

Uso de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de seno. Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Declaración de Recomendación

US Preventive Services Task Force. USPSTF

JAMA 2019; 322 (9): 857-867. doi: 10.1001/jama.2019.11885

Resumen

Importancia. El cáncer de mama es el cáncer no cutáneo más común entre las mujeres en Estados Unidos, y la segunda causa principal de muerte por cáncer. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de cáncer de mama, es de 62 años y se estima que una de cada ocho mujeres lo desarrollará en algún momento de su vida. Las mujeres afroamericanas tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama en comparación con mujeres de otras razas.

Objetivo. Actualizar la recomendación del Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. (USPSTF) de 2013 en cuanto a medicamentos para la reducción del riesgo de cáncer primario de mama.

Revisión de evidencia. El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de los métodos de la evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de los medicamentos reductores de riesgo para el cáncer de mama, así como evidencia sobre la efectividad, los efectos adversos y las variaciones de subgrupos de estos medicamentos. El USPSTF revisó la evidencia de ensayos aleatorios, estudios observacionales y estudios de precisión diagnóstica de modelos de estratificación de riesgo en mujeres sin cáncer de mama preexistente o carcinoma ductal *in situ*.

Hallazgos. El USPSTF encontró evidencia convincente de que las herramientas de evaluación de riesgos pueden predecir el número de casos de cáncer de mama que se pueden desarrollar en una población. Sin embargo, estas herramientas de evaluación de riesgos tienen un rendimiento modesto en el mejor de los casos al discriminar entre mujeres individuales que

desarrollarán o no desarrollarán cáncer de mama con el tiempo.

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos que reducen el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromataasa) proporcionan al menos un beneficio moderado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. El USPSTF encontró que los beneficios de tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromataasa para reducir el riesgo del cáncer de mama no son significativos en mujeres que no corren un mayor riesgo de contraer la enfermedad. El USPSTF encontró evidencia convincente de que tanto el tamoxifeno y el raloxifeno como los inhibidores de aromataasa están asociados con daños pequeños a moderados. En general, el USPSTF determinó que el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Conclusiones y recomendación. El SPSTF recomienda que los médicos ofrezcan prescribir medicamentos, como tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de aromataasa, para reducir el riesgo, a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama y con bajo riesgo de efectos adversos de medicación (Recomendación B).

El USPSTF recomienda contra el uso rutinario de medicamentos para reducir el riesgo, como tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de aromataasa, en mujeres que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama (Recomendación D). Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas de 35 años y mayores, incluidas mujeres con antecedentes de lesiones mamarias benignas en

la biopsia (como hiperplasia ductal o lobular atípica y carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a mujeres que tienen antecedentes actuales o diagnóstico anterior de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ*.

Razón fundamental o base lógica

Importancia

El cáncer de seno es el cáncer no cutáneo más común entre las mujeres en los Estados Unidos y la segunda causa principal de muerte por cáncer^{1,2}.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 62 años¹ y se estima que una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de seno en algún momento de su vida.

Las mujeres afroamericanas probablemente mueran más de cáncer de seno en comparación con mujeres de otras razas.¹

Evaluación del estado de riesgo de cáncer de seno

En general, el USPSTF determinó que el beneficio neto de tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Beneficios potenciales de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que los medicamentos para reducir el riesgo (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa) proporcionan al menos un beneficio moderado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo receptor de estrógenos (ER) positivo, en mujeres posmenopáusicas con aumento de riesgo de cáncer de mama.

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 e inhibidores de la aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama son pequeños en mujeres que no están a un mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Posibles daños de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF encontró evidencia convincente de que el tamoxifeno y el raloxifeno están asociados con daños pequeños a moderados. Tamoxifeno y raloxifeno aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV); el tamoxifeno aumenta el riesgo más que el raloxifeno, y los daños potenciales son mayores en mujeres mayores que en mujeres más jóvenes.

El USPSTF también encontró evidencia adecuada 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 un efecto adverso común de ambos medicamentos.

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

Evaluación del USPSTF

- El USPSTF concluye con una certeza moderada que hay un beneficio neto de tomar tamoxifeno, raloxifeno e 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 el potencial daño por tomar tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasa para reducir el riesgo de cáncer de mama supera los beneficios potenciales en mujeres que *no* corren mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Los médicos deben analizar las limitaciones de las herramientas de evaluación del riesgo clínico actual para predecir el riesgo futuro de cáncer de mama de una persona cuando se discuten los beneficios y los daños de medicamentos para reducir el riesgo con las pacientes.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a mujeres asintomáticas de 35 años y mayores, incluidas mujeres con lesiones mamarias benignas previas en biopsia (como hiperplasia ductal o lobular atípica y carcinoma lobular *in situ*). Esta recomendación no se aplica a mujeres que tienen un diagnóstico actual o previo de cáncer de mama o carcinoma ductal *in situ* (DCIS).

