



Terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de seno: Revisión sistemática y metaanálisis actualizado

Endocrine therapy for primary prevention of breast cancer: Systematic review and updated meta-analysis

Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados¹ , Juan Pablo Torregroza-Castilla² 

- 1 Médico, especialista en Cirugía general y subespecialista en Cirugía de Mama y Tejidos blandos, Clínica de Cirugía de Mama, Bogotá, D.C., Colombia.
- 2 Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Introducción. Debido a que el cáncer de seno es una enfermedad asociada a una significativa tasa de morbilidad y mortalidad cuando se diagnostica en el período sintomático, se han hecho enormes esfuerzos orientados hacia la prevención primaria de esta enfermedad.

Métodos. Se realizó una búsqueda de todos los experimentos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia de la terapia endocrina para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de seno. La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue valorada utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane para medir el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios primarios elegibles utilizando los estadísticos T^2 , I^2 , H^2 . El sesgo de publicación fue evaluado mediante el test de Harbord y mediante la gráfica de *funnel plot*. La medida de efecto utilizada en este metaanálisis fue el riesgo relativo (RR) con el cálculo de los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados. Encontramos doce experimentos clínicos aleatorizados que reclutaron a 68.180 mujeres, las cuales fueron asignadas al azar para recibir algún tipo terapia endocrina para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno o placebo. La terapia endocrina en conjunto redujo el riesgo proporcional de cáncer de seno (invasivo más in situ) en un 42 %, resultado estadísticamente significativo RR 0,58 (IC_{95%} 0,50 – 0,69).

Conclusiones. La terapia endocrina es el manejo estándar de prevención en mujeres sanas con riesgo de desarrollar cáncer de seno no hereditario.

Palabras claves: metaanálisis; neoplasias de la mama; prevención & control; prevención primaria; moduladores selectivos de los receptores de estrógeno; inhibidores de la aromatasa.

Fecha de recibido: 30/08/2021 - Fecha de aceptación: 07/01/2022 - Publicación en línea: 04/04/2022

Correspondencia: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados, Calle 111 # 13-03, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 3175730414.

Dirección electrónica: torregrozad@gmail.com

Citar como: Torregroza-Diazgranados EJ, Juan Pablo Torregroza-Castilla JP. Terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de seno: Revisión sistemática y metaanálisis actualizado. Rev Colomb Cir. 2022;37:377-92. <https://doi.org/10.30944/20117582.1095>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Abstract

Introduction. Because breast cancer is a disease associated with a significant morbidity and mortality rate when diagnosed in the symptomatic period, enormous efforts have been made towards the primary prevention of this disease.

Methods. A search was conducted for all randomized clinical trials evaluating the efficacy of endocrine therapy in reducing the risk of developing breast cancer. The methodological quality of the selected studies was assessed using the Cochrane Collaboration tool to assess risk of bias in randomized trials. Heterogeneity of eligible primary studies was assessed using the T^2 , I^2 , H^2 statistics. Publication bias was evaluated using the Harbord test and the funnel plot. The effect measure used in this meta-analysis was the relative risk (RR) with the calculation of the 95% confidence intervals (CI).

Results. We found twelve randomized clinical trials that recruited 68,180 women who were randomly assigned to receive some type of endocrine therapy to reduce the risk of developing breast cancer or placebo. Endocrine therapy as a whole reduced the proportional risk of breast cancer (invasive plus in situ) by 42%, a statistically significant result RR 0.58 (95% CI 0.50 - 0.69).

Conclusions. Endocrine therapy is the standard preventive management in healthy women at risk of developing non-hereditary breast cancer.

Keywords: meta-analysis; breast neoplasms; prevention & control; primary prevention; selective estrogen receptor modulators; aromatase inhibitors.

Introducción

Debido a que el cáncer de seno es una enfermedad asociada a una significativa tasa de morbilidad y mortalidad cuando se diagnostica en el período sintomático, se han hecho enormes esfuerzos orientados hacia la prevención primaria de esta enfermedad.

Basados en el concepto que los estrógenos son los promotores inmediatos del cáncer de seno ¹, se ha desarrollado dos grandes estrategias farmacológicas endocrinas para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno no hereditario. La primera estrategia mediante el bloqueo intracelular de los receptores de estrógenos a nivel mamario usando los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, con el objetivo de evitar el efecto proliferativo de los estrógenos a nivel de las células mamarias. La segunda estrategia mediante el bloqueo de la síntesis de los estrógenos con los bloqueadores periféricos de la enzima aromatasa, con el objetivo de disminuir los niveles de estrógenos.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs, por sus siglas en inglés) son antiestrogénicos a nivel celular mamario y actúan

uniéndose al receptor de estrógeno interfiriendo con la transcripción de genes inducidos por estrógeno implicados en la regulación de la proliferación celular. Algunos SERMs además de tener un efecto antiestrogénico a nivel mamario, tienen actividad estrogénica estimuladora sobre el endometrio uterino, los huesos y el hígado, como es el caso del tamoxifeno.

Debido a la capacidad de los SERMs para tener efectos alternativos sobre varios tejidos regulados por estrógenos se ha utilizado el término de “moduladores selectivos de receptor de estrógenos” para describir esta clase de fármacos. Los moduladores selectivos de estrógenos son el tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno y el arzoxifeno.

La segunda gran estrategia farmacológica endocrina para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno es el bloqueo de la síntesis de los estrógenos a nivel de la etapa terminal, mediante la enzima aromatasa. La aromatasa es una enzima que cataliza la etapa limitante en la biosíntesis de estrógenos, es decir, la conversión de andrógenos a estrógenos. Dos andrógenos mayores, la androstenodiona y la testosterona, sirven de sustratos activos para la enzima aromatasa ².

Hay dos tipos de agentes que bloquean a la enzima aromatasa: compuestos esteroideos inactivadores de la aromatasa, cuyo prototipo es el exemestano, y compuestos no esteroideos inhibidores de la aromatasa, cuyo prototipo son el anastrozol y el letrozol³.

La presente revisión sistemática y metaanálisis tiene dos objetivos primarios. El primero es evaluar la eficacia de la terapia endocrina sobre la incidencia global de cáncer de seno (invasivo más carcinoma in situ), carcinoma de seno invasivo receptor de estrógeno positivo, carcinoma de seno invasivo receptor de estrógeno negativo y carcinoma ductal in situ. El segundo objetivo es evaluar los efectos secundarios de la terapia endocrina, como el cáncer de endometrio, los eventos tromboembólicos y las fracturas óseas.

