

Recomendación de la USPSTF sobre la prescripción de medicamentos como tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasas, a las mujeres que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF, por sus siglas en inglés) hace recomendaciones sobre la efectividad de los servicios de atención preventiva específicos para pacientes sin signos ni síntomas relacionados obvios.

Basa sus recomendaciones en la evidencia de los beneficios y los riesgos del servicio y en una evaluación del balance. El USPSTF no considera los costos de proporcionar un servicio en esta evaluación.

El USPSTF reconoce que las decisiones clínicas implican más consideraciones que pruebas por sí solas. Los clínicos deben comprender la evidencia, pero individualizar la toma de decisiones para el paciente o la situación específica. De manera similar, el USPSTF señala que las decisiones de cobertura y políticas involucran consideraciones adicionales a la evidencia de beneficios y riesgos clínicos.

Importancia

Fuera del cáncer de piel, el de mama es el más común entre las mujeres en los Estados Unidos y la segunda causa principal de muerte por cáncer.^{1,2} La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 62 años,¹ y se estima que una de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento en su vida.²

Evaluación del estado de riesgo de cáncer de mama

El USPSTF encontró evidencia convincente de que las herramientas de evaluación de riesgo disponibles pueden predecir la cantidad de ca-

sos de cáncer de mama que se espera que se desarrollen en una población. Sin embargo, estas herramientas de evaluación de riesgos tienen un desempeño modesto en el mejor de los casos para discriminar entre las mujeres que desarrollarán o no cáncer de mama con el tiempo. En general, el USPSTF determinó que a medida que aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama, aumenta el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Beneficios potenciales de medicamentos que reducen el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos que reducen el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasas) brindan al menos un beneficio moderado en la reducción del riesgo de cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER) invasivo en mujeres posmenopáusicas.

Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno pueden reducir el riesgo de algunos tipos de fracturas esqueléticas, independientemente del riesgo de cáncer de mama.

El USPSTF descubrió que los beneficios de tomar tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas para reducir el riesgo de cáncer de mama no son mayores en las mujeres que no tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Daños potenciales de medicamentos que reducen el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que el tamoxifeno y el raloxifeno están asociados con daños pequeños a moderados. El

tamoxifeno y el raloxifeno aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV); el tamoxifeno aumenta el riesgo más que el raloxifeno, y el daño potencial es mayor en las mujeres mayores que en las más jóvenes. El USPSTF también encontró pruebas adecuadas de que el tamoxifeno, pero no el raloxifeno, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero. El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cataratas. Los síntomas vasomotores (fogajes) son el efecto adverso común de ambos medicamentos.

El USPSTF encontró evidencia adecuada de que los daños de los inhibidores de la aromatasa también son pequeños a moderados. Estos daños incluyen síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales, dolor musculoesquelético y posibles eventos cardiovasculares, como un derrame cerebral. Los inhibidores de la aromatasa no reducen, e incluso pueden aumentar, el riesgo de fracturas.

Evaluación de USPSTF

El USPSTF concluye con moderada certeza que existe un beneficio neto moderado de tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con mayor riesgo.

El USPSTF concluye con moderada certeza que los daños potenciales de tomar tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama superan los beneficios potenciales en mujeres que no tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Los médicos deben analizar las limitaciones de las herramientas actuales de evaluación de riesgos clínicos para predecir el riesgo futuro de una persona de padecer cáncer de mama al hablar con las mujeres sobre los beneficios y los perjuicios de los medicamentos para reducir el riesgo.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas, incluidas las mujeres con lesiones mamarias benignas previas en la biopsia (como la hiperplasia ductal o lobular atípica y el

carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a las mujeres que tienen un diagnóstico actual o anterior de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ* (DCIS).

Evaluación del riesgo de cáncer de mama y eventos adversos

Hay varios métodos disponibles para identificar a las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, incluidas las herramientas formales de evaluación de riesgos clínicos o la evaluación de los factores de riesgo del cáncer de mama sin utilizar una herramienta formal.

Numerosas herramientas de evaluación de riesgos, como la herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)³, estiman el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años. No hay un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres. Las mujeres con mayor riesgo, como las que tienen al menos un 3% de riesgo de cáncer de mama en los próximos 5 años, probablemente obtendrán más beneficios que los daños derivados de los medicamentos para reducir el riesgo⁴ y se les debe ofrecer si el riesgo de daños es bajo. Algunas mujeres con menor riesgo de cáncer de mama también se han incluido en ensayos que documentan una reducción del riesgo de cáncer de mama al tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa.⁵ Sin embargo, al equilibrar los daños asociados con estos medicamentos, el beneficio neto será menor en las mujeres a bajo riesgo.

