

Quimioprevención del cáncer de mama

F. López de Castro y J. Rodríguez Alcalá

Unidad Docente de Medicina de Familia y Comunitaria de Toledo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en la mujer española¹. Según las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC), su tasa de incidencia en España durante el año 2000 fue de 73,7 casos por 100.000 mujeres (datos disponibles en <http://www.iarc.fr/>). Según esto, una de cada 20 mujeres españolas tendrá un CM antes de los 75 años. También es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres, representando casi el 20% del total de muertes por cáncer en nuestro país. A la vista de estos datos, es obvio el interés que despierta la prevención de este tipo de cáncer, incluso entre las propias mujeres².

En general, para disminuir la morbimortalidad por cualquier tipo de cáncer, caben dos estrategias básicas de prevención: primaria y secundaria. Dentro de la prevención secundaria —que incluye actividades que se realizan una vez aparecida la enfermedad, pero antes de su expresión clínica habitual, para detectar precozmente la lesión, iniciar cuanto antes el tratamiento y mejorar así el pronóstico—, el cribado parece ser la mejor opción posible en el CM³⁻⁷. De hecho, son numerosas las comunidades autónomas que tienen en marcha programas de cribado en nuestro país (habitualmente basados en la realización de mamografías periódicas)^{7,8}, y varios estudios han demostrado que estos programas de detección precoz en mujeres mayores de 50 años reducen la mortalidad en casi un 30%⁷⁻⁹.

La prevención primaria la integran todas aquellas actividades que se realizan antes del inicio de la enfermedad, ya sea para luchar contra los factores de riesgo asociados o para evitar la aparición de la misma (mediante vacunas o quimioprevención). Respecto a los factores de riesgo de CM, los más importantes (edad, sexo, antecedentes personales y familiares) no son modificables, mientras que los modificables (dieta grasa, alcohol, obesidad, sedentarismo, etc.) son de menor magnitud o no están suficientemente aclarados^{1,9-11}. Los cambios en el estilo de vida, como la maternidad precoz, un mayor número de hijos o la prolongación de la lactancia materna, dependen de factores sociales y culturales complejos y son difíciles de lograr, por lo que han de considerarse no modificables en la práctica.

Además, entre el 70 y 80% de los casos de CM aparecen en mujeres sin ningún factor de riesgo identificable⁸, por lo que, en este sentido, la eficacia de la prevención primaria es reducida. Por otra parte, los tests genéticos para identificar a personas en riesgo (mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2*) plantean importantes problemas éticos y no están indicados, hoy por hoy, en programas de cribado y consejo familiar¹².

Respecto a la quimioprevención en mujeres con riesgo elevado, se trata de un tema controvertido, aunque esperanzador, que comentaremos a continuación.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La quimioprevención es “la inhibición, retraso o regresión de un proceso canceroso por medios químicos, incluyendo el tratamiento de pacientes que han superado un primer proceso pero están en riesgo de un segundo”¹³. La quimioprevención del CM en mujeres con riesgo elevado cobra cada día mayor importancia, por la casi imposibilidad de actuar sobre los factores de riesgo mayores; no obstante, quedan muchas dudas pendientes de resolver sobre la misma, por lo que es muy difícil recomendar actualmente su empleo de atención primaria.

Ante la evidencia del papel de los estrógenos en la patogenia del CM, los fármacos buscados para su quimioprevención son los de efecto antiestrogénico¹⁴. Los ya probados o en estudio son el tamoxifeno, el raloxifeno y el fenretinide.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un fármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) de primera generación, que compete por los receptores estrogénicos tisulares, de ahí su potente efecto antiestrogénico. Se utiliza desde 1971 como coadyuvante en el tratamiento del CM¹⁵. La observación de una reducción en la incidencia de CM contralateral en esta mujeres, posteriormente demostrada en varios estudios epidemiológicos^{16,17}, dio origen a tres ensayos clínicos que pretendían demostrar su efecto preventivo en el CM.

El mayor de ellos fue el Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)¹⁸, auspiciado por el National Cancer Institute de EE.UU. y diseñado para valorar la reducción del riesgo de CM invasivo en mujeres mayores de 35 años con “alto riesgo” de CM (superior al 1,66% a los 5 años según el modelo de Gail, basado en los datos obtenidos en el Breast

Correspondencia: Dr. F. López de Castro.
Unidad Docente de Medicina de Familia.
Barcelona, 2. 45005 Toledo.

