de 40 años y mayores pero su recomendación es de grado B. La evidencia es más grande para las mujeres de 50 a 69 años. Para la mujeres de 40 a 49 años de edad la evidencia es más débil. Para actualizar sus recomendaciones en el screening del cáncer de mama la USPSTF revisó la evidencia en relación con la efectividad de la mamografía, exploración física de las mamas y autoexamen en la incidencia de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Pero no revisó la evidencia en relación con el screening genético, vigilancia de las mujeres con cáncer de mama previo o la evaluación de otras modalidades de screening que no se han estudiado en la población general. La mayoría de los estudios, pero no todos, indican un beneficio para las mujeres de 40 a 49 años a las que se les ha realizado una mamografía, en relación con la mortalidad por cáncer de mama.

La USPSTF no encuentra suficiente evidencia para especificar el intervalo óptimo de screening para mujeres de 40 a 49 años. La edad precisa en la que se deberían comenzar las mamografías es un juicio subjetivo que debería tener en cuenta las preferencias de la mujer. El clínico debería aclarar a la mujer los beneficios; los daños: resultados falsos positivos, biopsias innecesarias; y las limitaciones de la prueba. Las mujeres que están en riesgo de padecer cáncer de mama se benefician más que las de bajo riesgo. La recomendación para que la mujer comience con la mamografía a los 40 años se basa en que haya antecedentes familiares de cáncer de mama antes de la menopausia. Los beneficios de la mamografía aumenta con la edad y los riesgos disminuyen con la misma.

Correspondencia:  
Antonio Bazzara  
Avda. General Sanjurjo 98,  
P5-7º A  
15006 La Coruña

Para las mujeres de más de 50 años y mayores hay poca evidencia para recomendar la mamografía anual en lugar de bianual. En las de 40 a 49 años tampoco evidencian ventajas de la mamografía anual. Sin embargo, se recomienda anual debido a la agresividad de los cánceres de mama en estas edades. La edad exacta en la que se debería discontinuar las mamografías no es conocida.

EL American College of Radiology<sup>14</sup>, la American Medical Association<sup>15</sup> y la American Cancer Society<sup>16</sup> defienden el inicio de las mamografías y exploración clínica de las mamas a los 40 años. El American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>17</sup> propugna comenzar las mamografías y la exploración clínica a los 40 años y la exploración clínica a los 19 años. El Canadian Task Force on the Periodic Health Examination<sup>18</sup>, la American Academy of Family Physicians<sup>19</sup> y el American College of Preventive Medicine<sup>20</sup> recomiendan iniciar las mamografías en mujeres normales a los 50 años. La American Academy of Family Physicians y el American College of Preventive Medicine recomiendan que en las mujeres de alto riesgo la mamografías se inicien a los 40 años y la American Academy of Family Physicians recomienda que todas las mujeres entre 40 y 49 años sean informadas de las ventajas e inconvenientes. Un consenso de los U.S. National Institutes of Health concluyó que la evidencia era insuficiente para determinar los beneficios en las mujeres de 40 a 49 años, recomendando que se debía informar los potenciales beneficios y riesgos antes de tomar la decisión de hacer una mamografía<sup>21</sup>. El Canadian Task Force on the Periodic Health Examination concluyó que no había suficiente evidencia para recomendar a favor o en contra de la mamografía<sup>22</sup>, en las mujeres entre 40 y 49 años.

Estas organizaciones también difieren en cuanto al intervalo de tiempo para repetir una mamografía oscilando entre uno o dos años. También difieren en relación con el autoexamen, unos lo recomiendan y otros no.

Cuando se hace exploración clínica de las mamas y mamografía o sólo exploración clínica<sup>23</sup>, el riesgo relativo para muerte por cáncer de mama es de 0,97<sup>24</sup>, lo que sugiere que la mamografía tiene poco beneficio añadido en el marco de una exploración clínica cuidadosa. La evidencia sobre la autoexploración no está definida.

