

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 915**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/AU2015/000633**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16061615**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15853546 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3209301**

54 Título: **Métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o el riesgo de cáncer de mama**

30 Prioridad:

22.10.2014 US 201462067297 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2023

73 Titular/es:

**HAVAH THERAPEUTICS PTY LTD (100.0%)
Nyroca House 10-20 New Street
North Adelaide, SA 5006, AU**

72 Inventor/es:

BIRRELL, STEPHEN NIGEL

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 953 915 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o el riesgo de cáncer de mama

5 Campo

La presente descripción se refiere generalmente a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica en animales de sangre caliente, por ejemplo, en una mujer, tal como una mujer premenopáusica, perimenopáusica o posmenopáusica, que comprende la administración de un agente eficaz cantidad de agente androgénico y una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa de acuerdo con las reivindicaciones. La presente descripción también está dirigida a reducir el dolor mamario. La presente descripción también está dirigida a métodos para reducir la elasticidad y/o disminuir la transducción mecánica en el genoma de las células mamarias. La presente descripción también está dirigida a proporcionar una cantidad efectiva de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa al tejido mamario que da como resultado la estabilización y/o el aumento de los niveles de expresión del receptor de andrógenos. La presente descripción también está dirigida a reducir el riesgo de cáncer de mama en animales de sangre caliente mediante la administración de una cantidad efectiva de agente androgénico y una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa a determinados animales de sangre caliente con densidad mamaria y/o rigidez mamaria inaceptables.

20 Bibliografía relacionada

Boyd, y otros, "Evidence that Breast Tissue Stiffness is Associated with Risk of Breast Cancer" PLoS One 10 de julio de 2014; 9(7): e100937

25 D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA y otros (2013). ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology.

Jeremy Bercoff, "Sharewave Elastography - White Paper" SuperSonic Imagine, S.A. copyright 2008.

30 Esta solicitud reivindica el beneficio de Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 62/067,297, titulada "Métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o el riesgo de cáncer de mama", presentada el 22 de octubre de 2014.

Antecedentes de la invención

35 Se ha estimado que el 43 % de las mujeres en los Estados Unidos de América de 40 a 75 años de edad tienen una densidad mamaria mamográfica (MBD) que se clasifica como alta, es decir, tienen un Sistema de Datos e Informes de Imágenes Mamarias (BI-RADS®) puntuación de 3 y 4 (o c y d). La Fundación Americana del Cáncer ha sugerido que esta alta densidad mamaria es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer de mama. La MBD puede no estar relacionada con cómo se siente una mama a la palpación; sino más bien cómo se ve en la mamografía. Por lo tanto, una mujer podría ignorar qué tan denso es su tejido mamario y qué tan alto es el factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

45 Tradicionalmente, la intervención terapéutica para la transición perimenopáusica es una combinación de anticonceptivos orales de dosis baja o estradiol continuo y un sistema de suministro de progestina sintética para proteger el útero tanto del aumento del riesgo de cáncer de endometrio como del sangrado uterino no deseado. Los presentes inventores creen que estos son tratamientos inapropiados para mujeres con alta densidad mamaria y/o rigidez mamaria ya que reducen un nivel de testosterona ya precario y aumentan la densidad mamaria y/o la rigidez mamaria. Sin embargo, estas son las recomendaciones actuales de la Sociedad de Menopausia de América del Norte y la Sociedad de Menopausia de Australia.

50 Si bien los estudios de estrategias de prevención hormonal han demostrado que los antiestrógenos como el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa, así como también los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, pueden reducir la incidencia del cáncer de mama, ninguno de estos tiene un uso generalizado debido a los efectos secundarios asociados con los síntomas de la menopausia inducidos por estas terapias. El documento WO 02/09721 pretende describir un método para mejorar la visualización del tejido mamario en la mamografía de un paciente, lo que comprende método administrar al paciente una cantidad biológicamente efectiva de un andrógeno, es decir, 55 testosterona o un derivado de testosterona.

60 Smith y otros, "A pilot study of Letrozole for one year in women at enhanced risk of developing breast cancer: effects on mammographic density", Anticancer Research 32:1327-1332 (2012) describe un pequeño estudio piloto que pretendía mostrar que el letrozol se asoció con una densidad mamaria mamográfica reducida y, por lo tanto, un riesgo reducido de cáncer de mama, aunque se observó un aumento en la densidad mamaria mamográfica en 3 de 16 mujeres posmenopáusicas evaluadas.

65 Mousa y otros, "Aromatase inhibitors and mammographic breast density in postmenopausal women receiving hormone therapy", Menopause, 15(5): 875-884 (2008)) informaron sobre la adición de un inhibidor de aromatasa (es decir,

letrozol) al tratamiento con terapia hormonal (HT) con estrógenos con o sin progestina, y sugirieron que la adición del inhibidor de aromatasa a la HT puede reducir la densidad mamaria mamográfica en mujeres posmenopáusicas.

5 Sin embargo, Vachon, Celine M y otros, "Mammographic Breast Density Response to Aromatase Inhibition" *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, Vol. 19(8), 2013: 2144-53, concluyeron que, en mujeres posmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa, las reducciones en la densidad mamaria mamográfica observadas en un bajo porcentaje de mujeres no diferían de los controles emparejados por edad, lo que sugiere que la densidad mamográfica no era un biomarcador clínicamente útil para predecir el valor de la terapia con inhibidores de la aromatasa. También, Davis SR y otros, (2009), "The Effect of Transdermal Testosterone on Mammographic Density in Postmenopausal Women Not Receiving Systemic Estrogen Therapy", *Clin Endocrinol Metab*, 94(12): 4907-4913, informaron que la testosterona administrada mediante un parche transdérmico a mujeres posmenopáusicas sin terapia concomitante de estrógeno/progestágeno (EPT) no mostró ningún efecto significativo en el área mamográfica absoluta o porcentual cuantificada digitalmente.

15 Aunque los mecanismos por los cuales la densidad y/o la rigidez mamaria afectan el riesgo de cáncer de mama no se conocen bien, se estima que un porcentaje significativo de cánceres de mama son atribuibles a niveles inaceptables de densidad y/o rigidez mamaria. Hasta la fecha no ha habido ningún método prescrito con éxito para la reducción de la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria y, por lo tanto, la reducción de los casos de cáncer de mama asociados con dichas condiciones en determinadas mujeres. Por ejemplo, se ha demostrado que el tamoxifeno reduce la densidad mamaria mamográfica, pero su uso se ha visto limitado por el cumplimiento deficiente debido a los efectos secundarios. No existe un método conocido para la reducción de la rigidez mamaria.

25 Otro problema del estado de la técnica es el dolor mamario y su tratamiento. El dolor mamario es un problema significativo en la salud femenina. Se ha estimado que el 45 % de las mujeres en sus treinta indicaron que el dolor mamario afecta su calidad de vida y el 10 % indicó que han experimentado dolor mamario durante al menos la mitad de su vida. Hay poco en el camino del tratamiento; el tamoxifeno se ha usado como un medicamento no indicado en la etiqueta para esta afección. Sin embargo, el tamoxifeno está asociado con efectos secundarios significativos que impactan en su cumplimiento en los pacientes. Hay una necesidad en la técnica de mejores tratamientos para reducir el dolor mamario en las mujeres.

30 Otro problema de la técnica anterior es el rápido agrandamiento de las mamas conocido como macromastia que puede ocurrir en cualquier etapa de la vida de una mujer y da como resultado una incomodidad y dolor extremos. Se sabe que la macromastia tiene un impacto negativo sustancial en la calidad de vida relacionada con la salud, la autoestima, los síntomas físicos y las conductas alimentarias en adolescentes con esta afección. Hasta la fecha, los tratamientos médicos no han sido consistentemente efectivos. Los tratamientos médicos han incluido, por ejemplo, el uso de progesterona, tamoxifeno y testosterona, así como también la terapia quirúrgica (es decir, mamoplastia de reducción y mastectomía). Existe la necesidad de tratamientos más efectivos para la macromastia además de la reducción mamaria quirúrgica.