Metodos

Criterios de selección

De acuerdo con la llamada lista de verificación PICOST^{4,5}, los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: 1) Población: mujeres pre y postmenopáusicas sin cáncer de seno previo, con riesgo normal o aumentado de desarrollar cáncer mamario; 2) Intervención: terapia endocrina con actividad genuina para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de seno; 3) Control: placebo; 4) Resultados: casos incidentes de cáncer de seno y eventos adversos graves; 5) Tipo de estudio: solo fueron elegibles los experimentos clínicos fase III, aleatorizados, controlados, doble ciego y cuyos resultados expresaran el principio de intención a tratar al evaluar la TERCS versus placebo; 6) Seguimiento: las mujeres debían ser tratadas con TERCS y seguidas a lo largo del tiempo para registrar la aparición de cáncer de seno y eventos adversos. Por otra parte, en caso de encontrar un experimento clínico publicado varias veces, se seleccionó aquel que tuviera el período de seguimiento más largo.

Criterios de exclusión

Los experimentos clínicos que comparaban una terapia endocrina con otra terapia endocrina fueron excluidos. Igualmente, se excluyeron los experi-

mentos clínicos que utilizaban otros compuestos farmacológicos diferentes a la terapia endocrina para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de seno. Además, se excluyeron los experimentos clínicos que comparaban compuestos vitamínicos con este mismo objetivo.

Los experimentos clínicos primarios duplicados se excluyeron, al igual que los experimentos clínicos aleatorizados con diseño 2 x 2 y aquellos de diseño factorial.

Fuentes de información

Para la búsqueda fueron incluidas las bases de datos de Medline (Pubmed) y Embase. Además, la búsqueda se intensificó utilizando la lista de referencias en los artículos seleccionados.

Búsqueda

Los autores de la revisión buscaron los estudios publicados hasta el 1 de julio del 2021. La búsqueda para la realización de este metaanálisis fue hecha entre el 1° abril del 2021 al 1° de julio del 2021.

Se usaron como criterios de búsqueda adicional el filtro de búsqueda propuesto por Cochrane para ensayos clínicos: (“breast neoplasms”[MeSH Terms] OR (“breast”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “breast neoplasms”[All Fields] OR (“breast”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “breast cancer”[All Fields]) AND (“chemoprevention”[MeSH Terms] OR “chemoprevention”[All Fields]) AND (“clinical trial”[All Fields] OR “clinical trials as topic”[MeSH Terms] OR “clinical trials”[All Fields]). No se realizaron restricciones ni de tiempo ni de idioma.

Tamizaje de estudios

Los títulos y los resúmenes fueron examinados de forma independiente por dos revisores (ET y JPT) para seleccionar los estudios potencialmente relevantes según los criterios de elegibilidad antes mencionados. Después de excluir los estudios duplicados y no relevantes, los artículos restantes fueron leídos en texto completo. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión y consenso (ET y JPT).

Extracción de la información

Se desarrollaron y utilizaron formularios de datos para extraer la información de cada experimento clínico identificado que cumplió con los criterios de inclusión. Dos revisores resumieron de forma independiente los datos para cada artículo. Se extrajeron los datos principales y medidas de resultado para la eficacia de la terapia endocrina y los de eventos adversos.

Análisis de la información y análisis estadístico

Para cada uno de los estudios se tabuló la frecuencia de aparición de cualquier tipo de carcinoma mamario, es decir, carcinoma de seno invasivo más carcinoma in situ, tanto para el grupo de tratamiento activo como para el grupo de tratamiento control. Además, se tabuló por separado la frecuencia de cáncer de seno invasivo receptor estrógeno positivo, cáncer de seno invasivo receptor estrógeno negativo y carcinoma ductal in situ, tanto para el grupo de tratamiento activo como para el grupo control.

En cuanto a resultados de efectos adversos graves, para cada uno de los estudios se tabuló por separado la frecuencia del cáncer de endometrio, los eventos tromboembólicos y fracturas vertebrales y no vertebrales, tomadas en conjunto tanto para el grupo de tratamiento activo como para el grupo de control.

Se calculó el porcentaje para los parámetros en cada grupo de tratamiento. La medida epidemiológica para expresar el efecto de la terapia endocrina sobre la incidencia de cáncer de seno fue el riesgo relativo (RR), que es la relación entre la incidencia de cáncer de seno en el brazo experimental y en el brazo de control. De igual manera, se utilizó el riesgo relativo (RR) para expresar el efecto de la terapia endocrina sobre los efectos adversos de cada clase de ellos.

En primer lugar, se evaluó el impacto global de todos los medicamentos utilizados como terapia endocrina en los estudios primarios sobre la incidencia del cáncer de seno (carcinoma de seno invasivo y carcinoma ductal in situ). En segundo lugar, se realizó un análisis de subgrupos acorde al tipo de terapia endocrina empleada en los es-

tudios primarios, para evaluar el impacto de cada uno de estos grupos de medicamentos sobre la incidencia de cáncer de seno (cáncer de seno invasivo y carcinoma ductal in situ). En tercer lugar, se evaluó el impacto de la terapia endocrina sobre los principales efectos adversos de cada clase de ellos.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

La calidad metodológica de los experimentos clínicos seleccionados fue evaluada utilizando “la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados”⁶. La herramienta se compone de siete dominios: generación de secuencia aleatoria G.S.A (sesgo de selección), ocultación de la asignación O.A. (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal C.P. (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultado C.E.R. (sesgo de detección), datos de resultado incompletos D.R.I. (sesgo de deserción), informe selectivo de resultados I.S.R. (sesgo de informe) y otras fuentes de sesgo A.I.T. (p.ej. análisis por protocolo en lugar de análisis por intención de tratar). Según los resultados obtenidos con esta herramienta, los estudios incluidos se clasificaron en una de las siguientes categorías: riesgo de sesgo bajo (-), alto (+) o incierto (¿)

Dos revisores evaluaron la calidad metodológica de los estudios en forma independiente (ET y JPT). Cualquier desacuerdo se resolvió mediante iteración, discusión y consenso

Evaluación de la heterogeneidad de los estudios

Se calculó la heterogeneidad de los estudios primarios utilizando los estadísticos T^2 , I^2 , H^2 ⁷. El estadístico I^2 examina el porcentaje de variación total entre estudios debido a la heterogeneidad más que al azar⁷. Se previó que valores de I^2 superior al 70 % daría a lugar a no combinar los resultados de los experimentos clínicos primarios y realizar solo la revisión sistemática. De manera análoga, se previó que, en ausencia de heterogeneidad, dado por valores de I^2 igual a cero, se escogería un modelo de efectos fijos para combinar los resultados de los experimentos clínicos primarios.

