



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

**CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“Hormonoprofilaxis en pacientes con alto riesgo de
cáncer de mama”**

Autora: Müller, Lara Virginia

Tutor: Tabares, Gonzalo

Centro Formador: Hospital Provincial del Centenario

Marzo del 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigas, por creer en mí.

A Marcelo, por la compañía, la paciencia y el amor. Por impulsarme cuando más lo necesitaba y sostenerme en los momentos más difíciles.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCION	7
3. FACTORES DE RIESGO	9
4. MODELOS DE PREDICCION DE RIESGO	14
4.1 Modelo de Gail.....	14
4.2 Modelo de Tyrer-Cuzick o IBIS.....	15
4.3 Breast cancer surveillance consortium risk calculator.....	16
4.4 Otros modelos de predicción.....	16
5. LESIONES MAMARIAS BENIGNAS	17
5.1 Lesiones no proliferativas.....	18
5.2 Lesiones proliferativas sin atipia.....	18
5.3 Lesiones proliferativas con atipia.....	18
5.3.1 Lesiones de células columnares.....	18
5.3.2 Atipia epitelial plana.....	19
5.3.3 Hiperplasia Ductal Atípica.....	19
5.3.4 Hiperplasia Lobulillar Atípica.....	20
5.3.5 Carcinoma Lobulillar in situ.....	21
6. INDICACIONES	24
6.1 Variables patogénicas en BRCA.....	25
6.2 Reevaluación de riesgo.....	26
7. EVALUACION CLINICA INICIAL Y ELECCION DEL AGENTE	27
7.1 Consejería previo a SERM.....	28
7.2 Consejería previo a IA.....	28
8. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM)	30
8.1 Tamoxifeno.....	30
8.1.1 Utilidad de tamoxifeno en hormonoprolaxis.....	31
8.1.2 Cáncer de endometrio.....	33
8.1.3 Enfermedad tromboembólica.....	34
8.1.4 Enfermedad ósea.....	35
8.1.5 Oftalmopatías.....	35

8.1.6 Calidad de vida.....	35
8.1.7 Morbilidad/Mortalidad.....	35
8.1.8 Disminución de riesgo en BRCA.....	36
9. TAMOXIFENO A DOSIS BAJAS (5MG/DIA).....	37
9.1 Dosis reducida en pacientes con Lesiones Proliferativas Atípicas.....	37
9.2 Dosis reducida en pacientes usuarias de terapia hormonal de reemplazo (THR).....	39
10. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM).....	41
10.1 Raloxifeno.....	41
10.2 Utilidad de Raloxifeno en hormonoprofilaxis.....	41
10.3 Cáncer de endometrio.....	42
10.4 Enfermedad tromboembólica (ETE).....	43
10.5 Cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.....	43
10.6 Enfermedad ósea.....	43
10.7 Oftalmopatías.....	44
11. INHIBIDORES DE AROMATASA.....	45
11.1 Anastrozol.....	45
11.1.1 Enfermedad cardiovascular.....	46
11.1.2 Enfermedad tromboembólica (ETE).....	47
11.1.3 Usuarias de terapia hormonal de reemplazo (THR).....	47
11.1.4 Tumores en sitios no mamaros.....	47
11.1.5 Enfermedad ósea.....	48
11.1.6 Adherencia al tratamiento.....	48
11.1.7 Mortalidad.....	49
11.2 Exemestano.....	49
12. SEGUIMIENTO.....	52
12.1 Riesgo de cáncer endometrial.....	52
12.2 Densidad mineral ósea (DMO).....	52
12.3 Enfermedad tromboembólica (ETE).....	53
13. NUESTRA EXPERIENCIA.....	54
14. CONCLUSION.....	58
15. BIBLIOGRAFIA.....	61

ABREVIATURAS

- ❖ **CM:** Cáncer de mama
- ❖ **FR:** Factores de riesgo
- ❖ **LCC:** Lesiones de células columnares
- ❖ **AEP:** Atipia epitelial plana
- ❖ **HDA:** Hiperplasia ductal atípica
- ❖ **HLA:** Hiperplasia lobulillar atípica
- ❖ **CLIS:** Carcinoma lobulillar in situ
- ❖ **CDIS:** Carcinoma ductal in situ
- ❖ **ARR:** Agentes reductores de riesgo
- ❖ **LPA:** Lesiones proliferativas atípicas
- ❖ **HP:** Hormonoprofilaxis
- ❖ **SERMs:** Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
- ❖ **TMX:** Tamoxifeno
- ❖ **RLX:** Raloxifeno
- ❖ **IA:** Inhibidores de aromatasa
- ❖ **THR:** Terapia hormonal de reemplazo
- ❖ **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- ❖ **ETE:** Enfermedad tromboembólica
- ❖ **TEP:** Tromboembolismo pulmonar
- ❖ **TVP:** Trombosis venosa profunda
- ❖ **RE:** Receptores estrogénicos
- ❖ **EA:** Efectos adversos

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama (CM) es una enfermedad asociada a una significativa tasa de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, en la actualidad, se han desarrollado diversas estrategias orientadas hacia la prevención primaria de dicha patología.

Métodos: En el siguiente trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica amplia que incluyó revisiones sistemáticas, estudios prospectivos y retrospectivos. Se utilizaron bases de datos como Cochrane, Pubmed y Lancet entre otros, publicados hasta enero de 2023.

Resultados: Se evaluó el uso de diferentes agentes de hormonoprolifaxis vs placebo y su comparación en diferentes dosis, asignados al azar, para la reducción del riesgo de CM en pacientes con riesgo aumentado para esta enfermedad.

El uso de Tamoxifeno (TMX), redujo la incidencia de CM en pacientes de alto riesgo hasta en un 49% de los casos, con una leve superioridad a largo plazo con respecto a Raloxifeno (RLX). Asimismo, en la comparación de Anastrozol vs placebo, se observó una reducción de riesgo del 49%, similar a TMX. El uso de Exemestano frente a placebo presentó una reducción relativa del 65% en la incidencia anual de CM.

Conclusiones: En pacientes de alto riesgo, el beneficio de la hormonoprolifaxis (HP) supera el perjuicio y, deberíamos sugerir su administración en casos seleccionados.

PALABRAS CLAVE: hormonoprolifaxis, alto riesgo de cáncer de mama, cáncer de mama, tamoxifeno.

2. INTRODUCCION

En la actualidad, el CM es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres. En Argentina alrededor de 22.000 nuevos casos son diagnosticados por año¹. Estos datos, determinan la necesidad de implementar estrategias de reducción de riesgo de dicha patología.

Estimar el riesgo individual de CM no es tarea fácil. La mayoría de los casos, son atribuibles al género femenino y al envejecimiento celular.

En mujeres sin antecedentes personales de esta neoplasia, los factores de riesgo para su desarrollo cumplen un rol clave para la prevención. Estos, pueden ser agrupados en categorías. Incluyendo factores familiares y genéticos; relacionados a la demografía, al estilo de vida, factores reproductivos y otros criterios como el número de biopsias mamarias realizadas previamente, especialmente aquellas de resultado patológico (ej. hiperplasia atípica). Asimismo, la densidad mamaria aumentada o la irradiación torácica antes de los 30 años de vida podrían determinar un aumento del riesgo.¹

Hoy día se han descripto diferentes modelos que aplican el conocimiento de antecedentes personales, familiares y ciertos factores modificables y no modificables para predecir el riesgo de desarrollo de CM.

La implementación de dichas plataformas, asociado a las nuevas estrategias de reducción de riesgo como la aplicación de HP o cirugías de reducción de riesgo, podrían mejorar la evolución de esta enfermedad, sin embargo, ambas pueden estar asociadas a consecuencias psicosociales y ciertos efectos adversos.²

Aunque el control mamográfico anual es actualmente el enfoque principal para la detección temprana del CM, los fármacos utilizados para disminuir su incidencia, brindan una opción de prevención adicional para las mujeres de riesgo aumentado.

Los ensayos clínicos indican que la administración de ciertos moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM) e inhibidores de la aromatasa (IA), se encuentran asociados a una reducción en el desarrollo de CM invasivo primario. Sin embargo, estos medicamentos también pueden provocar ciertos efectos adversos, por lo cual, es imprescindible identificar con precisión a la población favorecida, a fin de optimizar los beneficios potenciales y minimizar los daños.

Actualmente, la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica es baja. Esto podría deberse a las preocupaciones de las mujeres sobre los posibles efectos adversos y a la creencia de que los beneficios no compensan los daños. La dificultad para identificar candidatas para la terapia y la falta de familiaridad de los médicos de atención primaria podrían ser otro impedimento para su administración.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Describir los conocimientos actuales sobre agentes farmacológicos reductores de riesgo de CM, abarcando el asesoramiento de riesgo, la indicación terapéutica y el desarrollo de potenciales efectos adversos.

Objetivos secundarios:

- Describir, en base al enfoque multidisciplinario, qué agente sería el más apropiado para cada paciente.
- Interpretar las dificultades en la implementación de dichas terapéuticas.
- Analizar la importancia de la evaluación multidisciplinaria de la paciente, y su enfoque terapéutico dentro de un entorno biopsicosocial.
- Evaluar el protocolo de manejo utilizado en pacientes con alto riesgo de desarrollar CM en el Hospital Provincial del Centenario.

3. FACTORES DE RIESGO

El CM es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, y la quinta causa de muerte por cáncer en general.

En el año 2020, el CM se convirtió en el tipo de neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en el mundo. La agencia internacional de investigación sobre el cáncer de la OMS, estima que hubo más de 2,26 millones de casos nuevos en este año y alrededor de 685.000 muertes en este mismo periodo de tiempo, relacionadas a esta causa.²

Esta información determina la necesidad de desarrollar nuevos esquemas de abordaje en el tratamiento, de screening efectivos y estrategias de reducción de riesgo de la enfermedad.

Se ha estimado, que los programas de screening con mamografía y concientización de la población, en conjunto con el tratamiento precoz, pueden reducir la mortalidad hasta en un 20% en mujeres entre 50-70 años². Conociendo estos datos, es de vital importancia detectar aquellos grupos poblacionales con mayor predisposición al desarrollo de la enfermedad y evaluar que estrategias de prevención son más útiles en cada caso en particular.

Se conocen diversos factores que aumentan el riesgo de CM, resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama. Extraído de Sanchez, J. D. OPS/OMS. Pan American Health Organization. World Health Organization.

Factores relacionados a la exposición estrogénica	Otros factores de riesgo
Menarquía precoz	Edad
Menopausia tardía	Sexo femenino
Edad del primer embarazo tardía	Historia personal de cáncer de mama/trompas uterinas/ovario
Lactancia	Historia familiar de cáncer de mama/trompas uterinas/ovario
Anticonceptivos orales	Alteraciones genéticas en BRCA
Terapia hormonal sustitutiva	Irradiación previa a zona torácica (<30 años)
Nuliparidad	Densidad mamaria por mamografía

	Obesidad en postmenopausia
	Ingesta de alcohol/ Dieta rica en grasas
	Sedentarismo
	Etnia
	Antecedente de CLIS, HDA o HLA, AEP
	Antecedente de biopsias mamarias previas

Para aquellas mujeres que no cuentan con antecedentes personales de CM, los factores de riesgo (FR) pueden ser agrupados en categorías, incluyendo factores familiares y genéticos, relacionados a la demografía, al estilo de vida, factores reproductivos y otros como el antecedente de biopsias mamarias, especialmente aquellas cuyos resultados fueron anormales⁵.

Algunos de estos factores son modificables (Ej. dieta rica en grasas, ingesta de alcohol, obesidad o tratamiento hormonal sustitutivo) y otros son no modificables (Ej. género, edad e historia familiar).

Dentro de los FR no modificables, se encuentran las mutaciones genéticas personales asociadas a alta probabilidad de desarrollo de cáncer (ej. genotipos de alta penetrancia), mutaciones transmitidas verticalmente a través de la madre o el padre y, antecedente personal de otros tipos de tumores. Frecuentemente se presentan a edades tempranas y en patrones de herencia autosómicos dominantes.

Los cánceres familiares, comparten algunas características con las neoplasias hereditarias. Principalmente estos suelen ser una agrupación de casos esporádicos dentro de un grupo familiar, puede encontrarse la variación genética en genes de baja penetrancia o una combinación de ambos factores.⁴

Siempre se deben evaluar factores demográficos tales como la edad, el género y la etnia. Existe una incidencia aumentada de BRCA 1/2 mutado en mujeres descendientes de judíos Askenazí.⁴

Hoy día, se acepta que el 90% del CM es esporádico, mientras que el 10% restante se encuentra asociado a factores genéticos, principalmente mutaciones en el gen BRCA1/BRCA2, que explicarían el 60% del CM hereditario.³ (Ilustración 1)

En mujeres portadoras de variantes patogénicas en BRCA 1 y 2, el riesgo de CM a lo largo de la vida es de aproximadamente un 65% y 45%, respectivamente.⁴

Sin embargo, el riesgo de cáncer de ovario varía del 10 al 60% hasta los 70 años, según la alteración genética.⁵

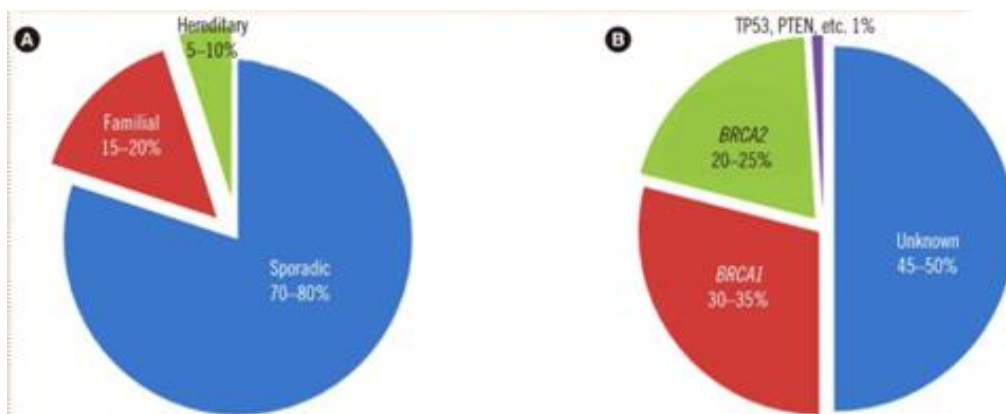


Ilustración 1. Incidencia de cáncer de mama. A: CM hereditario representa del 5-10% de todos los casos. B: CM con variante patógena BRCA 1 y 2 representa el 60% de todos los casos de CM hereditario. Fuente: Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB

Por otra parte, los FR relacionados a los antecedentes reproductivos incluyen la nuliparidad, intervalo prolongado entre la menarca y la edad al primer embarazo, desarrollo de menarca a edades tempranas y menopausia tardía.