40 El tamoxifeno se ha usado en mujeres premenopáusicas para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Parte del problema asociado con el uso de tamoxifeno en mujeres premenopáusicas es el efecto que tiene sobre la glándula pituitaria. El tamoxifeno aumenta significativamente los niveles de FSH y LH en mujeres premenopáusicas. Este efecto secundario de causar perturbaciones en la función pituitaria puede resultar en niveles altos de estradiol que, entre otras cosas, pueden provocar efectos secundarios cardiovasculares y/o del sistema nervioso central. Hay una necesidad en la técnica de mejores terapias en mujeres premenopáusicas y/o perimenopáusicas para reducir el riesgo de cáncer de mama y al mismo tiempo no causar perturbaciones en el eje hipotálamo-pituitario y/o en otro eje endocrino.

50 La elasticidad del tejido mamario se reconoce como un factor en la formación del cáncer de mama. Se ha demostrado que el aumento de la elasticidad en las células mamarias da como resultado una mayor transducción mecánica en el genoma de una célula, lo que puede provocar una mayor transformación maligna. Hay una necesidad en la técnica de métodos para disminuir la transducción mecánica en el genoma de una célula para reducir el riesgo de transformación maligna. La presente descripción está dirigida a métodos para lograr dicho resultado mediante la reducción de la elasticidad y/o la disminución de la transducción mecánica en el genoma de las células mamarias.

55 Otro problema del estado de la técnica es el número de quistes encontrados en las mamas de determinadas pacientes. Se sabe que las mujeres que tienen un quiste mamario tienen un mayor riesgo de tener una alta densidad mamaria y/o cáncer de mama. En consecuencia, es conveniente reducir la cantidad y/o el tamaño de los quistes mamarios en la mama de una mujer. Hay una necesidad en la técnica de mejores terapias en mujeres para reducir el tamaño y la cantidad de quistes que se encuentran en las mamas.

60 La presente descripción está dirigida a superar y/o mejorar al menos una o más de las desventajas de la técnica anterior, como resultará evidente de la discusión en la presente descripción. La presente descripción también proporciona otras ventajas y/o mejoras como se discute en la presente descripción.

65 Definiciones

Los términos se usan en la presente descripción como se usan generalmente en la técnica, a menos que se defina de cualquier otra manera a continuación:

5 El término "área absoluta de densidad mamaria" (AABD) se refiere a la medida del área superficial del tejido fibroglandular en la mamografía de un sujeto en centímetros cuadrados. Por ejemplo, esto puede medirse mediante el uso de los algoritmos del software CUMULUS o la inspección visual de una mamografía. Hay varias otras pruebas que pueden usarse para medir AABD, que incluyen, pero no se limitan a, VOLPARA, QUANTRA y métodos que tienen en cuenta el área superficial del tejido fibroglandular en una mamografía.

10 El término "terapia adyuvante" puede incluir terapia adyuvante, neoadyuvante y/o paliativa.

15 El término "agente androgénico" se refiere a un producto químico que aumenta la actividad o síntesis androgénica. Típicamente, un agente androgénico es una hormona esteroide o una hormona no esteroide que se une con alta afinidad (en el intervalo de pM o nM) y especificidad a su mediador intracelular, el receptor de andrógenos, para estimular la actividad de transactivación y así regular la expresión de los genes diana. Ejemplos no limitantes son la testosterona, isómeros, metabolitos, derivados, precursores de testosterona o sus combinaciones; hormonas sintéticas y/u hormonas no sintéticas; y/o moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). En la presente descripción se proporcionan otros ejemplos. El término "agente androgénico", como se usa en relación con la invención reivindicada, se limita a los agentes enumerados en la reivindicación 1.

20 El término "porcentaje de densidad del área mamaria" (ABD %) como se usa en la presente significa la proporción o porcentaje de tejido fibroglandular (denso) con relación al área superficial total de la mama en una mamografía. Por ejemplo, esto puede medirse mediante el uso de los algoritmos del software CUMULUS o la inspección visual de una mamografía. Hay varias otras pruebas que pueden usarse para medir ABD %, que incluyen, pero no se limitan a, VOLPARA, QUANTRA y métodos que tienen en cuenta el área superficial del tejido fibroglandular en una mamografía.

25 El término "inhibidor de aromatasa" se refiere a un compuesto químico, hormona o polipéptido que bloquea y/o inhibe la actividad de la aromatasa que es una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos. En la presente descripción se proporcionan ejemplos.

30 El término "cáncer de mama" se refiere a una proliferación maligna de células epiteliales que recubren los conductos o lobulillos de la mama.

35 El término "elasticidad de la mama" se refiere a una medida de la presión requerida para lograr una deformación fraccionada dada de la mama o de una parte de la mama. Por ejemplo, Elasticidad = Presión/Cambio fraccional en el radio de la mama, donde la presión se mide en, por ejemplo, kilopascales y cambio fraccional en el radio de la mama = $(R1-R2)/R1$, donde R1 es el radio sin comprimir y R2 es el radio comprimido. Otro ejemplo es medir la elasticidad de corte del tejido mamario mediante la aplicación de ondas de corte a través del tejido mamario, por ejemplo, mediante el uso del SuperSonic Imagine Aixplorer™ que usa la elastografía del SuperSonic Imagine's ShearWave™.

40 El término "rigidez mamaria" se refiere, en su sentido más amplio, a la medida de la resistencia de una mama a la deformación. Los factores que pueden influir en el grado de rigidez mamaria incluyen, pero no se limitan a, las fuerzas físicas generadas por las interacciones entre las células y entre las células y la matriz extracelular, el número de células y la cantidad de colágeno presente en la mama, el grado de líquido retención dentro de la mama y el grado de expresión de proteoglicanos. Un ejemplo de medición de la rigidez mamaria incluye el uso de la fórmula fuerza/deformación (dN/cm), donde dN denota deca-Newtons y cm centímetros, en donde la deformación puede determinarse como la diferencia entre el radio del semicírculo del área mamográfica y el radio del hemisferio volumétrico, y la fuerza de compresión se registra a partir de la mamografía, tal como una mamografía digital. Por ejemplo, según Boyd y otros, la deformación puede determinarse como la diferencia R1-R2, donde R1 es el radio sin comprimir y R2 es el radio comprimido. (Boyd, y otros, "Evidence that Breast Tissue Stiffness is Associated with Risk of Breast Cancer" PLoS One 10 de julio de 2014; 9(7):e100937)

50 El término "tejido mamario" se refiere al conjunto de células epiteliales, células estromales, matriz extracelular y/o células migratorias, situadas dentro de y en los alrededores de la mama.

55 El término "cantidad efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" de un agente o compuesto que se proporciona en la presente descripción se refiere a una cantidad suficiente del agente o compuesto para proporcionar el efecto terapéutico deseado y no es tóxico, tiene un perfil no tóxico aceptable y/o un perfil de efectos secundarios aceptable. La cantidad requerida puede variar de un paciente a otra, en dependencia, por ejemplo, de la edad, el estado general del paciente, la gravedad del estado que se está tratando, el agente o compuesto particular administrado, una o más combinaciones de estos factores y similares. Típicamente, una "cantidad efectiva" apropiada en un caso individual puede determinarse por un experto en la técnica por referencia a los textos y la literatura pertinentes y/o mediante el uso de experimentación de rutina.

65 El término "densidad mamaria mamográfica" o "MBD" se refiere a una estimación cualitativa de la proporción o porcentaje de elementos/tejido radiopacos o fibroglandulares ("densos") en la mama con relación al área mamaria

total (mediante determinación 2-D) o volumen (mediante determinación 3-D). La densidad mamaria mamográfica (MBD) es la estimación cualitativa o cuantitativa de la cantidad de tejido fibroglandular (FGT) dentro de la mama. Puede ser la cantidad absoluta de FGT o la cantidad relativa de FGT a la cantidad de no FGT (principalmente adiposo o grasa). La cantidad absoluta de FGT puede estimarse en función del área superficial (cm²) (es decir, AABD) o volumen (cm³) (es decir, AVBD). La cantidad relativa de FGT es una estimación del área superficial de FGT con relación a la que no es FGT (como porcentaje (es decir, ABD %)) o una estimación del volumen de FGT respecto al volumen de la mama (es decir, VBD %). Otra forma es determinar la densidad mamaria volumétrica absoluta (es decir, AVBD), que es el volumen medido de tejido fibroglandular en la mama de un sujeto en centímetros cúbicos. La densidad mamaria mamográfica puede determinarse mediante varios métodos, que incluyen, pero no se limitan a, mamografía, mamografía digital, imágenes por resonancia magnética (MRI), ultrasonido, tomosíntesis digital de mama (DBT), cuantificación de imágenes de tejido táctil virtual (VTIQ) y sus combinaciones. La MBD puede evaluarse cualitativamente, mediante determinaciones 2-D y/o mediante el uso de categorías de densidad BI-RADS®, siendo 1 (o a) la menos densa y 4 (o d) la más densa. La MBD también puede evaluarse cualitativa y/o cuantitativamente a través de determinaciones 3-D y/o mediante el uso de mediciones volumétricas de la mama, tal como determinar la densidad volumétrica de la mama, que es la proporción de tejido fibroglandular (denso) con relación al volumen total de tejido en la mama (por ejemplo, tejido fibroglandular (denso) y grasa en la mama). Otra forma es determinar la densidad mamaria volumétrica absoluta (AVBD), que es el volumen medido de tejido fibroglandular en la mama de un sujeto en centímetros cúbicos. Las evaluaciones de la MBD mediante determinaciones 3-D también pueden explicar la heterogeneidad del tejido denso dentro de la mama. Hay varias pruebas que pueden usarse para medir la MBD, que incluyen, pero no se limitan a, VOLPARA, QUANTRA, CUMULUS y métodos que tienen en cuenta el volumen del tejido fibroglandular (cm³).