Alternativamente, los médicos pueden usar combinaciones de factores de riesgo (incluidos algunos factores de riesgo no incluidos en las herramientas de evaluación de riesgos pero que habrían permitido la inscripción en algunos de los ensayos de reducción de riesgos) para identificar a las mujeres con mayor riesgo, como:

- Hiperplasia ductal o lobular atípica o carcinoma lobular *in situ* en una biopsia previa.
- Edad de 65 años o más con un pariente de primer grado con cáncer de mama.
- 45 años o más con más de un pariente de primer grado con cáncer de mama o un

pariente de primer grado que desarrolló cáncer de mama antes de los 50 años.

- Edad de 40 años o más con un familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.

Las mujeres con mutaciones genéticas documentadas de BRCA y las mujeres con antecedentes de radioterapia torácica (como el tratamiento del linfoma de Hodgkin o no Hodgkin infantil o adolescente) tienen un riesgo especialmente alto de cáncer de mama. El riesgo absoluto acumulativo de desarrollar cáncer de mama en una mujer que recibió radiación en el tórax a la edad de 25 años aumenta de un 1,4% estimado a la edad de 35 años a un 29% estimado para la edad de 55 años.⁶ Las mujeres que portan una mutación BRCA1 tienen un riesgo acumulativo para el cáncer de mama del 72% a la edad de 80 años y las mujeres portadoras de una mutación BRCA2 tienen un riesgo acumulativo del 69%⁷ (en comparación con un riesgo de por vida del 12% en la población general⁸). Las mujeres que portan la mutación BRCA1 tienden a desarrollar cáncer de mama ER-negativo,⁹ mientras que las mujeres que portan la mutación BRCA2 tienden a desarrollar cáncer de mama ER-positivo. Sin embargo, el USPSTF no pudo encontrar pruebas suficientes sobre los beneficios y los daños de los medicamentos para reducir el riesgo en estas poblaciones, y el manejo integral de estos factores de riesgo está más allá del alcance de esta declaración de recomendación. Otras organizaciones pueden obtener información adicional sobre estrategias de manejo integral, incluidos medicamentos que reducen el riesgo, para mujeres con estas afecciones.

El beneficio potencial de la reducción del riesgo de cáncer de mama debe equilibrarse con los daños potenciales de los efectos adversos de los medicamentos. En general, las mujeres que toman medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama tienen menos probabilidades de experimentar un TEV con tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno si son más jóvenes y no tienen otra predisposición a los eventos tromboembólicos. Las mujeres mayores y las mujeres con antecedentes personales o familiares de TEV tienen un mayor riesgo de estos efectos adversos. De manera similar, las mujeres

más jóvenes sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienen menos probabilidades de tener un evento cardiovascular con el tratamiento con inhibidores de la aromatasas. Las mujeres sin útero no corren riesgo de contraer cáncer de endometrio relacionado con el tamoxifeno, mientras que las mujeres mayores con útero tienen un mayor riesgo de cáncer de endometrio.

A las mujeres que no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, como las mujeres menores de 60 años sin factores de riesgo adicionales para el cáncer de mama, o a las mujeres con un riesgo bajo de cáncer de mama de 5 años, no se les deben ofrecer medicamentos de forma rutinaria para reducir el riesgo de cáncer de mama, ya que el riesgo de daños por estos medicamentos probablemente supera su beneficio potencial.

Si bien no se dispone de evidencia sobre el mejor intervalo para reevaluar el riesgo y las indicaciones para los medicamentos que reducen el riesgo, un enfoque pragmático sería repetir la evaluación del riesgo cuando haya un cambio significativo en los factores de riesgo del cáncer de mama.

Medicamentos para reducir el riesgo

Una revisión sistemática realizada para el USPSTF encontró que, en comparación con el placebo, el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama invasivo en 7 eventos por 1.000 mujeres durante 5 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4 a 12), y el raloxifeno redujo la incidencia en 9 eventos (IC 95%, 3 a 15) por 1.000 mujeres por más de 5 años.⁵ Dado que las participantes del estudio en tamoxifeno versus placebo y raloxifeno versus placebo se compararon con respecto al riesgo de cáncer de mama y la edad, las comparaciones directas de efectividad entre el tamoxifeno y el raloxifeno no pueden prepararse basándose en estos ensayos controlados con placebo. Sin embargo, el gran Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR), que comparó directamente el tamoxifeno con el raloxifeno, encontró que el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama más que el raloxifeno después del seguimiento a largo plazo⁵. Para las mujeres con un riesgo de cáncer

de mama previsto del 3% o más, es probable que los beneficios absolutos sean aún mayores. El tamoxifeno también reduce la incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres premenopáusicas con mayor riesgo de contraer la enfermedad; el raloxifeno solo debe usarse en mujeres posmenopáusicas.⁵ Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente⁵