Asimismo, varios estudios establecieron la asociación entre IMC elevado y sobrepeso en la adultez con el aumento de riesgo de CM en mujeres postmenopáusicas. Este dato se atribuye al incremento del nivel de estrógenos endógenos circulantes producidos por el tejido adiposo. Esta asociación se observa mayormente en portadoras de tumores con receptores hormonales positivos.⁶

Las lesiones proliferativas con atipia incluyen un riesgo específico el cual desarrollaremos más adelante, dentro de ellas se incluyen: Hiperplasia Ductal Atípica, Hiperplasia Lobulillar Atípica y Carcinoma Lobulillar In Situ.

Otros factores a evaluar son, el antecedente de radioterapia en la región del tórax/mamas antes de los 30 años.⁶ Se ha informado, que las adolescentes y adultas jóvenes tratadas con radiación torácica por antecedente de cáncer primario, presentan un riesgo que supera un 35% al de la población general a los 50 años.⁷

Dentro de los factores que disminuyen el riesgo de CM podemos citar el antecedente de lactancia materna, ejercicio físico principalmente en mujeres postmenopáusicas, ooforectomía bilateral antes de los 45 años y otras terapias de reducción de riesgo. Tabla 2.

Ooforectomía previa a los 45 años
Terapias de reducción de riesgo
Ejercicio físico
Amamantamiento

Tabla 2. Factores protectores de cáncer de mama. Extraído de Sanchez, J. D. OPS/OMS. Pan American Health Organization. World Health Organization.

Conociendo estas estadísticas, en la actualidad, se han desarrollado estrategias de reducción de riesgo, aplicables a grupos poblacionales específicos. Dentro de ellas contamos con la indicación de HP y/o cirugías de reducción de riesgo. Aunque, ambas pueden estar asociadas a consecuencias psicosociales y ciertos efectos adversos.

Se ha informado, que la mastectomía bilateral de reducción de riesgo podría llegar a disminuir la incidencia de CM hasta en un 95% de los casos⁸ y que, la salpingooforectomía bilateral puede descender la incidencia de cáncer de ovario en aproximadamente un 80–90% en pacientes con mutación en BRCA.⁹

Inicialmente, la ooforectomía se asoció con una reducción del riesgo de CM de aproximadamente un 50%.¹⁰ Hallazgos recientes cuestionan el beneficio de esta práctica en mujeres premenopáusicas portadoras de mutación BRCA 1.¹¹

Estas prácticas, pueden generar un conflicto de intereses en las pacientes ya que, muchas de ellas al momento de realizar las intervenciones se encuentran en edad fértil, lo cual podría limitar de forma prematura su capacidad reproductiva y de amamantamiento.

Es por ello, que se ha planteado y desarrollado la HP como una estrategia efectiva y menos agresiva de reducción de riesgo.

El consumo de TMX se ha asociado con una reducción de aproximadamente 50 a 70% en el riesgo de CM contralateral en portadoras de BRCA1/2, aunque, actualmente no se han realizado estudios prospectivos en portadoras de BRCA 1 mutado sin antecedente personal de CM.⁴

Dentro de las estrategias de reducción de riesgo, vale destacar el screening planteado para las pacientes con alto riesgo genético. El mismo consiste en asesoramiento genético oncológico, examen físico y control imagenológico con ecografía, mamografía y resonancia magnética mamaria. Esta última, ha demostrado

ser una herramienta de detección más eficaz que la mamografía en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en numerosos países.¹³

4. MODELOS PREDICTORES DE RIESGO

La predicción de riesgo en CM, se logra identificando ciertas características que son asociadas con alta o baja posibilidad de desarrollar la enfermedad. Luego, combinando dichas variables en un modelo estadístico, se logra producir una probabilidad estimada de desarrollo de la patología en un periodo de tiempo determinado.⁶

Existen modelos computacionales estadísticos que efectúan este análisis, ofreciendo un valor predictivo, al cuantificar el riesgo de desarrollar CM a una edad determinada. Esta información, permite expresar el riesgo en forma cuantitativa con datos numéricos.³

Entre ellos podemos citar ciertos calculadores de riesgo como:

- Herramienta de evaluación de riesgo de cáncer de mama del Instituto Nacional del Cáncer (BCRAT o Modelo de Gail)
- Modelo de Tyrer-Cuzick (IBIS)
- Calculadora de riesgo del Consorcio para la Vigilancia del Cáncer de Mama

4.1 MODELO DE GAIL

La herramienta de evaluación del riesgo de CM (BCRAT), también conocida como modelo de Gail, es la herramienta de evaluación más utilizada para predecir el riesgo absoluto de desarrollar CM a futuro, proporcionando una estimación a 5 años y de por vida hasta los 90 años.¹⁴

Este modelo, incorpora FR como: edad, edad de la menarquia, edad al primer nacido vivo, número de biopsias mamarias previas, antecedentes de hiperplasia atípica y número de familiares de primer grado con antecedente de CM.¹⁵

En aquellas personas con un puntaje superior a 1.67% se otorga la consideración de alto riesgo de desarrollo de CM a 5 años.

Este modelo estadístico, es una herramienta valiosa para evaluar riesgos específicos y seleccionar estrategias de prevención individuales y se utiliza efectivamente en la selección de mujeres para HP.

Aunque tiene validación mundial, su aplicabilidad es cuestionada en algunas poblaciones, debido a que tiene importantes limitaciones relacionadas con la ausencia de algunos factores de riesgo en su fórmula.

Una de las principales limitaciones es que no se encuentra validado en <35 años. Además, su utilidad es limitada en personas de etnia no europea (no blanca).¹⁷ Solo incluye en sus análisis antecedentes de familiares de primer grado (excluyendo antecedentes paternos) y no emplea las edades al momento del diagnóstico. Excluye otros antecedentes oncológicos familiares, como así también el antecedente personal de radioterapia torácica. Es por ello, que podría subestimar el riesgo en este subtipo de pacientes.⁶

A su vez, presenta diferentes aplicabilidades para países desarrollados y en vías de desarrollo, siendo más efectivo en los primeros. Esta diferencia puede encontrarse relacionada con un estilo de vida poco saludable, con el consiguiente aumento de ciertos factores como obesidad, sedentarismo, estrés, tabaquismo y consumo de alcohol.¹⁶

En países en desarrollo, el modelo debería optimizarse, incluyendo más FR específicos para cada población evaluada, obteniendo de este modo información más consistente, permitiendo así intervenciones con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad.

4.2 MODELO DE TYRER-CUZICK o IBIS

Este modelo incorpora FR personales (edad, IMC y enfermedad mamaria benigna) y antecedentes familiares, para proporcionar un riesgo general previsto de CM a 10 años.¹⁷

Requiere mayor información que el modelo de Gail, ya que para completarse incorpora además de los datos anteriormente citados, factores reproductivos, altura, información sobre familiares de segundo y tercer grado afectados, uso de terapia hormonal de reemplazo, densidad mamaria y pruebas genéticas (únicamente BRCA1 y 2).¹⁸

El beneficio de este método ante otros, es que puede ser realizado en <35 años y utiliza la incorporación integral de antecedentes familiares. Dentro de sus limitaciones, no contempla el antecedente de irradiación torácica.⁶

Existen, además, otras discrepancias para el uso de este método en pacientes con determinadas lesiones mamarias.

Algunos estudios sugieren que, podría predecir de forma incorrecta el riesgo en mujeres con antecedente de CLIS, observándose una sobreestimación del mismo en este subgrupo.

Lo y colaboradores, publicaron en su análisis una diferencia de estimación de riesgo del 6% en una cohorte analizada retrospectivamente con antecedente de CLIS.¹⁹ Por lo tanto, esta herramienta no debería usarse para la evaluación en esta población.

4.3 BREAST CANCER SURVEILLANCE CONSORTIUM RISK CALCULATOR

Esta herramienta fue diseñada para estimar el riesgo de CM a 5 y 10 años. Incluye diversos FR (antecedentes familiares de primer grado, edad, raza/etnia, antecedentes de biopsias mamarias, imágenes mamarias).

No es aplicable en <35 años o >74 años. Su utilidad se limita además en pacientes con antecedentes personales de CM, CDIS y mastectomía.⁶

4.4 OTROS MODELOS DE PREDICCIÓN

Existen, a su vez, otros modelos para la detección de variantes patogénicas de BRCA como, BRCAPro6 y CanRisk Tool (BOADICEA v5).

Estos se encuentran validados, tanto para la predicción de mutaciones genéticas, como para la estimación de riesgo para CM y de ovario. Se basan principalmente, en la historia familiar, genotipos para variantes en BRCA1/2, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, RAD51C y RAD51D, asociándolos, además, con otros factores como: estilo de vida, factores hormonales y clínicos, etnia, densidad mamaria, antecedente de enfermedad mamaria.²⁰

El uso rutinario de estos modelos se recomienda en el contexto de consultorio de asesoramiento genético oncológico.

5. LESIONES MAMARIAS BENIGNAS

Estas lesiones constituyen un grupo heterogéneo que incluyen desde anomalías del desarrollo, lesiones inflamatorias, proliferaciones epiteliales, estromales y neoplasias. A su vez se dividen en tres categorías según su grado de proliferación celular y atipia morfológica.

- Lesiones no proliferativas
- Lesiones proliferativas sin atipias
- Lesiones proliferativas con atipias

A partir de esta clasificación se puede establecer el riesgo relativo (RR) que presentan las pacientes portadoras de estas lesiones, de desarrollar CM. Partiendo de un RR= 1 en lesiones no proliferativas, RR 1,5-2 en lesiones proliferativas sin atipias, pasando por un RR 4-5 en lesiones proliferativas con atipias y finalmente un RR 8-10 en lesiones malignas pre invasoras, tales como, carcinoma ductal in situ.³ Ver Tabla 3.

Tabla 3. Lesiones mamarias benignas. Extraído de WHO. (2019). WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol. 2.

LESIONES NO PROLIFERATIVAS (RR<1.5)	LESIONES PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA (RR 1.5-2)	LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA (RR 1.5-2)	LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA (RR 4-5)	LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA (Preinvasora) (RR 8-10)
Quistes mamarios	Hiperplasia ductal usual (HDU)	Atipia epitelial plana (AEP)	Hiperplasia ductal atípica (HDA)	Carcinoma ductal in situ
Galactocele	Papiloma intraductal	Lesiones de células columnares	Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)	
Hiperplasia leve	Adenosis esclerosante		Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)	
Ectasia ductal	Cicatriz radial			
	Fibroadenoma			
	Hiperplasia pseudoangiomatosa (PASH)			

5.1 LESIONES NO PROLIFERATIVAS (LNP)

Las lesiones epiteliales no proliferativas no suelen estar asociadas con un mayor riesgo de CM. Dentro de ellas, las más comunes son los quistes mamarios, seguido por galactoceles, cambios apocrinos papilares, calcificaciones relacionadas con el epitelio e hiperplasia leve del tipo habitual.²¹

5.2 LESIONES PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA

Son un grupo de proliferaciones citológicas y arquitecturales, frecuentemente originadas en las unidades terminales ductolobulillares (UTDL) de la glándula mamaria. Estas incluyen hiperplasia ductal usual (HDU), papilomas intraductales, adenosis esclerosante, cicatrices radiales, adenomas, fibroadenomas e hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH).²²

5.3 LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA (LPA)

Incluyen hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Estas se desarrollarán en detalle, ya que, se asocian con un aumento del riesgo futuro de desarrollo neoplásico invasor.

La atipia epitelial plana (AEP o FEA, flat epithelial atypia) y las lesiones de células columnares, también se encuentran dentro del grupo de LPA.²² Aunque no parecieran aumentar el riesgo más allá de cualquier lesión proliferativa asociada presente, se consideraran brevemente por pertenecer al grupo de proliferaciones atípicas.

5.3.1 Lesiones de células columnares (LCC)

Son alteraciones en la UTDL que se caracterizan por acinos dilatados revestidos por células epiteliales cilíndricas. Los ácinos suelen tener contornos irregulares.²³

La evidencia disponible sugiere que las LCC son las primeras en la vía de desarrollo de la neoplasia mamaria de bajo grado, y se consideran precursores no obligados de la HDA, CDIS y carcinomas invasores de bajo grado.²⁴

La atipia citológica no es una característica de estas lesiones; las LCC con atipia citológica se incluyen dentro de la categoría de atipia epitelial plana (AEP).

5.3.2 Atipia epitelial plana (AEP)

Se caracteriza por el reemplazo del epitelio nativo de células de las UTDL, por una o más capas de epitelio atípico de células cuboidales a columnares. Los ácinos se encuentran distendidos de forma variable, y a menudo pueden contener microcalcificaciones.²⁴

La característica genética distintiva de las lesiones de bajo grado es la pérdida de 16q, este cambio recurrente es detectado con mayor frecuencia en LCC y AEP. Además, las alteraciones del número de copias en genes relacionados con el CM (CCND1, ESR1 y CDH1) han sido identificados en LCC, proporcionando más evidencia de su papel potencial en la carcinogénesis.²⁵

Constituyen el 1-2% de todas las biopsias mamarias benignas.²⁶

Actualmente, la evidencia existente, no apoya ninguna indicación para referir a las pacientes con dicho diagnóstico a asesoramiento de alto riesgo.²⁶

5.3.3 Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)

Es una lesión proliferativa epitelial con características citológicas y arquitectónicas similares a las de carcinoma ductal in situ (CDIS) de bajo grado, con menor desarrollo de arquitectura, grado de afectación de la UTDL y menor extensión. Típicamente ocurre en las UTDL, pero puede también desarrollarse dentro de lesiones como papilomas, fibroadenomas o raramente dentro de los principales conductos galactóforos.²⁴

La diferenciación entre HDA y CDIS se ha realizado tradicionalmente en base a dos factores cuantitativos: una lesión < 2 mm que no ocupa más de 1 perfil de conducto en una sección transversal se clasifica como HDA, mientras que una lesión con una apariencia idéntica y que abarca 2 mm o más y visto en más de 1 perfil de conducto se considera como CDIS.²⁶

Debido a que la HDA es un proceso impulsado por los estrógenos, aquellos factores asociados con el desarrollo de CM con receptores hormonales positivos, generalmente también se asocian con un mayor riesgo para el desarrollo de HDA.²⁷

Pronóstico

La HDA se asocia con un riesgo 3 a 5 veces mayor de desarrollar CM invasor.