Se previó utilizar el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian–Laird para combinar los resultados de los experimentos clínicos primarios en caso de valores de I^2 entre el 51 % y el 70 %, y utilizar el modelo de efecto común de Mantel-Haenszel para combinar los resultados de los experimentos clínicos primarios en caso de valores de I^2 entre el 1 % hasta el 50 %. Adicionalmente, se evaluó la heterogeneidad de los estudios, utilizando la gráfica de Galbraith⁸ y la gráfica de L'Abbé⁹.

Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación fue evaluado mediante la prueba de Harbord¹⁰ y mediante la gráfica del funnel plot^{11,12}.

Programa estadístico utilizado en el Metaanálisis

Se utilizó el programa estadístico de STATA 17.0, BE—Basic Edition (Copyright 1985-2021 StataCorp LLC / StataCorp / 4905 Lakeway Drive / College Station, Texas 77845 USA) con el metacomando para realizar el análisis estadístico. Igualmente se utilizó STATA 17.0 para realizar todos los gráficos requeridos para esta revisión.

Resultados

Selección de estudios

La figura 1 resume nuestro proceso de selección de estudios conforme al diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)¹³. Se obtuvieron 1876 registros

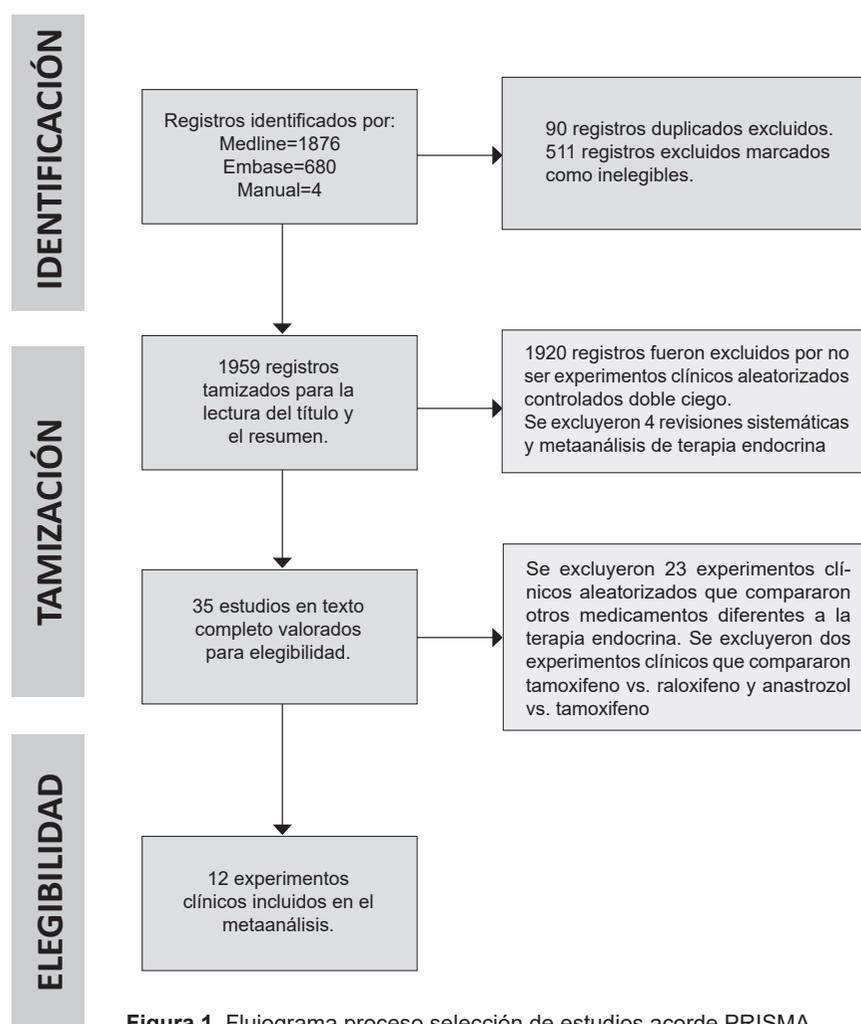


Figura 1. Flujograma proceso selección de estudios acorde PRISMA.

Fuente: elaborada por los autores.

de la base de datos Medline y 680 registros de Embase, además de 4 registros utilizando la lista de referencias en los artículos seleccionados.

Luego de verificar el título y el resumen se excluyeron cuatro revisiones sistemáticas de prevención primaria en cáncer de seno¹⁴⁻¹⁷. En total se excluyeron 23 experimentos clínicos para la prevención primaria del cáncer de mama debidos a las razones siguientes: un experimento clínico denominado “*Study of Tamoxifen and Raloxifeno*” (STAR)^{18,19} que comparó tamoxifen versus raloxifen en mujeres postmenopáusicas y un experimento clínico que comparó tamoxifen versus fenretidina²⁰; tres experimentos clínicos que compararon alendronato, zolendronato, tibolona versus placebo²¹⁻²³; dos experimentos clínicos que compararon aspirina versus placebo^{24,25}; 8 experimentos clínicos que compararon algún tipo de suplemento vitamínico versus placebo²⁶⁻³³; 7 experimentos clínicos que compararon algún tipo de estatina versus placebo³⁴⁻⁴⁰, y un experimento clínico que evaluó anastrozole versus tamoxifen en mujeres con carcinoma ductal in situ, el estudio IBIS II DCIS⁴¹.

Finalmente, se seleccionaron e incluyeron doce experimentos clínicos aleatorizados doble ciego y cuyos resultados expresaron el principio de intención a tratar para el presente estudio⁴²⁻⁵³. Se puntualiza que algunos experimentos clínicos aleatorizados incluidos fueron publicados varias veces con diferentes períodos de seguimiento, sin embargo, se seleccionaron para el análisis solo aquellos estudios con el período de seguimiento más largo.

