



Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Cáncer de mama: Enfoque Endocrinoginecológico

Edición N° 9 , Agosto 2021

ISBN-978-956-6179-02-3

<https://socheg.org>

● **Director Boletín:**
Dr. Patricio Barriga P.

● **Comité Científico:**
Dr. Patricio Barriga
Dr. Sergio Brantes
Dra. Marcela López
Dra. Paula Vanhauwaert

● **Comité Editor:**
Dr. Sergio Brantes
Dra. Marcela López
Dr. Arnaldo Porcile

Directorio SOCHEG:

Dra. Paula Vanhauwaert S.
(Presidente)

Dra. Marcela López P.
(Vicepresidente)

Dr. Rodrigo Macaya.
(Secretario General)

Dr. Patricio Barriga P.
(Tesorero-Paspresidente)

Dr. Badir Chahuán.
(Director)

Dr. Pablo Lavín.
(Director)

Dr. Rafael Ríos.
(Director)

Dra. Sonia Villa.
(Directora)

Dra. Paulina Villaseca.
(Directora)

Cáncer de mama: Enfoque Endocrinoginecológico

- ▶ Cáncer de mama, epidemiología, factores de bajo y alto riesgo. Opciones de manejo _____ 3
- ▶ Hormonoterapia para manejo del cáncer de mama y efectos en la vida de la mujer _____ 4
- ▶ Screening de cáncer de mama en población general y en mujeres de alto riesgo _____ 5
- ▶ Anticonceptivos hormonales en población general y riesgo de cáncer de mama. _____ 7
- ▶ Anticoncepción en mujer de alto riesgo o con cáncer de mama _____ 8
- ▶ Terapia hormonal de la menopausia en población general y riesgo de cáncer de mama _____ 9
- ▶ Manejo del climaterio en mujer de alto riesgo o con cáncer de mama _____ 12
- ▶ Salud genital en mujer con cáncer de mama _____ 14
- ▶ Salud ósea en mujer con cáncer de mama _____ 16



Cáncer de mama, epidemiología, factores de bajo y alto riesgo. Opciones de manejo

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado, independiente del nivel de desarrollo de las regiones y países. Una de cada ocho mujeres tendrá cáncer de mama a lo largo de su vida, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en la población chilena con una tasa estandarizada por edad de 10,2 por 100.000 mujeres [1]. La OMS lo considera uno de los principales problemas de salud pública en países desarrollados y en vías de desarrollo.

Los tumores malignos de la mama son heterogéneos y por ello, los factores de riesgo asociados varían en relación a la expresión de receptores de estrógenos y de progesterona en el tumor, al estatus hormonal de la paciente y al carácter invasor o in situ de la enfermedad [2,3]. Entre los factores de riesgo de cáncer de mama los hay modificables como el uso de anticonceptivos o de terapia de reemplazo hormonal, el estado nutricional, la dieta alta en grasa, el consumo de alcohol y tabaco, la exposición a radiación ionizante en el tórax y la historia reproductiva de la paciente. Otros factores no son modificables como la edad, el sexo, la edad de menarquia o menopausia o la historia familiar y personal de cáncer de mama [4]. También, pueden ser clasificados como factores de riesgo mayores y menores de acuerdo a cuantas veces aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad. Entre los factores de riesgo mayores destacan la portación de mutaciones patogénicas en genes como BRCA1 y BRCA2 y la irradiación torácica antes de los 30 años por otras enfermedades oncológicas. La presencia de lesiones histológicas precursoras de cáncer como la hiperplasia ductal atípica o el carcinoma lobulillar in situ también se consideran en este grupo de riesgo. Son factores de riesgo menores la edad, la presencia de familiares con diagnóstico de cáncer de mama, los trastornos nutricionales por exceso, la ingesta de alcohol y la exposición a terapias hormonales, entre otros [4].

Hoy en día, el cáncer de mama se divide en 4 diferentes subtipos moleculares que se correlacionan estrechamente con la presencia o ausencia de marcadores inmunohistoquímicos: receptores hormonales positivos/HER2 negativo (Luminales A y B), HER2 positivo (pueden expresar o no receptores hormonales) y triple negativo en cuyo caso no hay expresión de receptores hormonales ni de la proteína HER2. Cada uno corresponde aproximadamente al 70%, 20% y 10% de los cánceres de mama respectivamente. Estos subtipos de cáncer de mama tienen diferentes perfiles de riesgo y estrategias de tratamiento [5].

Además del perfil molecular, es importante hacer mención a la histología. Entre un 75 y 80% de los tumores invasores de la mama son de origen ductal, mientras que aproximadamente el 15% a 20% tienen histología lobulillar u otra menos frecuente.

El principal objetivo del tratamiento en cánceres de mama diagnosticado en estadios precoces (no metastásicos) es la erradicación de la enfermedad en la mama y/o axila, intentando además disminuir la tasa de recurrencias locales y a distancia. La terapia local consiste en la resección quirúrgica del tumor a través de una mastectomía parcial o total y la biopsia o, en algunos casos, la extirpación de linfonodos axilares. Cuando se realizan cirugías conservadoras de mama y/o existen linfonodos locorregionales comprometidos, es necesaria la radioterapia postoperatoria para mejorar el control local. En cuanto al tratamiento sistémico, éste podría ser indicado de manera neoadyuvante (preoperatoria) o adyuvante (postoperatoria) o ambas. Actualmente, esta terapia se basa en 2 principales dianas moleculares; el receptor de estrógeno y el oncogén ERBB2. En general, los tumores que expresan receptores hormonales (luminales A y B) se tratan con terapia endocrina como son el tamoxifeno, los inhibidores esteroideos o no esteroideos de la aromatasa o antagonistas del receptor de estrógeno. Dependiendo de otros factores clínicos patológicos, algunos pacientes requerirán adicionar quimioterapia citotóxica al esquema terapéutico. Por otra parte, las pacientes con tumores que sobre expresan HER2 deben ser tratadas con anticuerpos monoclonales que bloqueen esta vía de crecimiento tumoral, adicionando terapias hormonales y/o quimioterapia según lo requieran. En el caso de los tumores que no expresan receptores hormonales ni HER2 (triples negativos), la estrategia consiste básicamente en administrar drogas citotóxicas [5].

Cuando el cáncer de mama se presenta en estadio avanzado o metastásico, nuestro objetivo terapéutico consiste en prolongar la sobrevida y paliar los síntomas asociados a la enfermedad. Dependiendo de cada caso, se utilizan las mismas estrategias descritas en el párrafo anterior, siempre buscando mejorar o mantener la calidad de vida de los pacientes y su familia.

El conocimiento científico sobre esta patología ha crecido enormemente durante las últimas décadas y ha impactado directamente en las estrategias de prevención, tamizaje, tratamiento y seguimiento. Hoy en día, los tratamientos son personalizados, basándose en las características del paciente, del tumor y de lograr evitar recurrencias a corto y largo plazo. Finalmente, es importante comentar que el abordaje multidisciplinario del paciente es una de las claves para lograr llevar a cabo un diagnóstico correcto, un tratamiento eficaz y un seguimiento a largo plazo que logre impactar positivamente en sobrevida y calidad de vida de las mujeres y hombres afectados por esta enfermedad.

Referencias

1. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2019.
2. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest.* 2011;121: 3786-3788
3. Barclay J, Ernster V, Kerlikowske K, Grady D, Sickles EA.. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl CancerInst.* 1997; 89 :76-82,
4. Nindrea R, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk Factors Among Women in Southeast Asia: A Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 3201-3206
5. Waks A, Winer E, Breast Cancer Treatment Review. *JAMA* January 22, 2019, Volume 321, Number 3.



Hormonoterapia está indicada en pacientes con los siguientes subtipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A (receptor estrógenos y progesterona positivos; Her2 (-) y Ki 67 < 15%); Luminal B (receptor estrógeno positivo, receptor de progesterona bajo o negativo; Her2 (-) y Ki 67 > 15%); y también en Her2 positivo Luminal (Her2 positivo con receptor estrógenos positivos y receptor progesterona positivo o negativo). No tiene efecto y no debe emplearse en cánceres subtipo basal, triple negativo o en Her2 positivo puro. Los preparados más empleados son tamoxifeno e inhibidores de aromatasas (IA). El mecanismo de acción de tamoxifeno es su unión al receptor de estrógeno formando un complejo T-R que impide la unión con los estrógenos, impide la transcripción del ADN nuclear inhibiendo las mitosis y la división celular. Los IA impiden la síntesis de estrógenos a nivel periférico bloqueando la actividad enzimática aromatasa que permite a la androstenediona y testosterona transformarse en estrógenos.

Hormonoterapia en Carcinoma ductal in situ receptores estrogénicos positivos

En premenopáusicas la recomendación es tamoxifeno por 5 años. En postmenopáusicas puede emplearse tamoxifeno o Anastrozol (IA) también por 5 años (Estudio IBIS II)

Hormonoterapia en cáncer de mama precoz (Estadíos I y II)

La hormonoterapia estándar dura 5 a 10 años dependiendo del riesgo de recurrencia. En premenopáusicas la hormonoterapia establecida es tamoxifeno, 20 mg. diarios por 10 años llamado hormonoterapia extendida (ATLAS trial) que ha demostrado disminuir las recurrencias tardías después de la segunda década de seguimiento. Casos agresivos, con linfonodos axilares metastásicos, se benefician al agregar quimioterapia adyuvante. El RxPONDER trial muestra significativo aumento del tiempo libre de enfermedad con la combinación de ambos tratamientos. Para postmenopáusicas, las opciones incluyen tamoxifeno o IA, que puede ser no esterooidal (letrozol, anastrozol), o esterooidal (exemestano). Comenzar con IA reduce el riesgo de recurrencias a 10 años en 3-6% con relación al 2% de aquellas que usan tamoxifeno. Los IA tienen mejores resultados en estadios avanzados, tumores de alto grado y Her2 positivos. Además, son la mejor opción para cánceres de tipo lobulillar infiltrante (Big 1-98 trial). Con IA la duración del tratamiento son 5 años, aunque se está investigando su uso mayor tiempo considerando sus efectos adversos. El esquema secuencial de 2-5 años de tamoxifeno seguido de 2-5 años de IA ha demostrado reducción del riesgo de recurrencia de 2% y de mortalidad de 1.5% al compararlo con tamoxifeno solo (J Clin Oncol 2019;37:105).