El término "paciente" es un animal que incluye la especie humana que puede tratarse con las composiciones, métodos y kits de la presente descripción. El término "paciente" o "pacientes" se refiere tanto al género masculino como al femenino, a menos que se indique específicamente un género o quede claro del contexto. El término "paciente" también puede referirse a una persona transgénero de mujer a hombre.

Por el término "perimenopausia" o "transición menopáusica" se refiere al período de tiempo cercano a la menopausia durante el cual el cuerpo de una mujer realiza su transición natural hacia la infertilidad permanente (menopausia). Las mujeres pueden comenzar la perimenopausia a diferentes edades y pueden notar signos de progresión hacia la menopausia, como irregularidades menstruales, durante los 40 o incluso a mediados de los 30. Durante la perimenopausia, los niveles de estrógeno pueden subir y bajar de manera desigual, los ciclos menstruales pueden alargarse o acortarse y pueden comenzar ciclos menstruales en los que los ovarios no liberan un óvulo (ovular). Durante la perimenopausia, pueden experimentarse otros síntomas similares a los de la menopausia, que incluyen, pero no se limitan a, sofocos, problemas para dormir y/o sequedad vaginal.

Por el término "síntomas perimenopáusicos" se entiende que incluye, pero no se limita a, irregularidad menstrual; sofocos y problemas para dormir; cambios de humor; irritabilidad; depresión; sequedad vaginal; infecciones urinarias o vaginales; incontinencia urinaria; disminución de la fertilidad; cambios en la excitación o el deseo sexual; pérdida de hueso; huesos frágiles; osteoporosis; o cambios en los niveles de colesterol, como un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), o una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y sus combinaciones.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, agentes, materiales, composiciones, excipientes y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y/o animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "mujer posmenopáusica" incluye no solo a una mujer de edad avanzada que ha pasado por la menopausia, sino también a una mujer a la que se le han extirpado o destruido los ovarios por otros medios o por alguna otra razón ha suprimido la producción de estrógeno, como alguien que se ha sometido a la administración a largo plazo de corticosteroides, padece el síndrome de Cushing o tiene disgenesia gonadal.

El término "modulador selectivo del receptor de andrógenos" o "SARM" es un agente androgénico e incluye un agonista, o agonista parcial, del receptor de andrógenos en la pared celular, el citoplasma o el núcleo de un elemento celular que se encuentra dentro de la mama (por ejemplo, estromal, epitelial, adipocito o elemento celular que puede entrar en la mama como elemento migratorio, como un macrófago o un linfocito. Como se usa en la presente, el término SARM también puede definirse como un agente androgénico que es selectivo de tejido para tejidos distintos del tejido mamario, que incluye, pero no se limitan a, tejidos óseos, musculares y/o del sistema nervioso central.

El término "sujeto" es un animal que incluye la especie humana que puede tratarse con las composiciones, métodos y kits de la presente descripción. El término "sujeto" o "sujetos" se refiere tanto al género masculino como al femenino, a menos que se indique específicamente un género o quede claro del contexto. El término "sujeto" también puede referirse a una persona transgénero de mujer a hombre.

El término "tratamiento" o "terapia" como se usa en la presente incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y/o tratamiento paliativo y "tratar" como se usa en la presente se refiere al acto de proporcionar tratamiento preventivo y/o paliativo.

5 El término porcentaje de densidad volumétrica mamaria (VBD %) como se usa en la presente significa la proporción o porcentaje de tejido fibroglandular (denso) en volumen con relación al volumen total de tejido en la mama. Por ejemplo, esto puede medirse mediante el uso de algoritmos de software de Volpara Solution™. En los algoritmos de software de Volpara Solution™ el VBD % se conoce como porcentaje de densidad mamaria volumétrica. Hay varias otras pruebas que pueden usarse para medir VBD %, que incluyen, pero no se limitan a, QUANTRA, CUMULUS y métodos que tienen en cuenta el volumen del tejido fibroglandular.

Resumen

15 En la presente descripción se proporciona un agente androgénico para el uso en un método para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del agente androgénico; y una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa, en donde el agente androgénico se selecciona del grupo que consiste en: testosterona, metiltestosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, cipionato de testosterona y undecanoato de testosterona; y en donde el inhibidor de aromatasa se selecciona del grupo que consiste en: exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, vorozol y fadrozol; y en donde el método mitiga o reduce el riesgo de cáncer de mama del paciente tratado de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Cualquier referencia a un método de tratamiento en la siguiente descripción se entenderá relacionada con dicho agente androgénico e inhibidor de aromatasa para el uso en el método correspondiente.

25 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para tratar la densidad mamaria mamográfica medida por la AVBD y/o el VBD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

30 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir el VBD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

35 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la AVBD en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

40 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la AVBD y el VBD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

45 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para tratar la densidad mamaria mamográfica medida por la AABD y/o el ABD% en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

45 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir el ABD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

50 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la AABD en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

55 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la AABD y el ABD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

60 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una mama con una densidad mamaria mamográfica de 7,5 % o mayor, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

65 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir el VBD % en un paciente que tiene una mama con un VBD % de 7,5 % o mayor, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir el ABD % en un paciente que tiene una mama con un ABD % de 7,5 % o mayor, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

5 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para tratar la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una puntuación de BI-RADS® de 3 o 4 (o c o d), que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

10 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una puntuación de BI-RADS® de 3 o 4 (o c o d), que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

15 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para inducir la involución mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

20 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para inducir la muerte celular neta sobre la proliferación en la mama de en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

25 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para inducir degradación de la matriz extracelular neta sobre el desarrollo de la matriz extracelular en la mama de en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

30 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para revertir el número de células y la densidad mamaria mamográfica en una mama de un paciente perimenopáusica, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

35 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la densidad mamaria mamográfica y los síntomas perimenopáusicos en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de agente androgénico y una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

40 Determinadas modalidades están dirigidas a un método para reducir la densidad mamaria mamográfica y los síntomas perimenopáusicos en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

45 También se describen en la presente descripción métodos para la identificación de mujeres en la perimenopausia y/o premenopausia que tienen tejido mamario mamográficamente denso y rigidez mamaria. La rigidez mamaria puede medirse mediante el uso de un algoritmo matemático apropiado producido a partir de imágenes mamográficas (por ejemplo, Boyd). La rigidez mamaria puede medirse mediante el uso de la elastografía de ondas de corte (por ejemplo, elastografía de ondas de corte de SuperSonic Imagine). A estas mujeres identificadas entonces se les puede proporcionar una cantidad profiláctica y efectiva de agente androgénico y/o una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la composición puede administrarse por aplicación subcutánea.

50 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos que pueden usarse en mujeres premenopáusicas y/o perimenopáusicas para reducir el riesgo de cáncer de mama y al mismo tiempo no causar perturbaciones en el eje hipotálamo-pituitario y/o en otro eje endocrino, por ejemplo, la glándula suprarrenal y/o la glándula ovárica.