Así pues, la eficacia del screening del cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años está en entredicho. Para comparar la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años a las que se les realizaron mamografías, examen físico y autoexploración

en 4 o 5 ocasiones o atención extrahospitalaria después de una exploración física única e instrucciones de autoexploración se llevó a cabo un ensayo con 50.430 voluntarias<sup>25</sup>. La muerte fue la variable principal. No hubo diferencias entre los dos grupos.

A pesar de ser un gran estudio de población, de diseño y ejecución cuidadosa, largo seguimiento y de alta calidad<sup>26</sup>, el estudio canadiense no demuestra que la mamografía sea de utilidad alguna. El índice de muertes por todos los cánceres de mama en mujeres con mamografía fue del 0,97, indicando ningún efecto del screening<sup>27</sup>. El seguimiento fue lo suficientemente largo para identificar un efecto del screening si verdaderamente estuviera presente<sup>28</sup>.

No se cree que este resultado se pueda explicar por las instrucciones de autoexploración, aunque estas instrucciones pueden beneficiar a las mujeres más jóvenes<sup>29</sup>. Estos resultados coinciden con los de ensayos suecos<sup>30,31</sup>.

Se puede ignorar el estudio canadiense y apoyarse en los otros estudios o confiar en el e ignorar los otros. En la evidencia a veces se excluye arbitrariamente<sup>7</sup>. O se puede combinar el estudio canadiense con los ensayos clínicos suecos<sup>13</sup> y sacar una conclusión, o admitir que no se puede sacar una conclusión de esta evidencia.

Problemas que se generan son la radiación, el coste, la ansiedad de los falsos positivos. Un importante problema del screening mamográfico es si ocasiona un excesivo diagnóstico, esto es, la detección de un tumor que no llegaría a ser clínicamente detectable en la vida de la paciente, el carcinoma lobular *in situ* es usualmente catalogado como un marcador de riesgo de cáncer de mama, y lo mismo debería suceder con el carcinoma ductal *in situ*<sup>31</sup>, hay poca evidencia en relación con su historia natural, la necesidad del tratamiento, su eficacia, y alguna mujer puede recibir tratamiento por un proceso que supone poca amenaza para su salud porque es un cáncer de mama que a veces no progresa, y que se trata con cirugía, siendo una explicación para porcentajes más altos de cirugía innecesaria<sup>7</sup>, que debe incluirse como un daño del screening a valorar frente al beneficio de la mortalidad<sup>32</sup>.

No obstante, nuevos adelantos sobre diferentes aspectos del cáncer de mama y otros aspectos genéticos se producen constantemente<sup>33-35</sup>. Algunos hacen referencia a nuevas formas de enfocar esta enfermedad mientras que otras son enfoques más conservadores<sup>1,36-39</sup>. La mayoría de las mujeres con cáncer de mama son identificadas actualmente conforme a una serie de criterios tales como: edad, ta-

maño del tumor, presencia o no de adenopatías, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona<sup>40,41</sup>.

Los aspectos genéticos de este proceso cada vez están dando nueva luz sobre este proceso como es el gen de la proteína base, secretada por las células de las glándulas salivares y del cáncer de mama primario o metastásico, perfilándose como una diana terapéutica para tratar este cáncer con inmunoterapia y como marcador diagnóstico. El perfil característico de la expresión de miles de genes cuyos niveles se analizan simultáneamente con el uso de la microsecuenciación del ADN muestra distintos patrones en diferentes tipos de cánceres<sup>42</sup>.

La herencia es un factor de riesgo para el cáncer de mama. Sin embargo, las mutaciones que se conocen como son las de los genes BRCA1 y BRCA2 no explican la agrupación familiar de este tipo de cáncer<sup>43</sup>, haciéndolo sólo en un 20%<sup>44</sup>.

Se ha descrito una asociación entre los patrones mamográficos densos con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama<sup>45</sup> y se observó que la variabilidad de la población con relación al porcentaje de tejido denso detectado en las mamografías tiene un elevado componente hereditario. En las mujeres premenopáusicas las variaciones en la densidad mamográfica se asocian con los niveles sanguíneos y tisulares del factor insulinoide de crecimiento tipo I<sup>46</sup>, y en las postmenopáusicas con los niveles sanguíneos de prolactina<sup>47</sup>.