Los doce experimentos clínicos incluidos analizados reclutaron un total de 68.180 mujeres, con una incidencia total de cáncer de seno invasivo más carcinoma in situ del 3,2 %, y abarcaron un período de tiempo que va desde el año de 1998 (el primer experimento clínico de prevención realizado con terapia endocrina) hasta el año 2019 (el último experimento).

Características de los experimentos clínicos primarios incluidos en el análisis para la prevención primaria del cáncer de seno

Cuatro experimentos clínicos aleatorizados compararon tamoxifeno a dosis de 20 mg al día versus placebo para la reducción del riesgo de desarrollar

cáncer de seno⁴²⁻⁴⁵. Dos experimentos clínicos aleatorizados compararon raloxifeno a dosis de 60 mg al día versus placebo con el mismo fin^{46,47} y otros dos experimentos clínicos aleatorizados compararon lasofoxifeno, arzoxifeno versus placebo^{48,49}.

Dos experimentos clínicos aleatorizados compararon exemestano, anastrozol versus placebo en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de seno para la prevención primaria del cáncer de seno^{50,51}. Dos experimentos clínicos aleatorizados compararon tamoxifeno a dosis de 5 mg versus placebo en mujeres con neoplasia intraepitelial de la mama y en mujeres que tomaron terapia de reemplazo hormonal para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de seno^{52,53}.

Los detalles de las características de los experimentos clínicos aleatorizados incluidos se presentan en la tabla 1.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios

Según “la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados” el riesgo de sesgo para los 12 experimentos clínicos aleatorizados doble ciego fue bajo (tabla 2).

Evaluación de la heterogeneidad de los experimentos clínicos primarios

Los valores de heterogeneidad de los estudios utilizando los estadísticos T², I², H² fueron 0,04, 61,14 % y 2,57, respectivamente. La evaluación de la heterogeneidad de los estudios, utilizando las gráficas de Galbraith y de L’Abbé son ilustradas en las figuras 2 y 3.

Evaluación del sesgo de publicación

No hubo sesgo de publicación en la presente revisión conforme a la prueba de Harbord, con resultado de p=0,09. El gráfico de embudo invertido para evaluar el sesgo de publicación se muestra en la figura 4.

Eficacia global de la terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de mama

La terapia endocrina en conjunto redujo el riesgo proporcional de cáncer de seno (invasivo más in

Tabla 1. Detalles de las características de los experimentos clínicos incluidos.

Terapias comparadas (n)			Duración	Riesgo
RMHT (Tamoxifeno 20 mg)	2471	Tamoxifeno (1238) Placebo (1233)	5-8 años	Alto
IBIS I (Tamoxifeno 20 mg)	7154	Tamoxifeno (3579) Placebo (3575)	5 años	Alto
NSABP-P-1 (Tamoxifeno 20 mg)	13.388	Tamoxifeno (6681) Placebo (6707)	5 años	Alto
ITPS (Tamoxifeno 20 mg)	5408	Tamoxifeno (2700) Placebo (2708)	5 años	Normal Bajo
MORE / CORE (Raloxifeno 60 mg)	4011	Raloxifeno (2725) Placebo (1286)	4-8 años	Normal
RUTH (Raloxifeno 60 mg)	10.101	Raloxifeno (5044) Placebo (5057)	5 años	Normal
PEARL (Lasofoxifeno 0.5 mg)	5585	Lasofoxifeno (2745) Placebo (2740)	5 años	Normal
GENERATIONS (Arzoxifeno 20 mg)	9354	Arzoxifeno (4676) Placebo (4678)	4 años	Normal
MAP.3 (Exemestano 25 mg)	4560	Exemestano (2285) Placebo (2275)	5 años	Alto
IBIS II (Anastrozol 1 mg)	3864	Anastrozol (1920) Placebo (1944)	5 años	Alto
TAM01 (Tamoxifeno 5 mg)	500	Tamoxifeno (253) Placebo (247)	3 años	Alto
HOT TRIAL (Tamoxifeno 5 mg)	1884	Tamoxifeno (938) Placebo (946)	5 años	Alto

Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los experimentos clínicos.

Nombre del experimento clínico	G.S.A.	C.A.	C.P.	C.E.R.	D.R.I.	I.S.R.	A.I.T.
RMHT	+	+	+	+	+	+	+
IBIS I	+	+	+	+	+	+	+
NSABP-P-1	+	+	+	+	+	+	+
ITPS	+	+	+	+	+	+	+
MORE / CORE	+	+	+	+	+	+	+
RUTH	+	+	+	+	+	+	+
PEARL	+	+	+	+	+	+	+
GENERATIONS	+	+	+	+	+	+	+
MAP.3	+	+	+	+	+	+	+
IBIS II	+	+	+	+	+	+	+
TAM01	+	+	+	+	+	+	+
HOT TRIAL	+	+	+	+	+	+	+

Fuente: elaborada por los autores.

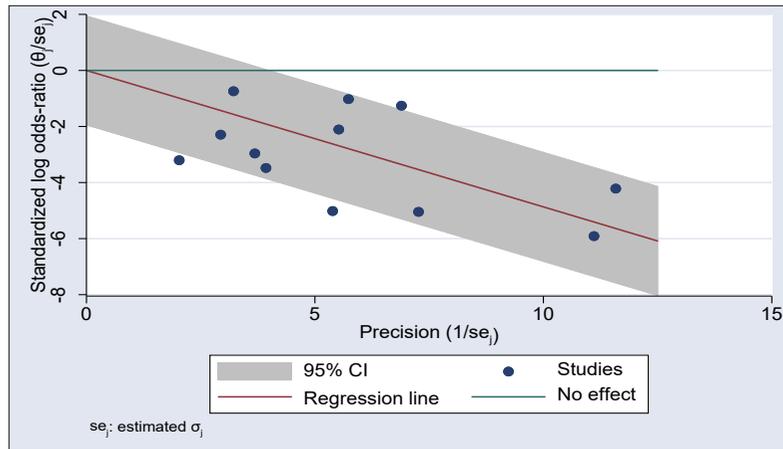


Figura 2. Gráfica de Galbraith para evaluar la heterogeneidad de los estudios.
*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