Evaluación del riesgo de cáncer de mama

Hay varios métodos disponibles para identificar a las mujeres con mayor riesgo para el cáncer de mama, incluidas las herramientas formales de evaluación de riesgo clínico o evaluar los factores de riesgo de cáncer de mama sin usar una herramienta formal.

Entre numerosas herramientas de evaluación de riesgos, la del National Cancer Institute (NCI), de evaluación del riesgo de cáncer de mama, estima el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años de la mujer.

No existe un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres. Mujeres en mayor riesgo, como aquellas con al menos un 3% de riesgo de cáncer de mama en los próximos 5 años, es probable que obtengan más beneficios que daños de los medicamentos reductores de riesgo⁶ y se les debe ofrecer estos medicamentos si su riesgo de daños es bajo. Algunas mujeres con menor riesgo de cáncer de mama también se han incluido en ensayos que documentan la reducción de riesgo de cáncer de mama al tomar tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa^{3,4}. Sin embargo, al equilibrar los daños asociados con estos medicamentos, el beneficio neto será menor entre mujeres con menor riesgo.

Alternativamente, los médicos pueden usar combinaciones de factores de riesgo (incluidos factores 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. Algunos ejemplos de combinaciones de múltiples factores de riesgo

en mujeres con mayor riesgo incluyen -pero no están limitados a: a) 65 años o más con un familiar de primer grado con cáncer de mama; b) 45 años o más con más de un pariente de primer grado con cáncer de mama o un pariente de primer grado con desarrollo de cáncer de mama antes de los 50 años; c) 40 años o más con un pariente de primer grado con cáncer de mama bilateral; d) presencia de ductos atípicos o hiperplasias lobulares o carcinoma lobular *in situ* en una biopsia previa.

Mujeres con mutaciones patógenas documentadas de genes de susceptibilidad al cáncer 1 y 2 (BRCA1/2) y mujeres con antecedentes de radioterapia torácica -como para el tratamiento de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin en infancia o adolescencia están especialmente en alto riesgo de cáncer de mama. El riesgo absoluto acumulado de desarrollar cáncer de mama en una mujer que recibió radiación torácica a la edad de 25 años aumenta de un 1,4% estimado a la edad de 35 años a un estimado de 29% a la edad de 55 años⁷, aunque esto puede variar según el régimen de tratamiento en las mujeres que portan una mutación BRCA1 que tienen un riesgo acumulado de cáncer de mama del 72% a la edad de 80; las portadoras de una mutación BRCA2 tienen un riesgo acumulado del 69%⁸ en comparación con un 12% de riesgo de por vida en la población general⁹.

La mutación BRCA1 tiende a desarrollar un cáncer de mama receptor de estrógeno (RE) negativo,¹⁰ mientras que las mujeres que portan la mutación BRCA2 tienden a desarrollar cáncer de mama positivo para el RE. Sin embargo, el USPSTF no fue capaz de encontrar evidencia suficiente sobre los beneficios y daños de medicamentos para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones genéticas BRCA1/2 o en las mujeres con una historia de radiación torácica, y el manejo integral de estos factores de riesgo está más allá del alcance de esta recomendación.

Más información sobre estrategias de gestión integral, incluyendo medicamentos para reducir el riesgo para mujeres con estas condiciones, está disponible en otras organizaciones.

A mujeres que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama, como las menores de 60 años sin factores de riesgo adicionales de cáncer de

mama, a las mujeres con un riesgo bajo de 5 años de cáncer de mama no se les deben ofrecer rutinariamente medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, ya que el riesgo de daños por estos medicamentos probablemente supere su potencial beneficio.

Aunque no hay evidencia disponible sobre el mejor intervalo para reevaluar riesgo e indicaciones para medicamentos reductores de riesgo, un enfoque pragmático sería repetir la evaluación de riesgos cuando hay un cambio significativo en los factores de riesgo de cáncer de mama, como por ejemplo cuando un miembro de la familia es diagnosticado con cáncer de mama o cuando hay un nuevo diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma lobular *in situ* en biopsia de mama.

Al considerar la prescripción de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama, el beneficio potencial de la reducción del riesgo de cáncer de mama debe ser equilibrado contra los posibles daños de los efectos adversos de la medicación.

Consulte a continuación para obtener más información sobre los posibles daños de los medicamentos de reducción de riesgos.