El riesgo absoluto de CM posterior a un diagnóstico de HDA es de aproximadamente 1% por año durante al menos 25 años. El período medio de latencia desde su diagnóstico hasta el desarrollo de una neoplasia maligna puede variar entre 8-12 años.²⁴

Además, pareciera haber una relación directa entre el número de focos de HDA y la magnitud del riesgo futuro de cáncer. Cuando la atipia es multifocal, el riesgo puede aumentar hasta 10 veces con respecto a la población general.²⁸

Manejo quirúrgico

Se recomienda la escisión quirúrgica de la lesión. Sin embargo, cuando se encuentra lesión contactante en los márgenes, siendo considerada una lesión benigna, no se requiere ampliación de los mismos.²⁴⁻²⁵

5.3.4 Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA)

Constituyen junto al carcinoma lobulillar in situ clásico (CLIS) las neoplasias lobulillares no invasoras. Conforman el 0.3 - 4% de todas las biopsias mamarias.²⁵

Es una proliferación neoplásica no invasiva de células pequeñas discohesivas que se originan en las UTDL, con o sin afectación pagetoide de los conductos terminales.²⁹

Histológicamente la HLA y CLIS se distinguen entre sí en función del tamaño: una lesión que ocupa menos del 50% de la UTDL se considera HLA, mientras que una lesión con morfología celular idéntica que abarca más del 50% de una UTDL será diagnosticada como CLIS.²⁵

Puede ser multicéntrica y bilateral. Suele carecer de signos clínicos y mamográficos patognomónicos.²⁴

La inactivación de la E-cadherina es un sello distintivo de las lesiones lobulillares. La función deteriorada de ésta, da como resultado el crecimiento no cohesivo característico de las células lobulillares.²⁴

Los estudios moleculares sobre HLA, han proporcionado evidencia de que es una proliferación neoplásica clonal con pérdida de heterocigosidad en 11q13. Se observó que muchos de estos cambios eran compartidos con CLIS y/o carcinoma invasor, lo que respalda a esta patología como una lesión temprana en la vía de desarrollo del carcinoma lobulillar y sugiere un posible papel precursor no obligado de éste.³⁰

Pronóstico

El riesgo relativo de CM entre pacientes con HLA es 4-5 veces mayor que el esperado en mujeres sin HLA. Se calcula que el riesgo absoluto de CM asociado en este subgrupo de pacientes es alrededor del 1% anual, con una incidencia acumulada del 30% a los 25 años.²⁴

Manejo quirúrgico

Las pacientes con diagnóstico de HLA incidental por biopsia mamaria, que presentan una lesión de caracteres benignos en el hallazgo imagenológico, podrían controlarse con seguridad. La escisión se debe realizar si hubiera otra lesión que por sí sola justifique la resección, o existiera falta de correlación entre las imágenes y la histología.³¹

En caso de contactar los márgenes quirúrgicos, no se recomienda la ampliación de los mismos. Sin embargo, al asociarse con un riesgo elevado de futuros CM, se justificaría el seguimiento de alto riesgo.³²⁻³³

5.3.5 Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

Como se citó previamente, es una proliferación neoplásica no invasiva de células discohesivas, que se origina en las UTDL, y que afecta a más de la mitad de los ácinos.

Presenta diferentes subtipos: carcinoma lobulillar in situ clásico; carcinoma lobulillar in situ pleomórfico; carcinoma lobulillar in situ florido.²⁴

Suele ser multicéntrico en la mama ipsilateral hasta en el 80% de las pacientes y bilateral en el 30-65%. Se ha observado que el CLIS pleomórfico y el CLIS florido suelen ser unifocales y de distribución continua, a menudo acompañado de carcinoma lobulillar invasor (CLI) en el contexto de CLIS clásico multicéntrico.³⁴

El subtipo clásico, clínicamente no presenta características específicas; suele ser un hallazgo incidental en biopsias mamarias realizadas por otras indicaciones. Por el contrario, CLIS pleomórfico y florido suelen asociarse con microcalcificaciones y pueden detectarse en una mamografía de control.²⁴

Se encuentra en el 0,5 - 3,6% de las biopsias mamarias benignas y en el 0,04-1,2% de las piezas de mamoplastia de reducción.²⁵

Fisiopatología

El gen CDH1 (codifica la proteína de adhesión celular E-cadherina), juega un papel importante en la patogénesis de las lesiones lobulillares. Las mutaciones de la línea germinal de este gen, se encuentran asociadas con un mayor riesgo de carcinoma lobulillar, incluido CLIS bilateral, con o sin CLI.^{24,35}

La mutación CDH1 se identifica en el 81 % de los casos de CLIS.³⁵

El CLIS pleomórfico y el CLIS florido exhiben una mayor inestabilidad genómica que el CLIS clásico, con mayores alteraciones del número de copias y amplificaciones genéticas, lo que sugiere que estos subtipos morfológicos son lesiones genéticamente más avanzadas que el CLIS clásico.²⁴

La mutación de ERBB2 (HER2) es una alteración molecular frecuente en CLI pleomórfico y CLIS pleomórfico.³⁵

Según la octava edición de la clasificación TNM, CLIS ya no se clasifica como Tis.³⁶

Pronóstico

El riesgo absoluto de CM se encuentra en el rango de 1 a 2 % por año, con una tasa acumulada a largo plazo >20% a los 20 años y un riesgo de por vida entre

30-40%. Por lo tanto, también se considera una lesión precursora no obligada, aunque con un riesgo bajo de progresión a cáncer invasor.²⁴

Manejo quirúrgico

Las pacientes con CLIS clásico diagnosticado de forma incidental por biopsia mamaria, pueden evitar la escisión quirúrgica. No existen indicios de que la escisión del CLIS clásico con márgenes negativos sea útil. En cambio, por presentar mayor riesgo de progresión se recomienda la escisión quirúrgica de CLIS pleomórfico o florido.^{31,32,33}

6. INDICACIONES

En los últimos años se ha demostrado una disminución en la incidencia y mortalidad del CM en relación a los avances alcanzados por el diagnóstico precoz y las mejoras en el tratamiento sistémico adyuvante de la enfermedad.³

Hace varias décadas, se encuentran en desarrollo diversas estrategias para la prevención del CM, como por ejemplo, los estudios de screening poblacional con mamografía.

La HP, incluye el uso de agentes naturales o farmacológicos para inhibir el desarrollo de CM. Esto puede llevarse a cabo bloqueando el daño en el ADN que inicia la carcinogénesis o revirtiendo la progresión de células proliferativas en las cuales el daño ya se ha producido.

Dependiendo de la población diana a la que va dirigida, la HP puede incluir tres tipos³:

- ✓ **Primaria:** Para prevenir el inicio de la enfermedad en individuos sanos (Ej. Mujeres portadoras de mutación BRCA)
- ✓ **Secundaria:** En población con lesiones proliferativas diagnosticadas, para evitar el desarrollo de cáncer invasor. (Ej. Mujeres con diagnóstico de HDA)
- ✓ **Terciaria:** Para individuos con antecedente previo de carcinoma invasor, contra el desarrollo de segundos tumores primarios (Ej. Tratamiento hormonal adyuvante de una mujer con CM sin evidencia de enfermedad actual)

En pacientes con alto riesgo, las pautas vigentes recomiendan el uso de terapia endócrina como prevención primaria y secundaria. Dentro de los agentes farmacológicos recomendados se encuentran: Tamoxifeno, Raloxifeno, Anastrozol y Exemestano.^{18,37,6}

Aunque cualquiera de estas opciones es razonable, solo TMX y RLX se encuentran aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) como agentes preventivos.

Los criterios de selección para HP han variado a lo largo del tiempo. Actualmente se recomienda en mujeres asintomáticas ≥ 35 años con una expectativa de vida de al menos 10 años y uno de los siguientes¹⁸:

- Antecedente de radiación torácica administrada antes de los 30 años de edad (ej. antecedente de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin infantil o adolescente)
- Antecedentes de carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica (ductal o lobulillar)
- Riesgo de cáncer de mama $\geq 1.7\%$ a cinco años según modelo predictivo (Ver modelos de predicción de riesgo)

Otras variables de riesgo a analizar incluyen: mujeres > 65 años de edad con 1 familiar de primer grado con CM; > 45 años con más de 1 familiar de primer grado con CM o 1 familiar de primer grado que desarrolló CM antes de los 50 años; > 40 años con un familiar de primer grado con CM bilateral⁶.

Estas recomendaciones no se aplican a las mujeres que tienen un diagnóstico actual o anterior de CM o CDIS.

6.1 VARIABLES PATOGENICAS EN BRCA

Las portadoras de una mutación BRCA 1 presentan un riesgo acumulativo de CM del 72% a los 80 años y tienden a desarrollar tipos tumorales con receptores de estrógeno (RE) negativo³⁸, en cambio, aquellas con una mutación BRCA 2 presentan un riesgo acumulativo del 69%³⁹ comparado con el riesgo de la población general del 12% a lo largo de su vida⁴⁰ y tienden a desarrollar CM con RE positivo.

Los datos publicados luego del ensayo NSABP-P1 informaron que la reducción en la incidencia de CM RE positivo fue del 62% en portadoras sanas de BRCA 2 usuarias de TMX (IC 95% 0,06–1,56). Sin embargo, el uso de esta medicación, no modificó la incidencia entre mujeres sanas con mutaciones BRCA1 (IC 95% 0,32–10,7).^{41,42} La asociación presente entre pacientes con mutación BRCA 2 y el desarrollo de tumores RE positivos, podría justificar la mejor respuesta hacia la HP en este subgrupo.

Phillips y colaboradores, publicaron en su trabajo, que la administración de TMX, como agente de prevención secundario luego de un primer caso de CM en pacientes mutadas, podría llegar a reducir la incidencia de un nuevo carcinoma hasta un 62% en portadoras BRCA 1 (IC 95%, 0,27–0,55) y hasta un 67% en BRCA 2 (IC 95% 0,22–0,50).³⁸

Sin embargo, ambos estudios demuestran datos limitados y de naturaleza retrospectiva, por lo que su aplicación aún no se encuentra del todo analizada.

6.2 REEVALUACION DE RIESGO

No se dispone de la evidencia suficiente para afirmar cual es el mejor intervalo de tiempo para recategorizar el riesgo y las indicaciones de HP.

Un enfoque recomendable, sería repetir la evaluación del riesgo cuando exista un cambio significativo en los FR, por ejemplo, cuando un miembro de la familia sea diagnosticado con CM o cuando exista un nuevo diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar in situ en una biopsia mamaria⁶.

Por último, se desaconseja el uso rutinario de medicamentos profilácticos en mujeres que no presentan un riesgo aumentado de CM, ya que los efectos adversos de estos fármacos probablemente superen su potencial beneficio.

7. EVALUACION CLINICA INICIAL Y ELECCION DEL AGENTE

La elección del agente farmacológico más apropiado tiene tanta relevancia como su indicación médica.

Para poder realizar el enfoque más adecuado, se debe analizar a la paciente en su contexto y contemplar antecedentes de patologías de base⁶.

Esta información se adquiere realizando una correcta evaluación clínica, efectuando una detallada anamnesis, abarcando antecedentes personales (médicos y quirúrgicos), familiares y reproductivos al fin de determinar eventuales comorbilidades y posibles efectos adversos.

Asimismo, debemos contemplar las preferencias personales de la paciente, la cual debe optar en base a la recomendación y entendimiento de beneficios y eventuales perjuicios.

Inicialmente, se debe fomentar un estilo de vida saludable, promover la actividad física y control de peso, sugiriendo un IMC entre 20-25. Evaluar el antecedente de terapias de reemplazo hormonal. Detectar el uso eventual de agentes carcinogénicos, informar acerca del aumento de riesgo y aconsejar limitar su consumo³⁷.

Se debe ofrecer asesoramiento genético oncológico en pacientes seleccionadas.

Previo a decidir la terapia endócrina, es inherente evaluar el status menopáusico de la paciente, como así también, el antecedente quirúrgico de histerectomía/anexohisterectomía.

Dado que los agentes reductores de riesgo (ARR) se administran en mujeres sanas, una de las características buscadas es la menor incidencia de efectos adversos. Cuanto más baja sea la tasa de toxicidad, mayor será la adherencia y su beneficio preventivo.³⁷

Si los ARR no presentaran toxicidad, podrían recomendarse a todas las mujeres, independientemente de su riesgo. Dado que este tipo de agente ideal aún no existe, únicamente se recomienda en pacientes de alto riesgo.

Actualmente las opciones de hormonoprofilaxis incluyen: Tamoxifeno (20 mg/día), Raloxifeno (60 mg/día), Anastrozol (1 mg/día), Exemestano (25 mg/día).

7.1 CONSEJERIA PREVIO A SERM

Dentro de los antecedentes a considerar, debemos tener en cuenta que el consumo de TMX se asocia con una mayor tasa de eventos tromboembólicos venosos, llegando a aumentar su incidencia 2 a 3 veces más que las pacientes que no lo consumen.⁴³ Por lo tanto, no se encuentra recomendado en pacientes con dicho antecedente.

Además, se ha observado que aquellas pacientes portadoras de mutaciones en el factor V de Leiden, presentan un riesgo casi cinco veces mayor de tromboembolismo, en relación a las usuarias de TMX que no presentan dicha mutación.⁴⁴

Es conocido que el TMX es un agente teratógeno, y se encuentra contraindicado durante el embarazo o en mujeres que planifican a la brevedad una gestación. Por lo tanto, debería contemplarse particularmente el deseo de gestación a corto plazo e indicar la terapia endócrina en el momento más propicio.