Los últimos estudios ponen de manifiesto cuánto ha evolucionado nuestra comprensión del cáncer de mama que tiene una historia natural larga y las conclusiones que se sacan a corto plazo pueden dar una visión distinta del resultado final<sup>48</sup>. La supervivencia a largo plazo en las mujeres a las que se les practica cirugía conservadora es la misma que entre las mujeres que son tratadas con mastectomía radical<sup>49</sup>. El pronóstico está relacionado con la presencia o ausencia de focos distantes ocultos de células metastásicas y no de la extensión de la cirugía local<sup>50</sup>. La quimioterapia reduce el riesgo de metástasis a distancia y así también la recurrencia del cáncer en la mama homolateral. El beneficio de la radiación fue independiente del estado de los ganglios axilares. Una importante incidencia de recidivas se dieron después de 5 años. Otro problema importante en el cáncer de mama es su pronóstico, determinándose en la clínica por la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios axilares<sup>51</sup>.

La importancia de la comprensión del control del ciclo celular ha evolucionado abriendo nuevas pers-

pectivas sobre el papel de varios conocidos y potenciales oncogenes y genes supresores de la expresión tumoral en la evolución del cáncer. El gen de la ciclina es uno de estos genes. Otros controlan la ciclina tipo D, los inhibidores p16, p27, p53 y p14 de la CDK (cyclin-dependent kinases) que hacen progresar el ciclo celular hacia la apoptosis y las CDK que controlan el RB (producto del gen tumoral supresor del retinoblastoma)<sup>52</sup>.

Los niveles totales de ciclina E y los niveles de bajo peso molecular de ciclina E en tejido tumoral determinados por western blotting tiene una gran correlación con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama<sup>53</sup>.

El pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se determina tradicionalmente por la ausencia o la presencia de adenopatías axilares<sup>54</sup>. Un tercio de mujeres con cáncer de mama que no tienen adenopatías la enfermedad recurre y, por otra parte, un tercio con adenopatías están libres de recurrencia tumoral 10 años después de la terapia locorregional. Son necesarios, por tanto, indicadores pronósticos más sensibles y específicos.

La ciclina E se expresa en las células del cáncer de mama. Algunas de estas células superexpresan no sólo la ciclina total sino también hasta cinco isoformas de ciclina E de bajo peso molecular. Estas isoformas inducen la progresión de la fase G1 a la fase S de la mitosis celular<sup>55</sup>. En algunos estudios se dan resultados contradictorios sobre la utilidad de esta proteína<sup>56</sup>. El nivel de estas ciclinas isomorfas es un factor predictivo muy potente para evaluar el pronóstico del cancer de mama<sup>53</sup> muy superior al valor proporcionado por la presencia o ausencia de adenopatías, los receptores de estrógenos y de progesterona, los niveles de HER-2/neu, la ciclina D1 y la ciclina D3<sup>52,57</sup>.

Pero no sólo están en entredicho algunos de los aspectos que venimos desarrollando sobre cáncer de mama sino también el uso de la quimioterapia. La eficacia de esta terapia sirve para prolongar la vida de las mujeres con cáncer de mama<sup>58-64</sup>. Sin embargo, la información disponible sobre su uso en la población es limitado<sup>65</sup>. Se han realizado algunas encuestas sobre este tema pero se han cuestionado por realizarse en pacientes extrahospitalarios.