55 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

60 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir el dolor mamario en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

65 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para disminuir la elasticidad mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para disminuir la transducción mecánica en el genoma de una célula con el fin de reducir el riesgo de una transformación maligna en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para aumentar la relación de tejido fibroglandular y adiposo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

5 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para aumentar las CD36 en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

10 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para estabilizar y/o aumentar los niveles de expresión de los receptores androgénicos en el tejido mamario en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

15 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir y/o tratar la macromastia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

20 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para aumentar los GCDFP15 en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir el dolor mamario asociado con la obtención de una imagen mamográfica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

25 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para aumentar la sensibilidad mamográfica en un paciente, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

30 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir la AABD y/o el ABD % en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

35 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir el BPE en una imagen de MRI de un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

40 Determinadas modalidades están dirigidas a los métodos para reducir el tamaño y/o la cantidad de quistes en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente: i) una cantidad efectiva de dicho agente androgénico; y ii) una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Las modalidades descritas en la presente descripción pueden incluir opcionalmente un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

45 Descripción detallada de las figuras

Para una mejor comprensión de la descripción, y para mostrar más claramente cómo puede llevarse a cabo de acuerdo con una o más modalidades de la misma, ahora se hará referencia, a manera de ejemplo, a las figuras adjuntas.

50 La Figura 1 es una mamografía de la mama de un paciente inmediatamente antes del tratamiento (es decir, en la presentación).

La Figura 2 es una mamografía de la mama del paciente a 1 año, es decir, después de 1 año de tratamiento), de acuerdo con determinadas modalidades.

La Figura 3A es una expresión gráfica y formulada para estimar el radio (R1) a partir de la medida del volumen de la mama.

55 La Figura 3B es una expresión gráfica y formulada para estimar el radio (R2) a partir de la medida del área de la mama comprimida.

La Figura 3C es un cálculo de la rigidez mamaria de R1, R2 y la fuerza de compresión.

La Figura 4 es una tabla que analiza la densidad mamaria en un gran número de mujeres.

60 La Figura 5 es un gráfico que muestra una relación entre la densidad mamaria y la detección de lesiones mamarias y la reducción de falsos positivos.

La Figura 6 es un panel de información ilustrativo de Volpara Solution™ generado a partir de una mamografía.

La Figura 7 es un histograma del cambio porcentual en la AVBD para los pacientes tratados, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.

65 La Figura 8 es un histograma del cambio porcentual en la AVBD para los pacientes control, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.

- La Figura 9 proporciona un gráfico que traza para cada paciente tratado con agente androgénico e inhibidor de aromataasa un punto que tiene una coordenada x igual a la AVBD pretratamiento en centímetros cúbicos y la coordenada y es la AVBD postratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 10 es un gráfico que traza para cada grupo de pacientes control (no tratados) un punto que tiene una coordenada x igual a la AVBD promedio inicial en centímetros cúbicos y siendo la coordenada y la AVBD un año desde el inicio, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 11 es un histograma del cambio porcentual de la media del VBD % de los pacientes tratados, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 12 es un histograma del cambio porcentual de la media de VBD % de los pacientes control, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 13 es un gráfico que traza para cada paciente tratado con un agente androgénico y un inhibidor de aromataasa un punto que tiene una coordenada x que representa el VBD % pretratamiento y una coordenada y es el VBD % postratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 14 es un gráfico que traza el grupo control que tiene una coordenada x igual a la línea base del VBD % y una coordenada y que es el VBD % después de un año. También se representa la línea de regresión lineal a través del origen que tiene la fórmula del VBD % postratamiento = $0,975 \times \text{VBD \% pretratamiento}$.
- Las Figuras 15A, B y C muestran imágenes mamográficas de la mama de un paciente: A: después de aproximadamente 24 meses de tratamiento (8 tratamientos en total); B: después de aproximadamente 12 meses (cuatro tratamientos); y C: pretratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 16A muestra una imagen mamográfica de una mujer de 45 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 16B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 16A.
- La Figura 17A muestra una imagen mamográfica de la mujer de 45 años mostrada en la Figura 16A después de aproximadamente 1 año de tratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 17B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 17A.
- La Figura 18A muestra la imagen mamográfica de una mujer de 48 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 18B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 18A.
- La Figura 19A muestra una imagen mamográfica de la mujer de 48 años mostrada en la Figura 18A después de aproximadamente 1 año de tratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 19B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 19A.
- La Figura 20A muestra una imagen mamográfica de una mujer de 49 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico.
- La Figura 20B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 20A.
- La Figura 21A muestra una imagen mamográfica de la mujer de 49 años mostrada en la Figura 20A después de aproximadamente 1 año de tratamiento, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 21B muestra el análisis de Volpara Solution™ de la imagen en la Figura 21A.
- La Figura 22 muestra los resultados del análisis de transferencia Western de la proteína CD36 en 3 muestras de explante al inicio y después de 24 horas de cultivo, de acuerdo con modalidades ilustrativas.
- La Figura 23A muestra muestras de portaobjetos de pretratamiento con un control no tratado que se observa en la esquina inferior interna del paciente 1, de acuerdo con modalidades ilustrativas.
- La Figura 23B muestra muestras de portaobjetos de postratamiento con un control no tratado que se observa en la esquina inferior interna del paciente 1, de acuerdo con modalidades ilustrativas.
- La Figura 24A muestra la mama inflamada de un paciente con macromastia después de que la terapia con tamoxifeno y anticonceptivos orales no lograra detener el crecimiento mamario, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.
- La Figura 24B muestra las mamas inflamadas después del tratamiento.
- La Figura 24C muestra la mama después de realizar una mamoplastia de reducción quirúrgica.
- La Figura 25A es una imagen de resonancia magnética de una mujer premenopáusica de 46 años de edad antes del tratamiento de mamas.
- La Figura 25B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica de 46 años en la Figura 25A después de que comenzó el tratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.
- La Figura 26A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.
- La Figura 26B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 26A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.
- La Figura 27A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.
- La Figura 27B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 27A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.
- La Figura 28A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.
- La Figura 28B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 28A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.
- La Figura 29A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.
- La Figura 29B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 29A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.
- La Figura 30A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.

La Figura 30B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 30A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

La Figura 31A es una imagen de MRI de un pretratamiento de mamas de una mujer premenopáusica.

5 La Figura 31B es una imagen de MRI de las mamas de una mujer premenopáusica en la Figura 31A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

La Figura 32A es una imagen de mamografía de un pretratamiento de mamas de una mujer perimenopáusica.

La Figura 32B es una imagen de mamografía de las mamas de una mujer perimenopáusica en la Figura 32A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

10 La Figura 33A es una escala usada para medir el dolor mamario de la mujer en el pretratamiento en la figura 32A.

La Figura 33B es una escala usada para medir el dolor mamario de la mujer en la Figura 32A después de un mes de tratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

La Figura 34A es una imagen de MRI de una mujer de 45 años con dolor mamario severo secundario a la inflamación asociada con el pretratamiento de quistes en las mamas.

15 La Figura 34B es una imagen de MRI de una mujer de 45 años de edad en la Figura 34A de postratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

La Figura 35A es una imagen de MRI que muestra el BPE del pretratamiento de mama de un paciente.

La Figura 35B es una imagen de MRI que muestra el BPE de la mama de un paciente después de aproximadamente 12 meses de tratamiento, de acuerdo con determinadas modalidades.

20 La Figura 36 es una imagen de mamografía de la mama de un paciente, de acuerdo con determinadas modalidades.

Descripción detallada

25 La siguiente descripción se proporciona en relación con varias modalidades que pueden compartir características y elementos comunes. Debe entenderse que uno o más elementos de una modalidad pueden combinarse con uno o más elementos de las otras modalidades. Además, un único elemento o combinación de elementos en determinadas modalidades puede constituir modalidades adicionales. Los detalles funcionales y estructurales específicos descritos en la presente descripción no deben interpretarse como limitantes, sino simplemente como una base para enseñar a un experto en la técnica a emplear de forma variada las modalidades descritas y variaciones de estas modalidades.

30 Los encabezados temáticos usados en la descripción detallada se incluyen solo para facilitar la referencia del lector y no deben usarse para limitar el tema que se encuentra a lo largo de la descripción o las reivindicaciones. Los encabezados temáticos no deben usarse para interpretar el alcance de las reivindicaciones o las limitaciones de las mismas.

35 Los presentes inventores han descubierto que la densidad mamaria alta y/o la rigidez mamaria no son normales, sino patológicas; y es algo que puede abordarse con cantidades efectivas de un agente androgénico y/o una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa en lugar de ser tratado como una modificación del estilo de vida (por ejemplo, dieta y ejercicio) que no ha demostrado tener éxito en pacientes premenopáusicos, mujeres perimenopáusicas y/o posmenopáusicas. Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para la identificación de tejido mamario mamográficamente denso y/o rigidez mamaria en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y/o posmenopáusicas, y métodos para proporcionar una composición de intervención para reducir esta densidad mamográfica y/o rigidez mamaria.