Medicamentos para reducir el riesgo

Una revisión sistemática de ensayos realizados para el USPSTF encontró que, en comparación con placebo, el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer invasivo de mama en 7 eventos por 1000 mujeres mayores de 5 años (95% IC, 4-12), y el raloxifeno redujo la incidencia en 9 eventos (IC 95%, 3-15) por 1000 mujeres mayores de 5 años^{3,4}. Dado que las participantes en los ensayos de tamoxifeno versus placebo y raloxifeno versus placebo difirieron con respecto al riesgo de cáncer de mama y la edad, no se puede hacer comparaciones directas de efectividad entre tamoxifeno y raloxifeno con base en estos ensayos controlados con placebo. Sin embargo, en el gran estudio de ensayo de tamoxifeno y raloxifeno (STAR), que comparó directamente estos dos medicamentos, se encontró que el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama más que el raloxifeno después del seguimiento a largo plazo³. Para mujeres con un riesgo previsto de cáncer de mama a 5 años de

3% o más, los beneficios absolutos son probablemente aún mayores. Se ha encontrado que el tamoxifeno y el raloxifeno reducen el riesgo de fracturas no vertebrales y vertebrales, respectivamente.³ Sin embargo, el uso de tamoxifeno y raloxifeno también se asocia con un mayor riesgo de TEV y síntomas vasomotores.

El tamoxifeno también aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y cataratas. Estos riesgos aumentan en las mujeres mayores, aunque las mujeres que se han sometido a una histerectomía no corren el riesgo de padecer cáncer de endometrio.

Se descubrió que los inhibidores de la aromatasa reducen la incidencia de cáncer invasivo de mama en 16 eventos por 1000 mujeres mayores de 5 años.³ Al igual que con el tamoxifeno y el raloxifeno, estos beneficios absolutos es probable que sean aún más altos para las mujeres con un riesgo de cáncer de mama previsto igual o superior al 3%.

Los riesgos de los inhibidores de aromatasa incluyen síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales y dolor musculoesquelético.

Los datos sobre los riesgos de los inhibidores de aromatasa para la reducción del riesgo primario del cáncer de mama son limitados, especialmente los riesgos a largo plazo hacia un aumento de los eventos cardiovasculares (como el ataque de isquemia transitoria y el accidente cerebrovascular) que ha sido observado en algunos ensayos de inhibidores de aromatasa para el tratamiento de mujeres con estadio temprano de cáncer de mama (DCIS)^{3,11,12}. Mujeres jóvenes sin factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares tienen menos probabilidades de tener un evento cardiovascular con tratamiento con inhibidor de aromatasa. Los inhibidores de aromatasa no reducen (e incluso pueden aumentar) el riesgo de fracturas.

El tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa reducen todos los efectos primarios de riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. El uso del raloxifeno y los inhibidores de aromatasa está indicado solo en mujeres posmenopáusicas; solo el tamoxifeno está indicado para la reducción del riesgo cáncer de mama primario en mujeres premenopáusicas.

Duración del uso de medicamentos y persistencia de los efectos

En los ensayos, las participantes generalmente usaban medicamentos para reducir el riesgo durante 3 o 5 años³. Se ha encontrado que los beneficios del tamoxifeno persisten hasta 8 años después de la interrupción,^{13,14} mientras que el riesgo de TEV y cáncer de endometrio regresa al valor basal luego de la interrupción del tamoxifeno.¹⁵ Los datos sobre la persistencia de los efectos similares a largo plazo no están disponibles para raloxifeno o inhibidores de aromatasa.

Enfoques adicionales para la prevención

El USPSTF ha hecho recomendaciones sobre la detección de cáncer de mama¹⁶ y para evaluación de riesgos, asesoría genética y prueba genética de mutaciones genéticas BRCA.¹⁷ El NCI y los centros para el Control y Prevención de Enfermedades brindan información sobre formas potenciales de reducir el riesgo de cáncer, incluido el estilo de vida y cambios en la dieta.^{18,19}

Recursos útiles

El USPSTF no respalda ninguna herramienta particular de predicción de riesgos.

Sin embargo, el NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool⁵ y la Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator²⁰ se basan en modelos probados en poblaciones de EE. UU. y están disponibles públicamente para que médicos y pacientes las usen como parte del proceso de compartir la toma informada de decisiones en cuanto a tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama. Ambas herramientas se han calibrado en poblaciones de EE. UU., pero su precisión discriminatoria de predecir qué mujeres desarrollarán el cáncer de mama puede ser más limitada y no existe un límite único para definir un mayor riesgo para todas las mujeres.

Discusión

Carga de enfermedad

El cáncer de mama es el cáncer no cutáneo más común y la segunda causa principal de

muerte por cáncer en mujeres.² En 2018, se estima que 266 120 casos nuevos de cáncer de mama fueron diagnosticados en mujeres en Estados Unidos, que representa el 30% de todos los casos de cáncer nuevo en mujeres.²

Anestesiadas 40 920 mujeres en los Estados Unidos murieron de cáncer de mama, lo que representa el 14% de todas las muertes por cáncer en mujeres.² Basado en datos de 2008 a 2014, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de mama es un estimado de 89.7%, que oscila entre 98.7% cuando el cáncer se diagnostica en etapas localizadas al 27% cuando el diagnóstico ocurre en el contexto de metástasis a distancia.