La evolución de las recomendaciones para el uso de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz es clarificada por las reuniones de consenso del National Institutes of Health (NIH)<sup>58,64,66</sup>. En 1985 la conferencia de consenso recomendó quimioterapia para las mujeres premenopáusicas con

cáncer de mama y adenopatías positivas. En 1990 la conferencia de consenso recomendó quimioterapia tanto para mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas con ganglios linfáticos positivos y para mujeres con cáncer limitado a la mama pero con características de mal pronóstico, tales como gran tamaño y receptores hormonales negativos. La conferencia de consenso del año 2000 hizo extensivas las recomendaciones de quimioterapia a las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con adenopatías positivas o negativas cuando el tamaño del tumor fuera mayor de 1 cm con independencia de la condición de los receptores hormonales<sup>64</sup>.

Ninguna de las reuniones de consenso dio recomendaciones para las mujeres de 70 años de edad y mayores. En este grupo el uso de quimioterapia desciende drásticamente, mientras que en estadios más avanzados, más grandes o tumores con receptores negativos para estrógenos tuvieron más probabilidades de recibir quimioterapia<sup>67,68</sup>.

Para dar luz a estos extremos se realizó un estudio<sup>65</sup>, sobre el cumplimiento de las recomendaciones del NHI. Sólo un 29% de las mujeres con cáncer de mama recibieron quimioterapia, disminuyendo el porcentaje de uso de quimioterapia con la declinación del estadio del cáncer y con el incremento de la edad de la paciente. Hay pues, una gran discrepancia entre las recomendaciones de las conferencias de consenso del NHI y el uso real de quimioterapia en las mujeres con cáncer de mama. Habría que plantearse si las recomendaciones son excesivamente agresivas o si los oncólogos son demasiado conservadores en el tratamiento del cáncer de mama.

Lo que se vislumbra como una revolución en el cáncer de mama en la predicción de la futura evolución de un tumor recientemente diagnosticado es la genética y la biología molecular siendo en este campo donde se está centrando la investigación sobre esta enfermedad. Los receptores de estrógenos y progesterona y el gen HER2/neu, son las únicas pruebas moleculares que se estudian rutinariamente<sup>68</sup> y sólo en algunos centros. El proyecto del genoma humano ha aportado poderosas técnicas de rastreo de alta fiabilidad que se han desarrollado para la investigación molecular. Una de estas técnicas es la microsecuenciación del ADN, que permite el análisis simultáneo de la expresión de decenas de miles de genes de un tejido con un solo procedimiento.

El perfil característico de la expresión génica como factor predictivo de la supervivencia del cáncer de mama fue estudiado<sup>68</sup>, hallándose en mujeres jóvenes que es un factor predictivo de pronóstico de la enfermedad con una potencia muy superior a la de

los criterios clínicos e histológicos, quedando abiertas las puertas para una nueva forma de entender el cáncer de mama que nada tiene que ver con lo que se venía haciendo y diciendo hasta ahora<sup>69,70</sup>, y mediante la expresión genética que se puede hacer una nueva clasificación del cáncer de mama<sup>59,60</sup>.

Concluyendo, creemos que el cáncer de mama y otros dejarán de ser de forma importante, en un futuro no muy lejano, un problema a solucionar por el cirujano, el ginecólogo o el oncólogo para ser un problema de la pediatría con las vacunaciones<sup>71-74</sup> y de la medicina interna con dos ramas que se van a desarrollar de manera extraordinaria como son la inmunología y la medicina molecular. Además creemos que la solución del cáncer de mama no pasa por programas de rastreo mediante mamografías, pensadas para detectar cánceres invasivos<sup>12</sup>, sino por un enfoque desde el punto de vista genético del especialista que se haga cargo de la mama, quien decidirá que tipo de prueba se hará para llegar al diagnóstico en cuestión. Más aún nos aventuramos a decir que los virus tienen un papel muy importante dentro de esta problemática mamaria<sup>75-76</sup>, siendo necesario tenerlos presentes para su eficaz solución<sup>75,77-79</sup>.

## Bibliografía

1. Bazarra A. ¿Son los estrógenos carcinógenos?. *Acta Gin* 2002;LIX:215-6.
2. Lerner BH. *The Breast Cancer Wars*. New York: *Oxford Univ Pr* 2001.
3. Sox H. Screening Mammography for Younger Women: Back to Basics. *Ann Intern Med* 2002;137:361-2.
4. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358:1340-2.
5. Miller AB. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:2164; discussion 2167-8.
6. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
7. Goodman SN. The mammography dilemma: a crisis for evidence-based medicine? *Ann Intern Med* 2002;137:363-5.
8. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60.
9. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1992;268:2420-5.

10. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, *et al.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20(3 Suppl):21-35.
11. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice *BMJ* 2002;324:1350.
12. Berg AO, Allan DJ, Frame PS, *et al.* Clinical Guidelines. Screening for Breast Cancer: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:344-6.
13. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
14. Feig SA, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B, *et al.* American College of Radiology guidelines for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:29-33.
15. Mammographic Screening for Asymptomatic Women. American Medical Association. Report 16 of the Council on Scientific Affairs (A-99). June 1999.
16. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:150-3.
17. Primary and Preventive Care: Periodic Assessments. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion 246. Washington, DC: *American Coll of Obstetricians and Gynecologists* 2000.
18. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Reaffirmed by the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination 1999. Ottawa: *Health Canada* 1994:788-95.
19. Periodic Health Examinations: Summary of AAFP Policy Recommendations & Age Charts. American Academy of Family Physicians.
20. Ferrini R, Mannino E, Ramsdell E, Hill L. Screening mammography for breast cancer: American College of Preventive Medicine practice policy statement. *Am J Prev Med* 1996;12:340-1
21. NIH Consensus Statement. Breast cancer screening for women ages 40-49. *NIH Consens Statement* 1997;15:1-35
22. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care.
23. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ.* 1992;147:1477-88.
24. Baines CJ. The Canadian National Breast Screening Study: responses to controversy. *Womens Health Issues* 1992;2:206-11.
25. 1. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002;137:305-12.
26. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355: 129-34.
27. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable supporting evidence?. *Lancet* 2002; 359:404-5.
28. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837-46.
- 29.- Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-56.
30. Tabàr L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grönroft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992;30:187-210.
31. Miller AB, Borges AM. Intermediate histologic effect markers for breast cancer. In: Miller AB, Bartsch H, Boffetta P, Dragsted L, Vainio H, eds. Biomarkers in Chemoprevention of Cancer. IARC Scientific Publications No. 154. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2001:171-5.
32. Berry D. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1431-9.
33. Xiao-Feng Qin, Dong Sung An, Irvin S. Y. Chen, and David Baltimore. Inhibiting HIV-1 infection in human T cells by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA against CCR5. *PNAS* 2003;100:183-8.
34. Vamsi K. Mootha, Pierre Lepage, Kathleen Miller, Jakob Bunkenborg, Michael Reich, *et al.* Lander Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics *PNAS* 2003 100: 605-610.
35. Christel Masson, Farid Menaa, Ghislaine Pinon-Lataillade, Yveline Frobert, Sylvie Chevillard, J. Pablo Radicella, Alain Sarasin, and Jaime F. Angulo .Global genome repair is required to activate KIN17, a UVC-responsive gene involved in DNA replication *PNAS* 2003;100:616-21.
36. Comino Delgado R, Prieto Alcedo S. Alcohol y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(12):541-8.
37. Bazarra-Castro MA, Bazarra A. Cáncer de mama: ¿dónde nos encontramos? *Acta Gin:* en prensa.
38. Botella Llusía J. Señales intracelulares. *Acta Gin* 2002; LIX:190.
39. Botella Llusía J. Acciones no feminizantes de los estrógenos. *Acta Gin* 2002; LIX:191-194.