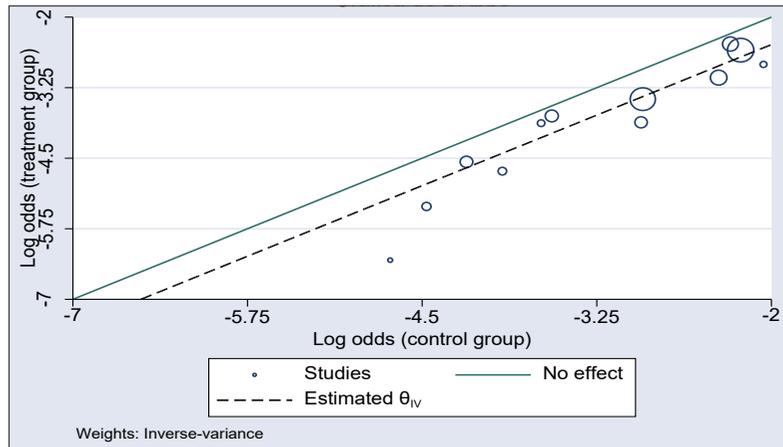


Figura 3. Gráfica de L'Abbé para evaluar la heterogeneidad de los estudios.
*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

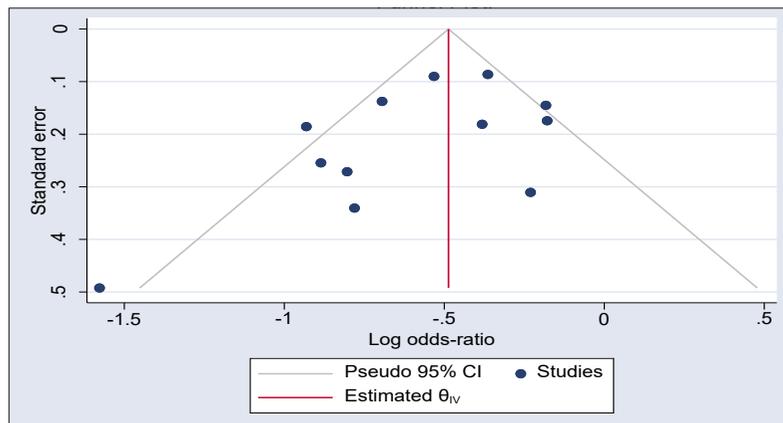


Figura 4. Gráfico de embudo invertido para evaluar el sesgo de publicación.
*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

situ) en un 42 %, resultado estadísticamente significativo, con un valor RR de 0,58 (IC_{95%} 0,50 – 0,69; p= 0,00). El número necesario a tratar (NNT) con la terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de mama es 66; es decir, se necesita tratar con un agente de terapia endocrina a 66 mujeres sanas en riesgo de desarrollar cáncer de mama para prevenir un cáncer mamario.

El *forest plot* de la figura 5 muestra dos hallazgos importantes de destacar: el estudio italiano ITPS no demostró un efecto preventivo de la terapia endocrina con tamoxifeno a dosis de 20 mg/día en mujeres sometidas a ooforectomía. En el mismo sentido, el estudio HOT TRIAL, no demostró un efecto preventivo de la terapia endocrina con tamoxifeno a dosis de 5 mg/día en mujeres quienes toman terapia de remplazo hormonal de forma concomitante.

La terapia endocrina redujo el riesgo proporcional de cáncer de seno invasivo receptor de estrógeno positivo en un 56 %, con una diferencia estadísticamente significativa (RR 0,44; IC_{95%} 0,34-0,56). Sin embargo, la terapia endocrina no redujo significativamente el riesgo proporcional de cáncer de seno invasivo receptor de estrógeno negativo (RR 1,11; IC_{95%} 0,91-1,36).

Eficacia de los moduladores selectivos de receptores de estrógenos para la prevención primaria del cáncer de mama

Los SERMs tomados en conjunto reducen el riesgo proporcional de cáncer de seno (invasivo más in situ) en un 39 %, con una diferencia estadísticamente significativa (RR 0,61; IC_{95%} 0,51-0,73; p=0,001) (figura 6). El número necesario a tratar (NNT) con los SERMs para la prevención primaria del cáncer de seno es 72; es decir, se necesita tratar con un agente de los SERMs a 72 mujeres sanas en riesgo de desarrollar cáncer de seno para prevenir un cáncer mamario.

El tamoxifeno a dosis de 20 mg reduce el riesgo proporcional de cáncer de seno en un 30 % (RR 0,70; IC_{95%} 0,60-0,83), mientras el raloxifeno reduce el riesgo proporcional de cáncer de seno en un 48 % (RR 0,52; IC_{95%} 0,30-0,89), y los medicamentos lasofoxifene / arzoxifene tomados en conjunto reducen el riesgo proporcional de cáncer de seno en un 67 % (RR 0,33; IC_{95%} 0,18-0,62), todos con resultados estadísticamente significativos.

Se puntualiza que el estudio TAM01 encontró que el tamoxifeno a dosis de 5 mg al día previene el riesgo de desarrollar cáncer de seno en un 54 % en mujeres con neoplasia intraepitelial del seno

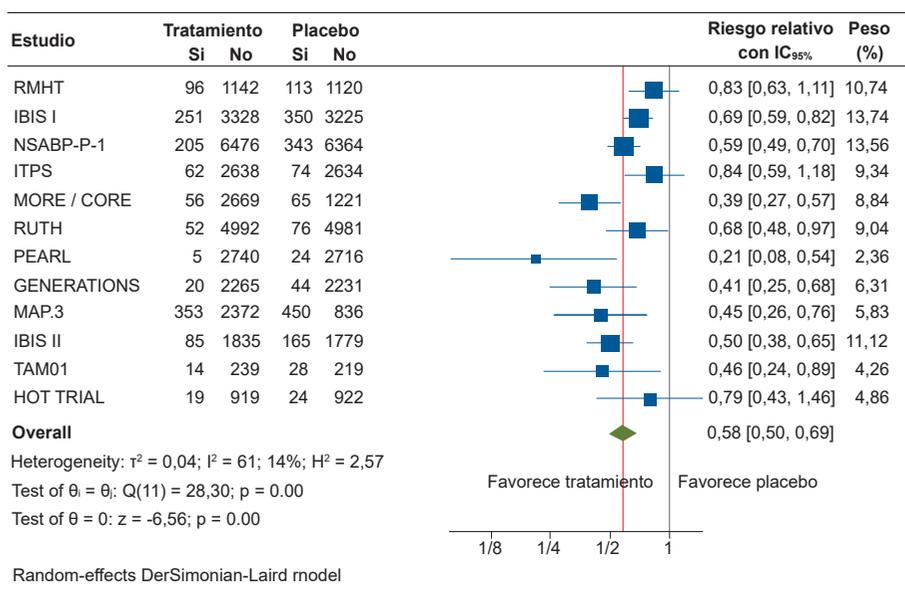


Figura 5. Eficacia de la terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de seno no hereditario.