Existe evidencia de que ciertos fármacos (ej. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS) interfieren en la conversión enzimática del TMX a endoxifeno al inhibir una isoforma particular del citocromo P450 (CYP2D6), enzima implicada en su metabolismo. Por lo tanto, no se recomienda su administración en conjunto.⁴⁵

El uso de TMX se ha asociado, con un mayor riesgo de cataratas (3,7%) y, menos frecuentemente, depósitos retinales irreversibles que podrían provocar edema macular y pérdida de la visión. Aunque estos efectos son poco comunes, se recomienda un examen ocular ante cualquier sintomatología visual agregada.

Por último, el riesgo inicial de tromboembolismo, cataratas y cáncer de endometrio aumenta con la edad. Por lo tanto, para las mujeres >60 años, especialmente aquellas con útero intacto, un IA podría ser más adecuado.

7.2 CONSEJERIA PREVIO A IA

Se ha demostrado, que si bien a corto plazo, los efectos adversos de los IA no suelen ser perjudiciales para la calidad de vida, podrían limitar la adherencia al tratamiento. Dentro de ellos podemos citar: dolor musculoesquelético caracterizado por artralgia, rigidez articular y dolor óseo, descrito como síndrome

musculoesquelético asociado con IA, responsables de la interrupción del tratamiento en el 10- 20% de los pacientes^{46,47}

En pacientes postmenopáusicas es recomendable evaluar el riesgo de fracturas, estudiando la densidad mineral ósea (DMO) a través de una densitometría ósea. El antecedente de osteoporosis u osteopenia severa es una contraindicación relativa para el uso de IA.¹⁸

Asimismo, en usuarias de IA, debería considerarse la indicación de agentes protectores óseos, como bisfosfonatos e inhibidores del ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL). Además, se debe alentar a todas las pacientes que lo consuman, a que realicen ejercicio regularmente y aumenten la ingesta de calcio y producción de vitamina D. Por lo tanto, en mujeres posmenopáusicas con osteopenia/osteoporosis inicial, es preferible un SERM en lugar de un IA.¹⁸

Por último, no se debe prescribir el uso de IA o Raloxifeno para la reducción del riesgo de CM en mujeres premenopáusicas.¹⁸

8. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM)

Existen múltiples agentes disponibles que actúan como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), entre ellos los más estudiados son: Tamoxifeno, Raloxifeno y Toremifeno. Todos presentan una actividad mixta, tanto agonista como antagonista, según el tejido diana afectado.

8.1 TAMOXIFENO (TMX)

Es un inhibidor competitivo de la unión de estrógenos a los RE, con una afinidad 100 a 1000 veces mayor.⁴⁸

Su mecanismo de acción se basa en su efecto anti estrogénico, bloqueando la acción de esta hormona a nivel del tejido mamario, inhibiendo el desarrollo de las células tumorales.

Su efecto, no se limita únicamente al tejido mamario. En el útero, presenta acción agonista y en el tejido óseo, mejora la asimilación de calcio, disminuyendo la reabsorción ósea, por lo que es beneficioso en pacientes con osteoporosis.

En postmenopáusicas, reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas hasta un 19%. Sin embargo, en premenopáusicas puede disminuir la densidad mineral ósea (DMO) ya que antagoniza la mayor actividad estrogénica basal.⁴⁹

Es conocido su efecto agonista sobre el endometrio, lo que genera un riesgo hasta 2.5 veces mayor de inducir hiperplasia y cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas.

A su vez, presenta un efecto agonista a nivel hepático, mediando una disminución de los valores séricos de colesterol total y LDL, elevación de las concentraciones de triglicéridos y aumento de ciertos factores de la coagulación.

Disminuye la cantidad de antitrombina III, lo cual puede ocasionar un aumento en la incidencia de tromboembolismo. Presenta efectos antagonistas en los centros regulatorios hipotalámicos y produce mayor frecuencia de sofocos.

8.1.1 UTILIDAD DE TAMOXIFENO EN HORMONOPROFILAXIS

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el TMX reduce la incidencia de CM RE positivo en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.^{50,51,52}

El último consenso de la NCCN⁶, indica que el riesgo/beneficio del uso de TMX en mujeres premenopáusicas de alto riesgo presenta, en la mayoría de los casos, un balance favorable. Y que, el riesgo/beneficio del uso de esta medicación en postmenopáusicas es determinado por la edad, la presencia de útero y otras comorbilidades. Sin embargo, la utilidad de TMX como agente reductor de riesgo en mujeres <35 años es aún desconocida.

Según el estudio NSABP P1, el TMX redujo el riesgo de CM en pacientes de alto riesgo en un 49% de los casos ($P < 0,00001$ bilateral) en comparación con el grupo placebo. En un seguimiento a 69 meses, se observó una reducción en la incidencia de 43,4 frente a 22,0 por 1000 mujeres, en ambos grupos respectivamente. Observándose mayor beneficio al aumentar la edad de las pacientes (Tabla 4).⁵³⁻⁶

El número necesario a tratar de este estudio, fue de 47 mujeres, para prevenir 1 caso de CM.⁵³

El estudio IBIS I, demostró en su informe inicial una reducción del riesgo de CM, tanto para carcinoma invasor como para CDIS del 32% (IC 95% 8-50 $P = 0.13$), luego de la administración de TMX 20mg/día durante 5 años.⁵²

En el seguimiento a 10 años, se observó además la persistencia de dicha reducción hasta un 28% más que en el grupo placebo (RR 0.72 [IC 95% 0.59-0.88] $P = 0,001$).⁵² Después de 20 años de seguimiento, los valores de protección descendieron. Se observó un riesgo estimado de desarrollar CM de un 7.8% en el grupo TMX (IC del 95% de 6.9–9.0) en comparación con el 12.3% del grupo placebo (IC del 95% 10.1-14.5). Lo que indicó un número necesario a tratar de 22 pacientes, para prevenir 1 caso de CM en dicho lapso de tiempo (IC 95% 19–26).

Otros ensayos, informaron que, entre las mujeres con antecedentes de CLIS, la reducción de riesgo observada fue del 56%, y fue particularmente notable entre aquellas con antecedentes de hiperplasia atípica (86%). Cuando se relacionaron los hallazgos con el nivel de riesgo previsto entre las participantes, la reducción de riesgo

de cáncer osciló entre el 32% y el 66%. Luego de un seguimiento de 7 años se observó además un RR 0.25 (IC 95% 0.10-0.52).⁶

Con respecto al tipo tumoral, el TMX redujo la aparición de tumores con RE positivos en un 69%, pero no se observaron diferencias en la aparición de tumores con RE negativos.^{53,6}

En un estudio realizado por el Hospital Royal Marsden, el seguimiento a 20 años no demostró diferencia significativa en la incidencia de CM en los grupos randomizados a TMX o placebo (RR 0.78 IC 95% 0.58-1.04 P=10). Sin embargo, la incidencia de CM RE positivo, fue significativamente más baja en el grupo TMX que en el placebo (RR 0.61 IC 95% 0.43-0.86 P= 005). Esta diferencia, se evidenció en el seguimiento a largo plazo observándose un beneficio posterior a los 8 años de tratamiento.⁵⁴

Para CDIS, el estudio del efecto de TMX y otros moduladores selectivos del receptor de estrógeno se limitó en gran medida a los primeros 5 años, pero existen pocos datos publicados con respecto al beneficio posterior a los 10 años del tratamiento. Dado que el CDIS es una lesión precursora, este hallazgo podría indicar que el efecto preventivo del TMX no se mantendría indefinidamente.⁵⁵

En el análisis realizado con respecto al estatus menopáusico, si bien se hallaron diferencias entre los grupos a comparar, la reducción del riesgo relativo observada entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas no fue estadísticamente significativa. Observándose un RR de 0.67 (IC 95% 0.47-0.95) en el primer grupo, y de 0.77 en el segundo.⁵²

Patient characteristic	No. of events		Rate per 1000 women		Risk ratio	95% confidence interval
	Placebo	Tamoxifen	Placebo	Tamoxifen		
All women	175	89	6.76	3.43	0.51	0.39–0.66
Age, y						
≤49	68	38	6.70	3.77	0.56	0.37–0.85
50–59	50	25	6.28	3.10	0.49	0.29–0.81
≥60	57	26	7.33	3.33	0.45	0.27–0.74
History of LCIS						
No	157	81	6.41	3.30	0.51	0.39–0.68
Yes	18	8	12.99	5.69	0.44	0.16–1.06
History of atypical hyperplasia						
No	152	86	6.44	3.61	0.56	0.42–0.73
Yes	23	3	10.11	1.43	0.14	0.03–0.47
5-y predicted breast cancer risk, %						
≤2.00	35	13	5.54	2.06	0.37	0.18–0.72
2.01–3.00	42	29	5.18	3.51	0.68	0.41–1.11
3.01–5.00	43	27	5.88	3.88	0.66	0.39–1.09
≥5.01	55	20	13.28	4.52	0.34	0.19–0.58
No. of first-degree relatives with breast cancer						
0	38	17	6.45	2.97	0.46	0.24–0.84
1	90	46	6.00	3.03	0.51	0.35–0.73
2	37	20	8.68	4.75	0.55	0.30–0.97
≥3	10	6	13.72	7.02	0.51	0.15–1.55

Tabla 4. Promedio anual para cáncer de mama invasor por edad, antecedente de CLIS e HDA, riesgo predictivo de cáncer de mama a 5 años, antecedentes familiares de primer grado. Fuente: Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Kav

8.1.2 CÁNCER DE ENDOMETRIO

Cuando se analizó específicamente el desarrollo de efectos adversos se evaluó el desarrollo de cáncer de endometrio como uno de los principales.

En los estudios realizados, se observó que el riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio fue 2.53 veces mayor en el grupo TMX en comparación con el grupo placebo (IC 95% 1.35–4.97). El mayor riesgo observado, fue predominantemente en mujeres >50 años con un RR de 4.01 (IC 95 % 1.70–10.90).⁶

Los resultados observados en otro ensayo controlado de TMX versus placebo, demostró un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio en el grupo TMX en los primeros cinco años de tratamiento (RR 3,76, IC 95% 1,20-15,56), pero no posterior a esta etapa, evidenciándose un RR 0.64 con un seguimiento de 5 a 10 años (IC 95% 0.21-1.80).⁵²

Para investigar el efecto del TMX sobre la incidencia y la mortalidad del CM, se llevó a cabo un estudio realizado en Italia, publicado por Veronesi y colaboradores, en donde se evaluaron 5408 mujeres histerectomizadas, a fin de excluir el efecto adverso potencial de cáncer de endometrio y se aleatorizaron a la administración de TMX vs placebo. Cuando se realizó el análisis por grupos de riesgo, la intervención farmacológica con TMX redujo de forma estadísticamente significativa la incidencia

de CM en el grupo de alto riesgo ($P = 0,003$), pero no presentó efecto en el grupo de bajo riesgo ($P = 0,89$). Además, cuando se evaluó el antecedente de consumo de THR, en pacientes del grupo de alto riesgo, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del TMX ($P = .009$).⁵⁰

8.1.3 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA y CARDIOVASCULAR

Con respecto a la enfermedad tromboembólica, el riesgo aumentó casi tres veces en el grupo de TMX en comparación con el grupo de placebo (RR 3.01; IC 95% 1.15–9.27).⁶

Cuando la incidencia de embolia pulmonar se relacionó con la edad de las participantes, se informó un aumento de dichos eventos en mujeres posmenopáusicas predominantemente en >50 años (RR 3.19; IC 95% 1.12-11.15).⁶

Las tasas anuales para TVP, cada 1000 mujeres fueron 1.34 en el grupo TMX versus 0.84 en el grupo placebo (RR 1.60; IC 95% 0.91– 2.86). Los resultados ajustados por edad, informaron que el riesgo fue mayor en el grupo TMX de mujeres > 50 años (RR 1.71; IC 95% 0.85-3.58) en comparación con el grupo placebo.⁶

Otros estudios, informaron un riesgo elevado en el grupo TMX, pero no diferenciaron la población por grupo de edad (RR 1.73 IC 95% 1.07–2.85 $P = 0.02$).⁵²

Los eventos adversos tromboembólicos y ginecológicos aumentaron con la administración de TMX en comparación con el placebo. El seguimiento a 8 años demostró que estos efectos secundarios se limitaron principalmente al período de tratamiento activo ^{50,52}

No se registraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para otros eventos cardiovasculares, con una tasa anual promedio de cardiopatía isquémica de 2,37 por 1000 mujeres en el grupo de placebo y de 2,73 por 1000 mujeres en el grupo de TMX.⁶

8.1.4 ENFERMEDAD OSEA

Un beneficio adicional reportado en los grupos TMX, fue el descenso de fracturas osteoporóticas (RR 0.81 IC 95% 0.63- 1.05) en la combinación de cadera, columna vertebral y porción inferior del radio.^{53,6}

Otros estudios informaron una marcada reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales en los grupos TMX (3 casos en 1000 mujeres; RR 0.66 IC 95% 0.45- 0.98).³⁷

8.1.5 OFTALMOPATIAS

La tasa de desarrollo de cataratas entre las mujeres sin antecedentes previos, fue de 21,72 por 1000 mujeres en el grupo de placebo y de 24,82 por 1000 mujeres en el grupo de tamoxifeno (RR 1,14 IC 95 % IC 1,01–1,29).⁶

8.1.6 CALIDAD DE VIDA

En la mayoría de los estudios analizados esto incluye, la aparición de sofocos, flujo vaginal, alteración del ciclo menstrual, retención de líquidos, náuseas, cambios en la piel, diarrea y aumento o pérdida de peso.

La proporción de mujeres que informaron que los sofocos eran bastante molestos o extremadamente molestos fue un 18% mayor en el grupo de TMX, en comparación con el grupo de placebo.⁶

Con respecto al flujo vaginal, se reportaron como moderadamente molesto o gravemente molesto un 16% más de pacientes en el grupo TMX.⁶

Otros estudios evaluaron la asociación entre el uso de esta medicación con la presencia de síntomas de depresión, ansiedad, u otras afecciones psicosociales, no encontrándose diferencias significativas con el grupo a comparar.⁵⁶

8.1.7 MORBILIDAD/MORTALIDAD

No se encontraron diferencias significativas en la tasa global de mortalidad en los grupos de tratamiento.