45 La presente descripción está dirigida a una serie de métodos para afectar la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria mediante el uso en animales de sangre caliente de una cantidad efectiva de dicho agente androgénico y/o una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

50 La presente descripción está dirigida a una serie de métodos para afectar el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria mediante el uso en animales de sangre caliente de una cantidad efectiva de dicho agente androgénico y/o una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

55 La presente descripción está dirigida a una serie de métodos para afectar el ABD % y/o la AABD y/o la rigidez mamaria mediante el uso en animales de sangre caliente de una cantidad efectiva de dicho agente androgénico y/o una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa.

Determinadas modalidades descritas pueden usarse, por ejemplo, en una mujer premenopáusica, perimenopáusica o posmenopáusica.

60 La presente descripción también está dirigida a reducir el riesgo de cáncer de mama en animales de sangre caliente mediante la administración de una cantidad efectiva de dicho agente androgénico y una cantidad efectiva de dicho inhibidor de aromatasa a determinados animales de sangre caliente con densidad mamaria y/o rigidez mamaria inaceptables.

65 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, sin inducir efectos secundarios perimenopáusicos.

ES 2 953 915 T3

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica (por ejemplo, medida mediante el VBD % y/o la AVBD) y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, sin inducir efectos secundarios posmenopáusicos.

5 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método disminuye aún más la virulencia de un cáncer de mama que se desarrolla en el paciente.

10 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método reduce aún más el progreso de un cáncer de mama que se desarrolla en el paciente.

15 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método reduce aún más la progresión de la proliferación anormal de células mamarias ductales o lobulillares atípicas, carcinoma ductal o lobulillar in situ, carcinoma de mama invasivo o sus combinaciones que se desarrollan en el paciente.

20 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el ABD % y/o la AABD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método reduce aún más la progresión de la proliferación anormal de células mamarias ductales o lobulillares atípicas, carcinoma ductal o lobulillar in situ, carcinoma de mama invasivo o sus combinaciones que se desarrollan en el paciente.

25 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde la densidad mamaria se reduce en al menos un 20 % durante un período de 1-5 años o la rigidez mamaria se reduce en al menos el 10 % durante un período de 1-5 años.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el VBD % y/o la AVBD en un paciente que lo necesite, en donde el VBD % y/o la AVBD se reduce en al menos un 20 % durante un período de 1-5 años.

30 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el ABD % y/o la AABD en un paciente que lo necesite, en donde el VBD % y/o la AVBD se reduce en al menos un 20 % durante un período de 1-5 años.

35 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde la rigidez mamaria se reduce en al menos un 20 % durante un período de 1-5 años o la rigidez mamaria se reduce en al menos el 10 % durante un período de 1-5 años.

40 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde la densidad mamaria se reduce en al menos 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % durante un período de tiempo.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el VBD % y/o la AVBD en un paciente que lo necesite, en donde el VBD % y/o la AVBD se reduce en al menos el 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % durante un período de tiempo.

45 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el ABD % y/o la AABD en un paciente que lo necesite, en donde el ABD % y/o la AABD se reduce en al menos el 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % durante un período de tiempo.

50 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la rigidez mamaria mamográfica en un paciente que lo necesite, en donde la rigidez mamaria se reduce en al menos un 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % durante un período de tiempo.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una mama con una densidad mamaria mamográfica del 7,5 % o mayor.

55 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el VBD % en un paciente que tiene una mama con un VBD % del 7,5 % o mayor, medido por el software de Volpara Solution™.

60 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el ABD % en un paciente que tiene una mama con un ABD % del 7,5 % o mayor, medido por el software Culumus de Volpara Solution™.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una mama con una puntuación de BI-RADS® de 3 o 4 (o c o d).

65 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para inducir la involución mamaria en un paciente que lo necesite.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para inducir la muerte celular neta sobre la proliferación en una mama de un paciente que lo necesite.

5 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para inducir la degradación de la matriz extracelular neta sobre el desarrollo de la matriz extracelular en una mama de un paciente que lo necesite.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para invertir el número de células y la densidad mamaria mamográfica en una mama de un paciente perimenopáusica.

10 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y los síntomas perimenopáusicos en un paciente que lo necesite.

15 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la visualización de la mama mediante mamografía, mamografía digital, imagen de resonancia magnética (MRI), ultrasonido, tomosíntesis mamaria digital (DBT), cuantificación de imágenes de tejido táctil virtual (VTIQ), o sus combinaciones.

20 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la visualización de la mama mediante mamografía, mamografía digital, imagen de resonancia magnética (MRI), ultrasonido, tomosíntesis mamaria digital (DBT), cuantificación de imágenes de tejido táctil virtual (VTIQ), o sus combinaciones.

25 Anteriormente se ha demostrado que el aumento de la densidad mamaria da como resultado una capacidad reducida para detectar el cáncer de mama con mamografía. Una presentación reciente de la Universidad de Utrecht en el Congreso Europeo de Radiología de marzo de 2015 analizó la densidad mamaria en el servicio de detección holandés (ver la Figura 4). Se usó la Densidad Volumétrica con el análisis de cribado de Volpara Solution™ de 69 874 mujeres. Hubo una gran reducción de la sensibilidad de la mamografía y casi se triplicaron las recuperaciones de falsos positivos para la evaluación invasiva en mujeres con aumento de la densidad mamaria.

30 Determinadas modalidades reducen la AVBD y/o el VBD % y, como resultado, aumentan la sensibilidad de detección de lesiones mamarias y reducen la necesidad de un tratamiento adicional innecesario y/o recuperación de lesiones mamarias. En el Ejemplo 10, la reducción del VBD % fue del 17 %. La aplicación de esta reducción del 17 % al gráfico en la Figura 5 muestra una mejora del 29 % en la sensibilidad mamográfica. La Figura 5 es de la presentación reciente discutida anteriormente. Esto da como resultado una mejora sustancial en la sensibilidad en la detección de lesiones mamarias y una reducción en la recuperación de falsos positivos, de acuerdo con determinadas modalidades. En el ejemplo 5, la media de VBD % se redujo del 24,7 % al 19,4 %. La aplicación de esta reducción al gráfico en la Figura 5 muestra una mejora de aproximadamente un 17 % en la sensibilidad mamográfica. En términos prácticos, esto significa que aproximadamente 1 de cada 6 mamografías tienen una sensibilidad mejorada. Esto da como resultado una mejora sustancial en la sensibilidad en la detección de lesiones mamarias y una reducción en la recuperación de falsos positivos, de acuerdo con determinadas modalidades.

45 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para proporcionar una reducción individualizada de la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende (i) determinar la MBD y/o la rigidez mamaria del paciente; (ii) opcionalmente, medir el índice androgénico libre del paciente y/o las alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes; (iii) determinar las dosis ajustadas de un agente androgénico y/o inhibidor de aromatasa teniendo en cuenta el peso corporal del paciente, la grasa corporal total, la MBD, la edad y el índice androgénico libre; y (iv) administrar la dosis ajustada a dicho paciente. En determinadas modalidades, la medición del índice androgénico libre del paciente y/o las alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes, puede incluir tomar una muestra de sangre y medir la cantidad de agente androgénico libre (o testosterona) en el suero del paciente.

55 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para proporcionar una reducción individualizada del VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende (i) determinar el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria del paciente; (ii) opcionalmente, medir el índice androgénico libre del paciente y/o las alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes; (iii) determinar las dosis ajustadas de un agente androgénico y/o inhibidor de aromatasa teniendo en cuenta el peso corporal del paciente, la grasa corporal total, el VBD % y/o la AVBD, la edad y el índice androgénico libre; y (iv) administrar la dosis ajustada a dicho paciente. En determinadas modalidades, la medición del índice androgénico libre del paciente y/o las alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes, puede incluir tomar una muestra de sangre y medir la cantidad de agente androgénico libre (o testosterona) en el suero del paciente.