Se encontró que los inhibidores de la aromataasa reducen la incidencia de cáncer de mama invasivo en 16 eventos por cada 1.000 mujeres durante 5 años.⁵ Al igual que con el tamoxifeno y el raloxifeno, estos beneficios absolutos son probablemente aún mayores para las mujeres con un riesgo de cáncer de mama previsto del 3% o mayor. Los datos sobre los daños de los inhibidores de la aromataasa para la reducción del riesgo primario del cáncer de mama son limitados, especialmente los daños a largo plazo. Se ha observado una tendencia hacia un aumento de los eventos cardiovasculares (como el ataque isquémico transitorio y el accidente cerebrovascular) en algunos ensayos con inhibidores de la aromataasa para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (o DCIS).^{5,10,11}

Duración del uso de medicamentos y persistencia de los efectos

En los ensayos, las participantes usualmente tomaron medicamentos para reducir el riesgo durante 3 a 5 años.⁵ Se ha encontrado que los beneficios del tamoxifeno persisten hasta 8 años después de la interrupción del tratamiento,^{12,13} mientras que el riesgo de TEV y cáncer endometrial regresa a la línea de base después de la suspensión del tamoxifeno.¹⁴ No se dispone de datos sobre la persistencia a largo plazo de los efectos de los inhibidores de aromataasa o raloxifeno.

Enfoques adicionales para la prevención

El USPSTF ha hecho recomendaciones sobre la detección del cáncer de mama¹⁵ y sobre la evaluación de riesgos, el asesoramiento genético y las pruebas genéticas para detectar mutaciones genéticas BRCA¹⁶. El NCI y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

brindan información sobre posibles formas de reducir el riesgo de cáncer, incluidos el estilo de vida y cambios en la dieta.^{17,18}

Recursos útiles

El USPSTF no respalda ninguna herramienta de predicción de riesgo en particular. Sin embargo, la Herramienta³ para la Evaluación del Riesgo de Cáncer de Mama y el Calculador de Riesgo del Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama¹⁹ se basan en modelos probados en poblaciones de EE. UU. Y están disponibles públicamente para que los clínicos y pacientes los utilicen como parte del proceso de toma de decisiones informadas y compartidas sobre cómo reducir riesgos. Ambas herramientas han sido calibradas en poblaciones de los Estados Unidos.

Otras consideraciones

Implementación

La prescripción de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es una práctica poco común entre los médicos de atención primaria. Según los datos limitados de la encuesta, entre el 10 y el 30% (según el tipo de medicamento) de los médicos de atención primaria informan haber recetado medicamentos para reducir el riesgo, y la mayoría solo lo ha hecho algunas veces²⁰⁻²². El uso informado de medicamentos para reducir el riesgo entre las mujeres también es relativamente bajo; un metaanálisis de 26 estudios encontró que, en general, el 16,3% de las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizaron medicamentos para reducir el riesgo.²³ Aunque solo son exploratorios, varios estudios han sugerido que incluso las mujeres que están bien informadas sobre los riesgos y beneficios tienen relativamente poco interés en tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama y están principalmente preocupadas por los posibles daños.²⁴⁻²⁸

Necesidades de investigación y brechas

Se necesita más investigación para identificar mejor qué personas con mayor riesgo de cáncer de mama podrían beneficiarse mejor de los medicamentos para reducir el riesgo. En particular, se necesitan estudios que evalúen

cómo los medicamentos pueden reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2. Además, dada la mayor tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres negras, se necesitan estudios que incluyan un número suficiente de mujeres negras para comprender mejor cómo los medicamentos pueden reducir el riesgo en estas mujeres. Aunque las herramientas de evaluación de riesgos actualmente disponibles pueden identificar la cantidad de casos de cáncer de mama que se espera que surjan en una población determinada, se necesitan mejores herramientas para predecir el riesgo de cáncer de mama en mujeres individuales. Además, se necesita un seguimiento a más largo plazo para los estudios de raloxifeno y los inhibidores de aromataza para comprender mejor la persistencia de los efectos de reducción del riesgo de cáncer de mama y los daños potenciales de los medicamentos. También se necesitan datos a largo plazo sobre los daños de los inhibidores de la aromataza para la reducción del riesgo del cáncer de mama primario. Esta información podría ayudar a los médicos a evaluar los beneficios y los daños de los medicamentos individuales con sus pacientes.