La tasa de mortalidad anual después de 7 años de seguimiento fue de 2.80 cada 1000 mujeres en grupo TMX en comparación con 3.08 cada 1000 mujeres en el grupo placebo, RR 1.10 (IC 95% 0.85-1.43).^{53,6}

8.1.8 DISMINUCION DE RIESGO EN BRCA

Un estudio reciente realizado por Lee y colaboradores en 2020, evaluó la reducción de riesgo en 2464 mujeres con variantes patogénicas en BRCA 1 y 2, luego de la administración de TMX 20 mg/día durante 5 años. Demostrando, una RR del 62% (IC 95% 0,27–0,55) en portadoras BRCA1 y del 67% (IC 95% 0,22–0,50) en portadoras BRCA 2.⁵⁷

Otro análisis realizado en 622 mujeres, entre 25 y 55 años de edad, en este mismo grupo de riesgo, sin afectación por CM u ovario; evaluó las estrategias de RR utilizadas. Observándose, que el 49% de éstas, se sometió a una mastectomía de reducción de riesgo, el 52% a ooforectomía bilateral y el 33% a ambas intervenciones.

Solo el 5.5% de las encuestadas, refirieron haber consumido algún medicamento recetado como ARR. Cuando se les pidió que seleccionaran los motivos de la falta de elección de estos, la razón principal informada, fue la falta de prescripción de los medicamentos por parte del personal (52%), seguida de la preocupación por los efectos secundarios (39%). El 14% del total evaluado informó que deseaba la búsqueda de un embarazo en un corto plazo de tiempo y, por lo tanto, electivamente decidió no utilizar ningún ARR.⁵⁸

La eficacia de TMX para la prevención primaria del CM en portadoras de mutaciones patogénicas aún no se encuentra muy difundida. Sin embargo, se ha demostrado que TMX reduce el riesgo de CM contralateral en un 50% en las portadoras BRCA1 y BRCA2 con antecedente de CM.¹²

9. TAMOXIFENO A DOSIS BAJAS (5MG/DIA)

El uso de TMX a 20 mg/día durante un periodo de 5 años ha demostrado ser eficaz en la prevención del CM. Sin embargo, su aplicabilidad y aceptabilidad puede verse condicionada por los efectos adversos generados.

Es por ello, que se ha planteado la hipótesis de que una dosis inferior administrada en el mismo lapso de tiempo o menor, podría ser igualmente efectiva con una toxicidad más baja que la dosis estándar.

9.1 Dosis reducida en pacientes con Lesiones Proliferativas Atípicas (LPA)

Un estudio fase III realizado en 2019⁵⁹, evaluó a 500 pacientes con antecedente de lesión proliferativa atípica (LPA) y CDIS con receptores hormonales positivos, de 75 años o menos, luego de una cirugía conservadora.

Estas se randomizaron a TMX 5 mg/día vs placebo durante 3 años. El objetivo primario fue analizar la efectividad de esta dosis para disminuir la incidencia de CM invasor o CDIS en ambos grupos de estudio. Los objetivos secundarios fueron evaluar la incidencia de HDA o CLIS, cáncer de endometrio, otros segundos cánceres primarios, eventos tromboembólicos venosos, cardiopatía coronaria, fracturas óseas, cataratas y síntomas menopáusicos.

Luego de una mediana de seguimiento de 5,1 años, se informaron 14 eventos neoplásicos en el grupo TMX y 28 con placebo (11,6 frente a 23,9 por 1000 personas/año; CR 0,48; IC 95%, 0,26 - 0,92; P= 0,02) Ilustración 2.

La administración de TMX redujo los eventos mamarios contralaterales en un 75% de los casos (CR 0,25; IC 95%, 0,07 - 0,88; P= 0,02).

Cuando se evaluó por subgrupo, en las pacientes con antecedente de HDA, se informó un caso de recurrencia en el grupo de TMX vs dos en el grupo placebo (HR, 0,50; IC del 95 %, 0,05 a 5,47). Se informaron dos recurrencias vs seis en aquellas con CLIS previo (HR 0,31; IC 95%, 0,06 - 1,51), y 11 vs 20 (HR, 0,53; IC 95%, 0,25 - 1,11) en aquellas con antecedente de CDIS P = 0,8). La mayoría de las recurrencias fueron invasoras.

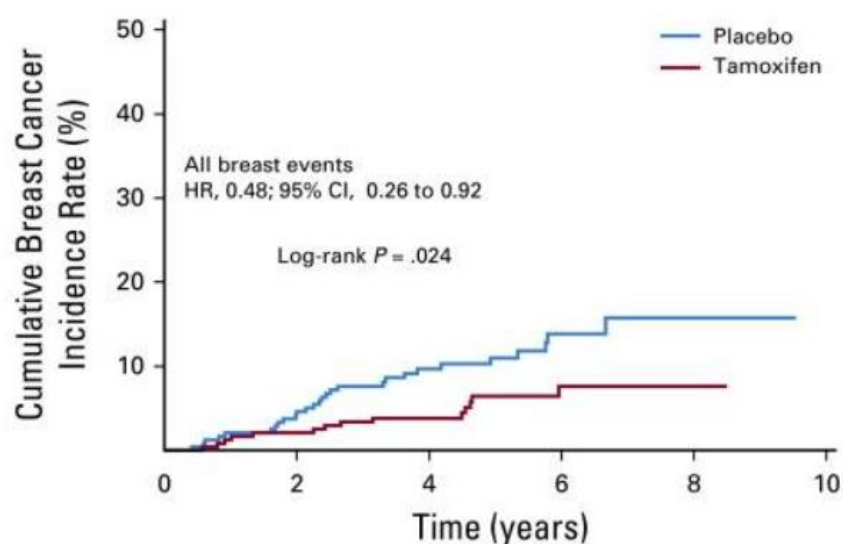


Ilustración 2. Incidencia acumulada de cáncer de mama en ambos grupos de estudio. Fuente: DeCensi y colaboradores. Ensayo aleatorizado controlado con placebo de dosis bajas de tamoxifeno para prevenir la recurrencia local y contralateral

Los eventos adversos leves se informaron en el 2% de las pacientes, entre ellos sofocos, ginecorragia y cefalea. No se observaron diferencias significativas en el desarrollo de pólipos endometriales entre ambos grupos (2,8 % vs 1,6 %). Tabla 5.

Con respecto al aumento de grosor endometrial, se observó un aumento significativo en mujeres postmenopáusicas del grupo TMX, de aproximadamente 1 mm.

Adverse Event	Tamoxifen (n = 249), Placebo (n = 246),		P*
	No. (%)	No. (%)	
Hot flashes	34 (13.7)	18 (7.3)	.03
Arthralgia	14 (5.6)	21 (8.5)	.22
Vaginal dryness	5 (2.0)	8 (3.3)	.42
Vaginal bleeding	10 (4.0)	3 (1.2)	.09
Headache	1 (0.4)	11 (4.5)	.003
Vaginal discharge	6 (2.4)	5 (2.0)	1.00
Endometrial polyps	7 (2.8)	4 (1.6)	.54
Muscle cramping/myalgia	6 (2.4)	4 (1.6)	.75

Tabla 5. Efectos adversos leves. Fuente: DeCensi y colaboradores. Ensayo aleatorizado controlado con placebo de dosis bajas de tamoxifeno para prevenir la recurrencia local y contralateral

Se reportaron 12 eventos adversos graves en el grupo TMX (incluyendo un episodio de TVP y uno de cáncer de endometrio estadio I) vs 16 en el grupo placebo (1 caso de TEP). El número necesario para dañar en un lapso de 5 años, fue de 218 entre ambos agentes (IC 95% 193 a 265). (Tabla 6)

Se reportaron tres muertes en total (una como resultado de CM en ambos grupos y otra por IAM en el grupo placebo).

Adverse Event	Tamoxifen (n = 249)	Placebo (n = 246)
Endometrial cancer	1 (0.4)	—
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism	1 (0.4)	1 (0.4)
Other neoplasms	4 (1.6)	6 (2.4)
Coronary heart disease	2 (0.8)	2 (0.8)
Infection	2 (0.8)	2 (0.8)
Saphenous varices	1 (0.4)	—
Temporal angioma	—	1 (0.4)
Tibial fracture	—	1 (0.4)
Gallbladder stones	—	1 (0.4)
Death	1 (0.4)	2 (0.8)
Total	12 (4.8)	16 (6.5)

Tabla 6. Efectos adversos graves. Fuente: DeCensi y colaboradores. Ensayo aleatorizado controlado con placebo de dosis bajas de tamoxifeno para prevenir la recurrencia local y contralateral

La tasa de adherencia observada fue aceptable en los primeros 2,5 años del estudio, con un 65% en el grupo TMX y del 61% en el grupo placebo.

9.2 Dosis reducida en pacientes usuarias de terapia hormonal de reemplazo (THR)

Es conocido que la THR logra mejorar los síntomas climatéricos y puede disminuir la mortalidad en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, concomitantemente, podría aumentar el riesgo de CM. Es por ello que su uso en combinación con HP genera cierta controversia en mujeres de alto riesgo.

Un estudio fase III realizado en 1884 mujeres postmenopáusicas recientes, usuarias de THR, buscó como objetivo principal, evaluar la incidencia de CM luego de la administración de TMX como agente preventivo.⁶⁰

Las pacientes fueron asignadas al azar a TMX 5 mg/día o placebo durante 5 años y luego de un seguimiento medio de $6,2 \pm 1,9$ años, se observaron 24 casos de CM en el grupo placebo y 19 casos en el grupo TMX (RR 0.80 IC 95% 0.44-1.46).

Los beneficios observados, luego de la administración de TMX fueron mayormente en tumores luminales A (RR 0.32 IC 95% 0.12-0.86), y en pacientes que completaron al menos 12 meses de tratamiento (RR 0.49 IC 95% 0.23-1.02).

Con respecto a los efectos adversos, se observó que los síntomas vasomotores fueron un 50% más frecuentes en el grupo TMX, sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para eventos adversos graves como síndromes coronarios, ACV y ETE.

Aunque se observaron significativamente más pólipos endometriales en el grupo TMX, no se observó un aumento de las tasas de cáncer de endometrio, lo que nuevamente sugiere un efecto protector de las progestinas contra los efectos endometriales del TMX. No se registraron casos de fracturas óseas clínicas.

Al evaluar la tasa de adherencia al finalizar el ensayo, se observó un abandono del tratamiento del 44% en el grupo placebo y del 47% en el grupo TMX ($P=0,19$). Con respecto a la adherencia a la THR, se observó, que el 54% de las mujeres sostuvo la THR, el 5% de las pacientes suspendió el tratamiento temporalmente y el 31% interrumpió de forma definitiva la terapia ($P=0,46$).

Si bien se manifiesta una leve reducción en la incidencia de CM en las pacientes analizadas, se deja en evidencia que esta dosis no presenta eficacia significativa para disminuir el riesgo en pacientes que utilicen THR concomitantemente.

10. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM)

10.1 RALOXIFENO (RLX)

Es un SERM de segunda generación, químicamente diferente a TMX. Presenta efectos agonistas en tejido óseo y lípidos, y efectos antagonistas sobre la mama y el útero.⁶¹

En 2007 la FDA autorizó la indicación de RLX para reducción de riesgo en mujeres postmenopáusicas de riesgo elevado, especialmente aquellas con osteoporosis.

RLX y TMX, presentan diferentes vías de metabolización. Mientras que TMX es asimilado por las enzimas hepáticas del citocromo P450, RLX es metabolizado por glucuronidación y por lo tanto, evita algunos de las posibles interacciones farmacológicas que se aplican a TMX.⁶²

Actualmente la dosis recomendada de RLX es de 60 mg/d. Indicado en postmenopáusicas >35 años con alto riesgo de CM.

No hay datos disponibles sobre el uso de RLX en mujeres con mutación BRCA 1/2, o con antecedente de radioterapia torácica previa.

10.2 UTILIDAD DE RALOXIFENO EN HORMONOPROFILAXIS

En el ensayo STAR, se evaluaron 19747 mujeres con un riesgo aumentado de CM, las cuales fueron randomizadas a tratamiento con TMX 20 mg/día o RLX 60 mg/día por un periodo de 5 años. Este importante estudio informó que, en un promedio de seguimiento de 4 años, no se encontraron diferencias significativas entre ambas medicaciones para disminuir el riesgo de CM (RR 1.02 IC 95% 0.82-1.28). Sin embargo, en el seguimiento a 8 años se observó que TMX fue más efectivo que RLX como agente reductor de riesgo (RR 1.24 IC 95% 1.05-1.47) sugiriendo, que presenta mejores efectos a largo plazo.⁶³

Otro análisis relevante, fue la reducción de riesgo para CDIS. Observándose una incidencia de 1.51 casos por 1000 en el grupo TMX frente a 2.11 por 1000 en el grupo de RLX (RR 1,40; IC 95% 0,98-2,00).⁶³ En los estudios MORE y CORE, se

observaron resultados similares, principalmente en el seguimiento a 8 años. Sin embargo, el número de pacientes evaluadas no fue estadísticamente significativo.^{64,65}

En el análisis por subgrupos, RLX fue tan efectivo como TMX reduciendo el riesgo de CM en pacientes con antecedentes personales de CLIS (RR 1.13 IC 95% 0.76-1.69). Por el contrario, fue menos efectivo en pacientes con antecedentes de HDA (RR 1.48 IC 95% 1.06-2.09).⁶³

El estudio MORE, fue diseñado inicialmente para evaluar la reducción del riesgo de fractura en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis. Uno de los objetivos secundarios consistía en evaluar la disminución de riesgo de CM.

Este análisis, se efectuó en 7705 mujeres entre 31-80 años y se randomizaron a placebo o RLX 60 mg/d o 120 mg/d por 3 años.

Comparado con placebo, el tratamiento durante 8 años con RLX redujo la incidencia de CM RE positivos en un 76% HR 0.24 (IC 95% 0.15-0.40). RLX descendió marcadamente el riesgo de tumores RE positivo, pero no pareció influir en el riesgo de desarrollar tumores RE negativo (RR 0.10 IC 95% 0.04-0.24 vs RR 0.88 IC 95% 0.26-3.0).