Cancer Demonstration Project). Los resultados de este ensayo clínico demostraron, en 1998, que la administración diaria de 20 mg de tamoxifeno conseguía reducir la incidencia de CM invasivo en un 49% a los 5 años, en todos los grupos de edad. No obstante, no se pudo demostrar diferencias significativas en la mortalidad y sí se observó un aumento de riesgo de cáncer de endometrio (riesgo relativo [RR] 2,48), trombosis venosa profunda (RR, 1,59), embolismo pulmonar (RR, 3,01) y cataratas (RR, 1,13), sobre todo en mujeres mayores de 50 años.

Como consecuencia de este estudio, en 1988, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del tamoxifeno para la prevención del CM en mujeres con alto riesgo, siendo el primer fármaco aprobado para la quimioprevención del cáncer.

Los informes preliminares de dos estudios europeos (el Italian Tamoxifen Prevention Trial¹⁹ y el Royal Marsden Trial²⁰) no han podido confirmar el efecto protector del tamoxifeno. Aunque la tendencia fue favorable, los resultados no alcanzaron la significación estadística, si bien las poblaciones diana de estos estudios (mujeres sin riesgo específico y mujeres con antecedentes familiares de CM, respectivamente) son diferentes a la del BCPT, y su potencia es menor.

El beneficio del tamoxifeno parece centrarse en el CM con receptores estrogénicos positivos y disminuir con la edad^{16,18}. También parece ser capaz de disminuir el riesgo de CM en mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA 1* o *2*²¹. El tamoxifeno produce beneficios óseos adicionales (aumenta la densidad mineral ósea) y en el perfil lipídico en las mujeres posmenopáusicas²².

Además de los ya citados, su uso se ha asociado a un mayor riesgo de infarto (no confirmado), cáncer de hígado (no confirmado), plaquetopenia, hipertrigliceridemia, alteraciones oculares, sofocos (15-20%), sequedad vaginal (15-20%), trastornos menstruales, ganancia de peso, depresión, etc.^{10,20,22,23}. La aparición de efectos adversos es menor en mujeres menores de 50 años¹⁸. El mayor inconveniente que presenta es el mencionado riesgo de cáncer de endometrio, que parece incrementarse con la duración del tratamiento, lo que hace que algunos expertos sigan planteando dudas sobre su utilidad en mujeres sanas²⁴. En cambio, para otros, este riesgo se compensa suficientemente con la capacidad preventiva del CM^{10,18,20}.

En definitiva, siguen existiendo algunas dudas sobre la utilidad final del tamoxifeno en la quimioprevención del CM, siendo preciso aclarar conceptos como los siguientes:

- Cuáles son los resultados sobre la mortalidad a largo plazo.

- En qué grupo de mujeres el balance de riesgo y beneficio puede ser aceptable (los datos actuales sugieren un balance más positivo en menores de 50 años con riesgo elevado y/o histerectomizadas)²⁵.

- Durante cuánto tiempo ha de hacerse la quimioprevención (algunos datos sugieren que el tratamiento durante 3 años ofrece protección por un período de 10 años²¹ y no parece que superar los 5 años aporte beneficios)¹¹.

- Cuál es su eficacia a dosis menores (menos tóxicas y aparentemente igual de efectivas)²⁶.

El seguimiento de los estudios en marcha o el proyecto europeo del International Breast Cancer Intervention Study^{13,27} pueden arrojar luz sobre estas incógnitas pero, hoy por hoy, se debe analizar individualmente cada caso (edad, antecedentes, factores de riesgo) y sopesar con cuidado los pros y los contras, antes de indicar la quimioprevención.

Raloxifeno

Se trata de un fármaco de segunda generación del grupo SERM, utilizado para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (aprobado por la FDA). Tiene efecto antiestrogénico en la mama y el endometrio, y estrogénico en los huesos y el metabolismo lipídico.

Durante los ensayos que estudiaron su eficacia en la prevención de la osteoporosis, se observó una reducción en la incidencia de CM²⁸, por lo que se puso en marcha el estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, 1994-1998), que encontró una disminución del 76% del riesgo total de CM infiltrante a los 3 años, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis²⁹. A pesar de este dato, no se considera probada aún la eficacia preventiva del raloxifeno, ya que estas mujeres tienen un bajo riesgo de CM, por su deficiencia estrogénica^{10,30}. Falta también confirmar que esta disminución de riesgo conlleve un descenso de la mortalidad, ya que en el estudio MORE las tasas de mortalidad fueron iguales en el grupo de raloxifeno (0,8%) que en el placebo (1%). Además, su eficacia a largo plazo y su seguridad son todavía desconocidas²⁶. En consecuencia, las evidencias actuales no recomiendan su empleo más allá de los ensayos clínicos.