Aunque las tasas de incidencia son similares entre mujeres blancas y mujeres afroamericanas (128.6 vs 126.9 casos por 100 000 personas, respectivamente), las tasas de mortalidad son más altas entre las mujeres afroamericanas (28.7) muertes por cada 100 000 personas afroamericanas vs 20,3 muertes por cada 100 000 personas blancas).¹ Las tasas de incidencia han aumentado entre los asiáticos/isleños del Pacífico, afroamericanos no hispanos, e hispanos, pero se han mantenido estables entre las mujeres no hispanas blancas e indias americanas/nativas de Alaska.⁹

Alcance de la revisión

El USPSTF revisó la evidencia sobre la precisión de la evaluación de métodos de riesgos para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de medicamentos de reducción de riesgos para el cáncer de mama, así como evidencia sobre la efectividad, efectos adversos y variaciones de subgrupos de estos medicamentos (específicamente, este modulador selectivo de RE, tamoxifeno y raloxifeno y los inhibidores de aromatasa exemestane y danastrozole).^{3,4} La USPSTF revisó la evidencia de ensayos aleatorizados, estudios observacionales y diagnóstico de precisión de estudios de modelos de estratificación de riesgos en mujeres sin cáncer de mama preexistente o DCIS. Estudios que incluyeron mujeres con mutaciones genéticas patógenas BRCA1/2 se incluyeron en los criterios revisión; sin embargo, los estudios para comprender los beneficios y los daños en esta población fueron limitados.

Efectividad de los modelos de evaluación de riesgos

La USPSTF revisó la evidencia de 25 estudios buenos y de buena calidad sobre 18 modelos de estratificación de riesgo ($n > 5\,000\,000$).^{3,4} Modelos revisados incluyó el Gail,²¹⁻²⁷ Consorcio de Vigilancia del cáncer de mama,²⁸⁻³⁰ Rosner-Colditz,³¹⁻³⁴ Tyrer-Cuzick,³⁵⁻³⁸ Chlebowski,³⁹ y modelos italianos⁴⁰⁻⁴², así como variaciones de esto modelos que se centran en subpoblaciones específicas o que incluyen una **revisión de evidencia** menos con datos sobre densidad mamaria o enfermedad mamaria benigna.³

El modelo original de Gail, el primer modelo utilizado clínicamente, incluye edad, edad a la primera menstruación, edad al primer parto, antecedentes familiares del cáncer de mama en parientes de primer grado, número de biopsias de mama anteriores, e historia de hiperplasia atípica.²¹ La versión actual del modelo Gail se usa en la Breast Cancer Risk Assessment Tool,⁵ que es de acceso público a través del sitio web del NCI.

Expandiendo el modelo Gail, los modelos más nuevos incluyen raza/etnia, mamografía positiva falsa previa, resultados o enfermedad mamaria benigna, índice de masa corporal o estatura, uso de estrógenos y progestágenos, antecedentes de lactancia materna, estado o edad de la menopausia, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, educación, densidad mamaria y dieta.

Varios modelos se han probado en grandes poblaciones de EE. UU. En estudios de buena calidad que informaron solo modesta a baja precisión.

El modelo The Breast Cancer Surveillance Consortium 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.²⁹ Se derivó el modelo de Rosner-Colditz de 1761 casos de cáncer de mama que se desarrollaron entre 58 520 participantes en el Estudio Nurses' Health Study.³¹ Chlebowski y colegas³⁹ desarrolló un modelo basado en 3236 casos que se desarrollaron en el Estudio Health Initiative Models study de Italia⁴⁰⁻⁴² y Estados Unidos Reino Unido³⁵⁻³⁸ también se basaron en grandes

poblaciones, pero no fueron probados en los Estados Unidos. Aunque estos modelos demuestran buena calibración para predecir el riesgo en una población (es decir, la predicción número de casos de cáncer de mama que se espera surjan en una población coincidió estrechamente con el número observado de casos), su discriminación y precisión para clasificar correctamente las mujeres individuales de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años es modesto en el mejor de los casos; la estadística C para la mayoría de los modelos osciló entre 0,55 a 0,65.³ Modelos que incluyen densidad mamaria, uso de hormona posmenopáusica, y una historia familiar más extensa mejora mínimamente las estimaciones predictivas.