Dentro de los efectos graves más relevantes, se informó un riesgo aumentado de TVP (0.7% en grupo RLX 60 mg/d en comparación con 0.2% en grupo placebo) y embolia pulmonar (0.3% grupo RLX 120 mg/d vs placebo 0.1%).^{6,66}

10.3 CANCER DE ENDOMETRIO

La tasa de cáncer de endometrio, aunque no fue estadísticamente significativa, fue un 38% más baja que en el grupo de TMX, con una tasa de incidencia acumulada a lo largo de 7 años de 14,7 por 1000 en el grupo TMX, en comparación con 8,1 por 1000 en el grupo RLX (P= 0,07).⁶³

Se encontraron diferencias significativas con respecto a la incidencia de hiperplasia endometrial, con una tasa de desarrollo 84% menor en el grupo tratado con RLX, en comparación con el grupo tratado con TMX (RR 0,16; IC 95 %, 0,09-0,29).⁶³

Otros estudios a gran escala, muestran que, en comparación con el placebo, RLX no aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.^{64,65,67} Por lo tanto, sería una alternativa considerable en pacientes con riesgo aumentado de dicha patología.

10.4 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA (ETE)

En el análisis de ETE, el grupo RLX experimentó menos casos de embolia pulmonar y TVP en comparación con el grupo TMX (RR 0,70; IC del 95 %, 0,54-0,91). Se observaron 54 casos de embolismo pulmonar en el grupo TMX vs 35 en el grupo RLX (RR, 0,64; IC del 95 %, 0,41-1,00) y, 87 casos de TVP frente a 65 en cada grupo respectivamente (RR, 0,74; IC del 95 %, 0,53-1,03).⁶³

Cuando se comparó RLX con placebo, en el ensayo MORE, se observó que RLX aumentó 3 veces el riesgo de embolia pulmonar (RR 3 IC 95% 1,2-9,3) y un aumento del riesgo de TVP del 60% (RR 1.6 IC 95%, 0,91-2,86). Estos datos indican que tanto TMX como RLX aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos, pero RLX lo haría en menor medida.^{68,69,70}

10.5 CARDIOPATIA ISQUEMICA y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el desarrollo de cardiopatía isquémica (RR 1,10 IC 95% 0,85-1,43), como así tampoco para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares transitorios (RR 1,21 IC 95% 0,79-1,88).⁶³

10.6 ENFERMEDAD OSEA

En general, se sabe que los SERM reducen el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. Las tasas de fractura fueron prácticamente idénticas en los grupos de RLX y TMX, y fueron similares a las tasas informadas previamente para ambos agentes.⁷¹

Sin embargo, se encontraron diferencias con respecto al sitio de fracturas. En una revisión sistemática, se evidenció que RLX, presentó un menor riesgo de fracturas vertebrales (RR 0,61 IC 95% 0,53-0,73), a diferencia de TMX, que se asoció con un menor riesgo de fracturas no vertebrales (RR 0,66 IC del 95 %, 0,45-0,98) en comparación con placebo.³⁷

10.7 OFTALMOPATIAS

En comparación con TMX, RLX se asoció con una tasa 21% menor de desarrollo de cataratas y una tasa 18% menor de cirugía de esta patología.

En una revisión, se informó que la tasa de desarrollo de cataratas en las mujeres que tomaron TMX fue menor en el ensayo STAR que en IBIS I (12,3 frente a 24,8 por 1000 pacientes). Sin embargo, la tasa de cirugía observada fue mayor (8.0 frente a 4.7 por 1000 paciente).⁶³

Estos resultados demuestran que RLX es una alternativa eficaz, para la reducción de riesgo de CM en mujeres postmenopáusicas, que no deseen o no se encuentren en condiciones de realizar tratamiento con TMX.

11. INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)

Los IA actúan suprimiendo los niveles de estrógeno en plasma, mediante la inhibición de la enzima aromatasa, responsable de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.³⁷

En la actualidad, solo Anastrozol y Exemestano han sido estudiados para prevención primaria/secundaria, y ambos mostraron reducciones en el desarrollo de nuevos tumores mamarios en comparación con placebo.

El uso de Anastrozol y Exemestano en mujeres postmenopáusicas es una opción válida para reducción de riesgo en pacientes que no desean o no se encuentran aptas de someterse a una cirugía profiláctica.³⁷

Aunque éstos, no se han comparado directamente con los SERMs para HP, en estudios de evaluación de tratamientos adyuvantes, han demostrado una superioridad terapéutica y menor tasa de efectos adversos.

En una revisión sistemática realizada en 2019, donde se analizaron más de 8400 mujeres de 2 ensayos clínicos aleatorizados con alta calidad de evidencia, se demostró que el uso de IA vs placebo, redujo el riesgo de CM en un 53% (RR 0.47 IC 95% 0.35 a 0.63).¹⁰

Si bien actualmente ninguno de estos agentes se encuentra autorizado por la FDA como ARR, se podría recomendar el uso de 1 mg de Anastrozol o 25 mg de Exemestano de forma diaria como agentes preventivos por un plazo no mayor a 5 años.

11.1 ANASTROZOL

Su efecto terapéutico principal, se ejerce bloqueando la actividad enzimática de la aromatasa, actuando en la conversión final de los precursores esteroideos en tejidos periféricos.³⁷

La eficacia observada en el tratamiento adyuvante del CM, ha llevado en la actualidad a su evaluación como agente reductor de riesgo junto a otros IA.

El estudio IBIS 2, realizado en mujeres postmenopáusicas, con alto riesgo de CM, mantuvo como objetivo principal el de comparar la eficacia de Anastrozol vs placebo como agente preventivo.⁵²

Fueron evaluadas 3864 mujeres en un periodo de 9 años. 1920 mujeres fueron asignadas al azar a anastrozol y 1944 a placebo durante 5 años.

En una mediana de seguimiento de 131 meses, se observó una reducción de riesgo del 49% para CM en el grupo Anastrozol (RR 0.51 IC 95% 0.39–0.66, P <0.0001).

Además, se evidenció una reducción hasta del 61% en los primeros 5 años (RR 0.39 IC 0.27 - 0.58, P <0.0001), y del 37% (RR 0.64 IC 0.45 – 0.91, P= 0.014) en los años subsiguientes.

Luego de 12 años de seguimiento, el riesgo estimado de desarrollar CM en este subgrupo de pacientes, fue del 8.8% (RR 7.6 – 10.3) en el grupo placebo, en comparación con el 5.3% (RR 4.3 – 6.6) en el grupo Anastrozol (Ilustración 3). El número necesario a tratar durante 5 años para prevenir un caso de CM fue de 29 pacientes.

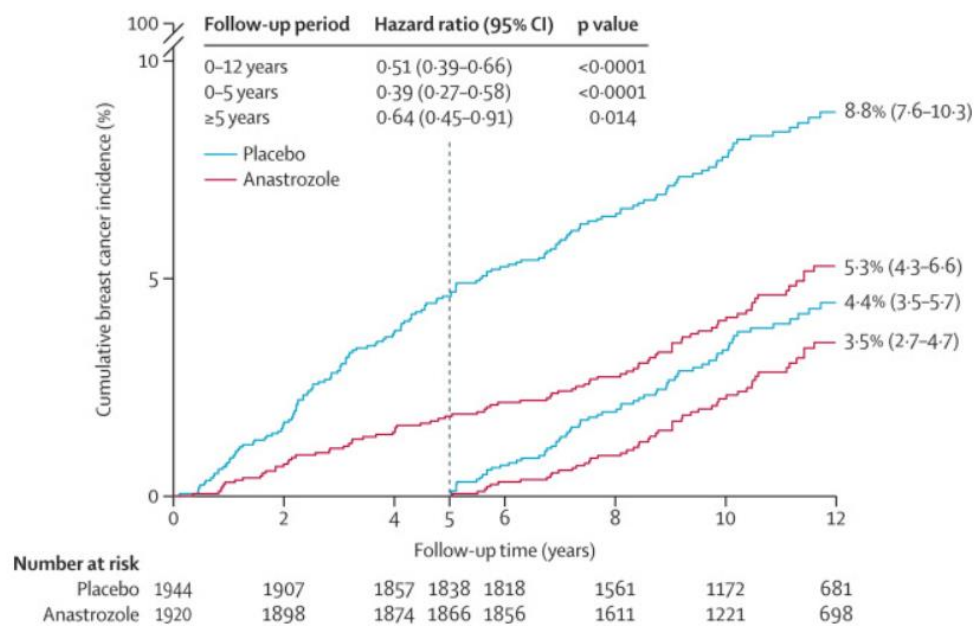


Figure 1 Cumulative incidence for all breast cancer by treatment allocation and follow-up period

Ilustración 3. Incidencia acumulada de todos los CM por asignación al tratamiento y periodo de seguimiento. Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Cawthorn, S., Mansel, R. E., Loibl, S., Bonanni, B., Evans, D. G., Howell, A., & IBIS-II investigators..

11.1.1 Enfermedad cardiovascular

Al evaluar la tasa de IAM, no se observaron diferencias significativas en ambos grupos de comparación en los primeros 5 años ni en los años subsiguientes.⁵²

11.1.2 Enfermedad tromboembólica (ETE)

El número de casos reportados de TVP aumentó ligeramente en el grupo de placebo, sin que se observaran diferencias entre ambos grupos en el periodo de seguimiento.⁵²

Con respecto a los casos de TEP, se observó un ligero aumento en la incidencia de los mismos en el grupo Anastrozol, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

No se observaron diferencias en la incidencia de accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares. Ver Tabla 7.

	Anastrozole, N=1920, all years (>5 years)	Placebo, N=1944, all years (>5 years)	Odds ratio (95% CI), all years
Fractures	380 (182)	373 (186)	1.04 (0.88-1.22)
Myocardial infarction	16 (8)	14 (8)	..
Deep vein thrombosis*	13 (6)	17 (5)	..
Pulmonary embolism	17 (11)	12 (7)	..
Transient ischaemic attack†	24 (14)	20 (9)	..
Stroke	23 (15)	17 (9)	..

*In the absence of pulmonary embolism. †In the absence of stroke. Numbers in parentheses refer to events occurring in the post-treatment period (>5 year follow-up).

Tabla 7. Efectos adversos graves. Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Cawthorn, S., Mansel, R. E., Loibl, S., Bonanni, B., Evans, D. G., Howell, A., & IBIS-II investigators. (2020). Use of anastrozole for breast cancer prevention (Ibis II)

11.1.3 Usuarías de terapia hormonal de reemplazo (THR)

No se observaron diferencias en la incidencia de CM en ambos grupos. Sin embargo, hoy día, los IA al igual que los SERMs, no se encuentran recomendados como terapia de prevención primaria en mujeres que consuman activamente TRH.⁷²

11.1.4 Tumores en sitios no mamarios

En particular, no hubo diferencias en la incidencia de cáncer de endometrio en ambos grupos de estudio.

En general, se observó una reducción del 28% en la incidencia de neoplasias malignas en sitios no mamarios (147 casos en el grupo Anastrozol vs 200 casos en el grupo placebo, OR 0.72 (IC 95% 0.57 - 0.91. P = 0,0042).

Este resultado se debió en gran medida a la reducción en la incidencia de cáncer de piel no melanoma, 43 vs 73 casos, OR 0.59 (IC 95% 0.39 - 0.87. P= 0.0058). No se observaron diferencias significativas en otros tipos tumorales. Ver Tabla 8.

	Anastrozole N=1920, n (%)	Placebo, N=1944, n (%)	Odds ratio (95% CI)
Total	147 (7.1%)	200 (9.8%)	0.72 (0.57-0.91)
Skin	52 (2.7%)	85 (4.4%)	0.61 (0.42-0.88)
Non-melanoma	43 (2.2%)	73 (3.8%)	0.59 (0.39-0.87)
Melanoma	9 (0.5%)	12 (0.6%)	0.76 (0.28-1.97)
Gynaecological	14 (0.7%)	20 (1.0%)	0.71 (0.33-1.47)
Endometrial	5 (0.3%)	7 (0.4%)	0.72 (0.18-2.65)
Ovarian	7 (0.4%)	10 (0.5%)	0.71 (0.23-2.06)
Respiratory	13 (0.7%)	13 (0.7%)	1.01 (0.43-2.38)
Lung	11 (0.6%)	12 (0.6%)	0.93 (0.37-2.30)
Gastrointestinal	24 (1.3%)	33 (1.7%)	0.81 (0.45-1.43)
Colorectal	11 (0.6%)	16 (0.8%)	0.69 (0.29-1.60)

Table 2: Cancers other than breast

Tabla 8. Incidencia de cánceres no mamarios. 3. Fuente; Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Cawthorn, S., Mansel, R. E., Loibl, S., Bonanni, B., Evans, D. G., Howell, A., & IBIS-II investigators. (2020). Use of anastrozole for breast cancer prevention

11.1.5 Enfermedad ósea

No se evidenciaron beneficios con respecto al riesgo de fracturas luego de la administración de Anastrozol, en comparación con el grupo placebo (380 casos vs 373 casos respectivamente, OR 1.04, IC 95% 0.88 -1.22).⁵²

11.1.6 Adherencia al tratamiento

En dicho estudio, se reportó una tasa de adherencia al tratamiento a 5 años del 74.6% para Anastrozol, en comparación con 77% para placebo (HR 0.89, IC 95% 0.79 - 1.01, P= 0.081).

Esto indicaría, que los efectos adversos de Anastrozol, presentan escasa repercusión sobre la aceptabilidad al tratamiento.

11.1.7 Mortalidad

No se encontraron diferencias significativas sobre la mortalidad en ambos grupos (total 3.6% mujeres), 69 anastrozol vs 70 placebo (HR 0.96, 95% IC 0.69 - 1.34, P = 0.82). Ver Tabla 9.

	Anastrozole, N=1920, n (%)	Placebo, N=1944, n (%)	Hazard ratio (95% CI)
All	69 (3.6%)	70 (3.6%)	0.96 (0.69-1.34)
Breast cancer	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0.64 (0.11-3.88)
Other cancer	27 (1.4%)	34 (1.8%)	0.77 (0.47-1.28)
Cardiovascular	13 (0.7%)	9 (0.5%)	1.41 (0.60-3.31)
Other or unknown	27 (1.4%)	24 (1.2%)	1.10 (0.63-1.91)

Tabla 9. Causas específicas de muerte en ambos grupos. Fuente: Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Cawthorn, S., Mansel, R. E., Loibl, S., Bonanni, B., Evans, D. G., Howell, A., & IBIS-II investigators. (2020).