Al igual que el tamoxifeno, el raloxifeno aumenta la densidad ósea y reduce las cifras de cLDL, pero aumenta el riesgo de tromboembolismo (RR, 3,1)²⁹. Por el contrario, no parece incrementar el riesgo de cáncer de endometrio^{22,29}. Entre sus efectos secundarios se encuentran sofocos, cuadros seudogripales, calambres en las piernas, edema periférico, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, etcétera²⁹.

En 1999, el National Cancer Institute de Estados Unidos puso en marcha el ensayo STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene)^{27,31} para comparar el efecto de ambos fármacos en la prevención del CM en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.

Fenretidina (4-HPR)

El fenretidina es un derivado sintético del ácido retinoico, que se acumula en la mama y tiene un claro efecto antitumoral en modelos animales y un perfil toxicológico más favorable que otros retinoides. Un ensayo clínico realizado en Italia ha encontrado una reducción del riesgo de CM ipsilateral y contralateral en mujeres premenopáusicas con CM³².

Tiene efectos secundarios frecuentes: oculares (disminución de la visión, conjuntivitis, serofthalmia), dermatológicos (sequedad de piel y mucosas, prurito, dermatitis, urticaria) y gastrointestinales (náusea, dispepsia)³³. Aunque

estos efectos son menos graves que los producidos por otros retinoides (hiperostosis, disminución de la densidad ósea, calcificaciones ligamentosas) y se suelen resolver espontáneamente, su toxicidad no parece aceptable para su uso (quimioprevención) en personas sanas^{13,26}. Como otros retinoides, puede ser teratogénico³³.

En cualquier caso, se trata de observaciones que deben ser confirmadas. Actualmente está siendo investigado en combinación con tamoxifeno en mujeres jóvenes con alto riesgo^{26,32,34}. Nuevos retinoides, más efectivos y menos tóxicos, se están investigando en modelos animales¹³.

Otros productos

La lista de fármacos o productos naturales que se están investigando para la quimioprotección del CM es amplísima: nuevos SERM (un análogo de raloxifeno, el LY353381, está actualmente en fase II de estudio, con resultados esperanzadores, y otros SERM se encuentran en fases más precoces de investigación)¹⁴, SERD (*selective estrogen receptor downregulators*), inhibidores de la aromataza (vorozole), vitamina E, monoterpenos (aceites vegetales), limonene, genisteína (se encuentra en la semilla de soja), AINE (sulindac), dietas con proteínas de soja y whey, cafeína, extracto de bambú, etc.^{22,35}.

Aunque la mayoría de los estudios se encuentran en fase preclínica, la quimioprotección en el CM tiene un futuro esperanzador.

POBLACIÓN DIANA DE LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Un tema que no está totalmente aclarado es a quién debe dirigirse la quimioprevención. La mayoría de los autores propugna que sean mujeres con riesgo elevado de CM, pero el umbral de riesgo a partir del cual sería recomendable la quimioprevención no está aún claramente establecido^{10,36}.

Hasta el momento, la única valoración cuantitativa del riesgo de CM es la que se utilizó para identificar a la población diana del estudio Breast Cancer Detection Demonstration Project³⁷, que consideraba de alto riesgo a las mujeres con una probabilidad de desarrollar CM superior al 1,66% a los 5 años (tabla 1), según el algoritmo de Gail. Basándose en los resultados observados en el BCPT, este algoritmo, un modelo de regresión logística multivariada que utiliza combinacio-

nes de algunos factores de riesgo (edad, antecedentes familiares de CM, antecedentes personales de patología mamaria o biopsias, edad de la menarquia y del primer embarazo, etc.), permite calcular la probabilidad de sufrir CM de una mujer. Este riesgo individual puede consultarse en la página web del National Cancer Institute: <http://bcra.nci.nih.gov/brc>. Aunque no ha sido validado para la detección precoz, puede ayudar en la toma de decisiones en la consulta³⁶.