*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

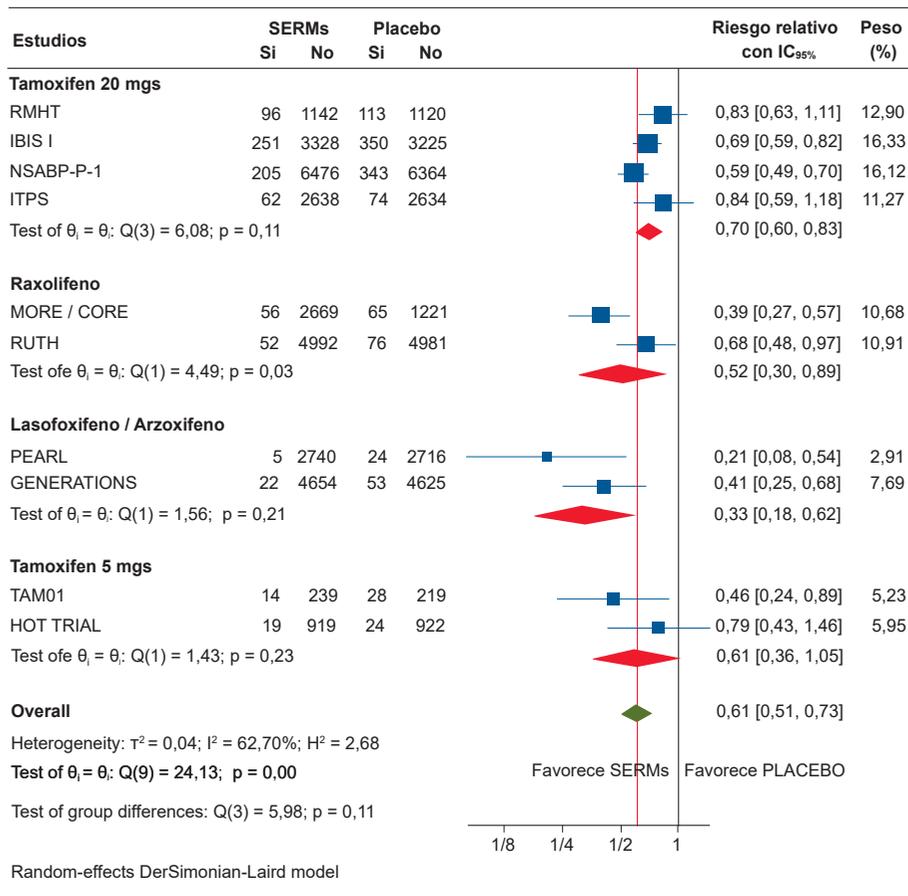


Figura 6. Eficacia de los SERMs sobre la incidencia global de cáncer de seno.

*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

(RR 0,46; IC_{95%} 0,24-0,89), sin embargo, el estudio HOT TRIAL pone en evidencia que el tamoxifen a dosis de 5 mg no tiene eficacia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres que toman terapia de reemplazo hormonal concomitantemente (RR 0,79; IC_{95%} 0,43-1,46).

Estimación del efecto de los SERMs sobre el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio

El tamoxifeno a dosis de 20 mg al día aumentó significativamente el riesgo proporcional de desarrollar cáncer de endometrio en un 53,7 % (RR 2,16; IC_{95%} 1,41-3,31) (Figura 7). Por el contrario, ni el raloxifen (RR 0,71; IC_{95%} 0,21-2,42), el lasofoxifeno o el arzoxifeno (RR 1,49; IC_{95%} 0,48-4,62) aumentaron significativamente el riesgo proporcional de desarrollar cáncer de endometrio.

Estimación del efecto de los SERMs sobre el riesgo de producir eventos tromboembólicos

Tomados en conjunto, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos aumentaron el riesgo proporcional de eventos tromboembólicos en un 38 %, con un resultado estadísticamente significativo (RR 1,62; IC_{95%} 1,24-2,12; p=0,03) (figura 8).

El tamoxifeno aumentó el riesgo proporcional de eventos tromboembólicos en un 37,5 % (RR 1,60; IC_{95%} 1,21-2,12). De manera similar, el lasofoxifeno y el arzoxifeno aumentaron el riesgo proporcional de eventos tromboembólicos en un 61,8 % (RR 2,62; IC_{95%} 1,77-3,87). El raloxifeno, aumentó el riesgo proporcional de producir eventos tromboembólicos en un 15,2 %, pero no alcanzó