65 Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para proporcionar una reducción individualizada del ABD % y/o la AABD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, que comprende (i) determinar el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria del paciente; (ii) opcionalmente, medir el índice androgénico libre del paciente y/o las

alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes; (iii) determinar las dosis ajustadas de un agente androgénico y/o inhibidor de aromatasa teniendo en cuenta el peso corporal del paciente, la grasa corporal total, el ABD % y/o la AABD, la edad y el índice androgénico libre; y (iv) administrar la dosis ajustada a dicho paciente. En determinadas modalidades, la medición del índice androgénico libre del paciente y/o las alteraciones en el índice androgénico libre del paciente durante un período de tiempo de al menos un mes, puede incluir tomar una muestra de sangre y medir la cantidad de agente androgénico libre (o testosterona) en el suero del paciente.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir y/o tratar la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la sensibilidad de las detecciones de imágenes de la mama mediante mamografía, mamografía digital, imagen de resonancia magnética (MRI), ultrasonido, tomosíntesis mamaria digital (DBT), cuantificación de imágenes de tejido táctil virtual (VTIQ), o sus combinaciones.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir y/o tratar la densidad mamaria mamográfica y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la detección de un cáncer de mama que se desarrolla en el paciente.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir y/o tratar el VBD % y/o la AVBD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la detección de un cáncer de mama que se desarrolla en el paciente.

Determinadas modalidades están dirigidas a métodos para reducir y/o tratar el ABD % y/o la AABD y/o la rigidez mamaria en un paciente que lo necesite, en donde el método aumenta la detección de un cáncer de mama que se desarrolla en el paciente.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para efectuar uno o más de los siguientes en un paciente: reducir la densidad mamaria mamográfica; tratar de la densidad mamaria mamográfica; reducir la rigidez mamaria; tratar la rigidez mamaria; reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una mama con una densidad mamaria mamográfica del 7,5 % o mayor; reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente que tiene una mama con una puntuación de BI-RADS® de 3 o 4 (o c o d); inducir la involución mamaria en un paciente; inducir la muerte celular neta sobre la proliferación en una mama de un paciente; inducir la degradación de la matriz extracelular neta sobre el desarrollo de la matriz extracelular en una mama de un paciente; métodos para invertir el número de células y la densidad mamaria mamográfica en una mama de un paciente perimenopáusica; y reducir la densidad mamaria mamográfica y los síntomas perimenopáusicos en un paciente. Estos métodos pueden ser útiles en mujeres premenopáusicas y/o perimenopáusicas. Estos métodos también pueden ser útiles en mujeres posmenopáusicas.

Por ejemplo, la alta densidad mamaria en mujeres perimenopáusicas se conoce como un riesgo de desarrollar cáncer de mama. El tejido denso en mujeres perimenopáusicas no se considera normal y tiene implicaciones patológicas. Este aumento en la densidad mamaria puede deberse a una exposición de por vida a altos niveles de estrógeno y progesterona en presencia de un ambiente bajo en testosterona. Los presentes inventores han descubierto, entre otras cosas, que las mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y/o posmenopáusicas que reciben cantidades efectivas de un agente androgénico como la testosterona y cantidades efectivas de un inhibidor de aromatasa (como el anastrozol) pueden mostrar una reducción en la densidad mamaria y/o rigidez mamaria. Los presentes inventores también han descubierto que las mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y/o posmenopáusicas que reciben cantidades efectivas de testosterona y cantidades efectivas de un inhibidor de aromatasa (como anastrozol) pueden mostrar una inducción de involución mamaria y/o disminución muerte celular sobre proliferación. Los presentes inventores también han descubierto que puede usarse una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa en el tejido mamario para detener la conversión de testosterona en estrógeno y así permitir que la testosterona provoque una involución de las células mamarias.

Una o más de las siguientes ventajas se encuentran en uno o más de los métodos descritos.

- A. Detección mamográfica mejorada debido a la densidad mamaria reducida que permite que la mamografía visualice la malignidad en una etapa más temprana y/o menos agresiva.
- B. Reducción del riesgo de cáncer de mama de intervalo, como los que pueden ocurrir entre rondas de exámenes de mamografía. Estos cánceres son comunes en las mamas con alta MBD.
- C. Reducción de la rigidez mamaria.
- D. Reducción del dolor durante la compresión mamaria mamográfica.
- E. Capacidad para lograr una mejor compresión mamográfica debido, al menos en parte, a la reducción del dolor.
- F. Debido a que se logra una mejor compresión mamográfica y que el tejido mamario es menos denso, la cantidad de energía requerida para exponer la imagen en la mamografía se reduce, por lo tanto, se reduce la radiación del tejido mamario. Reducir el riesgo de cáncer de mama inducido por radiación.
- G. Capacidad para lograr un mejor cumplimiento por parte del paciente de realizarse chequeos mamográficos regulares.

- H. Capacidad para tratar al paciente y al mismo tiempo no causar perturbaciones en el eje hipotálamo-hipofisario y/o algún otro eje endocrino.
- I. Reducción del dolor mamario en un paciente.
- J. Reducción de la elasticidad mamaria en un paciente.
- 5 K. Disminución la transducción mecánica en el genoma de una célula para reducir el riesgo de transformación maligna en un paciente.
- L. Aumentar la relación de tejido fibroglandular y tejido adiposo en un paciente.
- M. Aumentar las CD36 en un paciente.
- 10 N. Estabilización y/o aumento de los niveles de expresión del receptor de andrógenos en el tejido mamario de un paciente.
- O. Tratamiento de macromastia en un paciente.
- P. Aumento de los GCDFP15 en un paciente.
- Q. Reducción del BPE en una imagen de MRI de un paciente.
- R. Reducción del tamaño y/o cantidad de quistes en un paciente.
- 15 S. Reducir el riesgo de cáncer de mama.

Hay una serie de categorías usadas por los médicos y los diagnosticadores para caracterizar el tipo y/o el grado de densidad mamaria mamográfica de la mama de un paciente.

- 20 Un médico que realiza el diagnóstico o el tratamiento puede usar uno o más exámenes/pruebas para evaluar, caracterizar y/o diagnosticar la densidad mamaria, que incluye, pero no se limita a, mamografía, mamografía digital, imágenes por resonancia magnética (MRI), ultrasonido, tomosíntesis mamaria digital (DBT), cuantificación de imágenes de tejido táctil virtual (VTIQ), o sus combinaciones. El médico también puede usar otras marcas codificadas, como antecedentes médicos o familiares (para tener en cuenta una predisposición genética a la densidad mamaria)
- 25 y/o evaluaciones cualitativas de MBD, como BI-RADS® (por ejemplo, 5^{ta} edición, mediante el uso de las categorías de Composición mamaria de "a" (las mamas son casi completamente grasas), "b" (hay áreas dispersas de densidad fibroglandular), "c" (las mamas son heterogéneamente densas, lo que puede ocultar pequeñas masas) , y "d" (las mamas son extremadamente densas, lo que reduce la sensibilidad de la mamografía) (D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA y otros (2013). ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology).
- 30

El dolor mamario es un problema significativo en la salud femenina. El dolor mamario también se asocia con aumentos en el VBD % y/o la AVBD, rigidez mamaria, riesgo de cáncer mamario o sus combinaciones. Determinadas modalidades están dirigidas al uso de un agente andrógeno y un inhibidor de aromatasa para reducir el dolor mamario en un paciente.

35

Determinadas modalidades están dirigidas al uso de un agente androgénico combinado con un inhibidor de aromatasa para reducir el dolor y/o el tamaño de las mamas en pacientes con macromastia.