Discusión

Carga de la enfermedad

El cáncer de mama es el cáncer no común más común después del de piel y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres.² En 2018, se diagnosticaron 266.120 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres en los Estados Unidos, lo que representa el 30% de todos los casos nuevos de cáncer en mujeres.² Se estima que 40.920 mujeres en los Estados Unidos murieron de cáncer de mama, lo que representa el 14% de todas las muertes por cáncer en las mujeres.² Según los datos de 2008 a 2014, la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de mama es de un 89,7%; según estimaciones, de 98,7% cuando el cáncer se diagnostica en estadios localizados; y de 27% cuando el diagnóstico ocurre en el contexto de metástasis a distancia.¹ Aunque las tasas de incidencia son similares entre las mujeres blancas y negras (128,6 vs. 126,9 casos por 100.000 personas, respectivamente), las tasas de mortalidad son

más altas entre las mujeres negras (28,7 muertes por 100.000 personas negras vs. 20,3 muertes por 100.000 personas blancas).¹ Las tasas de incidencia han aumentado entre las mujeres asiáticas/isleñas del Pacífico, negras no hispanas e hispanas, pero se han mantenido estables entre las no hispanas, mujeres blancas y americanas/nativas de Alaska.

Alcance de la revisión

El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de los métodos de evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de los medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, así como la evidencia sobre la efectividad, los efectos adversos y las variaciones de subgrupos de estos medicamentos (específicamente, los moduladores selectivos de RE), tamoxifeno y raloxifeno y los inhibidores de la aromataza exemestano y anastrozol).⁵ El USPSTF revisó la evidencia de los ensayos aleatorios, los estudios observacionales y los estudios de precisión diagnóstica de los modelos de estratificación de riesgo en mujeres sin cáncer de mama preexistente o CDIS. Los estudios que incluyeron mujeres con mutaciones genéticas BRCA se incluyeron en los criterios de revisión; sin embargo, los estudios para comprender los beneficios y los daños en esta población fueron limitados.

Efectividad de la evaluación de riesgos

El USPSTF revisó la evidencia de 24 estudios de buena y razonable calidad en 17 modelos de estratificación de riesgo ($n > 5,000,000$).⁵ Los modelos revisados incluyeron el Gail,²⁹⁻³⁵ Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama,³⁶⁻³⁸ Rosner-Colditz,³⁹⁻⁴² Tyrer-Cuzick,⁴³⁻⁴⁶ modelos de Chlebowski,⁴⁷ e Italiano⁴⁸⁻⁵⁰, así como variaciones de estos modelos que se enfocan en subpoblaciones específicas o que incluyen datos más recientes sobre la densidad mamaria o la enfermedad mamaria benigna.⁵ El modelo original de Gail, el primer modelo utilizado clínicamente, incluye la edad, la edad en la primera menstruación, la edad en el primer parto, los antecedentes familiares de cáncer de mama en parientes de primer grado, el número de biopsias de mama anteriores y la historia de

hiperplasia atípica.²⁹ La versión actual del modelo de Gail se utiliza como la herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama, a la que se puede acceder públicamente a través del sitio web del NCI.³ Al ampliar el modelo de Gail, los modelos más nuevos incluyen raza/origen étnico, resultados de mamografías con resultados falsos positivos previos o enfermedad mamaria benigna, estatura o índice de masa corporal, uso de estrógeno o de progestina, historial de lactancia materna, edad o estado de la menopausia, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, educación, densidad de los senos y dieta. Se han probado varios modelos en grandes poblaciones de EE. UU., en estudios de buena calidad que informaron una precisión de baja a moderada. El modelo del Consorcio de Vigilancia del Cáncer de Mama se derivó de más de 11.638 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre una cohorte de casi 2,4 millones de mujeres.³⁷ El modelo de Rosner-Colditz se derivó de 1.761 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre 58.520 participantes en el Estudio de Salud de Enfermeras.³⁹ Chlebowski y sus colegas desarrollaron un modelo basado en 3.236 casos que se desarrolló en el estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer.⁴⁷ Los modelos de Italia⁴⁸⁻⁵⁰ y el Reino Unido⁴³⁻⁴⁶ también se basaron en grandes poblaciones, pero no se probaron en los Estados Unidos. Aunque estos modelos demuestran una buena calibración para predecir el riesgo en una población (es decir, el número predicho de casos de cáncer de mama que se espera que surjan en una población que coincida con el número observado de casos), su precisión discriminatoria para clasificar correctamente a las mujeres individuales que desarrollarán cáncer de mama en los próximos 5 años de aquellos que no lo harán es modesto en el mejor de los casos; la estadística C para la mayoría de los modelos osciló entre 0,55 y 0,65.⁵ Los modelos que incluyen la densidad mamaria, el uso de hormonas posmenopáusicas y un historial familiar más extenso mejoran mínimamente las estimaciones predictivas. La mayoría de los modelos reportan un desempeño ligeramente mejor que solo la edad como un predictor de riesgo. Ningún estudio evaluó las edades o frecuencias óptimas para la evaluación del riesgo.