Otros autores^{26,35} establecen tres posibles grupos de mujeres como candidatas a quimioprevención:

- Quimioprevención primaria de grado 1: mujeres sanas con riesgo moderado-alto de CM por factores reproductivos, exposición a estrógenos (tratamiento hormonal) y/o antecedentes familiares.

- Quimioprevención primaria de grado 2: mujeres con riesgo muy alto, como las portadoras de la mutación BRCA 1 o 2, o mujeres con varios antecedentes en familiares de primer grado.

- Quimioprevención terciaria: mujeres con lesiones premalignas (hiperplasia atípica) o malignas precoces (carcinoma *in situ* o microinvasivo) y mujeres supervivientes de cáncer invasivo.

CONCLUSIONES

La quimioprevención del CM es un tema sobre el que se está investigando mucho en la actualidad. Aunque los resultados no son aún definitivos, parecen cuanto menos esperanzadores y sugieren que, en un futuro, podremos contar con un arma que pueda complementar (si no desplazar) al cribado mamográfico en la lucha contra el CM. El fármaco buscado es, probablemente, un SERM con efecto antiestrogénico mamario y exento de efectos estrogénicos en el útero, pero que conserve sus efectos beneficiosos en los huesos y el perfil lipídico¹⁴.

Recientemente, la Canadian Task Force on Preventive Health Care ha establecido como recomendación de tipo B (existe suficiente evidencia para recomendar la realización de esta actividad) el planteamiento y valoración (*counseling*) con la mujer de los pros y contras de la quimioprofilaxis con tamoxifeno, cuando su riesgo de CM sea elevado (> 1,66% a los 5 años, según el índice de Gail)³⁶. Esta organización entiende que cuando dicho riesgo sobrepasa el 5%,

Tabla 1. Algunos ejemplos de combinaciones de factores y su riesgo de cáncer de mama, según el algoritmo de Gail^a

Caso	Edad	Edad de la menarquia	Edad a la que tuvo el primer hijo	Antecedentes familiares en primer grado ^b de cáncer de mama	Antecedentes de biopsias mamarias	Riesgo estimado de cáncer de mama a los 5 años (%)
1	35	12	28	No	No	0,3
2	40	11	Sin hijos	La madre	No	1,2
3	45	11	23	La madre	Sí (normal)	2,7
4	50	14	27	La madre y una hermana	Desconocido	3,1
5	55	13	28	La madre	Sí (atipia)	6,7
6	60	11	32	La madre y una hermana	Sí (atipia)	13,1
7	Más de 60 años o antecedentes de carcinoma lobular <i>in situ</i> (a cualquier edad)					Elevado ^c

^aEl algoritmo de Gail se basa en un modelo de regresión logística multivariada que utiliza combinaciones de factores de riesgo para calcular la probabilidad de sufrir cáncer de mama. Este riesgo individual puede consultarse en la página web del National Cancer Institute, <http://bcra.nci.nih.gov/brc/q1.htm>.

^bConsiderando sólo madre y hermanas.

^cEl algoritmo de Gail entiende como riesgo elevado el mayor de un 1,66% a los 5 años. Este valor se marcó para incluir a las mujeres en el Breast Cancer Prevention Trial.

los beneficios superan claramente a los inconvenientes. Por el contrario, si el riesgo es menor del 1,66% la recomendación es de tipo D (existe suficiente evidencia para no recomendar la realización de esta actividad). En la misma línea de opinión está la American Society of Clinical Oncology¹¹.

Probablemente, el mejor consejo que pueda darse hoy al médico de familia es que tenga paciencia, ya que antes o después se encontrará el quimiopreventivo ideal. Actualmente no está recomendado su uso sistemático; no obstante, si se decide aplicar quimioprotección en casos seleccionados, nuestra recomendación es que se haga asumiendo las siguientes premisas:

- Que sea a mujeres con riesgo muy alto de CM, con bajo riesgo de complicaciones (histerectomizada, ausencia de antecedentes de tromboembolismo, infarto, diabetes, hipertensión no controlada, etc.) y/o que puedan beneficiarse de los efectos colaterales (osteoporóticas).

- Que se haga después de una cuidadosa valoración de las ventajas e inconvenientes y con el consentimiento (informado) de la mujer.

- Que se emplee tamoxifeno.