En pacientes con alto riesgo de recurrencia se ha evaluado el uso de inhibidores de ciclinas CDK4 y CDK6, inhibidores selectivos de la actividad kinasa que inhiben la proliferación celular por bloquear la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a S. Se usa palbociclib, ribociclib y abemaciclib, (Estudios PALOMA, MONALEESA, PALLAS, monarchE y NATALEE). Estos inhibidores, al asociarlos a terapia endocrina aumentan el tiempo libre de progresión y la sobrevida global.

Supresión ovárica

Puede ser definitiva (quirúrgica o actínica) o temporal con análogos de LHRH (Goserolin, Leuprolide). En premenopáusicas con indicación de quimioterapia adyuvante y basado en los estudios SOFT y TEXT, los análogos LHRH, en combinación con tamoxifeno (ASTRRA study 2021) o inhibidores de aromatasas, reducen el riesgo de recurrencia al compararlo con tamoxifeno solo. Menores de 35 años con enfermedad agresiva se benefician con supresión ovárica más IA aunque la calidad de vida se deteriora por los efectos de la falla ovárica temprana. Mujeres de 35 a 40 años con indicación de quimioterapia que deseen conservar la función ovárica, puede intentarse supresión ovárica con análogos de LHRH la que debe iniciarse 2 semanas antes del primer ciclo de quimioterapia independiente del estado de los receptores hormonales. El embarazo después del tratamiento del cáncer de mama no está contraindicado. Tamoxifeno debe suspenderse antes de la concepción. Se recomienda continuar con la terapia endocrina después del parto y lactancia hasta completar al menos 5 años de tratamiento.

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico.

La hormonoterapia es la primera opción de tratamiento a no ser que se necesite respuesta inmediata por cáncer muy sintomático que requiera quimioterapia primero. Se considera de primera línea de tratamiento el uso de inhibidores CDK 4/6, asociados a terapia endocrina que tiene mejor respuesta que la hormonoterapia sola. Inhibidores CDK 4/6 se asocian con IA, con Fulvestrano (antiestrógeno puro que impide la transcripción del ADN nuclear uniéndose al receptor estrogénico) y posiblemente con tamoxifeno como primera o segunda línea de tratamiento. En portadoras de mutaciones germinales (BRCA) existen alentadores resultados asociando al tratamiento endocrino, inhibidores de PARP como Olaparib o Talazoparib mejorando el tiempo libre de progresión y la sobrevida

Hormonoterapia Neoadyuvante en cáncer de mama.

Consiste en iniciar el tratamiento con hormonoterapia en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama luminal. Se ha usado en pacientes de edad avanzada que tienen comorbilidades con muy buenos resultados. Ha sido subutilizada pero cada vez más relevante en el contexto de la

pandemia COVID-19 frente a la limitada disponibilidad de pabellones quirúrgicos. Es menos tóxica que la quimioterapia y mejora las tasas de cirugía conservadora constituyendo una alternativa eficaz, segura y razonable. La evidencia recomienda IA en mujeres postmenopáusicas siendo superiores al Fulvestrano (Spring. JAMA Oncol 2016; Cynthia X, ASCO 2020). Se recomienda su administración por 4 a 8 meses con monitoreo clínico y con el biomarcador Ki 67 que debe bajar o permanecer bajo, lo que considera nuevas biopsias. Esta estrategia de tratamiento permite seleccionar pacientes para cirugía y que podrían evitar la quimioterapia (Ellis. JCO 2017)

Perfil de toxicidad del tratamiento hormonal.

Tamoxifeno. Las molestias más frecuentes son síntomas propios del climaterio, en especial bochornos y atrofia vulvovaginal. Fenómenos tromboembólicos pueden ocurrir en menos del 1% de los usuarios por lo que deben seleccionarse para su uso mujeres sin antecedentes trombofílicos. Por su acción estrogénica produce engrosamiento e hiperplasia endometrial. Existe un leve mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres mayores de 50 años de 1.6 por 1000 usuarias, sin embargo, los beneficios del tratamiento superan largamente este bajo riesgo de cáncer de endometrio.

Existen otros efectos adversos de frecuencia muy baja que deben ser evaluados caso a caso Inhibidores de aromatasas. Sus efectos adversos están ligados a la deprivación estrogénica en mujeres postmenopáusicas, bochornos, atrofia vulvovaginal. Con frecuencia se observan molestias músculo esqueléticas como dolor muscular, poliartralgias etc. que deterioran la calidad de vida. Adicionalmente favorecen la disminución de la masa mineral ósea, osteoporosis, aumentando la tasa de fracturas óseas

Lectura recomendada: Seminar. Breast cancer. www.thelancet.com April 1, 2021

Screening de cáncer de mama en población general y en mujeres de alto riesgo



Dra. Paulina Neira Vallejos

Radióloga Clínica Las Condes

La detección precoz del cáncer de mama con mamografía de screening reduce significativamente el riesgo de morir por la enfermedad. La más fuerte evidencia está dada por los estudios clínicos randomizados (ECR) y estimación agrupada que muestran una reducción de la mortalidad por la enfermedad de al menos un 20% entre las mujeres de 40 a 69 años. Estos estudios si bien proveen la mejor evidencia, subestiman el beneficio porque algunas mujeres invitadas al screening no asisten y algunas mujeres en el grupo control obtienen una mamografía oportunista. Por consiguiente, también es importante ver los resultados de los estudios observacionales de los programas organizados modernos de screening de la población para cáncer de mama que muestran una reducción de la mortalidad de 25% para las mujeres invitadas y de 38% entre las mujeres que asistieron.

La mayoría de las guías médicas sugieren que el screening con mamografía es útil desde los 40 años. La American Cancer Society (ACS) y US Preventive Services Task Force aconsejan una elección informada para las mujeres en la década de los 40. Otras varias sociedades como la NCCN, recomiendan comenzar a los 40 años con un intervalo de 1 año mientras la expectativa de vida sea buena. La ACS específicamente recomienda mamografía anual entre lo 40-54 años y cada dos años desde los 55 años. Dado que la velocidad de crecimiento de los tumores mamarios es más rápida en las mujeres premenopáusicas, el intervalo óptimo recomendado es anual. En las mujeres postmenopáusicas, aunque el máximo beneficio logrado es con screening anual, el incremento del beneficio de este intervalo con el bienal no es tan marcado, por lo que en este grupo de edad muchos programas de tamizaje recomiendan bienal para un mejor balance costo-efectividad. Una razón frecuentemente evocada para no tamizar a mujeres en la década de los 40 es que la mayoría de los cánceres de mama ocurren en las de más de 50 años. Sin embargo, un 18% de los cánceres de mama ocurre entre los 40-49 años y un 23% entre los 50-59 años, sin un cambio abrupto a la edad de 50, de hecho, el más marcado incremento en el cáncer de mama ocurre entre los 45-49 años.

Hay dos estudios que evaluaron el screening con mamografía entre los 40 a 49 años, el ECR Canadian National Breast Screening Study, pero la pobre calidad de sus mamografías y de su randomización ha llevado a cuestionar sus resultados. El otro ECR que evaluó este grupo es el UK Age en que sus autores concluyen que sus resultados soportan una reducción precoz, en los primeros 10 años, de mortalidad con screening anual entre los 40-49 años.

Si bien la reducción de mortalidad por cáncer de mama es el principal beneficio del screening mamográfico, no es el único. La detección y tratamiento en etapa precoz también disminuye la morbilidad con menos mastectomías y disecciones axilares y menor frecuencia y toxicidad de las quimioterapias.

Hay controversias en torno al screening mamográfico basado en sus daños. Es importante señalar que estos son comunes a cualquier y todos los test de tamizaje, ninguno es único de la mamografía. Los falsos positivos son los más frecuentes efectos adversos, el 80% de éstos son vueltos a contactar y se resuelven con más imágenes no invasivas (proyecciones localizadas o ecografía), pero un 20% requerirá biopsia percutánea, con una tasa estimada de malignidad de entre 30 a 50%.

El sobrediagnóstico es el diagnóstico, como resultado del screening, de un cáncer invasivo o in situ que no se hubiese presentado clínicamente o causado un problema en la vida del individuo. La mejor estimación de los estudios de largos periodos muestra un 10% de sobrediagnóstico. La

mayoría de la sobre detección ocurriría para el carcinoma ductal in situ (CDIS), que es aproximadamente el 20% de los cánceres diagnosticados. Hay estudios retrospectivos que muestran una significativa asociación negativa para CDIS diagnosticados en screening y la tasa de cánceres infiltrantes; por cada 3 CDIS diagnosticados en screening hay 1 cáncer infiltrante menos en los siguientes 3 años. También están los falsos negativos, ya que la sensibilidad de la mamografía es de un 80%, siendo un 20% de los cánceres detectados por síntomas. Los falsos negativos son más frecuentes en ciertos cánceres, en especial en el carcinoma lobulillar infiltrante. También son más frecuentes en mujeres con patrón mamario denso, en las cuales la sensibilidad disminuye a 63%. Otros factores que influyen son pobre posicionamiento, interpretación incorrecta, cánceres de crecimiento lento y cánceres muy pequeños.