La mayoría de los modelos reportan un rendimiento ligeramente mejor que la edad sola como predictor de riesgo. Ningún estudio evaluó edades óptimas o frecuencia de la medida del riesgo³

Efectividad de los medicamentos para reducir el riesgo

El USPSTF revisó la evidencia de 10 ensayos que evaluaron el efecto de los medicamentos reductores de riesgo para el cáncer de mama^{3,4}. Cuatro ensayos ($n\,28.193$) evaluaron el tamoxifeno en pacientes premenopáusicos y las mujeres posmenopáusicas aumentaron el riesgo de cáncer de mama^{13-15,43-51} (en 1 ensayo adicional de dosis bajas de tamoxifeno en mujeres menopáusicas no tiene mayor riesgo de cáncer de mama,⁵² no se encontró la dosis baja para reducir el riesgo de cáncer de mama y, por lo tanto, no se consideró más por el USPSTF); 2 ensayos ($n\,17.806$) evaluaron el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas que no tienen mayor riesgo de cáncer de mama,⁵³⁻⁶⁸ 1 ensayo ($n\,19.747$) comparó directamente el raloxifeno con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama (Ensayo STAR⁶⁹⁻⁷¹), y 2 ensayos evaluaron inhibidores de aromatasa (examestano^{72,73} [$n\,4560$] y anastrozol⁷⁴⁻⁷⁶ [$n\,3864$]) en las mujeres posmenopáusicas aumentaron el riesgo de cáncer de mama. Cada uno de los estudios dirigidos a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama utilizó diferentes combinaciones de criterios de riesgo, como edad, antecedentes familiares,

patología mamaria anormal previa pero benigna, o predijo riesgo de cáncer de mama estimado por una herramienta de riesgo (más comúnmente > 1.66% de riesgo pronosticado a 5 años de cáncer de mama, calculado por modelo Gail) para reclutar participantes. Las mujeres en los ensayos de raloxifeno eran mayores (mediana edad, 67-67.5 años)³ que las mujeres en los otros ensayos, dado que estos ensayos se enfocaron en mujeres posmenopáusicas que no corren mayor riesgo para el cáncer de mama (el objetivo principal era obtener resultados distintos a la reducción del riesgo de cáncer de mama). En contraste, las mujeres en el grupo de ensayos de tamoxifeno los ensayos fueron un poco más jóvenes, dado que estos ensayos incluyeron mujeres premenopáusicas (rango de edad promedio, 47-53 años).³

La mayoría de los ensayos fueron multicéntricos y se realizaron en numerosos sitios.

En varios países, predominantemente en los Estados Unidos, el Reino Unido y Europa. La mayoría de los participantes del ensayo eran blancos. (84%-97% blanco en estudios que reportaron esta información)³.

En los ensayos, los 3 tipos de medicamentos redujeron cáncer de mama invasivo y positivo para RE pero no para cáncer de mama RE negativo.³ Usando los resultados agrupados de los ensayos controlados con placebo y la proyección de beneficios durante 5 años, el uso de tamoxifeno resultaría en 7 casos menos de cáncer de mama invasivo (cociente de riesgos [RR], 0,69 [IC 95%, 0,59-0,84]) y 8 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,58 [95% CI, 0,42-0,81]) (a menos que se indique lo contrario, todos los números de casos son por 1000 mujeres durante 5 años de uso de medicamentos).³ El uso de raloxifeno resulta en 9 casos menos de cáncer de mama invasivo (RR, 0,44 [IC 95%, 0,24-0,80]) y 8 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,33 [IC 95%, 0,15-0,73]).³ Además de reducir el cáncer de mama también se encontró que el tamoxifeno y raloxifeno reducen el riesgo de fracturas: 3 casos menos de fracturas no vertebrales con tamoxifeno (RR, 0,66 [IC 95%, 0,45-0,98]) y 7 casos menos de fracturas vertebrales con raloxifeno (RR, 0,61 [IC 95%, 0,53-0,70]).³

Los inhibidores de aromatasa resultarían en 16 casos menos de cáncer invasivo de mama (RR, 0,45 [IC 95%, 0,26-0,70]) y 15 casos menos de cáncer de mama positivo para RE (RR, 0,37 [IC 95%, 0,19-0,63]).³ La reducción del riesgo del cáncer de mama invasivo y RE positivo persistió hasta 8 años después de la interrupción del uso de tamoxifeno en 2 ensayos^{14,15} (datos con una duración similar de seguimiento a largo plazo para raloxifeno e inhibidores de aromatasa no están disponibles actualmente). Eficacia de medicamentos (dentro de los ensayos) no varió según la edad o el estado menopáusico.

El ensayo de tamoxifeno⁵¹ y 1 de anastrozol⁷⁴ encontró que la reducción del riesgo fue mayor para las mujeres con antecedentes de anomalías mamarias en biopsia, como hiperplasia atípica o carcinoma lobular *in situ*.

La mayoría de los ensayos que informaron los resultados de la subpoblación en 5 años predijeron la categoría de riesgo (según lo determinado por el modelo Gail) mostró riesgo de reducción en todas las categorías de riesgo^{3,51,68,70,73} y 1 estudio de tamoxifeno también indicó que la reducción del riesgo puede ser mayor en los grupos de mas alto riesgo.