- Que se realicen controles ginecológicos periódicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso JM, Bellas B, Cierco P, Gálvez M, González J, Martín N, et al. Prevención del cáncer. Aten Primaria 1999;24(Supl 1):76-98.
2. Bastian L, Lipkus I, Kuchibhatla MN, Weng HH, Halabi S, Ryan P, et al. Women's interest in chemoprevention for breast cancer. Arch Intern Med 2001;161:1639-44.
3. Austoker J. Cancer prevention in primary care. Screening and self examination for breast cancer. BMJ 1994;309:168-74.
4. Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). Screening for breast cancer. En: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ottawa. Health Canada, 1994 (reviewed 1999);p.788-95.
5. Gálvez M, González J, Marzo MM. Guía de prevención del cáncer en atención primaria. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2000.
6. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for breast cancer. En: Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996;p.72-87.
7. Medina C. Algunos aspectos sobre el cribado de cáncer de mama y el posible papel del médico de atención primaria. FMC 1995;2:119-28.
8. Rodríguez MC, Villar F. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Serie Informes Técnicos n.º 13. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998. Disponible en: <http://www.msc.es/salud/epidemiologia/informes/inform13.pdf> [consultado 12/07/2001].
9. Calvo Pardo A, Gil Valero V. Estrés y cáncer de mama. FMC 1998;5:647-52.
10. Dalton R, Kallab A. Chemoprevention of breast cancer. South Med J 2001;94:7-15.
11. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. N Engl J Med 2000;343:191-8.
12. Nayfield SG. Ethical and scientific considerations for chemoprevention research in cohorts at genetic risk for breast cancer. J Cell Biochem Suppl 1996;25:123-30.
13. Sharma R. Cancer chemoprevention: a clinical reality. J R Soc Med 2000;93:518-20.
14. Dhimra K. Selective estrogen receptor modulation: the search for an ideal hormonal therapy for breast cancer. Cancer Invest 2001;19:649-59.
15. Cole MP, Jones CT, Todd IDH. A new antiestrogenic agent in breast cancer: a preliminary appraisal of ICI-46474. Br J Cancer 1971;25:270-5.
16. Li CL, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:1008-13.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451-67.
18. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmon CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-85.
19. Veronesi V, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998;352:93-7.
20. Powles T, Eeles R, Ashkey S, Earton D, Chang J, Dowett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998;352:98-101.
21. Narod S, Brunet JS, Gharidian P, Robson M, Heimdal K, Neuhasen S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Lancet 2000;356:1876-81.
22. O'Regan RM, Jordan VC. Tamoxifen to raloxifene and beyond. Semin Oncol 2001;28:260-73.
23. Tamoxifen citrate. 2001 Mosby's GenRx Update 3. Disponible en: URL: <http://www.genrx.com> [consultado el 16/07/2001].
24. Bergman L, Beelen M, Gallee M, Hollema H, Benraadt J, Van Leeuwen and the Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Lancet 2000;356:881-87.
25. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Croyle R, Feedman L, Helzlsouer K, Vogel V. Weighting the risk and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:757-8.
26. Decensi A, Costa A. Recent advances in cancer chemoprevention, with emphasis on breast and colorectal cancer. Eur J Cancer 2000;36:649-709.
27. Osborne MP. Chemoprevention of breast cancer. Surg Clin North Am 1999;79:1207-21.
28. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH. Effects of raloxifene on bone-mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641-7.
29. Cummings S, Eckert S, Krueger K, Grady D, Powles T, Cauley J, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999;281:2189-97.
30. Lippman M, Krueger K, Ecjert S, Sashegyi A, Walls E, Jamal S, et al. Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study Participants. J Clin Oncology 2001;19:3111-6.
31. Dunn B, Ford L. From Adjuvant Therapy to Breast Cancer Prevention: BCPT and STAR. Breast J 2001;7:144-57.
32. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1847-56.
33. Camerini T, Mariani L, De Palo G, Marubini E, Di Mauro MG, Decensi A, et al. Safety of the synthetic retinoid fenretinide: long-term results from a controlled clinical trial for the prevention of contralateral breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:1664-70.
34. Torrisi R, Decensi A, Formelli F, Camerini T, De Palo G. Chemoprevention of breast cancer with fenretinide. Drugs 2001;61:909-18.
35. Costa A, Bonanni B, Manetti L, Guerrieri Gonzaga A, Torrisi R, Decensi A. Prevention of breast cancer: focus on chemoprevention. Recent Results Cancer Res 1998;152:11-21.
36. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J; Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. CMAJ 2001;124:1681-90.
37. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989;81:1879-86.