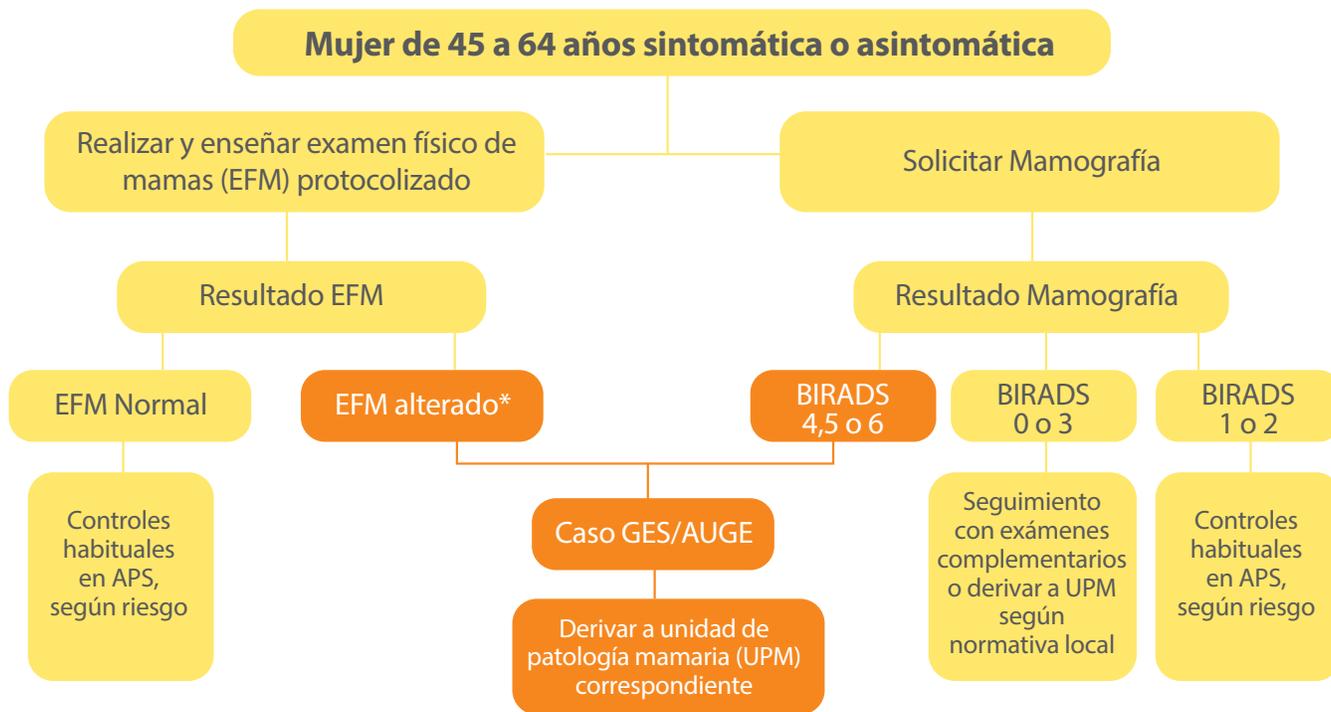
A pesar de los daños descritos previamente, la disminución en el tamaño de los cánceres diagnosticados, disminución en la mortalidad por cáncer de mama, mayor esperanza de vida, un aceptable nivel de sobrediagnóstico y la frecuencia de CDIS soportan el uso de la mamografía de tamizaje. De todos modos, las mujeres deben ser bien informadas por sus médicos de los pros y contras del screening con mamografía.

Un reciente avance tecnológico es la mamografía con tomosíntesis digital, que permite una reconstrucción de la mama en cortes de 1 mm, con la ventaja principal de disminuir el ocultamiento de lesiones por la sobreposición de tejido, lo que es particularmente útil en las mamas densas. Hay múltiples estudios, en el marco de programas de screening, que han demostrado que las tasas de detección de cáncer de mama mejoran por 33%-53% (sensibilidad) y que las tasas de falsos positivos se reducen en 30% a 40% (especificidad).

En muchas investigaciones el screening suplementario con ecografía en mamas densas ha mostrado un aumento de la detección de cáncer de 3-4 por 1000, con cánceres infiltrantes pequeños con linfonodos axilares negativos, con un ECR que mostró resultados favorables de cánceres precoces y pocos cánceres de intervalo, pero con la desventaja de un significativo aumento de falsos positivos (J-Start).

En las mujeres con un riesgo de cáncer de mama alto, de $\geq 20\%$ a lo largo de la vida, las guías médicas (NCCN, ACS y otras) recomiendan screening con mamografía y resonancia mamaria anual, al igual que en las portadoras de mutación BRCA y sus parientes en primer grado, mujeres con historia de radioterapia torácica entre los 10 a 30 años y mujeres con ciertos síndromes genéticos. Para determinar la elegibilidad del screening suplementario con resonancia de mama se sugiere usar los modelos BRCAPRO o Tyrer-Cuzick u otros que incorporen los parientes en primer y segundo grado para estimar el riesgo. Se recomienda comenzar con resonancia mamaria a la edad de 25 y la mamografía a los 30, o 10 años antes de la edad a la que el pariente en primer grado fue diagnosticado. Si la mujer no puede acceder o realizarse una resonancia se sugiere realizar ecografía mamaria junto con la mamografía. No hay datos específicos en relación con cuál es el mejor esquema, por lo que hay mujeres de alto riesgo que elijen mamografía y resonancia al mismo tiempo cada un año y otras que alternan mamografía y resonancia cada 6 meses.

En Chile, el Examen de Medicina Preventiva del Adulto (EMPA), garantiza una mamografía gratuita para toda mujer entre 50 a 59 años cada 3 años (independientemente de su previsión de salud) y el Programa de Imágenes Diagnósticas de APS entrega recursos a APS para la realización de mamografías a mujeres entre 50 a 69 años.



*Derivar sin mamografía a UPM

Las recomendaciones para la confirmación, tratamiento y seguimiento de esta patología se encuentran en la Guía de práctica Clínica de Cáncer de Mama, Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/12/GPC-MAMA-Nov2016.pdf



Antes de analizar el efecto de los anticonceptivos sobre el riesgo de cáncer de mama en la población general, quisiera enfatizar que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la población menor de 50 años es muy bajo y solo del 5-7% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres menores de 40 años. Si se tienen 20 años, el riesgo aproximado es de 0,06% en los próximos 10 años (1/1732 mujeres), similar al riesgo de tener un accidente fatal en la casa durante el fin de semana: 1/2000. A los 30 años es de 0,44% a 10 años (1/228); y a los 40 años es de 1,45% a 10 años (1/69).

Se han publicado varios estudios respecto al uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, la mayoría de ellos expresan el riesgo como "riesgo relativo" o RR que en definitiva, es una asociación de riesgo y no una certeza. Al interpretar este riesgo relativo, uno debe ponerlo en el contexto de la paciente, para así darle una noción concreta de lo que realmente significa para ella, balancearlo con los potenciales beneficios y finalmente decidir qué es lo que más le conviene.

En los años 2010 y 2014 se publicaron los resultados de 2 grandes estudios, uno inglés y otro estadounidense, sobre causas de mortalidad en usuarias y no usuarias de anticonceptivos, con un seguimiento de 39 y 36 años respectivamente. En ninguno de ellos se demostró una diferencia en el riesgo de morir por cáncer de mama.

También se han realizado varios estudios evaluando directamente el riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos hormonales. 3 meta análisis publicados el año 2006, 2012 y 2013, describen un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias que puede llegar a un 30%. El estudio más recientemente publicado, es un estudio observacional Danés, que incluyó 1,8 millones de mujeres y describe un aumento del RR de desarrollar cáncer de mama que se produciría con todos los anticonceptivos combinados y también con algunos anticonceptivos de progestina, incluido el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. El riesgo aumentaría con el tiempo de exposición y disminuiría al suspenderlo llegando a la basal a los 10 años de la suspensión.

El RR estimado es de un 30%, similar al descrito en los meta análisis, lo que equivale a 1 cáncer adicional cada 7690 usuarias por año, y en las mujeres menores de 35 años equivale a 1 cáncer adicional cada 50.000 usuarias por año.

El cáncer de mama es multifactorial, por lo que distintos factores confundentes también influyen en el resultado de los estudios realizados y que no siempre son controlados. Particular atención se debe tener con las distintas formulaciones de anticonceptivos, ya que datos in vitro muestran diferencias entre las distintas hormonas y su estímulo a la proliferación del tejido mamario.

Por último, no se pueden obviar los múltiples beneficios que poseen los anticonceptivos hormonales, tanto en la prevención del embarazo y sus posibles complicaciones, como en el tratamiento de algunas patologías o síntomas molestos, y por último en la reducción del RR de otros cánceres como el de ovario RR 30% menor, colon 15-20% menor o endometrio 30% menor.

En suma, existe un aumento del RR de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos hormonales, el riesgo de cáncer de mama es bajo en las mujeres en edad fértil usuarias y no usuarias de anticonceptivos hormonales y al sopesar riesgos y beneficios son considerados seguros y así lo señalan distintas organizaciones como la OMS en sus criterios de elegibilidad y el ACOG en sus guías clínicas.



Existe escasa evidencia científica disponible que asocie el uso de anticonceptivos y el riesgo de padecer cáncer en pacientes de alto riesgo. La mayoría de los estudios disponibles carecen de seguimiento a largo plazo y en muchos de ellos la evidencia es contradictoria. Además, la mayoría de la evidencia disponible trata el uso de anticonceptivos orales y no otros métodos de anticoncepción hormonal. La anticoncepción oral es el tipo de anticoncepción reversible más utilizada en el mundo. Se estima que un 82% de las mujeres sexualmente activas de entre 15 y 44 años han usado anticonceptivos orales (ACO). El uso de ACO se asocia con otros beneficios no anticonceptivos como son: regulación del ciclo menstrual, mejoría de la dismenorrea, estabilidad y mejoría de la sintomatología en cuadros de endometriosis, acné, etc. También, el uso de ACO se ha asociado a reducción de riesgo de varios tipos de cáncer como son ovario, endometrio y colorrectal.

Algunos de los riesgos asociados al uso de anticonceptivos orales son el incremento de eventos tromboembólicos e isquémicos, así como el incremento en el desarrollo de neoplasias malignas como el cáncer de mama, cervicouterino e hígado, aunque la evidencia es poco consistente. Estos efectos son dependientes de los patrones de uso, de la formulación y del tiempo de uso de los mismos.