Eficacia de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF revisó la evidencia de 10 ensayos que evaluaron el efecto de los medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama.⁵ Cuatro ensayos (n = 28.193) evaluaron el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama^{12-14, 51-59}; en un ensayo adicional de dosis bajas de tamoxifeno,⁶⁰ no se encontró que la dosis baja redujera el riesgo de cáncer de mama, por lo que el USPSTF no lo consideró más; dos ensayos (n = 17.806) evaluaron el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas sin mayor riesgo de cáncer de mama,⁶¹⁻⁷⁷ un ensayo (n = 19.747) comparó directamente el raloxifeno con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama (ensayo STAR⁷⁸⁻⁸⁰) y dos ensayos evaluaron los inhibidores de la aromatasa (examestano^{81,82} [n = 4,560] y anastrozole⁸³⁻⁸⁵ [n = 3.864]) en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. Cada uno de los estudios dirigidos a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizaron diferentes combinaciones de criterios de riesgo, como edad, antecedentes familiares, patología mamaria anterior anormal pero benigna, o riesgo de cáncer de mama predicho según lo estimado por una herramienta de riesgo (más comúnmente >1,66 % de riesgo a 5 años de cáncer de mama, según lo calculado por el modelo de Gail) para reclutar participantes. Las mujeres en los ensayos de raloxifeno eran mayores (edad media, 67 a 67,5 años⁵) que las mujeres en los otros ensayos, dado que estos ensayos se dirigieron a mujeres posmenopáusicas que no tenían un mayor riesgo de cáncer de mama (el objetivo principal fue obtener resultados distintos a la reducción del riesgo de cáncer de mama). En contraste, las mujeres en los ensayos con tamoxifeno fueron un poco más jóvenes dado que estos ensayos incluyeron mujeres premenopáusicas (rango de edad promedio, 47 a 53 años⁵). La mayoría de los ensayos fueron multicéntricos y se realizaron en numerosos sitios en varios países, principalmente en los Estados Unidos, el Reino Unido y Europa. La mayoría de las participantes del ensayo eran blancas (84 a 97% blancas en estudios que proporcionaron esta información).⁵

En los ensayos, los tres tipos de medicamentos redujeron el cáncer de mama invasivo y RE-positivo, pero no el cáncer de mama RE-negativo.⁵ Al usar los resultados combinados de los ensayos controlados con placebo y proyectar beneficios durante 5 años, el uso de tamoxifeno resultaría en 7 casos menos de cáncer de mama invasivo (índice de riesgo [RR], 0,69 [IC del 95%, 0,59 a 0,84]) y 8 casos menos de cáncer de mama RE-positivo (RR, 0,58 [IC del 95%, 0,42 a 0,81]), a menos que, de lo contrario, todos los casos son por cada 1.000 mujeres durante 5 años de uso de medicamentos).⁵ El uso de raloxifeno daría como resultado 9 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,44 [IC del 95%, 0,24 a 0,80]) y 8 casos menos de cáncer de mama RE-positivo (RR, 0,33 [IC del 95%, 0,15 a 0,73]). Además de reducir el riesgo de cáncer de mama, tamoxifeno y raloxifeno también reducen el riesgo de fracturas: 3 casos menos de fracturas no vertebrales con tamoxifeno (RR, 0,66 [IC del 95%, 0,45 a 0,98]) y 7 casos menos de fracturas vertebrales con raloxifeno (RR, 0,61 [95% IC, 0,53 a 0,70]).⁵ Los inhibidores de la aromatasa darían como resultado 16 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,45 [IC del 95%, 0,26 a 0,70]) y 15 casos menos de cáncer de mama RE positivo (RR, 0,37 [IC del 95%, 0,19 a 0,63]). La reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo y RE positivo persistió hasta 8 años después de la interrupción del uso de tamoxifeno en dos ensayos^{13,14} (datos sobre una duración similar del seguimiento a largo plazo para el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa no están disponibles actualmente). La efectividad de los medicamentos (dentro de los ensayos) no varió según la edad o el estado menopáusico. Un ensayo de tamoxifeno⁵² y uno de anastrozol⁸³ encontraron que la reducción del riesgo fue mayor para las mujeres con antecedentes de anomalías mamarias en la biopsia, como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobular *in situ*. La mayoría de los ensayos que informaron los resultados de la subpoblación según la categoría de riesgo pronosticado de 5 años (según lo determinado por el modelo de Gail) mostraron una reducción del riesgo en todas las categorías de riesgo,^{5,52,77,79,82} y un estudio de tamoxifeno también indicó que la reducción del riesgo puede ser la más grande en los grupos de mayor riesgo.^{5,52}