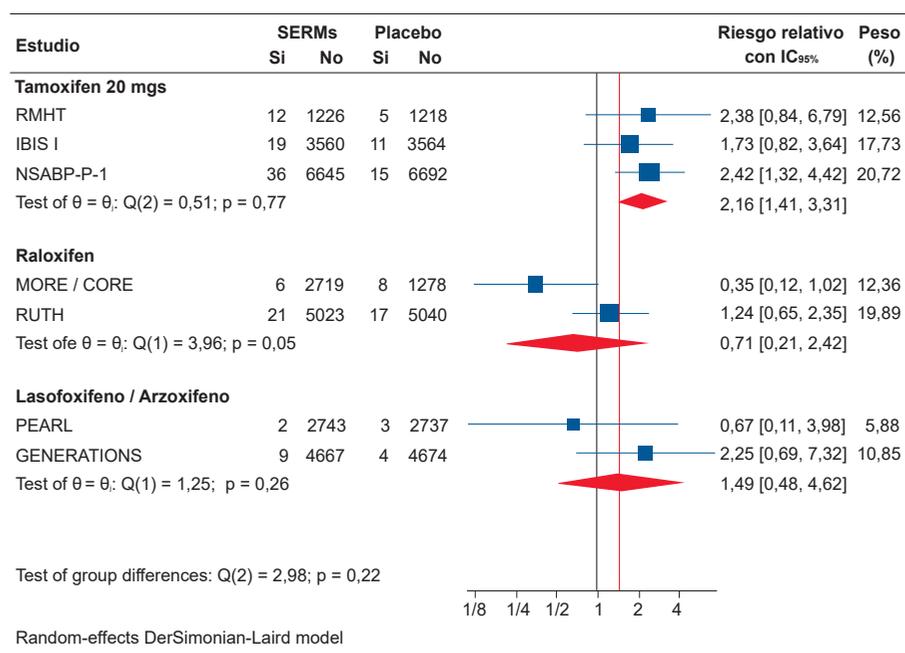


Figura 7. Efecto de los SERMs sobre la incidencia de cáncer de endometrio.

*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

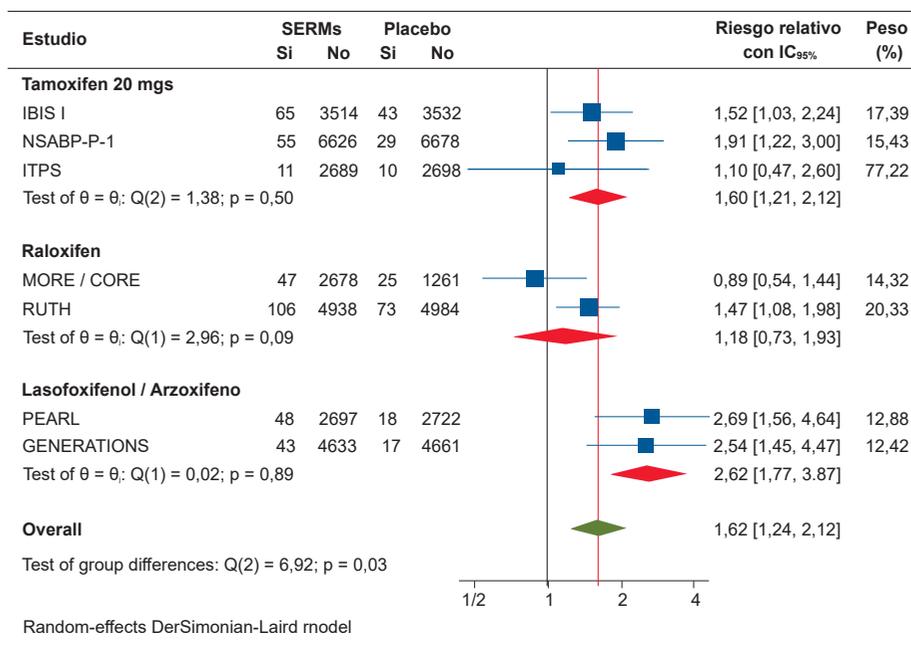


Figura 8. Efecto de los SERMs sobre la incidencia de eventos tromboembólicos

*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

a ser un resultado estadísticamente significativo (RR 1,18; IC_{95%} 0,73-1,93).

Eficacia de los SERMs en la reducción del riesgo de fracturas

Los SERMs disminuyeron el riesgo proporcional de fracturas en un 31 %, con un resultado estadísticamente significativo (RR 0,69; IC_{95%} 0,49-0,98; p=0,04) (figura 9).

Eficacia de los bloqueadores de aromataasa sobre la incidencia global del cáncer de seno (cáncer de seno invasivo más in situ)

Los bloqueadores de aromataasa tomados en conjunto reducen el riesgo proporcional de cáncer de seno (invasivo más in situ) en un 51 %, con una diferencia estadísticamente significativa (RR 0,49; IC_{95%} 0,38-0,62; p=0,001). El NNT con los bloqueadores de aromataasa para la prevención primaria del cáncer de seno es 41; es decir, se necesita tratar con un bloqueador de aromataasa a 41 mujeres sanas en riesgo de desarrollar cáncer de seno para prevenir un cáncer mamario.

Discusión

El único medicamento de la terapia hormonal que se puede dar tanto en mujeres pre y post-menopausia es el tamoxifeno. El raloxifeno,

lasofoxifeno, arzoxifeno, exemestano y anastrozol se usan solo en mujeres post-menopausia. La terapia endocrina con tamoxifen no está indicada en mujeres con ooforectomía previa ni en mujeres quienes usan terapia de reemplazo hormonal concomitantemente.

Los SERMs redujeron la incidencia de cáncer de seno debido principalmente a la reducción de incidencia de cáncer de seno invasivo receptor de estrógeno positivo. El tamoxifen a dosis de 20 mg al día por 5 años o a dosis de 5 mg al día por 3 años es el medicamento de escogencia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres pre y post-menopáusicas con diagnóstico de neoplasia intraepitelial del seno.

El raloxifen es el medicamento de escogencia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres post-menopáusicas con útero intacto y sin antecedentes de eventos trombóticos. El raloxifen es el único SERM que puede ser utilizado hasta por 8 años de forma continua para tratar la osteoporosis y, por lo tanto, estas mujeres se beneficiaran secundariamente de esta estrategia en la reducción del riesgo para desarrollar cáncer de seno. Las mujeres con osteoporosis tratadas con SERMs de tercera generación con propiedades similares al lasofoxifen o arzoxifen también reducirán el riesgo de desarrollar cáncer de seno como ganancia secundaria.

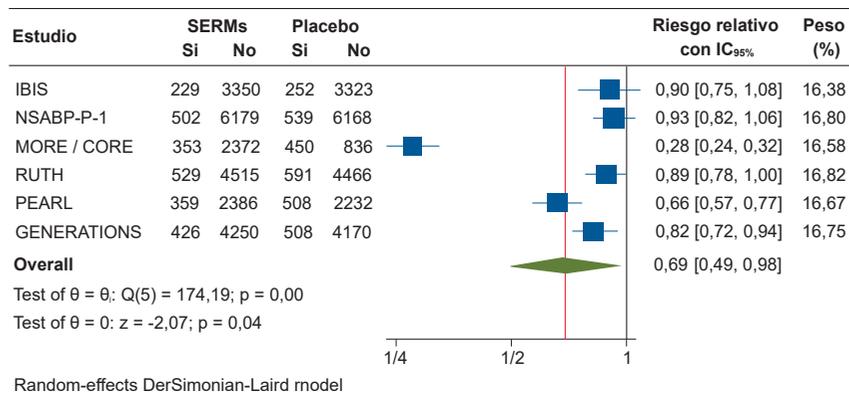


Figura 9. Efecto de los SERMs en la reducción del riesgo de fracturas.