11.2 EXEMESTANO

Es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa. Se encuentra relacionado estructuralmente con la androstenediona y actúa como un intermediario que bloquea irreversiblemente el sitio activo de la enzima aromatasa, evitando la conversión de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos.

Para estudiar su acción como agente reductor de riesgo, el estudio MAP.3, buscó como objetivo principal evaluar el efecto de Exemestano en comparación con placebo.⁷³

Para este análisis se reclutaron 4560 mujeres postmenopáusicas de alto riesgo.

Luego de una mediana de seguimiento de 35 meses, se observó una incidencia anual de CM de 0,19% con Exemestano frente a 0,55% en el grupo placebo (HR 0,35

IC 95 %, 0,18 - 0,70) con una reducción relativa del 65% en la incidencia anual de CM invasivo.

También se puede observar una reducción en la incidencia de CLIS, HDA e HLA de un 0.2% en el grupo Exemestano en comparación con un 0.5 % en el grupo placebo (HR 0,36 IC 95%, 0.11 – 1.12).

El número necesario a tratar observado fue de 94 pacientes en 3 años y 26 en 5 años, para prevenir 1 caso de CM.

Con respecto a la tasa de abandono al tratamiento, se observó que un 32.8% de las pacientes del grupo Exemestano y un 28.7% del grupo placebo, interrumpieron el protocolo de tratamiento.

La tasa de reporte de EA fue del 88% en el grupo Exemestano frente al 85% en el grupo de placebo (P = 0,003).

En un análisis posterior⁷⁴, se pudo evidenciar cierto impacto en la calidad de vida (CdV) de las pacientes del grupo Exemestano. Cuando se analizó en detalle las causas de abandono del tratamiento entre ambos grupos, los síntomas principalmente informados fueron vasomotores y dolor articular (Artritis 6.5% vs 4.0%; Sofocos, 18.3% vs 11.9%). Ver Tabla 10.

No se observaron diferencias significativas en las tasas de fracturas clínicas ni en la tasa de mortalidad entre los grupos estudiados.

Side Effect	Exemestane (N=2240)					Placebo (N=2248)					P Value
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	
	no.				no. (%)	no.				no. (%)	
Any	464	931	536	32	1963 (88)	557	877	437	30	1901 (85)	0.003
Cardiac: hypertension	119	109	112	1	341 (15)	124	118	109	3	354 (16)	0.65
Endocrine											
Hot flashes	489	344	67		900 (40)	450	225	43		718 (32)	<0.001
Fatigue	342	150	31	2	525 (23)	305	135	25		465 (21)	0.03
Sweating	284	201	1		486 (22)	263	169	1		433 (19)	0.046
Insomnia	117	98	15		230 (10)	127	55	7		189 (8)	0.04
Constitutional and gastrointestinal											
Diarrhea	77	32	9		118 (5)	58	16	1		75 (3)	0.002
Heartburn	223	92	17		332 (15)	200	79	10		289 (13)	0.06
Nausea	137	15	3		155 (7)	102	18	2		122 (5)	0.04
Musculoskeletal: arthritis	102	113	30	2	247 (11)	96	83	17		196 (9)	0.01
Neurologic											
Dizziness	145	35	9		189 (8)	152	48	9		209 (9)	0.32
Mood alteration or depression	123	90	19	4	236 (11)	128	98	8	1	235 (10)	0.96
Pain											
Back	106	77	21	2	306 (9)	119	80	23		222 (10)	0.45
Extremity	67	68	17	1	153 (7)	60	54	8		122 (5)	0.054
Joint	294	293	75	3	665 (30)	308	264	33	1	606 (27)	0.04
Muscle	69	62	16		147 (7)	111	67	14		192 (9)	0.01
Upper respiratory: cough	196	28	10		234 (10)	224	31	11		266 (12)	0.14
Sexual function: vaginal dryness	209	142	1		352 (16)	219	124			343 (15)	0.68
Secondary-end-point toxic effects											
Clinical skeletal fracture					149 (6.7)					143 (6.4)	0.72
New osteoporosis					37 (1.7)					30 (1.3)	0.39
Cardiovascular events					106 (4.7)					111 (4.9)	0.78
Other solid tumors or hematologic malignant lesions					43 (1.9)					38 (1.7)	0.58

* The grades of severity are based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0, as follows: 0 indicates none, 1 mild (intervention not needed), 2 moderate (requiring minimal or noninvasive intervention and limiting age-appropriate activities of daily living), 3 severe (medically significant, requiring hospitalization, and limiting self-care activities of daily living), 4 life-threatening, and 5 death (related to the adverse event).

Tabla 10. Efectos adversos informados durante el tratamiento. Fuente: Goss, P. E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 364(25), 2381–2391.

12. SEGUIMIENTO

En pacientes de alto riesgo, tratadas con ARR se recomienda realizar mamografía bilateral y ecografía mamaria anual. Examen clínico mamario cada 6-12 meses, y evaluar el screening con resonancia magnética nuclear mamaria según cada caso en particular y accesibilidad al estudio.¹

Asimismo, la recomendación de asesoramiento genético oncológico debe suministrarse en pacientes seleccionadas como así también, la solicitud de panel para mutaciones genéticas.

12.1 RIESGO DE CANCER ENDOMETRIAL

Actualmente no existe evidencia suficiente para el uso de ecografía transvaginal o biopsia endometrial de rutina en pacientes con riesgo aumentado de neoplasia endometrial.²

Ante un episodio de sangrado uterino anormal, en usuarias de TMX, se recomienda realizar una evaluación endometrial a través de histeroscopia o biopsia dirigida.²

En mujeres con diagnóstico de cáncer endometrial confirmado por biopsia, el uso de estos agentes debe ser suspendido hasta que sea tratado.

12.2 DENSIDAD MINERAL OSEA (DMO)

No se recomienda la monitorización de rutina de la DMO en pacientes premenopáusicas debido a la baja probabilidad del desarrollo de osteopenia/osteoporosis.³⁷

En pacientes usuarias de IA que presenten artralgias, se recomienda iniciar tratamiento sintomático y de persistir la sintomatología, se sugiere modificar la indicación a un IA diferente.

Cuando se realice el diagnóstico de osteopenia/osteoporosis intra tratamiento preventivo, se recomienda monitorizar la DMO con densitometría ósea. Además, se aconseja fomentar el ejercicio físico y recomendar el uso de bifosfonatos orales o Denosumab para reducir el riesgo de fracturas en este grupo de pacientes.³⁷

12.3 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

Se sugiere discontinuar el uso de cualquier ARR ante la presencia de efectos adversos graves.

13. NUESTRA EXPERIENCIA

OBJETIVOS

Descripción del uso de hormonoprofilaxis en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo retrospectivo, tipo serie de casos. Se incluyeron 18 pacientes con alto riesgo de CM, categorizadas según antecedentes familiares y personales en el periodo comprendido entre septiembre de 2007 y marzo de 2021 en el servicio de patología mamaria del Hospital Provincial del Centenario. Se excluyeron los pacientes con antecedente personal de CM.

Se realizó un análisis en base al empleo de HP según subgrupo de estudio.

RESULTADOS

En un periodo de evaluación de 14 años, se observaron 52 pacientes ingresadas a la base de datos de alto riesgo. De estas, se seleccionaron 18 pacientes, con una mediana de edad de 46 años (23 – 67 años). Las 34 pacientes excluidas se debieron a diagnósticos de carcinomas mamarios invasores y otras pacientes que no contaban con historia clínica completa para el análisis.

Todas las pacientes seleccionadas, fueron derivadas por recomendación de profesionales médicos del servicio o de otras instituciones.

El control mamario consistió de mamografía, ecografía mamaria y examen clínico. Se observó una tasa muy baja de seguimiento con RMN mamaria y poca adherencia al estudio.

Dentro de las pacientes con LP, el diagnóstico se llevó a cabo a través de la biopsia preoperatoria con aguja fina guiada por estereotaxia/ultrasonografía y luego, la confirmación histopatológica mediante biopsia radioquirúrgica.

El 22% (N: 4) presentaba el antecedente de una LP con atipia exclusivamente. El 16% (N: 3) ingresó a control por presentar antecedentes familiares asociados a

antecedente personal de LP mamaria. En ambos grupos analizados, se observó que el 72% de las pacientes presentó HDA, 14% HLA y el 14% restante presento diagnóstico de CLIS.



Ilustración 4. Tasa de lesiones proliferativas con atipia

El 61% (N: 11) de las pacientes, ingresó a la base de control por antecedentes familiares oncológicos de jerarquía. De estas pacientes, 1 presentaba mutación BRCA 2.

Cuando se realizó un análisis por subgrupos, se observó que el 33% (N: 5) del total de estas pacientes, presentaba al menos 1 familiar de primer grado con CM. El 27% (N: 4) al menos 1 familiar de segundo grado con CM (N: 4), el 13% (N: 2) >2 familiares de primer grado con CM, 13% (N: 2) >3 familiares con CM y 13% (N: 2) con antecedentes personales/familiares de cáncer de ovario.

Del total de pacientes evaluadas, solo el 38% realizó tratamiento con hormonoprolifaxis.

De estas pacientes, el 100% presentaba el antecedente de una LP. El 71% (N: 5) de las pacientes utilizó Tamoxifeno como prevención, el 14.5% (N: 1) Raloxifeno y el 14.5% (N: 1) restante, recibió Anastrozol por falta de tolerancia al Tamoxifeno.

El 42% de las pacientes se encontraba en estado menopáusico y el 58% en estado pre y peri menopáusico.

Ninguna de las pacientes realizaba THR al momento del tratamiento.

Con respecto a la adherencia a la terapia, el 57% de las pacientes completó el tratamiento durante 5 años, el 28% presentó una adherencia intermitente y el 15% no realizó el tratamiento profiláctico recomendado. Cuando se analizó las causas de interrupción del mismo, los sofocos y síntomas climatéricos fueron los datos relevados más importantes. No se reportaron efectos adversos graves.

En el control subsiguiente, no se observó desarrollo de CM en ninguna de las pacientes analizadas.

CONCLUSIÓN

En esta cohorte de estudio, la población de referencia corresponde a un grupo de mujeres sanas con alto riesgo de desarrollo de CM.

En el análisis podemos observar que el 100% de las mujeres con antecedentes de LP accedieron al tratamiento con agentes de HP por indicación médica. Sin embargo, cuando analizamos al subgrupo de alto riesgo sin LP la prescripción de ARR no fue garantizada por el equipo de salud.

La falta de conocimiento acerca del control y manejo de este grupo poblacional, puede llevar a interpretaciones erróneas en la administración de la medicación y por lo tanto en la falta de recomendación de la misma.

Se debe señalar que los compuestos utilizados para la HP no deben confundirse con los agentes quimioterapéuticos, que hoy día no están avalados para prevención del CM.

Actualmente, existen pocos datos acerca del uso de HP en nuestro país. Un trabajo realizado en la provincia de Chubut, evaluó el nivel de conocimiento de los médicos del sistema de salud público acerca de este tema. En este, se demostró una tasa de desconocimiento mayor al 70% respecto a las estrategias farmacológicas de reducción de riesgo de CM.⁷⁵

En base a nuestra experiencia y en concordancia con la bibliografía existente, es sumamente necesario definir la población de seguimiento, educar a los profesionales de la salud acerca de las indicaciones médicas y sus efectos adversos para poder evadir prejuicios con respecto al tratamiento y, de esta manera, lograr disminuir la incidencia de CM y morbimortalidad en este grupo de estudio.

VARIABLE	RESULTADO
CANTIDAD DE PACIENTES	18
EDAD	46
ANTECEDENTES FAMILIARES	11
A. FAMILIARES + LESION PROLIFERATIVA	3
LESION PROLIFERATIVA	4

Tabla 11. Características basales de la población

ANTECEDENTE	%	N
1° grado de C.M (uno)	33	5
1° grado de C.M (> dos)	13	2
1° grado de C.M (> tres)	13	2
Personal o familiar de Ca de Ovario	13	2

Tabla 12. Antecedentes familiares y personales

AGENTE DE HP	%	N
TAMOXIFENO	71	5
RALOXIFENO	14.5	1
ANASTROZOL	14.5	1

Tabla 13. Agentes hormono profilácticos

14. CONCLUSION

Dada la incidencia y mortalidad producida por el CM, hoy día su prevención representa un objetivo primordial en salud.

La evolución tecnológica y el desarrollo de estrategias de screening, han permitido el diagnóstico temprano de lesiones mamarias precursoras de neoplasias malignas. Estas herramientas, han contribuido a disminuir la morbilidad y mortalidad de manera significativa en este grupo poblacional, lo que representa una reducción en el uso de recursos médicos a largo plazo.

El conocimiento de los FR y la experiencia en imágenes mamarias son fundamentales para guiar el diagnóstico.

Toda paciente categorizada como población de riesgo debería tener acceso a un plan de seguimiento y consejería acerca de estrategias de reducción de los mismos. Por lo tanto, deberían remitirse a centros experimentados y ser manejadas por un equipo multidisciplinario que utilice una metodología de atención individualizada, acorde a los antecedentes personales.

Aunque tradicionalmente los casos de LPA se manejaron con cirugía conservadora, una mayor comprensión de su fisiopatología ha llevado a algunos autores a concluir que agregar la HP a este tratamiento, podría disminuir la incidencia a futuro del CM.

El uso de HP no es una indicación obligatoria, pero ha demostrado reducir el riesgo de CM con receptores hormonales positivos en la población pre y postmenopáusica de alto riesgo de manera muy efectiva.

Idealmente, las características buscadas a la hora de prescribir dichos fármacos son, el grado de eficacia contra el proceso de carcinogénesis, la seguridad farmacológica a corto y largo plazo, la accesibilidad y el bajo costo económico. En nuestro país, el TMX cumple con estos requisitos y se encuentra ampliamente disponible en el sistema de salud público.

Múltiples estudios aleatorizados han demostrado que el TMX puede reducir el riesgo de CM hasta un 49%. Sin embargo, los profesionales de la salud no han validado del todo la idea de su indicación, en parte por la sobredimensión percibida de efectos adversos que éste podría provocar.