40. Goldhirsh A, Glick JH, Gelbert RD, *et al.* Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer: seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
41. Eifel P, Axelson Ja, Costa J, *et al.* National Institutes of Health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
42. Kallioniemi A. Molecular signature of breast cancer. Predicting the future. *N Engl J Med* 2002;347:2067-8.
43. Thurfjell E. Perspective: Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:866.
44. Cui J, Antiniou AC, Dite GS, *et al.* After BRCA1 and BRCA2 -what next?. Multifactorial segregation analysis of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer. *Am J Human Genet* 2001;21:1-8.
45. Boyd NF, Dite SG, Stone J, *et al.* Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:886-94.
46. Guo YP, Martin L, Hanna W, *et al.* Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:243-8.
47. Byrne C, Hankinson SE, ColditzGA, *et al.* Plasma prolactin and mammographic density in postmenopausal women. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001;42:153.
46. Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1270-1.
49. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
50. Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
51. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, *et al.* Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697. (Erratum, *J Clin Oncol* 2001;19:2583).
52. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclin E and prognosis in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1546-7
53. Keyomarsi K, Tucker SL, Buchhold TA, *et al.* Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1566-75.
54. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JI, *et al.* Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697. (Erratum, *J Clin Oncol* 2001;19:2583).
55. Porter D, Zhang N, Danse C, *et al.* Tumor-specific proteolytic processing of cyclin E generates hyperactive low-molecular-weight forms. *Mol Cell Biol* 2001;21:6254-69.
56. Donnellan R, Kleinschmidt I, Chetty R. Cyclin and immunopresión in breast ductal carcinoma: pathologic correlation and prognostic implications. *Hum Pathol* 2001;32:8-94.
57. Harwell RM, PorterDC, Danes C, Keyomarsi K. Processing of cyclin E differs between normal and tumor breast cells. *Cancer Res* 2000;60:187-220.
58. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985;254:3461-3.
59. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.
60. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 1998;158 Suppl 3:S43-S51.
61. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 1998;158 Suppl 3:S52-S64.
62. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:159-77.
63. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology* (Huntingt) 2000;14:33-49
64. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
65. Du XL Key CR, Osborne C, Mahnken JD, and Goodwin JS. Discrepancy between Consensus Recommendations and Actual Community Use of Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Ann Intern Med* 2003;138:90-97.
66. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5.
67. Du X, Goodwin JS. Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: findings from Medicare claims data. *J Clin Oncol* 2001;19:1455-61.
68. Du X, Goodwin JS. Increase of chemotherapy use in older women with breast carcinoma from 1991 to 1996. *Cancer* 2001;92:730-7.

69. Sauter G, Simon R. Predictive molecular pathology. *N Engl J Med* 2002;347:1995-6
70. Balasch J, González-Merlo J. ¿Estrógenos: hormonas y carcinógenos?. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:495-7.
71. Comino Delgado R, Prieto Alcedo S. Alcohol y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(12):541-8.
72. Koutsky LA, Ault K A, Wheeler CM, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
73. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, *et al.* Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652-61.
74. Huang K, Lin S. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000;18:Suppl1:S35-S36.
75. Crum CP. The beginning of the end for cervical cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1703-4.
76. Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno S, Kimata H, Nakao A, Nishiyama Y. *Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF 10.* *I* 2004;85(1):42-7.
77. Ford CE, Tran D, Deng Y, Ta VT, Rawlinson WD, Lawson JS. Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast tumors of Australian and Vietnamese women. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):1118-20.
78. Kawashima T, Kagawa S, Kobayashi N, Shirakiya Y, Umeoka T, Teraishi F, Taki M, Kyo S, Tanaka N, Fujiwara T. Telomerase-specific replication-selective virotherapy for human cancer. *Clin Cancer Res* 2004 1;10(1 Pt 1):285-92.
79. Kanerva A, Bauerschmitz GJ, Yamamoto M, Lam JT, Alvarez RD, Siegal GP, Curiel DT, Hemminki A. A cyclooxygenase-2 promoter-based conditionally replicating adenovirus with enhanced infectivity for treatment of ovarian adenocarcinoma. *Gene Ther* 2004;11(6):552-559.
80. Irving J, Wang Z, Powell S, O'Sullivan C, Mok M, Murphy B, Cardoza L, *et al.* Conditionally replicative adenovirus driven by the human telomerase promoter provides broad-spectrum antitumor activity without liver toxicity. *Cancer Gene Ther* 2004;11(3):174-85.