Aunque no se pueden hacer comparaciones de la efectividad entre los tres tipos de medicamentos (tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de la aromatasa) debido a las diferentes características de las participantes entre los ensayos controlados con placebo, el gran ensayo STAR comparó directamente el tamoxifeno con el raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama y ese tamoxifeno proporcionó una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el seguimiento a largo plazo (5 casos menos [IC del 95%, 1 a 9])⁵.

Riesgos potenciales de la evaluación de riesgos y medicamentos que reducen el riesgo

Los mismos 10 ensayos descritos anteriormente que informaron sobre los beneficios de los medicamentos para reducir el riesgo para el cáncer de mama también informaron riesgos⁵. Cuando se comparó con el placebo, el tamoxifeno se asoció con 5 casos más de TEV (RR, 1,93 [IC del 95%, 1,33 a 2,68]), 4 casos más de cáncer de endometrio (RR, 2,25 [IC del 95%, 1,17 a 4,41]), y 26 casos más de cataratas (RR, 1,22 [IC del 95%, 1,08 a 1,48]).⁵ También aumentaron los síntomas vasomotores. Con el uso de tamoxifeno no se encontraron diferencias significativas en las tasas de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de enfermedad coronaria (CHD) o accidente cerebrovascular.⁵

Cuando se comparó con placebo, el raloxifeno se asoció con 7 casos más de TEV (RR, 1,56 [IC del 95%, 1,11 a 2,6]).⁵ Los síntomas vasomotores también aumentaron con el uso de raloxifeno. No se encontraron diferencias significativas con el uso de raloxifeno en las tasas de eventos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas. Según el ensayo STAR, se informaron más daños con el tamoxifeno en comparación con el raloxifeno: 4 casos más de TEV (95% CI, 1 a 7), 3 casos más de trombosis venosa profunda (95% IC, 1 a 5), 25 casos más de cáncer de endometrio (IC 95%, 2 a 9) y 15 casos más de cataratas (IC 95%, 8 a 22) con tamoxifeno que con raloxifeno.⁵ Ambos ensayos con inhibidores de la aromatasa informaron más síntomas vasomotores y musculoesqueléticos con inhibidores de la aromatasa en comparación a

placebo.^{5,81-83} No se informaron diferencias significativas en las tasas de TEV, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas;^{5,81-83} sin embargo, es probable que los estudios no tengan suficiente poder para detectar cualquier diferencia en estos resultados.

Otros estudios han evaluado el uso de inhibidores de la aromataasa en busca de indicaciones distintas a la reducción del riesgo de cáncer de mama primario. Un reciente metaanálisis de ensayos que evaluaron el uso prolongado de inhibidores de la aromataasa para el tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama RE-positivo en estadio temprano sugiere un aumento potencial en los eventos de enfermedad cardiovascular (razón de probabilidades [OR], 1,18 [IC 95%, 1,00 a 1,40]; 7 estudios; n = 16,349) con inhibidores de la aromataasa en comparación con placebo o ningún tratamiento.⁸⁶ Otro estudio que comparó anastrozol con tamoxifeno en mujeres tratadas con DCIS encontró un aumento significativo en los eventos cerebrovasculares (OR, 3,36 [IC 95%, 1,04 a 14,18]) y un aumento no significativo en los ataques isquémicos transitorios (OR, 2,69 [IC del 95%, 0,90 a 9,65]) con anastrozol.¹⁰ Otro metanálisis que evaluó estudios de inhibidores de la aromataasa en comparación con el tamoxifeno para el tratamiento de la mama en etapa temprana del cáncer no encontró diferencias en los TEV, los eventos cerebrovasculares o los eventos de enfermedad coronaria.⁸⁷ La literatura de estos otros estudios también sugiere que los inhibidores de la aromataasa pueden aumentar el riesgo de fracturas. En comparación con el tamoxifeno (que reduce el riesgo de fracturas), se observaron más fracturas con inhibidores de la aromataasa.^{10,87} El metaanálisis que evaluó el uso prolongado de los inhibidores de la aromataasa en comparación con placebo o ningún tratamiento también encontró un aumento de las fracturas con inhibidores de la aromataasa (OR, 1,34 [IC del 95%, 1,16 a 1,55]); sin embargo, algunas de las participantes que recibieron placebo o ningún tratamiento en el período de tratamiento extendido pueden haber recibido tamoxifeno o raloxifeno durante el período de tratamiento