Respecto a los anticonceptivos orales (ACO) y su asociación con cáncer de mama en pacientes con mutaciones hereditarias en los genes BRCA 1 y 2, existe poca evidencia certera. Kotsopoulos el año 2014 publica un extenso estudio de casos y controles realizado en 72 centros de 13 países. Selecciona 2492 mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y compara la incidencia de cáncer de mama entre usuarias de ACO y no usuarias según edad del primer uso de ACO y edad al diagnóstico de cáncer. Las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 que utilizaron ACO antes de los 20 años de edad se asociaron a un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama con un OR de 1.45. El uso de ACO entre los 20 y 25 años podría elevar levemente el riesgo con un OR de 1.19. El efecto es limitado a los cánceres de mama diagnosticados antes de los 40 años de edad (OR 1.40). El riesgo de diagnóstico temprano de cáncer de mama aumenta en un 11% con cada año adicional de uso de ACO cuando se ha iniciado la píldora antes de los 20 años (OR 1.11). Por otro lado, el grupo del Instituto Europeo de Oncología de Milán publican los resultados de su estudio que incluyó 6000 pacientes mutadas en BRCA1 o en BRCA2, no encontrando diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO. Sin embargo, reportan un factor protector del uso de ACO para el cáncer de ovario en pacientes mutadas (reducción significativa del riesgo de 36% por cada 10 años adicionales del uso de anticonceptivos orales).

Un estudio más reciente, publicado por Schrijver en 2018, incluye un análisis prospectivo y uno retrospectivo de cerca de 6000 pacientes mutadas BRCA1 y 4000 pacientes BRCA2. Reportan que en el grupo BRCA1 prospectivo no existen diferencias significativas en el desarrollo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO versus no usuarias, mientras que en el estudio retrospectivo se encontró la significancia estadística con un HR de 1,39 en el total de la cohorte. También se observa que el riesgo es mayor en pacientes que inician el ACO a más temprana edad y se incrementa con los años de uso en la cohorte retrospectiva, no así en la prospectiva. Este mismo estudio reporta diferencias significativas en pacientes mutadas BRCA2 en ambos grupos (prospectivo HR1,75 y retrospectivo HR1,52), en contra del uso de ACO en pacientes con mutaciones en este gen. Si bien los análisis prospectivos son más fidedignos por el mejor control de ciegos, en este trabajo están poco representadas las mujeres menores de 40 años. Concluye un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de ACO con mutaciones en BRCA2 que en BRCA1, aunque destaca una incongruencia de los resultados en ambas ramas del estudio (prospectivo y retrospectivo).

Otro método de anticoncepción frecuentemente utilizado son los dispositivos liberadores de progestinas. Existe escasa evidencia respecto al uso de estos dispositivos y el riesgo de cáncer en pacientes de alto riesgo. Un estudio de cohorte en Bélgica señala que mujeres sobrevivientes de cáncer de mama usuarias de DIU con Levonorgestrel (DIU-LNG) tienen un mayor riesgo de recurrencia de su cáncer mamario (OR 3.39), siendo la mayoría de las recurrencias de tipo sistémicas. Un estudio finlandés incluyó mujeres de 30 a 39 años usuarias de DIU-LNG durante los años 1994 a 2007 reclutó 93843 mujeres y compara la incidencia de cáncer con la población general. En las usuarias de DIU – LNG se observó menor incidencia de cáncer de endometrio, ovario, pulmón y páncreas. Sin embargo, se observa mayor incidencia de cáncer de mama con 1542 casos en comparación con 1292 casos esperados. (OR 1.19). A mayor edad de la mujer y a mayor tiempo de uso del dispositivo mayor es el riesgo de cáncer de mama.

Por otro lado, Dinger publica un estudio de casos y controles retrospectivo en que compara 5113 mujeres con cáncer de mama menores de 50 años usuarias de DIU-LNG versus 20452 controles usuarias de dispositivos intrauterinos no hormonales (TCu) no encontrando asociación entre DIU-LNG y cáncer de mama. Existe algún grado de controversia con relación al uso de DIU con LNG y el riesgo de cáncer de mama. Los datos indican que pudiera existir un leve aumento del riesgo de cáncer de mama en especial en mujeres mayores de 40 años y con el uso prolongado mayor a 5 o 10 años. Parece recomendable retirar el dispositivo a mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y usuarias de DIU medicados con levonorgestrel por el eventual mayor riesgo de recurrencias.

La evidencia es escasa y controversial respecto al uso de anticonceptivos en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama. La decisión a tomar respecto a su indicación debe ser una decisión individualizada paciente a paciente, tomando en cuenta la edad, la mutación que porta, la paridad y deseos de anticoncepción, la familiaridad y la posibilidad de alternativas quirúrgicas de reducción de riesgo.

En pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, no se recomienda el uso de ningún tipo de anticoncepción hormonal. Los métodos anticonceptivos de barrera y los dispositivos tipo T Cu deben ser las opciones de elección de primera línea en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes de esta enfermedad.



Introducción

La incidencia y mortalidad del cáncer de mama (CM) aumentan con la edad y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo, preferentemente en la posmenopausia. Su mortalidad aumenta casi linealmente con la edad. Las tasas de incidencia y mortalidad varían según los países. En Chile, se registraron 5331 nuevos casos y 1674 muertes por BC según GLOBOCAN 2021, (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>). Hay un pico de incidencia a la edad de 65 años en la mayoría de los países de ingresos altos, y luego más adelante en la vida (Fig. 1).

Figura 1. Incidencia y mortalidad de CM Chile.

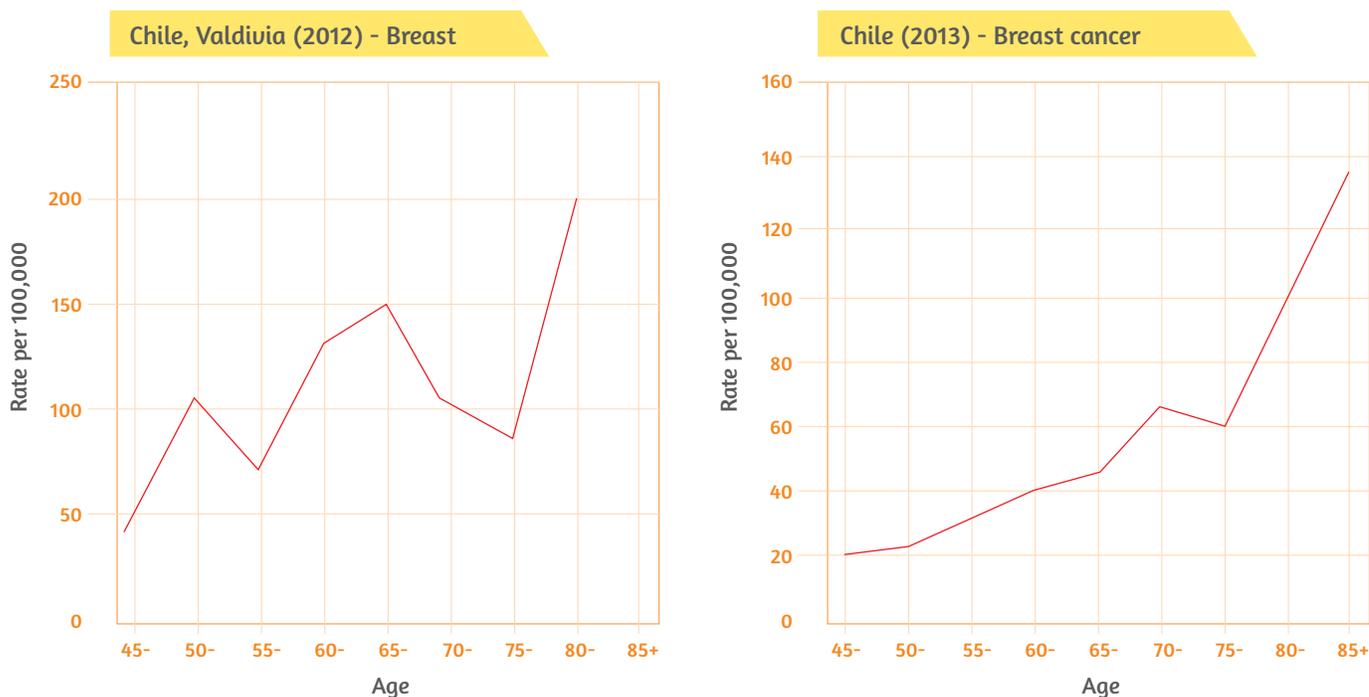


Figura: izquierda: incidencia en CM en Chile, derecha: mortalidad por CM Fuente: Globocan (<https://ci5.iarc.fr/CI5plus/old/>)

Entre los factores de riesgo, los genéticos son de fuerte asociación, pero menos frecuentes que los ambientales, de estilo de vida y que también influyen en el nivel de riesgo. Los factores de riesgo para CM se pueden agrupar según muestra la tabla 1.

Tipos de cáncer mamario

Los CM se clasifican según la presencia o ausencia del receptor de estradiol (ER+ o ER-), receptor de progesterona (PR+ o PR-), de amplificación de HER2 (HER2+ o HER2-). El Luminal A expresa ER y PR, el Luminal B, ER y puede ser HER2+ o HER2-. Algunos cánceres no expresan ninguno de estos y se denominan triple negativos (TN). Los CM HER2+ y TN son los de peor pronóstico.

Menopausia y riesgo de cáncer mamario

En la evaluación de una mujer perimenopáusica o posmenopáusica es importante grado de riesgo de presentar un CM antes de prescribir una terapia que alivie sus síntomas y mejore su calidad de vida; de manera de optimizar el tamizaje de pesquisa en forma individualizada.

Tabla 1. Criterios de Riesgo de Cáncer mamario

RIESGO RELATIVO <2	RIESGO RELATIVO 2-4	RIESGO RELATIVO >4
<ul style="list-style-type: none"> • Menarquia temprana • Menopausia tardía • Nuliparidad • 1er parto mayor a 35 años • THM > 5 años • Obesidad posmenopausia • Ingesta de alcohol > 8gr. /díaste • Lesiones proliferativas benignas 	<ul style="list-style-type: none"> • Un familiar 1er grado con cáncer de mamas • Exposición a radiación • Cáncer de mama previo • Mamas densas 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos familiares 1er grado con cáncer de mamas • Mutaciones genéticas • Carcinoma lobular in situ • Carcinoma ductal in situ • Hiperplasia ductal atípica (HDA)

Esto es muy relevante, en especial antes de prescribir una THM, balanceando beneficio/riesgo para cada terapia. Es mandatorio para cada mujer considerar sus propios factores de riesgo, incluidos los antecedentes familiares, de acuerdo con la Tabla 1.