Aunque las comparaciones de efectividad entre los 3 tipos de medicamentos (tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de aromatasa) no pueden hacerse debido a las diferentes características de los participantes entre los ensayos controlados con placebo, el estudio grande STAR comparó directamente el tamoxifeno con raloxifeno para la reducción del riesgo de cáncer de mama y descubrió que el tamoxifeno proporcionaba una mayor reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en el seguimiento a largo plazo (5 casos menos [IC 95%, 1-9])³.

Posibles daños de la evaluación de riesgos y medicamentos para reducir 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 reportó daños^{3,4}.

En comparación con el placebo, el tamoxifeno se asoció con 5 casos más de TEV (RR, 1,93 [IC 95%, 1,33-2,68]), 4 casos más de cáncer de endometrio (RR, 2,25 [IC 95%, 1,17-4,41]) y 26

casos más de cataratas (RR, 1,22 [IC 95%, 1,08-1,48]).³ Los síntomas vasomotores también fueron en aumento con el uso de tamoxifeno. No se encontraron diferencias significativas con tamoxifeno en trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, eventos de enfermedad coronaria (CHD) o accidente cerebrovascular.³

En comparación con el placebo, el raloxifeno se asoció con 7 casos de TEV (RR, 1,56 [IC 95%, 1,11-2,60]).³ Los síntomas vasomotores fueron también en aumento con el uso de raloxifeno. No hubo diferencias significativas con el uso de raloxifeno en tasas de eventos ECV, accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio o cataratas. Basado en el estudio STAR1, más daños se informaron con tamoxifeno en comparación con raloxifeno: 4 más casos de TEV (IC 95%, 1-7), 3 casos más de trombosis venosa profunda (IC 95%, 1-5), 5 casos más de cáncer endometrial (IC 95%, 2-9), y 15 casos más de cataratas (IC 95%, 8-22) con tamoxifeno que con raloxifeno.³ Ambos ensayos de inhibidores de aromatasa informaron más síntomas vasomotores y síntomas musculoesqueléticos con inhibidores de aromatasa comparados con placebo^{3,82-84}. No hubo diferencias significativas en las tasas de TEV, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, se informó cáncer de endometrio o cataratas para inhibidores de aromatasa^{3,72-74}; sin embargo, los estudios de prevención primaria probablemente tuvieron poca potencia para detectar cualquier diferencia en estos resultados.

Otros estudios han evaluado el uso de inhibidores de aromatasa para indicaciones distintas de la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.

Análisis reciente metaanálisis de ensayos que evaluaron el uso de inhibidor extendido de aromatasa para el tratamiento adyuvante en mujeres con estadio temprano de cáncer de mama positivo para RE sugiere un aumento potencial en eventos de enfermedad cardiovascular (odds ratio [OR], 1.18 [IC 95%, 1.00-1.40]; 7 estudios; n 16.349) con inhibidores de aromatasa en comparación con placebo o

ningún tratamiento.¹² Otro estudio que comparó anastrozol con tamoxifeno en el tratamiento de mujeres con DCIS encontró un aumento significativo en eventos cerebrovasculares (OR, 3.36 [IC 95%, 1.04-14.18]) y aumento no significativo de los ataques isquémicos transitorios (OR, 2.69 [95% CI, 0.90-9.65]) con anastrozol.¹¹ Otro metaanálisis que evaluó estudios de inhibidores de aromatasa en comparación con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano no encontró diferencias en los eventos TEV, cerebrovasculares o eventos de enfermedad coronaria.⁷⁷ Literatura de estos otros estudios también sugieren que los inhibidores de aromatasa puede aumentar el riesgo de fracturas. En comparación con el tamoxifeno (que reduce el riesgo de fracturas), se observaron más fracturas con inhibidores de aromatasa.^{11,77} El metaanálisis que evaluó el uso extendido de inhibidores de aromatasa en comparación con placebo o ningún tratamiento también encontraron mayores fracturas asociadas con inhibidores de aromatasa (OR, 1.34 [IC 95%, 1.16-1.55]); sin embargo, algunos de los participantes que recibió placebo o ningún tratamiento en el período extendido de tratamiento puede haber recibido tamoxifeno o raloxifeno durante el período de tratamiento inicial.¹² Dado que estos estudios se centraron en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama o DCIS y con frecuencia realizado en comparación con tamoxifeno en lugar de placebo, no está claro si estos hallazgos son generalizables a una población de prevención primaria.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Si los medicamentos reductores de riesgo proporcionan un beneficio neto depende de los riesgos de cáncer de seno de una mujer, equilibrado con el potencial de daños de los medicamentos. En consecuencia, la recomendación de USPSTF para las mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama es diferente a recomendación para mujeres con mayor riesgo.