- 40 Determinadas modalidades están dirigidas al uso de un agente androgénico en combinación con un inhibidor de aromatasa para aumentar el nivel de los GCDFP15 en mujeres con al menos un 7,5 % del VBD % mediante el uso del software de Volpara Solution™. Al aumentar el nivel de los GCDFP 15 en tal mujer, existe una inmunomodulación beneficiosa del tejido mamario. Esta inmunomodulación del tejido mamario reducirá el riesgo de cáncer de mama en tal mujer. El tratamiento para aumentar el nivel de GCDFP15 y/o reducir el VBD % puede usarse en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas, menopáusicas o posmenopáusicas con al menos un VBD % de 7,5 mediante el uso del software de Volpara Solution™. El tratamiento para aumentar el nivel de GCDFP15 y/o reducir el VBD % puede usarse en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas, menopáusicas o posmenopáusicas con una densidad mamaria al menos moderada mediante el uso del sistema de puntuación de BI-RADS.
- 45

- 50 En modalidades ilustrativas, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de 0,5-10 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de dicho agente androgénico 3, 6, 9, 12, 15 o 18 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, 3 meses a aproximadamente 3 años, puede variar entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años.
- 60 En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes; una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una
- 65

reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataasa de 0,5-20 mg de letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1 il)metil)en)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día, y en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de dicho agente androgénico 3, 6, 9, 12, 15 o 18 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, puede variar entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, 3 meses, 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataasa de 10-75 mg de exemestano (6-metilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día, y en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de dicho agente androgénico 3, 6, 9, 12, 15 o 18 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, puede variar entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataasa de 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de quinolinona como (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033, o Ligandrol), 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 o 1 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,05 mg y 2 mg, entre 0,3 mg y 0,9 mg, entre 0,2 mg y 0,75 mg o entre 0,3 mg y 1 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, puede variar entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 3 años, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la

duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes; una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamarios; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de 2,5 mg de letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)en)dibenzonitrilo por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de quinolinona como (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033, o Ligandrol), 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 o 1 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,05 mg y 2 mg, entre 0,3 mg y 0,9 mg, entre 0,2 mg y 0,75 mg o entre 0,3 mg y 1 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataza, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamarios; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de 25 mg de exemestano (6-Metilideneandrosta-1,4-dien-3,17-diona) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de quinolinona como (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033, o Ligandrol), 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 o 1 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,05 mg y 2 mg, entre 0,3 mg y 0,9 mg, entre 0,2 mg y 0,75 mg o entre 0,3 mg y 1 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataza, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamarios; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de hidantoina tal como (4-[[7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataza, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años.

En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes; una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDPF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de 2,5 mg de letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metilén)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de hidantoína como (4-[(7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataza, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes; una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDPF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de exemestano 25 mg de 6-metilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico hidantoína como (4-[(7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromataza, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDPF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromataza de 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahydroquinolona tal como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-Cyano-1-formyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocido como S-101479)), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez un día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,05 mg y 2 mg, entre 0,3 mg y 0,9 mg, entre 0,2 mg y 0,75 mg o

entre 0,3 mg y 1 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de 2,5 mg de letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)metileno)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahydroquinolona como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-Ciano-1-formil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocida como S-101479)), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de exemestano 25 mg de 6-metilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahydroquinolona como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-Cyano-1-formyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocido como S-101479)), 5, 10, 15 o 20 mg oralmente como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 0,5 mg y 20 mg, entre 3 mg y 9 mg, entre 6 mg y 15 mg o entre 6 mg y 12 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFF15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-

metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido u otro sistema de administración de sistema de suministro una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de anilina tal como 2-cloro-4-({1-[5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxiopropil}amino)-3-metilbenzonitrilo (también conocido como RAD140) 20, 40, 60 u 80 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 10 mg y 100 mg, entre 20 mg y 80 mg, entre 20 mg y 60 mg o entre 40 mg y 80 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de 2,5 mg de letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1 il)metilén)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro adecuado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de anilina como 2-cloro-4-({1-[5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxiopropil}amino)-3-metilbenzonitrilo (también conocido como RAD140) 20, 40, 60 u 80 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 10 mg y 100 mg, entre 20 mg y 80 mg, entre 20 mg y 60 mg o entre 40 mg y 80 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

En modalidades ilustrativas relacionadas que no forman parte de la presente invención, se proporciona a un paciente un inhibidor de aromatasa de exemestano 25 mg de 6-metilidenandrostano-1,4-dieno-3,17-diona por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de anilina como 2-cloro-4-({1-[5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxiopropil}amino)-3-metilbenzonitrilo (también conocido como RAD140) 20, 40, 60 u 80 mg por vía oral como un comprimido u otro sistema de suministro apropiado una vez al día. En modalidades ilustrativas, el agente androgénico proporcionado una vez al día puede variar entre 10 mg y 100 mg, entre 20 mg y 80 mg, entre 20 mg y 60 mg o entre 40 mg y 80 mg. La duración del tratamiento para la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa, o una composición farmacéutica o una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 5 años, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 5 años y entre aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 1,5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años o aproximadamente 3 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de al menos 2 semanas, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años o 4 años. El tratamiento puede aplicarse a uno o más de los siguientes: una reducción en el ABD %, una reducción en la AABD, una reducción en el VBD %; una reducción en la AVBD; una reducción del dolor mamario; una reducción en la rigidez mamaria; una reducción en la elasticidad de las mamas; una reducción de la macromastia; una reducción de los quistes mamaros; una mejora en la sensibilidad diagnóstica mamográfica y una reducción de falsos positivos; un aumento de la relación entre tejido

fibroglandular y tejido adiposo; una estabilización y/o un aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos; y un aumento en los GCDFP15.

5 Un agente androgénico como se describe en la presente descripción puede ser testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosteronadihidrotestosterona, 5 α -dihidrotestosterona o, alternativamente, androstenediol androstenediol-3-acetato, androstenediol-17-acetato, androstenediol-3,17-diacetato, androstenediol-17-benzoato, androstenediol-3-acetato-17-benzoato, androstenediona, adrosterona, acetato de adrosterona, propionato de adrosterona, benzoato de adrosterona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona de sodio, oximetolona, fluoximesterona, metandrostenolona, testolactona, pregnenolona, 17 α -metilnortestosterona, noretandrolona, dromostanolona, propionato de dromostanolona, nandrolona, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, danazol, oximetolona, adrosterona, estanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona, mesterolona, cipionato de testosterona, fenil testosterona acetato, enantato de testosterona, acetato de testosterona, buclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona e isómeros, metabolitos, derivados, precursores de los compuestos antes mencionados o sus combinaciones. Además de los ésteres de testosterona farmacéuticamente aceptables, los ésteres de dihidrotestosterona incluyen, pero no se limitan a, los ésteres de enantato, propionato, cipionato, fenilacetato, acetato, isobutirato, buclato, heptanoato, decanoato, undecanoato, caprato y/o isocaprato.

20 El agente androgénico en modalidades que no forman parte de la presente invención puede, por ejemplo, ser un modulador selectivo del receptor de andrógenos ("SARM") y puede comprender (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocida como Enobosarm, Ostarine, GTX-024 y MK-2866), (7R,7aS)-2-Cloro-4-(7-hidroxi-1,3-dioxotetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564,929), 4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033 o Ligandrol), 4-(3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo)-naftaleno-1-carbonitrilo (también conocido como AC-262,356), JNJ-28330835, 6-(bis-(2,2,2-trifluoroetil)amino)-4-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona (también conocido como LGD-2226), 9-cloro-2-etil-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-pirrol[3,2-f]quinolin-7(6H)-ona (también conocido como LGD-3303), 2-[4-(dimetilamino)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il]-2-metilpropan-1-ol (también conocido como S-40503), o (2S)-N-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-3-(3-fluoro-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocido como S-23), o derivados del mismo. La combinación de inhibidor de aromatasa y agente androgénico puede ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocida como Enobosarm, Ostarine, GTX-024 y MK-2866); letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1 il)metileno)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con 4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033 o Ligandrol); exemestano, 6-metilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con (4-[(7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929); anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahidroquinolona como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-ciano-1-formil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofuran-2-carboxiamida (también conocido como S-101479).

45 El agente androgénico puede seleccionarse del grupo que consiste en testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona.

Un agente androgénico como se describe en la presente descripción puede, según corresponda, seleccionarse del grupo que consiste en andrógenos naturales, andrógenos sintéticos o sus combinaciones.

50 El agente androgénico puede ser testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, testosterona enantato, testosterona cipionato o propionato de testosterona. En determinadas modalidades, el agente androgénico puede proporcionarse en forma de undecanoato de testosterona, una preparación de testosterona activa por vía oral que es un éster de ácido graso del andrógeno natural testosterona. A diferencia de otras preparaciones orales de testosterona, el undecanoato de testosterona puede evitar el hígado a través del sistema linfático y, por lo tanto, es biodisponible por vía oral.

60 Adicionalmente, la testosterona es difícil de suministrar por vía oral, ya que el 80-90 % se descompone en el hígado a medida que se absorbe en el intestino. Como tal, se han explorado mecanismos de suministro alternativos, por ejemplo, el parche de testosterona (Intrinsa[®]) de Proctor & Gamble usado para mejorar la libido sexual en mujeres posmenopáusicas.