*Fuente: elaborada por los autores por medio de STATA 17.

Ningún SERM está indicado como terapia de prevención en cáncer de seno en mujeres quienes toman activamente terapia de reemplazo hormonal.

El exemestane a dosis de 25 mg al día por 5 años y el anastrozole a dosis de 1 mg al día por 5 años pueden ser considerados como una terapia eficaz para reducir el riesgo de cáncer de seno en mujeres post-menopáusicas sanas con riesgo elevado de desarrollarlo. El exemestane y el anastrozole son los medicamentos de escogencia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres post-menopáusicas con antecedentes de eventos trombóticos, en quienes están contraindicados el tamoxifen y el raloxifen.

El anastrozole y el exemestane, al lado del tamoxifen y el raloxifen, son los medicamentos de escogencia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en mujeres post-menopáusicas con diagnóstico de neoplasia intraepitelial del seno. Ni el anastrozole ni el exemestane están indicados como terapia de prevención primaria en mujeres pre-menopáusicas.

Todas las mujeres post-menopáusicas que tomen bloqueadores de aromatasa deben recibir suplemento de calcio y vitamina D, dado que estos producen pérdida de mineralización ósea. Los bloqueadores de aromatasa al igual que los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, no están indicados como terapia de prevención primaria en cáncer de seno en mujeres quienes toman activamente terapia de reemplazo hormonal.

Conclusión

La terapia endocrina es el manejo estándar de prevención en mujeres sanas con riesgo de desarrollar cáncer de seno no hereditario, explícitamente mujeres que cumplan con las siguientes condiciones:

1. Mujeres entre los 35 y 59 años de edad con riesgo previsto de desarrollar cáncer de seno mayor a 1,66 % a 5 años, determinado por el modelo de Gail
2. Mujeres con diagnóstico previo de hiperplasia ductal atípica
3. Mujeres con diagnóstico previo de hiperplasia lobular atípica

4. Mujeres con diagnóstico previo de carcinoma lobular in situ
5. Mujeres con carcinoma ductal in situ tratadas con mastectomía
6. Mujeres mayores a 60 años con cualquiera de los factores de riesgo enunciados previamente.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Este estudio es una revisión sistemática de la literatura, y como tal no hay necesidad de un consentimiento informado ni de aprobación del Comité de Ética Institucional.

Conflicto de interés: Ninguno declarado por los autores.

Fuentes de financiación: Los recursos de financiación del proyecto provienen en su totalidad de aportes de los autores.

Contribuciones de los autores

- Concepción y diseño del estudio: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados.
- Selección de estudios: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados, Juan Pablo Torregroza-Castilla.
- Adquisición de datos: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados, Juan Pablo Torregroza-Castilla.
- Análisis e interpretación de datos: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados, Juan Pablo Torregroza-Castilla.
- Redacción del manuscrito: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados.
- Revisión crítica: Eduardo de Jesús Torregroza-Diazgranados, Juan Pablo Torregroza-Castilla.

Referencias

1. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:190-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.3.190>
2. Santen RJ, Yue W, Naftolin F, Mor G, Berstein L. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Rel Cancer.* 1999;6:235-43. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060235>
3. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, et al. Aromatase expression in health and disease. *Rec Prog Hormone Res.* 1997;52:185-213.

4. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: <https://www.cochranehandbook.org/>
5. Tricco AC, Tetzlaff J, Moher D. The art and science of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.11.007>
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
7. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stats Med*. 2002;21:1539-58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
8. Galbraith RF. Graphical display of estimates having differing standard errors. *Technometrics*. 1998;30:271-81. <https://doi.org/10.2307/1270081>
9. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*. 1987;107:224-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-224>
10. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. Modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statist Med*. 2006;25:3443-57. <https://doi.org/10.1002/sim.2380>
11. Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:1046-55. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8)
12. Bolaños-Díaz R, Calderón-Cahua M. Introducción al meta-análisis tradicional. *Rev Gastroenterol Peru*. 2014;34:45-51.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
14. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361:296-300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12342-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12342-2)
15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381:1827-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3)
16. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast cancer chemoprevention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:1-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv318>
17. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012191.pub2>
18. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. 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;295:2727-41. <https://doi.org/10.1001/jama.295.23.joc60074>
19. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. 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*. 2010;3:696-706. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076>
20. Decensi A, Robertson C, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, et al. Randomized doubleblind 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in high-risk premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2009;27:3749-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3797>
21. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-82. <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
23. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
24. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:77-85. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00002>
25. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61720-0)
26. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:2102-6. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.24.2102>
27. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004;164:2335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2335>

28. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:614-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309>
29. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1586>
30. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1581-91. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn360>
31. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
32. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:56-65. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.56>
33. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013;381:1029-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62001-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62001-7)
34. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.* *JAMA.* 1998;279:1615-22. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>
36. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902>
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2998>
38. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-x)
39. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
40. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 2004;364:771-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16936-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16936-5)
41. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. 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;387:866-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01129-0)
42. 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;99:283-90. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk050>
43. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:67-75. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71171-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71171-4)
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, 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;97:1652-62. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji372>
45. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. 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;99:727-37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk154>
46. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1751-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh319>

47. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062462>
48. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, et al. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1706-15. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
49. Powles TJ, Diem SJ, Fabian CJ, Neven P, Wickerham DL, Cox DA, et al. Breast cancer incidence in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mass using arzoxifene. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:299-306. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2041-5>
50. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364:2381-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103507>
51. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395:117-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
52. DeCensi A, Bonanni B, Maisonneuve P, Serrano D, Omodei U, Varricchio C, et al. A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Ann Oncol.* 2013;24:2753-60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt244>
53. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019;37:1629-37. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>