Para las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, el USPSTF concluye con certeza moderada que tomar medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama 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 aromatasa también disminuyen el riesgo de cáncer de mama en mujeres con aumento de riesgo de la enfermedad. Actualmente no hay estudios disponibles que comparen inhibidores de aromatasa con tamoxifeno o raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer primario de mama. Algunos ensayos de inhibidores de aromatasa utilizados para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en etapa inicial o DCIS sugieren que puede haber un pequeño aumento en la enfermedad cardiovascular, tal como accidente cerebrovascular, con inhibidores de aromatasa; comparado con tamoxifeno, que reduce el riesgo de fracturas, los inhibidores de aromatasa aumentan el riesgo de fracturas. Si los inhibidores de aromatasa aumentan el riesgo de fracturas en comparación con placebo o ningún tratamiento no está claro.

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

Respuesta al comentario público

Se publicó una versión borrador de esta declaración de recomendación para comentario público en el sitio web de USPSTF del 15 de enero a febrero 11, 2019. En respuesta a los comentarios recibidos, el USPSTF ha aclarado que la declaración de recomendación no incluye cada escenario en el que se podrían considerar medicamentos pero más bien proporciona información sobre factores de riesgo que los médicos podrían considerar al evaluar el riesgo de cáncer de mama con sus pacientes. Se proporcionan algunos ejem-

plos para ayudar a los médicos a entender cómo considerar estos factores de riesgo, pero estos ejemplos no deben interpretarse como una lista definitiva. Algunos comentarios expresaron preocupación que el USPSTF estaba recomendando medicamentos para reducir el riesgo en un umbral de riesgo de cáncer de mama a 5 años más bajo que anteriormente. La USPSTF no ha reducido su umbral de riesgo para el cual ha encontrado un beneficio neto con medicamentos reductores de riesgo. En cambio, la recomendación actual reconoce la incertidumbre en torno a confiar en un umbral específico calculado por las herramientas de evaluación de riesgos para identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de los medicamentos para reducir el riesgo, y ofrece un enfoque alternativo para la evaluación de riesgos de las mujeres, que incluye la consideración del médico de los factores de riesgo clínico. Algunos comentarios también expresaron preocupación porque el USPSTF ya no estaba recomendando «toma de decisiones compartida e informada». Al igual que con todas sus recomendaciones, el USPSTF alienta a los médicos a discutir con los pacientes los riesgos y beneficios de los servicios clínicos preventivos en el contexto de los valores de salud personal de cada individuo y preferencias al considerar un servicio. Lenguaje Clarificador se ha agregado a la sección Consideraciones Clínicas. Por último, según lo solicitado, se proporciona información adicional sobre la selección de medicamentos y estado menopáusico, e información sobre daños de los inhibidores de aromatasa se ha aclarado en las Consideraciones Clínicas.

Cómo encaja la evidencia con la comprensión biológica?

El tamoxifeno y el raloxifeno son moduladores selectivos de RE que inhiben RE en el tejido mamario y reducen el riesgo de cáncer de mama positivo para RE al bloquear la proliferación de células epiteliales sensibles al estrógeno donde se puede desarrollar cáncer de mama. Estos medicamentos han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para la reducción de riesgos de cáncer de mama. Los inhibidores de la aromatasa inhiben la conversión de andrógenos al estrógeno y puede reducir el riesgo de cáncer de mama

RE-positivo al disminuir la cantidad de estrógeno disponible para unirse a las células epiteliales los sensibles al estrógeno.

Los inhibidores de aromatasa 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 aromatasa no están aprobados actualmente por el US Food and Drug Administration para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario.