inicial.⁸⁶ Dado que estos estudios se centraron en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama o CDIS y se realizaron a menudo en comparación con el tamoxifeno en lugar del placebo, no está claro si estos hallazgos son generalizables para una población de prevención primaria.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Si los medicamentos que reducen el riesgo proporcionan un beneficio neto depende del riesgo de una mujer de contraer cáncer de mama y su potencial para los daños causados por los medicamentos, en consecuencia, la recomendación del USPSTF para las mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama es diferente de su recomendación para las mujeres con mayor riesgo.

Para las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF concluye con una certeza moderada de que tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama le confiere un beneficio neto moderado. El tamoxifeno se asocia con una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama en comparación con el raloxifeno, pero también con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (en mujeres con útero), cataratas y TEV. Estos riesgos aumentan con la edad. Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno disminuyen el riesgo de fracturas, pero aumentan el riesgo de síntomas vasomotores. Los inhibidores de la aromataasa también disminuyen el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mayor riesgo de contraer la enfermedad. Actualmente no hay estudios disponibles que comparen los inhibidores de la aromataasa con el tamoxifeno o el raloxifeno para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario. Algunos ensayos de inhibidores de la aromataasa utilizados para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa temprana o CDIS sugieren que puede haber un pequeño aumento de la enfermedad cardiovascular, como un accidente cerebrovascular, con inhibidores de la aromataasa; en comparación con el tamoxifeno, que reduce el riesgo de fracturas, los inhibidores de la aromataasa aumentan el riesgo de fracturas. No está claro si los inhibidores de la aromataasa aumentan el riesgo de fracturas en comparación con el placebo o ningún tratamiento.⁸⁸⁻⁹⁰

Para las mujeres que no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF encontró que el tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas proporcionan solo un pequeño beneficio en la reducción del riesgo de cáncer de mama, pero están asociados con riesgos moderados. En general, el USPSTF concluye con moderada certeza que los daños potenciales del tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasas superan los beneficios potenciales en mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama.⁹¹

¿Cómo encaja la evidencia con el entendimiento biológico?

El tamoxifeno y el raloxifeno son moduladores de RE selectivos que inhiben las RE en el tejido mamario y reducen el riesgo de cáncer de mama positivo a RE al bloquear la proliferación de células epiteliales sensibles al estrógeno donde se puede desarrollar cáncer de mama. Dichos medicamentos han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción del riesgo de cáncer de mama. Los inhibidores de la aromatasas inhiben la conversión de andrógeno a estrógeno y pueden reducir el riesgo de cáncer de mama ER-positivo al disminuir la cantidad de estrógeno disponible para unirse a las células epiteliales sensibles al estrógeno. Los inhibidores de la aromatasas han sido evaluados para la reducción del riesgo de cáncer de mama en ensayos clínicos, aunque se utilizan principalmente para el tratamiento en lugar de la reducción del riesgo de cáncer primario. Los inhibidores de la aromatasas no están aprobados actualmente por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.⁹²⁻⁹³

Referencias

1. National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>

This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.

3. National Cancer Institute. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. <https://bcrisktool.cancer.gov/>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
4. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2327-33.
5. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 180. AHRQ Publication No. 19-05249-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019.
6. Travis LB, Hill D, Doros GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(19):1428-37.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
8. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures: 2017-2018. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
9. National Cancer Institute. BRCA mutations: cancer risk and genetic testing. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
10. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al; IBIS-II Investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.

11. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
12. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):272-82.
13. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):283-90.
14. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67-75.
15. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
16. U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):271-81.
17. National Cancer Institute. Breast cancer prevention (PDQ®)—patient version. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
18. Centers for Disease Control and Prevention. What can I do to reduce my risk of breast cancer? https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/prevention.htmThis link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
19. Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator. <https://tools.bcscc.org/bc5yearrisk/calculator.htm>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.
20. Kaplan CP, Haas JS, Pérez-Stable EJ, Des Jarlais G, Gregorich SE. Factors affecting breast cancer risk reduction practices among California physicians. *Prev Med.* 2005;41(1):7-15.
21. Corbelli J, Borrero S, Bonnema R, et al. Use of the Gail model and breast cancer preventive therapy among three primary care specialties. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(9):746-52.
22. Armstrong K, Quistberg DA, Micco E, Domchek S, Guerra C. Prescription of tamoxifen for breast cancer prevention by primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2260-5.
23. Smith SG, Sestak I, Forster A, et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(4):575-90.
24. Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Nair V, et al. Women's decisions regarding tamoxifen for breast cancer prevention: responses to a tailored decision aid. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):613-20.
25. Melnikow J, Paterniti D, Azari R, et al. Preferences of Women Evaluating Risks of Tamoxifen (POWER) study of preferences for tamoxifen for breast cancer risk reduction. *Cancer.* 2005;103(10):1996-2005.
26. McKay A, Martin W, Latosinsky S. How should we inform women at higher risk of breast cancer about tamoxifen? An approach with a decision guide. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(2):153-9.
27. Paterniti DA, Melnikow J, Nuovo J, et al. «I'm going to die of something anyway»: women's perceptions of tamoxifen for breast cancer risk reduction. *Ethn Dis.* 2005;15(3):365-72.
28. Fagerlin A, Dillard AJ, Smith DM, et al. Women's interest in taking tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: response to a tailored decision aid. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):681-8.
29. 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(24):1879-86.
30. Adams-Campbell LL, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L. Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study. *Breast J.* 2007;13(4):332-6.
31. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white

- women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1215-26.
32. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(18):1541-8.
 33. Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1782-92.
 34. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(12):951-61.
 35. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):358-66.
 36. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):337-47.
 37. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1204-14.
 38. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137-43.
 39. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-64.
 40. Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):856-61.
 41. Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior benign breast disease lesion. *Cancer.* 2010;116(21):4944-53.
 42. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):218-28.
 43. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-30.
 44. Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003;40(11):807-14.
 45. Boughie JC, Hartmann LC, Anderson SS, et al. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3591-6.
 46. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):147.
 47. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, et al; Women's Health Initiative Investigators. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(22):1695-705.
 48. Boyle P, Mezzetti M, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Robertson C. Contribution of three components to individual cancer risk predicting breast cancer risk in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(3):183-91.
 49. Decarli A, Calza S, Masala G, Specchia C, Palli D, Gail MH. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1686-93.
 50. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(13):1037-48.
 51. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al; IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002;360(9336):817-24.

52. 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(18):1371-88.
53. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-62.
54. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1615-23.
55. 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(9122):98-101.
56. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet.* 1998;352(9122):93-7.
57. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):727-37.
58. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):160-5.
59. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al; Italian Tamoxifen Study Group. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation.* 2005;111(5):650-6.
60. DeCensi A, Bonanni B, Maisonneuve P, et al; Italian HOT Study Group. A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2753-60.
61. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.
62. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281(23):2189-97.
63. 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. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125-34.
64. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA.* 2002;287(7):847-57.
65. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3609-17.
66. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003;33(4):522-32.
67. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):837-44.
68. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1270-5.

69. Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, Stock JL, Wong M, Plouffe L Jr. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1543-8.
70. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1441-52.
71. Duvernoy CS, Kulkarni PM, Dowsett SA, Keech CA. Vascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial: incidence, patient characteristics, and effect of raloxifene. *Menopause*. 2005;12(4):444-52.
72. Keech CA, Sashegyi A, Barrett-Connor E. Year-by-year analysis of cardiovascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):135-140.
73. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-24.
74. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2006;12(17):5242-7.
75. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125-37.
76. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):112-20.
77. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(12):854-61.
78. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2742-51.
79. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295(23):2727-41.
80. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(6):696-706.
81. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1427-36.
82. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-91.
83. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al; IBIS-II Investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. [Erratum appears in *Lancet*. 2014;383(9922):1040]. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
84. Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. [Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2014;15(13):e587]. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1460-8.
85. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-induced carpal tunnel syndrome: results from the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):139-43.
86. Golvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52
 88. U.S. Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):698-708.
 89. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942-62.
 90. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, et al. Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(7):880-915.
 91. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 182: hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e110-e126.
 92. Committee Opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-7.
 93. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendation: medications to reduce breast cancer risk. <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/breast-cancer-medication.html>This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed December 19, 2018.