Algunos modelos matemáticos y sistemas de puntuación están disponibles para individualizar riesgo de desarrollar un CM y pueden ayudar a la categorización de la paciente, especialmente cuando estén presentes factores de riesgo mayor, pero no para decidir uso de THM. El valor de discriminación de estas puntuaciones sigue siendo inferior al 70%.

La más utilizada es la puntuación de Gail (1) el que se puede utilizar libremente a través del siguiente enlace: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/Gail99-es.htm>.

Este modelo incluye algunas características clínicas (edad, edad de la menarquia, edad del primer embarazo de término), antecedentes de biopsia y presencia de atipia, edad, etnia, antecedentes familiares de CM, mutaciones BRCA, historia de cualquier CM invasor o de carcinoma ductal in situ (CDIS) o neoplasia lobulillar in situ (LCIS) o radioterapia previa de tórax.

Otra sistema de puntuación mucho más detallada es el IBIS de Tyzer y Cuzick (2). Este incluye la edad, antecedentes y resultados de biopsias, datos de la vida reproductiva, antecedentes familiares detallados de cáncer de mama y ovario hasta el tercer grado, densidad mamaria a la mamografía y uso de THM. Si bien estos sistemas pueden ayudar a indicarle a una paciente su categoría de riesgo, a lo mejor no evalúa correctamente en ambas direcciones, sobreestimando el riesgo (por ejemplo si su madre tuvo un CM a edad tardía) o subestimando su riesgo en otras situaciones. Por esta razón, estos sistemas de determinación de riesgos deben ponerse siempre en perspectiva con el resto de la historia clínica de cada mujer: severidad de los síntomas climatéricos y su impacto en su calidad de vida, presencia o riesgo elevado de osteoporosis, presencia de algunos factores de estilo de vida susceptibles de ser mejorados y por supuesto la voluntad y deseo de la paciente a recibir una THM.

Riesgo de cáncer de mama y THM

La evidencia señala [3,4] que:

- La THM no causa CM, pero promueve el crecimiento de lesiones preexistentes (hiperplasia atípica, carcinoma in situ). La THM acelera el tiempo de duplicación de las células tumorales como informan las publicaciones, donde utilizando esta hipótesis se produjo un modelo que encaja bien con la incidencia observada de CM del estudio Women's Health Initiative (Iniciativa para la salud de la mujer o WHI) [3,5].
- La THM combinada (estrógeno + progestina) se asocia con un aumento de grado variable de acuerdo con los estudios.
- El nivel de riesgo aumenta con la duración del tratamiento y que se vuelve significativo después de 5 años en la mayoría de los estudios.
- El tratamiento sólo con estrógeno en mujeres histerectomizadas se asocia a un aumento más débil en el riesgo y después de una duración más larga del uso que la THM combinada (>10/15 años).
- El uso de una progestina sintética combinada con estrógeno se asocia con un mayor riesgo de CM que el uso de progesterona micronizada y didrogesterona [6,7].
- La vía de administración y la dosis de estrógenos no influyen en el riesgo.
- La THM favorecería el desarrollo de aquellos CM con diferenciación predominantemente luminal A, y en menor medida luminal B. Los CM ER negativo y TN no se modifican.
- El riesgo disminuye progresivamente cuando la mujer interrumpe su terapia.

Aspectos pendientes de estudio y abiertos a discusión:

¿El uso sólo de estrógeno tiene un menor riesgo de desarrollar un CM?

El estudio aleatorizado WHI mostró que aquellas mujeres histerectomizadas que sólo usaron estrógenos conjugados tuvieron una disminución

significativa de la incidencia de CM [8]. Este es el primer estudio que muestra este resultado. Otro estudio observacional como el de las Enfermeras, donde predominó el uso de estrógenos conjugados, mostró un leve aumento después de 10/15 años de uso [9,10].

Se debe tener presente que la mayoría de la cohorte poblacional del estudio WHI corresponde a mujeres lejos de la edad de la menopausia y un 40% de ellas eran obesas [11]. La THM no aumenta mayormente el nivel de riesgo en mujeres obesas. Sabemos que la THM disminuye la resistencia a la insulina, disminuyendo el riesgo asociado de desarrollar un CM. Por otra parte uno de los principales beneficios de la terapia hormonal es la prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2, como lo muestra el WHI en su brazo de TH combinada (E+P) y otro estudio aleatorizado como el HERS, así como varios estudios observacionales [12].

Algunos autores creen que el tejido mamario privado de la acción de los estrógenos durante años no responde con proliferación a una estimulación estrógena cuando se administra lejos de la menopausia [5]; aunque la mayoría de los estudios (observacionales) han informado un leve aumento en el riesgo de desarrollar CM en mujeres tratadas con estrógenos cerca de la menopausia en un entorno de vida más real.

• Teniendo en cuenta la probabilidad de asociación de riesgo que tendría una THM y la ocurrencia de CM es que debemos intentar proporcionar un nivel más preciso de valoración de ese riesgo. Recientemente hemos publicado sobre este concepto del nivel subyacente de riesgo como un componente importante para el manejo de los síntomas climatéricos y la decisión de proponer o contraindicar una THM [13]. Este nivel de riesgo tiene que ser presentado al paciente en términos de riesgo absoluto (N° de casos nuevos de CM/ N° total CM), vale decir la probabilidad de desarrollar un CM en determinado período de tiempo usando una THM o la fracción atribuible (números de CM que podrían estar relacionados sólo con la terapia) y no en términos de riesgo relativo que sólo nos indica la probabilidad de tener un CM cuando se compara con la población que no ha usado THM, lo que a menudo es tergiversado por las pacientes.

En una paciente dado este riesgo dependerá de su riesgo subyacente, pero también de la terapia elegida (por ejemplo progesterona/didrogesterona comparado con uso de progesterinas sintéticas), que además puede ser influenciado/modificado por su estilo de vida. Algunas estudios han sugerido que hasta un 30% de los CM podría evitarse disminuyendo el IMC, evitando el consumo de alcohol, realizando ejercicio en forma regular entre otros [14-16].

Conclusión:

La THM muestra muchos beneficios indiscutibles para las mujeres posmenopáusicas ya sea mejorando su calidad de vida, una osteoporosis, sus funciones cognitivas, las manifestaciones de un síndrome genitourinario de la menopausia, etc. El riesgo de CM se puede monitorear seleccionando a las pacientes que serán candidatas para THM, educando a las mujeres por tener un estilo de vida saludable, proporcionar idealmente aquellas terapias con menor asociación de riesgo y manteniendo un tamizaje regular. Resulta incomprensible en virtud de toda la evidencia actual, como la mala interpretación inicial del estudio WHI, seguida de un uso masivo de los medios de comunicación sobrevalorando riesgos, aún este privando a una alta tasa de mujeres en menopausia de los beneficios que la THM tiene, incluyendo la reducción de morbilidades y mortalidad indirectas como consecuencia de no haberse tratado.

Referencias

1. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/bcrisktool>
2. Ikonopedia IBIS: Online Tyrer-Cuzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://ibis.ikonopedia.com/>
3. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2015;100(11):3975-4011.
4. HRT and Breast Cancer Risk Position Statement - Australasian Menopause Society [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.menopause.org.au/hp/position-statements/1677-hrt-and-breast-cancer-risk-position-statement>
5. Santen RJ, Yue W. Cause or prevention of breast cancer with estrogens: analysis from tumor biologic data, growth kinetic model and Women's Health Initiative study. *Climacteric.* févr 2019;22(1):3-12.
6. Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric.* 2018;21(4):326-32.
7. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 28 oct 2020;371:m3873.
8. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 12 sept 2017;318(10):927-38.
9. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control.* sept 1992;3(5):433-9.
10. Colditz GA. Estrogen plus progestin therapy, and risk of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2005;11(2 Pt 2):909s-17s.
11. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 14 avr 2004;291(14):1701-12.
12. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 1 juin 2017;38(3):173-88.
13. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, et al. Approach to Managing a Postmenopausal Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2020;105(12).
14. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA Oncol.* 1 oct 2016;2(10):1295-302.
15. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, de Batlle J, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer.* 1 juin 2015;136(11):2640-8.
16. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 15 2016;184(12):884-93.
17. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2017;102(10):3647-61.
18. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2017;102(10):3647-61.
19. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* oct 2020;23(5):426-46.

Manejo del climaterio en mujer de alto riesgo o con cáncer de mama



► Dra. Marcela López Pizarro

Prof. Asistente Depto. Ginecología y Obstetricia, Universidad de Santiago de Chile. Unidad de Endocrinología Ginecológica y Climaterio Hospital Militar - Clínica Alemana de Santiago.

El manejo del climaterio incluye mejorar la calidad de vida de la mujer, tratar cualquier comorbilidad, detectar factores de riesgo y prevenir enfermedades crónicas. Todo ello se logra con tres estrategias fundamentales que son promover estilos de vida saludable, terapia hormonal de la menopausia (THM) y terapias específicas.

La THM no sólo es el tratamiento más efectivo para control de la sintomatología del síndrome climatérico, si no también ayuda a prevenir la enfermedad cardiovascular, retrasaría la aparición de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer y previene la osteoporosis y riesgo de fractura, cuando se instala en la ventana de oportunidad ideal. Se ha asociado su uso también con disminución de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Sin embargo, a pesar de todos sus beneficios, no todas las mujeres pueden o quieren usar THM.

El riesgo oncológico de la THM debe considerar dos aspectos: el potencial de la terapia de inducir neoplasia en mujer que no tiene historia oncológica y el potencial de causar recurrencia y progresión en sobrevivientes del cáncer. Es muy importante identificar aquellas mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama y abordarlas de manera multidisciplinaria. Este grupo requiere de tamizaje dirigido, además de estrategias de prevención que reduzcan su riesgo.