Referencias

1. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer 2018. NCI website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
2. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2018. ACS website. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancerfacts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
3. 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. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019.
4. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [published September 3, 2019]. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.5780
5. National Cancer Institute (NCI). The Breast Cancer Risk Assessment Tool. NCI website. <https://bcrisktool.cancer.gov/>. 2017. Accessed November 23, 2018.
6. 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):2327-2333. doi:10.1200/JCO.2010.33.0258
7. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97(19):1428-1437. doi:10.1093/jnci/dji290
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017; 317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
9. American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. ACS website. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancerfacts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures2017-2018.pdf>. 2017. Accessed August 1, 2019.
10. National Cancer Institute (NCI). BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. NCI website. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/genetics/brca-fact-sheet>. 2018. Accessed November 16, 2018.
11. 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, randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10021):866-873. doi:10.1016/S0140-6736(15)01129-0
12. 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 [published online January 1, 2018]. J Natl Cancer Inst. doi:10.1093/jnci/djx141
13. 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):272-282. doi:10.1093/jnci/djk049
14. 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):283-290. doi:10.1093/jnci/djk050
15. 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. doi:10.1016/S1470-2045(14) 71171-4
16. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-296. doi:10.7326/ M15-2886
17. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Recommendations for Primary Care Practice. USPSTF website. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>. 2018. Accessed November 23, 2018.
18. PDQ® Screening and Prevention Editorial Board, National Cancer Institute (NCI). PDQ Breast Cancer Prevention (PDQ®)-Patient Version. NCI website. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq>. Updated June 20, 2019. Accessed August 6, 2019.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What can I do to reduce my risk of breast cancer? CDC website. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/prevention.htm. September 11, 2018. Accessed August 2, 2019.
20. Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC). Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator. BCSC website. <https://tools.bcsc-scc.org/bc5yearrisk/calculator.htm>. 2015. Accessed November 23, 2018.
21. 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):1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879
22. 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):332-336. doi:10.1111/j.1524-4741.2007. 00439.x
23. 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):1215-1226. doi:10. 1093/jnci/djj332
24. 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):1541-1548. doi:10.1093/jnci/91.18.1541
25. 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):1782-1792. doi:10.1093/jnci/djm223
26. 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):951-961. doi:10.1093/jnci/djr154
27. 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): 358-366. doi:10. 1093/jnci/93.5.358
28. 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):337-347. doi:10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00004
29. 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):1204-1214. doi:10. 1093/jnci/djj331
30. 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- 3143. doi:10.1200/JCO.2015.60.8869
31. 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):950-964. doi:10.1093/aje/ 152.10.950
32. 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):856-861. doi:10. 1016/ S0895-4356(03)00124-0
33. 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):4944-4953. doi:10.1002/cncr.25386
34. 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):218-228. doi: 10.1093/jnci/djh025
35. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-1130. doi:10.1002/sim.1668
36. 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):807-814. doi:10.1136/jmg.40.11.807
37. Boughey 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):3591-3596. doi:10.1200/JCO.2010.28.0784
38. 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 [published online December 1, 2015]. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):147. doi:10.1186/s13058-015-0653-5
39. 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):1695-1705. doi:10.1093/jnci/djm224
40. 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):183-191. doi:10.1097/01.cej.0000130014.83901.53
41. 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):1686-1693. doi:10.1093/jnci/djj463
42. 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- 1048. doi:10.1093/jnci/djr172
43. 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):817-824. doi:10.1016/S0140-6736(02)09962-2
44. 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): 1371-1388. doi:10.1093/jnci/90.18.1371
45. 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):1615-1623. doi:10.1093/jnci/93.21.1615
46. 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. doi:10.1016/S0140-6736(98)85012-5
47. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al; Italian Tamoxifen Prevention Study. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet*. 1998;352(9122): 93-97. doi:10.1016/S0140-6736(98)85011-3
48. 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):727-737. doi:10.1093/jnci/djk154
49. 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):160-165. doi:10.1093/jnci/95.2.160

50. 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): 650-656. doi:10.1161/01.CIR.0000154545.84124.AC
51. 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):1652-1662. doi:10.1093/jnci/dji372
52. 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): 2753-2760. doi:10.1093/annonc/mdt244
Clinical Review & Education US Preventive Services Task Force USPSTF Recommendation: Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer 866 *JAMA* September 3, 2019 Volume 322, Number 9 (Reprinted) jama.co
53. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282(7):637-645. doi:10.1001/jama.282.7.637
54. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 1999;281(23):2189-2197. doi:10.1001/jama.281.23.2189
55. 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. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(2):125-134. doi:10.1023/A:1006478317173
56. 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): 847-857. doi:10.1001/jama.287.7.847
57. 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):3609-3617. doi:10.1210/jcem.87.8.8750
58. 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):522-532. doi:10.1016/S8756-3282(03)00241-2
59. 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):837-844. doi:10.1097/01.AOG.0000137349.79204.b8
60. 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): 1270-1275. doi:10.1359/JBMR.040406
61. 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):1543-1548. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52420.x
71. 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):1441-1452. doi:10.1185/030079905X61839
62. 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): 444-452. doi:10.1097/01.GME.0000151653.02620.89
63. 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. doi:10.1185/030079904X18045
64. 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- 1524. doi:10.1359/JBMR.050509
65. 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):5242-5247. doi:10.1158/ 1078-0432.CCR-06-0688
 66. 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):125-137. doi:10.1056/NEJMoa062462
 67. 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):112-120. doi:10.1359/jbmr.070904
 68. 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):854-861. doi:10.1093/ jnci/djn153
 69. 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):2742-2751. doi:10.1001/jama.295.23. joc60075
 70. 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):2727-2741. doi:10.1001/jama.295.23. joc60074
 71. 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. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
 72. 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):1427-1436. doi:10.1200/JCO. 2013.51.2483
 73. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women [published correction appears in *N Engl J Med.* 2011;365(14):1361]. *N Engl J Med.* 2011;364 (25):2381-2391. doi:10.1056/NEJMoa1103507
 74. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2014;383(9922): 1040]. *Lancet.* 2014; 383(9922):1041-1048. doi:10.1016/S0140-6736 (13)62292-8
 75. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2014;15(13):e587]. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1460- 1468. doi:10.1016/S1470-2045(14)71035-6
 76. 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):139-143. doi:10.1200/JCO. 2015.63.4972
 77. 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):1341-1352. doi:10.1016/S0140-6736 (15)61074-1