La medicación hormonoproláctica es bien conocida por oncólogos, quienes la indican constantemente en el tratamiento del CM receptores hormonales positivos. Pero, no sucede lo mismo con los médicos de atención primaria, profesionales con un rol clave en la atención preventiva. La poca familiaridad con respecto al uso de dicha medicación, podrían influir negativamente en la elección de éstos como ARR.

Al realizar una comparación acerca de ambos grupos de agentes, los IA podrían ser más efectivos que los SERM para reducir el riesgo de CM, con una tasa de desarrollo menor de cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos.

Sin embargo, los datos a largo plazo sobre los efectos del TMX se encuentran mayormente disponibles, mientras que aquellos producidos en las usuarias de IA se encuentran menos documentados. Se necesitan datos adicionales sobre las comparaciones directas entre ambos grupos para realizar un análisis definitivo.

En mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de desarrollar CM, la opción de terapia endócrina ahora incluye Anastrozol (1 mg/día) además de Exemestano (25 mg/día), Raloxifeno (60 mg/día) o Tamoxifeno (20 mg/día).

La decisión con respecto a la elección de esta terapia debe tener en cuenta la edad, las comorbilidades iniciales y los perfiles de efectos adversos. No se debe prescribir anastrozol, exemestano o raloxifeno para la reducción del riesgo de CM en mujeres premenopáusicas.

El TMX de 20 mg/día durante 5 años todavía se considera el estándar de atención para la reducción del riesgo en mujeres premenopáusicas que tienen al menos 35 años. Los datos sobre dosis bajas de TMX como alternativa a la dosis estándar para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con neoplasia intraepitelial, agregan otra opción de manejo en mujeres de alto riesgo.

Las estrategias de evaluación de riesgo y selección de posibles candidatas a prevención primaria de CM deberían ser un estándar de manejo en atención primaria, con canales de derivación pertinentes en las unidades de mastología de centros de tercer nivel.

En nuestro análisis, el 38% de las pacientes seleccionadas de alto riesgo realizó tratamiento con HP. De ellas, el 100% presentaba el antecedente de una LP. Se observó una buena tolerancia al TMX, indicado en el 71% de los casos, con una adherencia al finalizar el tratamiento del 57% de las pacientes. No se reportaron efectos adversos graves en el seguimiento ni desarrollo de CM en el análisis poblacional.

Por lo tanto, podríamos decir, que independientemente del tratamiento quirúrgico de las LPA, en pacientes con alto riesgo de CM, el beneficio de la HP supera el perjuicio y deberíamos sugerir su administración, luego de consensuar con la paciente e individualizar el manejo.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Estadísticas - Incidencia. (2019, February 17). Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
2. Sanchez, J. D. (n.d.). OPS/OMS. Pan American Health Organization / World Health Organization. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es
3. Fernández T, Á., & Reigosa Y, A. (2015). Riesgo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria benigna. *Salud y comunidad*, 13(1), 78–86. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100011
4. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al (2013) Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 31(25):3091–3099
5. Liede, A., Mansfield, C. A., Metcalfe, K. A., Price, M. A., Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, Snyder, C., Lynch, H. T., Friedman, S., Amelio, J., Posner, J., Narod, S. A., Lindeman, G. J., & Evans, D. G. (2017). Preferences for breast cancer risk reduction among BRCA1/BRCA2 mutation carriers: a discrete-choice experiment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(2), 433–444. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4332-3>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). (Version 1.2023 — October 12, 2022). Breast Cancer Risk Reduction. <https://www.nccn.org/>
7. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, et al. Cáncer de mama después de la radioterapia torácica para el cáncer infantil. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (21):2217–23. Epub 2014/04/23. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4601. IDPM de PubMed: 24752044; IDPM: PMC4100937.
8. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE et al (2004) Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1

- and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22(6):1055–1062
9. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al (2014) Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32(15):1547–1553
 10. Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 29;4(4): CD012191. doi: 10.1002/14651858.CD012191.pub2. PMID: 31032883; PMCID: PMC6487387.
 11. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collee JM, van Doorn HC, et al (2015) Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 107(5):djv033. doi:10.1093/jnci/djv033
 12. Metcalfe, K. A., Birenbaum-Carmeli, D., Lubinski, J., Gronwald, J., Lynch, H., Moller, P., et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. (2008). International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 122(9), 2017–2022. <https://doi.org/10.1002/ijc.23340>
 13. Wang, X., Huang, Y., Li, L., Dai, H., Song, F., & Chen, K. (2018). Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Breast Cancer Research: BCR*, 20(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0947-5>
 14. Banegas, M. P., John, E. M., Slattery, M. L., et al (2017). Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in US Hispanic women. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(2), djw215. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw215>
 15. Bener, A., Barışık, C. C., Acar, A., & Özdenkaya, Y. (2019). Assessment of the Gail model in estimating the risk of breast cancer: Effect of cancer worry and risk in healthy women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(6), 1765–1771. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1765>
 16. Stevanato, K. P., Pedroso, R. B., Dell Agnolo, et al (2022). Use and applicability of the Gail model to calculate breast cancer risk: A scoping review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 23(4), 1117–1123. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.4.1117>

17. Valero, M. G., Zabor, E. C., Park, A., et al (2020). The Tyrer-Cuzick model inaccurately predicts invasive breast cancer risk in women with LCIS. *Annals of Surgical Oncology*, 27(3), 736–740. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07814-w>
18. Visvanathan, K., Fabian, C. J., Bantug, E., et al (2019). Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(33), 3152–3165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01472>
19. Lo LL, Milne RL, Liao Y, Cuzick J, et al. Validación del evaluador de riesgo de cáncer de mama IBIS para mujeres con carcinoma lobulillar in situ. *Br J Cáncer*. 2018; 119 (1): 36–9.
20. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O, et al. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA-2. *Am J Hum Genet* 1998; 62:145-158.
21. Schnitt SJ, Collins LC. Patología de los trastornos mamarios benignos. En: *Breast Diseases*, Harris JR, et al (Eds), Lippincott, 2010. p.69.
22. Collins LC. Precursor lesions of the low-grade breast neoplasia pathway. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11 (1):177—97. PMID:29413656
23. Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, et al. Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. *Mod Pathol*. 2006 Mar; 19(3):344-9. PMID:16400324
24. WHO. (2019). WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol. 2. Editorial Board. Breast tumors.
25. Boulos FI, Dupont WD, Simpson JF, et al. Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast: a retrospective cohort and a nested case-control study. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2415-21. PMID:18816618
26. Nakhliis, F. (2018). How do we approach benign proliferative lesions? *Current Oncology Reports*, 20(4), 34. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0682-1>
27. Boecker W, Buerger H, Schmitz K, et al. Ductal epithelial proliferations of the breast: a biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol*. 2001 Nov;195(4):415-21. PMID:11745672
28. Toktaş, O., Elasan, S., İliklerden, Ü. H., et al (2021). Relationship between proliferative breast lesions and breast cancer risk factors. *European Journal of Breast Health*, 17(1), 15–20. <https://doi.org/10.4274/ejbh.2020.5713>

29. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2): 180-7. PMID:17154175
30. Lu YJ, Osin P, Lakhani SR, et al. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res*. 1998 Oct 15;58(20):4721-7. PMID:9788628
31. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, et al. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*. 2008 Oct;21 (10): 1208—16. PMID:18660792
32. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*. 2013
33. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, et al. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2152—8. PMID:18348299
34. Bhargava R, Dabbs DJ. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of breast epithelial lesions. *Adv Anat Pathol*. 2007 Mar; 14(2):93—107. PMID:17471116
35. Lee JY, Schizas M, Geyer FC, et al. Lobular carcinomas in situ display intralesional genetic heterogeneity and clonal evolution in the progression to invasive lobular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Jan 15;25(2):674-86. PMID:30185420
36. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford (UK): Wiley Blackwell; 2017.
37. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Uso de medicamentos para la reducción del riesgo de cáncer de mama primario en mujeres: Informe de evidencia actualizado y revisión sistemática para el Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. *JAMA* 2019; 322:868.
38. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Mutaciones BRCA: riesgo de cáncer y pruebas genéticas. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> . 2018.
39. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; Consorcio de cohortes BRCA1 y BRCA2. Riesgos de cáncer de mama, de ovario y de mama contralateral para

- las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112
40. Sociedad Americana del Cáncer (ACS). Datos y cifras del cáncer de mama 2017-2018. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
41. Singer, C. F. (2021). Nonsurgical prevention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 16(2), 144–148. <https://doi.org/10.1159/000507503>
42. King MC, Wieand S, Hale K, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Tamoxifeno e incidencia de cáncer de mama entre mujeres con mutaciones hereditarias en BRCA1 y BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Ensayo de prevención del cáncer de mama Bowel Project (NSABP-P1). *JAMA*. noviembre de 2001; 286 ((18)): 2251–6.
43. Hernández RK, Sørensen HT, Pedersen L, et al. Tratamiento con tamoxifeno y riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio de cohorte basado en la población danesa. *Cáncer* 2009; 115:4442.
44. Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Mutación del factor V Leiden y riesgo de tromboembolismo en mujeres que reciben tamoxifeno adyuvante para el cáncer de mama. *Instituto Nacional del Cáncer J* 2010; 102:942.
45. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28:2768-2776.
46. Wagner LI, Zhao F, Goss PE, et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169:537.
47. Morales L, Pans S, Verschueren K, et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26:3147.
48. Dávila, J. T., & Teppa Garrán, A. D. (n.d.). *Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología*. 2005

49. Ariza Márquez, Y. V., Briceño Balcázar, I., & Ancízar Aristizábal, F. (2016). Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 18(1). <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v18n1.57723>
50. 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 Jan 15;95(2):160-5. doi: 10.1093/jnci/95.2.160. PMID: 12529349.
51. 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 Feb 21;99(4):283-90. doi: 10.1093/jnci/djk050. PMID: 17312305.
52. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, Forbes JF; 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 Jan;16(1):67-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71171-4. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25497694; PMCID: PMC4772450.
53. Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(18), 1371–1388. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1371>
54. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et. al.: Selective estrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381: pp. 1827-1834
55. Abramson N, Costantino JP, Garber JE, et al. Efecto de las mutaciones del factor V Leiden y la protrombina G20210-->A sobre el riesgo tromboembólico en el ensayo de prevención del cáncer de mama del proyecto adyuvante quirúrgico nacional de mama e intestino. *Instituto Nacional del Cáncer J* 2006; 98:904.
56. Day R, Ganz PA, Costantino JP, et al. Calidad de vida relacionada con la salud y tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama: un informe del Estudio P-1 del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Mama e Intestino. *J Clin Oncol* 1999; 17:2659.
57. Lee, A., Moon, B. I., & Kim, T. H. (2020). BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: Treatment and prevention strategies. *Annals of Laboratory Medicine*, 40(2), 114–121. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114>

58. Liede, A., Mansfield, C. A., Metcalfe, K. A., Price, M. A., Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, Snyder, C., Lynch, H. T., Friedman, S., Amelio, J., Posner, J., Narod, S. A., Lindeman, G. J., & Evans, D. G. (2017). Preferences for breast cancer risk reduction among BRCA1/BRCA2 mutation carriers: a discrete-choice experiment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(2), 433–444. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4332-3>
59. DeCensi, A., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., et al (2019). Randomized placebo-controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(19), 1629–1637. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>
60. DeCensi, A., Bonanni, B., Maisonneuve, P., et al. Italian HOT Study Group. (2013). The HOT study is a phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users. *Annals of Oncology*, 24(11), 2753–2760. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt244>
61. Delmas, P. D., Bjarnason, N. H., Mitlak, B. H., et al (1997). Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 337(23), 1641–1647. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712043372301>
62. Riggs, B. L., & Hartmann, L. C. (2003). Selective estrogen-receptor modulators - mechanisms of action and application to clinical practice. *The New England Journal of Medicine*, 348(7), 618–629. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022219>
63. 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 Jun 21;295(23):2727-41. doi: 10.1001/jama.295.23. joc60074. Epub 2006 Jun 5. Erratum in: *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2926. Erratum in: *JAMA*. 2007 Sep 5;298(9):973. PMID: 16754727.
64. Fabián CJ, Kimler BF. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos para la prevención primaria del cáncer de mama. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1644-165515755972

65. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E. et al. Resultados continuos relevantes para Evista: incidencia de cáncer de mama en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas en un ensayo aleatorizado de raloxifeno. Instituto Nacional del Cáncer J. 2004; 96:1751-176115572757
66. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. El efecto del raloxifeno sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas: resultados del ensayo aleatorio MORE. JAMA. 1999;281(23):2189–2197. doi:10.1001/jama.281.23.2189
67. Cauley JA, Norton L, Lippman ME. et al. Reducción continua del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno: resultados de 4 años del ensayo MORE. Tratamiento del cáncer de mama. 2001; 65:125-13411261828.
68. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A. et al. Raloxifeno y eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: resultados de cuatro años del ensayo aleatorizado MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). JAMA. 2002; 287:847-85711851576
69. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N. et al. Efecto del tamoxifeno sobre los eventos tromboembólicos venosos en un ensayo de prevención del cáncer de mama. 2005; 111:650-65615699284
70. Bushnell CD, Goldstein LB. Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con el tratamiento con tamoxifeno para el cáncer de mama: un metanálisis. Neurología. 2004; 63:1230-123315477543
71. Ettinger B, Negro DM, Mitlak BH. et al. Múltiples resultados de los investigadores de evaluación de raloxifeno. Reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con raloxifeno: resultados de un ensayo clínico aleatorizado de 3 años. JAMA. 1999; 282:637-64510517716
72. Torregroza-Diazgranados, E. de J. (2022). Terapia endocrina para la prevención primaria del cáncer de seno: Revisión sistemática y metaanálisis actualizado. Revista Colombiana de Cirugía, 37(3), 377–392. <https://doi.org/10.30944/20117582.1095>
73. Goss, P. E., et al (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. The New England Journal of Medicine, 364(25), 2381–2391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103507>

74. Maunsell, E., et al (2014). Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for breast cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(14), 1427–1436. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.2483>
75. Moguillansky. Prevención primaria en cáncer de mama: estado actual del conocimiento del médico especialista en tocoginecología del sistema de salud público de la provincia de Chubut. *Revista SAMAS*.