Se han propuesto como medidas efectivas el promover estilos de vida saludable, la quimioprevención con hormonoterapia con SERM o inhibidores de la aromataasa, que han mostrado ser eficaces hasta en más del 50%, en algunos casos. Dentro de este grupo encontramos mujeres con antecedentes de lesiones histológicas de riesgo (neoplasia lobulillar in situ, hiperplasia ductal atípica o plana).

La cirugía profiláctica (salpingooforectomía bilateral o mastectomía bilateral), en mujeres portadoras de una mutación de alta penetrancia (BRCA 1 y 2) también ha mostrado ser altamente eficaz, aunque ninguna de ellas por sí sola implica la desaparición absoluta del riesgo.

En estas mujeres y aquellas que tienen o han tenido un cáncer de mama, la THM no está indicada.

En aquellas mujeres con otros factores de riesgo de cáncer mamario, la THM puede usarse, especialmente cuando existe un marcado deterioro de su calidad de vida. Si bien cada caso debe ser evaluado en forma individual, parece recomendable THM como tibolona o TSEC (estrógenos conjugados + bazedoxifeno) o THM con progestinas menos androgénicas, progesterona natural o dihidrogesterona. Las terapias solo con estrógenos en mujeres histerectomizadas parecen no aumentar el riesgo e incluso disminuirlo y pueden indicarse dosis crecientes de ellos, dependiendo del control adecuado de la sintomatología.

Las terapias hormonales locales no tienen restricción de uso en estas mujeres.

En mujeres que no deseen o no pueden recibir THM, las opciones disponibles para su manejo, especialmente de los síntomas vasomotores, son múltiples, sin embargo, muchas de ellas con baja efectividad, además de un bajo perfil de seguridad e incertidumbre sobre potenciales efectos no deseados o adversos, incluido potencial riesgo de cáncer de mama, que pueden producir.

Opciones de terapias no hormonales para manejo de síntomas vasomotores: terapia cognitiva conductual, hipnosis, acupuntura, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, noradrenalina y duales, pregabalina y gabapentina.

Opciones no hormonales para manejo de síntomas psicológicos: terapia psicológica y/o psiquiátrica, terapia cognitivo conductual, hipnosis, acupuntura, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, noradrenalina y duales.

Opciones no hormonales para síntomas urogenitales: actividad sexual regular, masturbación o dildos, cese del tabaquismo, ejercicios de piso pélvico, terapia cognitivo conductual, terapia con sexólogo, otras (homeopatía, fitoestrógenos, cimifuga racemosa, vitamina D), láser vaginal, hidratantes y lubricantes vaginales. (tema será tratado en artículo de salud genital en mujer con cáncer de mama)

Terapia cognitiva conductual:

el objetivo es reforzar las conductas deseables y eliminar las no deseadas o desadaptativas, ayudando a comprender los factores que influyen en síntomas, limitar factores desencadenantes y stress, acompañados de respiración pausada. Reduce los síntomas vasomotores con sesiones semanales y el efecto es mantenido y tendría un efecto adicional en ánimo, sueño y calidad de vida.

Hipnosis:

es una sugestión que permite que la propia persona module percepciones, emociones e incluso comportamientos. Sesión semanal, reduce síntomas vasomotores en un 74%.

Acupuntura: revisión sistemática del 2017 demuestra que sus efectos serían similares a placebo.

Hierbas:

fitoestrógenos, isoflavonas, hierba de San Juan, ginko biloba, ginseng, black cohosh o cimifuga racemosa.

No tienen evidencia sólida que sustente su recomendación en ninguna situación, incluidas mujeres sobrevivientes a un cáncer de mama, donde incluso el uso de cimifuga racemosa puede interferir con el metabolismo del tamoxifeno.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs):

paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs):

venlafaxina y desvenlafaxina.

Ambos grupos son medicamentos de primera línea para manejo de síntomas vasomotores y de la esfera psicológica en mujeres que no pueden usar THM. Todos han demostrado reducir de manera estadísticamente significativa sintomatología, siendo el más eficaz el escitalopram.

La fluoxetina y paroxetina inhiben la conversión de tamoxifeno a su metabolito activo (interfiere en las enzimas del CYP450), por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Dosis:

- Venlafaxina 75 a 150 mg día
- Desvenlafaxina 50 a 100 mg día
- Paroxetina 10 mg día (o 20 mg si se requiere además un efecto antidepresivo)
- Sertralina 50 a 100 mg día
- Citalopram 10 a 30 mg día
- Escitalopram 10 a 30 mg día

Efectos adversos comunes son leves: náuseas, mareos, boca seca, somnolencia diurna, constipación, baja libido.

Gabapentina y pregabalina:

antiepilépticos de acción central.

La gabapentina en dosis de 900 mg día, ha demostrado ser efectiva en reducción de bochornos en un 54% en comparación con el 29% con placebo durante un período de 12 semanas.

La pregabalina es efectiva en reducción de bochornos, pero menos estudiada que la gabapentina. Sin embargo, comparado con SSRIs/SNRIs y gabapentina, es similar en eficacia, pero con más efectos adversos.

Dosis:

- Gabapentina 300 mg, hasta 3 veces al día
- Pregabalina 75 mg a 150 mg, 2 veces al día

Efectos adversos comunes son: somnolencia, mareos, ganancia de peso.

Antagonista del receptor de Neuroquinina 3:

en estudio aún, podría ser una opción sin necesidad de recurrir a estrógenos para control de síntomas vasomotores. Un reciente, pero pequeño estudio randomizado controlado con placebo, demostró reducción de un 40% en número y severidad de síntomas vasomotores.

Dosis: 40 mg, 2 veces al día.

Debemos estar familiarizados con las alternativas no hormonales para el tratamiento de los síntomas climatéricos en aquellas mujeres que no pueden o no quieren recibir THM.

Son pocas las alternativas que han logrado demostrar su eficacia en estudios clínicos poblacionales, sin embargo, pueden servir en estas mujeres y ayudarles a mejorar su calidad de vida.



Como consecuencia de la disminución de la producción de estrógenos en la menopausia muchas mujeres sin un adecuado tratamiento experimentará adelgazamiento, resequedad e inflamación de la mucosa vaginal que se traducirá en relaciones sexuales dolorosas y síntomas urinarios angustiantes. Esta asociación de síntomas genitales y urinarios se denomina "síndrome genitourinario en la menopausia (SGM)". La disminución de los niveles estrogénicos muchas veces como consecuencia de tratamientos con quimioterapia y/o hormonoterapia con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (IA) en mujeres con cáncer de mama permite que los tejidos vaginales no sólo se adelgacen y resequen, sino además que se tornen menos elásticos y más frágiles generando síntomas propios del SGM (tabla1) afectando en forma variable su calidad de vida.

Tabla 1. Síntomas propios del Síndrome Genitourinario de la menopausia

Sequedad Vaginal
Ardor vaginal
Secreción vaginal
Prurito Genital
Sensación de ardor al orinar
Urgencia de orinar
Necesidad de orinar a menudo
Infecciones urinarias recurrentes
Incontinencia urinaria
Sangrado leve después de mantener relaciones sexuales
Molestias durante las relaciones sexuales
Menor lubricación vaginal durante la actividad sexual
Estrechamiento y acortamiento del canal vaginal

Los estrógenos vaginales y sistémicos utilizados en la terapia hormonal de la menopausia (THM) se utilizan ampliamente para el alivio de los síntomas que mejoren la calidad de vida (vasomotores, dolores osteoarticulares, disfunción sexual, infecciones urinarias, etc.), en las pacientes oncológicas, especialmente aquellas con tipos de cánceres hormono sensibles, su uso es controvertido, principalmente por motivos de seguridad. Los métodos no hormonales como humectantes, lubricantes o anestésicos tópicos constituyen la terapia de primera línea para los síntomas urogenitales o los síntomas urinarios relacionados con atrofia en las mujeres en tratamiento oncológico por cáncer de mama o después de haberlo completado. No obstante, en algunos casos, estos enfoques no hormonales brindan un alivio temporal y limitado sobre los síntomas y la calidad de vida. Los estrógenos vaginales producen el alivio de los síntomas urogenitales asociados con la perimenopausia o la menopausia. Esta forma de administración permitiría la escasa o nula liberación de estrógenos a nivel sistémico, comparado con las formulaciones clásicas de THM que contienen un estrógeno.

El SGM es un problema frecuente en las mujeres que ha padecido un cáncer de mama.

Intervenciones sobre su estilo de vida, como dejar de fumar o la actividad sexual regular, generalmente son insuficientes para mejorar significativamente el SGM y, aunque las terapias locales con lubricantes y humectantes se consideran terapias de primera línea para aliviar los síntomas de la atrofia vulvovaginal, estas opciones no hormonales no revierten los cambios sobre el trofismo vaginal una vez que ocurren, situación que si se corrige con estrógenos locales.

Terapia con estrógenos vaginales en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o con enfermedad actual.

Los preparados de estrógenos vaginales permiten la liberación de dosis bajas de la hormona al tejido vaginal local, con una mínima absorción sistémica. Los estudios existentes demuestran que el uso de dosis bajas de estrógenos vaginales no produce niveles séricos estrogénicos sostenidos que excedan los observados en el rango normal de la menopausia. Esto es especialmente válido para terapias que contienen estradiol

(tabletas, óvulos, anillos, cremas) o estrógenos conjugados equinos, aunque estos últimos dada la heterogeneidad de los estrógenos presentes en la formulación, pudieran tener niveles sistémicos mayores y menos estables.

Los datos existentes no han mostrado un mayor riesgo de recurrencia del cáncer en las mujeres bajo tratamiento actual por cáncer de mama o en aquellas con antecedentes personales de la enfermedad con el uso de estrógenos vaginales para el alivio de los síntomas urogenitales. A pesar de estos datos, existe preocupación sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasas (IA) los que disminuyen los niveles circulantes de estradiol de 20 pg/ml a menos de 1 a 3 pg/ml, y si bien algunos ensayos mostraron un incremento inicial de los niveles plasmáticos de estradiol con uso de estrógenos vaginales en dosis bajas (anillos, óvulos de estradiol), estas concentraciones no fueron sostenidas en el tiempo y no se registró un aumento en la recurrencia del cáncer.

De otra forma, tampoco se ha establecido el umbral para los niveles sistémicos de estrógenos asociados con el riesgo de recurrencia. Según algunos investigadores, aun un mínimo incremento en las concentraciones sistémicas de estradiol puede tener un efecto deletéreo sobre el riesgo de recurrencia.

Se requieren más datos antes de poder establecer recomendaciones sobre el uso de estrógenos vaginales en esta población.

En las mujeres con síntomas urogenitales tratadas con tamoxifeno, el uso de estrógenos locales tampoco ha mostrado aumento del riesgo de recurrencia probablemente debida a la interacción competitiva con los receptores estrogénicos que posee. Se ha postulado que aquellas mujeres tratadas con IA, con síntomas urogenitales refractarios a los enfoques no hormonales, pueden beneficiarse con la terapia a corto plazo de estrógenos con tamoxifeno para aliviar los síntomas, y luego retornar al tratamiento IA en dosis habituales completando esquema de hormonoterapia.

El promestrieno, un análogo de estrógeno es un tratamiento eficaz para aliviar los síntomas de atrofia vulvo vaginal en pacientes con cáncer de mama debido a su nula o casi no demostrable absorción vaginal y ausencia de efectos sistémicos demostrada a través de estudios con espectrometría de masa, incluso después de 4-6 meses de dosis terapéuticas en estudios clínicos en mujeres con neoplasias malignas sensibles al estrógeno.

Otras terapias hormonales de interés

El ospemifeno, un SERM no hormonal que ejerce un efecto similar al estrógeno en el epitelio vaginal, es un tratamiento eficaz y aprobado para la dispareunia moderada a grave asociada al SGM. No hay datos clínicos que demuestren que aumenta el riesgo de cáncer de mama y, al igual que otros SERM, los datos sugieren que actúa como un antiestrógeno en el tejido mamario.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos no recomienda el ospemifeno para las mujeres con riesgo o con antecedentes de cáncer de mama o aquellas con neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada. Por otra parte, la Agencia Europea de Medicamentos señala que los datos clínicos sobre el uso concomitante de ospemifeno con terapias farmacológicas para el cáncer de mama temprano o avanzado no son suficientes y recomienda su uso solo después de completar el tratamiento, incluida la terapia adyuvante para el cáncer de mama.

Terapia con láser vaginal

Esta terapia se ha utilizado para restaurar el grosor, la lubricación y la elasticidad de la mucosa vaginal con buenos efectos en mujeres menopáusicas con SGM. Estudios de revisión sistemática y metanálisis muestran que el láser vaginal puede ser eficaz como tratamiento en mujeres tratadas y supervivientes de un cáncer de mama a corto plazo, no existen datos de seguridad y eficacia a largo plazo.

Conclusiones

Los efectos beneficiosos de la terapia vaginal con estrógenos para las mujeres con SGM sin respuesta a las terapias no hormonales podrían superar los riesgos mejorando la calidad de vida general. La decisión de utilizar estrógenos vaginales debe consensuarse con el oncólogo tratante, y debe contar con el consentimiento informado de la paciente. El tratamiento debe ser individualizado evaluando riesgo-beneficio y la presentación clínica de cada paciente.

Alternativas como promestrieno y ospemifeno deben considerarse como una mejor opción, aunque aún no existe evidencia de seguridad a largo plazo en pacientes con cáncer de mama. El láser vaginal es una opción terapéutica de corto plazo, especialmente en mujeres sobrevivientes a un cáncer de mama que rechacen el uso local de estrógenos o cuando exista mala respuesta a ellos.

Referencias

1. Oyarzun MFG, Castelo-Branco C. Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe? *Gynecol Endocrinol*. 2017 Jun;33(6):418-420.
2. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):413-20.
3. Jha S, Wyld L, Krishnaswamy PH. The Impact of Vaginal Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019 Aug;19(4):e556-e562
4. Gregory T. Wurz, Lin H. Soe, Michael W. DeGregorio, Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer, *Maturitas*, Volume 74, Issue 3, 2013, pages 220-225



Los citotóxicos sistémicos pueden facilitar el desarrollo de osteoporosis por al menos dos mecanismos: daño gonadal potencial y posible daño osteoblástico. La quimioterapia con ciclofosfamida, y en menor frecuencia, metotrexato, doxorubicina y fluoracilo, pueden dañar la granulosa ovárica. La disfunción gonadal puede persistir indefinidamente, dependiendo de edad, dosis y duración de la quimioterapia. Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben quimioterapia pierden $\geq 5\%$ anual de la masa ósea. La DMO vertebral disminuye hasta 21% respecto de mujeres eumenorreicas de su misma edad. Las quimioterapias asocian con riesgo para fractura vertebral 4 veces mayor .

En el gráfico 1 se muestra el riesgo relativo de osteopenia y osteoporosis, ajustado, en sobrevivientes de cáncer de mama vs sanas, según datos de Ramin et al.

En el gráfico 2 se muestra la pérdida de masa ósea expresada como cambio porcentual en DMO en columna a los 12 meses con diversos tratamientos para el cáncer de mama. Adaptado de Shapiro et al.

Se sabe que cualquier hipogonadismo recién instalado, causa una caída del 6 % en la masa ósea densitométrica, en los siguientes 6 meses y que esa pérdida es reversible en función del tiempo, siendo escasa la posibilidad de recuperarla después de dos años, pero al menos se puede aminorar la pérdida.

Gráfico 1 : HR ajustado de osteopenia y osteoporosis en sobrevivientes de cáncer de mama vs sanas

Adaptado de Ramin C, May BJ, Roden RBS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study, breast Cancer Res. 2018;20 (1):134.

Categorías de tratamiento

Sin cáncer	Sanas
Solo cirugía	Cirugía sola
Solo quimioterapia	Quimioterapia sola
Hormonal	Total
Tratamiento hormonal	Tamoxifeno
	IA
Quimioterapia + adyuvante	Quimio + TH (todas)
	Quimio + TMX
	Quimio + IA

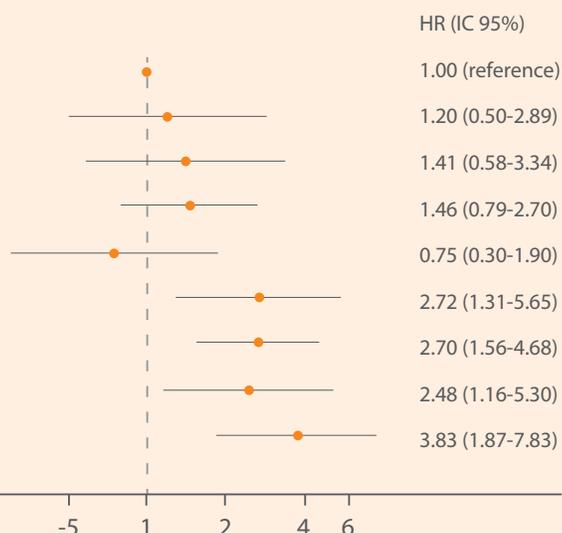
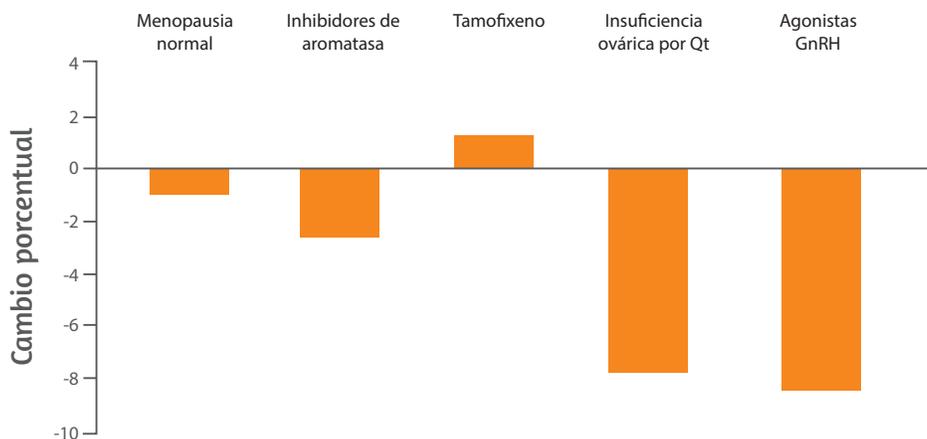


Gráfico 2 : Cambio porcentual en DMO en columna a los 12 meses con diversos tratamientos para el cáncer de mama.

Shapiro C. Management of osteoporosis in women with breast cancer. May 2020 Breast cancer Management. DOI: 10-2217/bmt-2020-0012



Eso es lo que vemos en la insuficiencia ovárica quirúrgica, en el hipogonadismo por quimioterapias o en la supresión reversible por agonistas GnRH. El promedio de pérdida de masa ósea se ha estimado en -2,4 % anual, coincidente con lo observado en mujeres posmenopáusicas no intervenidas con estrógenos. La reposición hormonal reduce la pérdida densitométrica, quedando entre -0,4 y +2%, ya sea con estrógenos o tibolona, que en pacientes con cáncer de mama no podemos usar, pero si en pacientes sin cáncer, aunque tengan factores de riesgo de cáncer.

La quimioprolifaxis secundaria se realiza en cánceres que tengan receptores esteroidales, con tamoxifeno o bien con inhibidores de aromatasas (IA): anastrozol (Arimidex), exemestano (Aromasin) o letrozol (Femara). Las investigaciones demuestran que todos los IA funcionan igual de bien y tienen efectos secundarios similares, no obstante, mujeres con efectos secundarios no deseados atribuibles a un determinado IA, pueden no tenerlos con otro, por razones poco claras. Las mujeres que no han pasado la menopausia no deben tomar IA, ya que no bloquean los efectos de los estrógenos producidos por los ovarios, solo aquellos que provienen de la conversión de andrógenos.

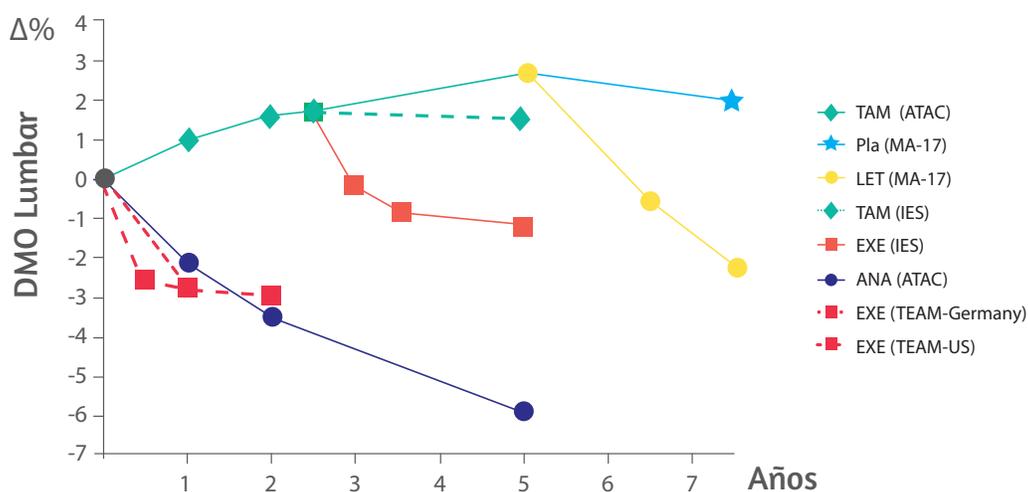
El uso de IA reduce la DMO e aproximadamente -3% aunque algunos estudios han encontrado un deterioro óseo mayor. Habiendo genética asiática es considerablemente mayor que en caucásicas.

El tamoxifeno en cambio, tiene un perfil bimodal, ya que al comparar mujeres en edad fértil sin terapia alguna con usuarias de tamoxifeno, estas últimas pierden masa ósea, en cambio al comparar posmenopáusicas con tamoxifeno, versus pacientes sin THM ni antiesortivos, las pacientes ganan masa ósea o pierden menos.

En el gráfico 3 adaptado de Kalder et al. se grafica el efecto sobre densitometría lumbar de mantener tamoxifeno (línea verde) versus cambiar a diversos IA: anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno o placebo.

Gráfico 3 : Efecto en DMO de columna lumbar de anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno o placebo.

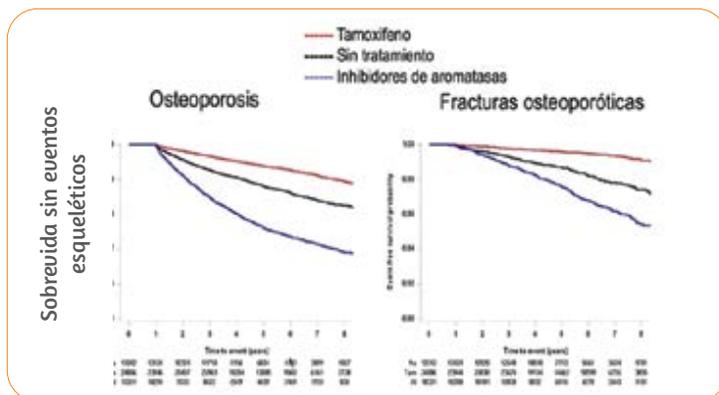
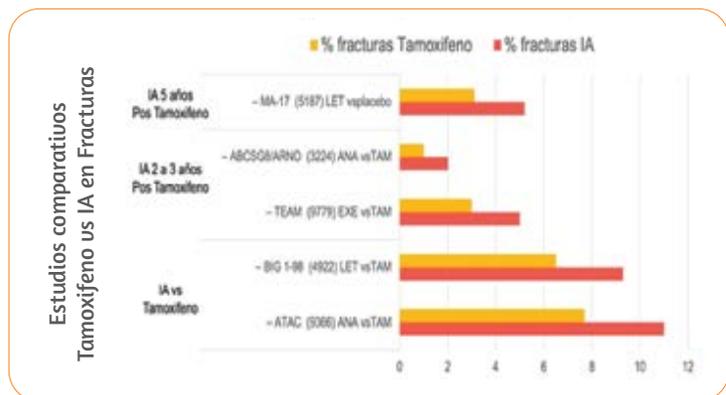
Kalder M, Hadji P. Breast cancer and osteoporosis - management of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with breast cancer. Breast care (basel) 2014;9(55):312-317



El desenlace más "duro" es el incremento en el riesgo de fracturas. Aparecen fracturas en pacientes menores que en población general, desde los 50 años, involucrando incluso fracturas de cadera. El aumento del riesgo de fracturas afecta a todos los inhibidores de aromatasas.

Comparativamente con tamoxifeno, todos los IA incrementaron significativamente el riesgo relativo de fracturas en 5 estudios prospectivos: Anastrozol 43% () y 100% (), Letrozol 48% () y 15% () y Exemestano 45% (). En el estudio ABCSG-18 , único ensayo en el que la incidencia de fracturas fue el criterio de valoración principal, se observó una tasa de fracturas de 9,6% después de 3 años y 26,0% después de 7 años, en el grupo que recibió IA solamente.

Los dos gráficos siguientes muestran el riesgo de fracturas al comparar usuarias de tamoxifeno que cambian a algún IA, o las curvas de sobrevida comparativas (Kaplan Meier).



Adaptado por Brantes S de datos Shapiro C. Management of osteoporosis in women with breast cancer. May 2020 breast cancer management DOI: 10.2217/bmt-2020-0012

Lee J, HM, Kang MS, et al. Effect of tamoxifen on the risk of osteoporosis and osteoporotic fracture in younger breast cancer survivors; A Nationwide Study. Front Oncol. 2020;10:366

Es evidente que el objetivo de preservación de masa ósea es un criterio para preferir tamoxifeno en quimioprolifaxis, cuando las otras opciones no tengan una clara ventaja. Recientemente se han propuesto guías clínicas para decidir la indicación de medicamentos para reducir la pérdida de masa ósea, antiresortivos, en pacientes con cáncer de mama que usarán inhibidores de aromatasas.

En el siguiente diagrama se resume el algoritmo propuesto por el "Joint" consensus en que participaron IOF, CABS, IEG, ESCEO, IMS y SIDG (2017) para pérdida de masa ósea por Inhibidores de Aromatasa. De forma resumida, consiste en considerar el antiresortivo si la densitometría encuentra T-Score $\geq 2,0$ o $\geq 1,5$ cuando suman 2 o más de estos factores de riesgo para fractura: edad >65 años, peso bajo con IMC <20 Kg/m², antecedente de fractura familiar de cadera, haber tenido alguna fractura por fragilidad antes de los 50 años, haber usado esteroides por más de 6 meses o ser fumadora. Si no se cumplen estas condiciones se recomienda monitorear con nueva densitometría cada 1 a 2 años.

La National Comprehensive Cancer Network considera que el riesgo de fractura de cadera $\geq 3\%$ o el de fractura mayor $\geq 20\%$, calculados por FRAX a 10 años es suficiente para reemplazar esta lista de factores de riesgo [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4].

Resumen de algoritmo propuesto por el "joint" consensus de IOF, CABS, IEG, ESCEO, IMS y SIDG (2017) para pérdida de masa ósea por inhibidores de Aromatasa



Shapiro C. Management of osteoporosis in women with breast cancer. May 2020 Breast cancer management. DOI: 10.2217/bmt-2020-0012. Adaptado de Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol. 2017;7:1-12

Como resumen general, en consideración con los efectos sobre masa ósea y tal vez sobre otros tejidos dependientes de esteroides sexuales, que no son células mamarias ni óseas, hay argumentos para preferir tamoxifeno cuando no ha ocurrido fracaso a éste o no hay una ventaja precisa y definida para usar inhibidores de aromatasas. El tamoxifeno retarda la aparición de osteoporosis y fracturas. Cuando es necesario instalar terapias con IA, es recomendable utilizar las guías de 2017, para definir el momento de inicio de antiresortivos y el plan de seguimiento, que se basan en un T-score más estricto ($-2,0$ DS) o aún más estricto ($-1,5$ DS) cuando suman el riesgo por FRAX $\geq 3\%$ para cadera o $\geq 20\%$ para fractura mayor, o los enunciados por el Joint Consensus de 2017.

- 1- Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. Semin Oncol. 2003;30 (6):763-75.
- 2- Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer. 1999;79(7-8):1179-81.
- 3- Ramin C, May BJ, Roden RBS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. 2018;20(1):134.
- 4- Shapiro C. Management of osteoporosis in women with breast cancer. May 2020 Breast Cancer Management. DOI: 10.2217/bmt-2020-0012
- 5- Kalder M, Hadji P. Breast cancer and osteoporosis - management of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with breast cancer. Breast Care (Basel). 2014;9(5):312-317.
- 6- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer. 2003;98(9):1802-10.
- 7- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet. 2005;366(9484):455-62.
- 8- Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. J Clin Oncol. 2008;26(12):1972-9.
- 9- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17): 1262-71.
- 10- Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2007;8 (2):119-27.
- 11- Bruyère O, Bergmann P, Cavalier E, et al. Skeletal health in breast cancer survivors. Maturitas. 2017;105:78-82.
- 12- Shapiro C. Management of osteoporosis in women with breast cancer. May 2020 Breast Cancer Management. DOI: 10.2217/bmt-2020-0012
- 13- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol. 2017;7:1-12.
- 14- Tremblay D, Patel V, Fifer KM, et al. Management of bone health in postmenopausal women on aromatase inhibitors (AIs): a single health care system experience. Support Care Cancer. 2018;26(1):197-202



Boletín **SOCHEG**

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Edición N° 9 , Agosto 2021
www.socheg.cl

Esta publicación se realizó gracias a un grant educacional irrestricto de Laboratorios Silesia