65 Una cantidad efectiva de un agente androgénico puede variar entre los agentes androgénicos. Además, la cantidad efectiva por día de testosterona también puede variar. En determinados aspectos, un sistema bucal puede administrar una cantidad efectiva de testosterona, en forma de 1 % en peso de gel, en forma de implante subcutáneo, en forma de inyección, en forma de sistema transdérmico, o por administración intramuscular. En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de testosterona puede estar entre 2 y 300 mg, como entre 2 y 250 mg, entre 2 y 200 mg, entre

2 y 150 mg, entre 2 y 100 mg, entre 2 y 90 mg, entre 200 y 300 mg, entre de 150 a 250 mg, entre 100 y 200 mg, entre 50 y 150 mg, entre 40 y 120 mg, entre 50 y 100 mg, entre 100 y 300 mg, entre 40 y 100 mg, entre 30 y 80 mg, entre 5 y 75 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg o entre 35 y 45 mg. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la cantidad efectiva de testosterona puede estar entre 40 y 120 mg, por ejemplo, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 120 mg.

En determinadas modalidades, un sistema bucal puede suministrarse una cantidad efectiva de testosterona, y puede estar entre 2 y 100 mg, como entre 5 y 90 mg, entre 5 y 80 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg, entre 2 y 50 mg, entre 40 y 100 mg, entre 60 y 100 mg, entre 25 y 75 mg o entre 35 y 45 mg.

En determinadas modalidades, puede suministrarse una cantidad efectiva de testosterona, en forma de 1 % en peso de gel que contiene entre 2 y 100 mg de testosterona, tal como entre 5 y 90 mg, entre 5 y 80 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg, entre 2 y 50 mg, entre 40 y 100 mg, entre 60 y 100 mg, entre 25 y 75 mg o entre 35 y 45 mg de testosterona.

En determinadas modalidades, puede administrarse una cantidad efectiva de testosterona en forma de un implante subcutáneo, tal como un gránulo subcutáneo, que contiene entre 2 y 200 mg de testosterona, entre 2 y 150 mg, entre 2 y 100 mg, entre 100 y 200 mg, entre 50 y 150 mg, entre 50 y 100 mg, entre 40 y 100 mg, entre 30 y 80 mg, entre 2 y 90 mg, entre 5 y 90 mg, entre 5 y 80 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg, entre 2 a 50 mg, entre 40 a 100 mg, entre 60 a 100 mg, entre 25 a 75 mg o entre 35 a 45 mg de testosterona.

En determinadas modalidades, puede administrarse una cantidad efectiva de testosterona en forma de inyección, tal como una inyección de una suspensión acuosa que contiene una concentración de testosterona de entre 10 mg/ml y 150 mg/ml, como entre 20 mg/ml y 130 mg/ml, entre 50 mg/ml y 125 mg/ml, entre 75 mg/ml y 110 mg/ml, entre 90 mg/ml y 150 mg/ml, entre 100 mg/ml y 150 mg/ml, entre 50 mg/ml y 100 mg/ml o entre 10 mg/ml y 50 mg/ml.

En determinadas modalidades, puede administrarse una cantidad efectiva de testosterona en forma de un sistema transdérmico que proporciona testosterona a una tasa de entre 0,1-10 mg/24 horas, tal como a una tasa de entre 0,1-8 mg/24 horas, entre 0,1-6 mg/24 horas, entre 0,1-5 mg/24 horas, entre 0,15-10 mg/24 horas, entre 0,3-10 mg/24 horas, entre 0,5-10 mg/24 horas, entre 0,6-10 mg/24 horas, entre 0,8-10 mg/24 horas, entre 1-10 mg/24 horas, entre 0,5-7,5 mg/24 horas, entre 0,4-7 mg/24 horas, entre 2-8 mg/24 horas, entre 1,5-6 mg/24 horas, entre 0,25-6 mg/24 horas, entre 3-7 mg/24 horas, entre 4-10 mg/24 horas, entre 5-10 mg/24 horas o entre 1-5 mg/24 horas.

En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de testosterona puede ser por administración intramuscular, por ejemplo, entre aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg de testosterona a una tasa de una vez cada 2-3 semanas, o una vez cada 2-4 semanas.

La cantidad efectiva por día de metiltestosterona puede variar. En modalidades ilustrativas, la cantidad efectiva de metiltestosterona puede estar entre 0,1 mg y 10 mg, como entre 0,5 mg y 9 mg, entre 2 mg y 8 mg, entre 3 mg y 7 mg o entre 4 mg y 5 mg. Por ejemplo, la cantidad efectiva de metiltestosterona puede ser de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,25 mg o aproximadamente 2,5 mg.

La cantidad efectiva por día de undecanoato de testosterona puede variar. En modalidades ilustrativas, la cantidad efectiva de undecanoato de testosterona puede estar entre 10 y 120 mg, como entre 20 y 110 mg, entre 30 y 100 mg, entre 40 y 90 mg, entre 50 y 80 mg o entre 60 y 70 mg. Por ejemplo, la cantidad efectiva de undecanoato de testosterona puede ser de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg.

La cantidad efectiva por día de propionato de testosterona puede variar. En determinadas modalidades, la cantidad efectiva de propionato de testosterona puede estar entre 10 y 120 mg, como entre 20 y 110 mg, entre 30 y 100 mg, entre 40 y 90 mg, entre 50 y 80 mg o entre 60 y 70 mg. Por ejemplo, la cantidad efectiva de propionato de testosterona puede ser de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg.

La cantidad efectiva por día de cipionato de testosterona puede variar. En determinadas modalidades, un sistema bucal puede administrar una cantidad efectiva de cipionato de testosterona, en forma de 1 % en peso de gel, un implante subcutáneo, una inyección, un sistema transdérmico, por administración intramuscular o sus combinaciones. En determinadas modalidades, la cantidad efectiva de cipionato de testosterona puede estar entre 2 y 450 mg, como entre 2 y 400 mg, entre 2 y 350 mg, entre 2 y 300 mg, entre 2 y 250 mg, entre 2 y 200 mg, entre 2 y 150 mg, entre 2 y 100 mg, de 2 y 90 mg, de 200 y 450 mg, de 200 y 400 mg, de 350 y 450 mg, de 300 y 400 mg, de 200 y 300 mg, de 150 y 250 mg, de 100 y 200 mg, de 50 y 150 mg, de 50 y 100 mg, entre 100 y 300 mg, entre 40 y 100 mg, entre 30 y 80 mg, entre 5 y 75 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg o entre 35 y 45 mg.

Por ejemplo, una cantidad efectiva de cipionato de testosterona puede administrarse en forma de inyección, como una inyección de una suspensión acuosa que contiene una concentración de cipionato de testosterona de entre 2 mg/ml y 200 mg/ml, como entre 2 mg/ml y 150mg/ml, entre 2mg/ml y 100mg/ml, entre 5mg/ml y 200mg/ml, entre 5mg/ml y 150mg/ml, entre 10mg/mL y 150mg/ml, entre 20mg/ml y 130mg/ml, entre 50 mg/ml y 125 mg/ml, entre 75 mg/ml y 110 mg/ml, entre 90 mg/ml y 150 mg/ml, entre 100 mg/ml y 150 mg/ml, entre 50 mg/ml y 100 mg/ml, entre 100 mg/ml y 200

mg/ml, entre 150 mg/ml y 200 mg/ml, entre 75 mg/ml y 150 mg/ml, entre 125 mg/ml y 175 mg/ml o entre 10 mg/ml y 50 mg/ml.

5 En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de cipionato de testosterona puede ser por administración intramuscular, por ejemplo, entre 5 y 25 mg de cipionato de testosterona a una tasa de una vez cada 2-3 semanas, o una vez cada 2-4 semanas.

10 La cantidad efectiva por día de enantato de testosterona puede variar. En determinadas modalidades, un sistema bucal puede administrar una cantidad efectiva de enantato de testosterona, en forma de 1 % en peso de gel, un implante subcutáneo, una inyección, un sistema transdérmico, por administración intramuscular o sus combinaciones. En determinadas modalidades, la cantidad efectiva de enantato de testosterona puede estar entre 2 y 500 mg, como entre 2 y 400 mg, entre 200 y 500 mg, entre 200 y 400 mg, entre 200 y 350 mg, entre 300 y 500 mg, entre 350 y 450 mg, entre 400 y 500 mg, entre 2 y 275 mg, entre 2 y 225 mg, entre 2 y 175 mg, entre 2 y 125 mg, entre 2 y 90 mg, entre 200 y 300 mg, entre 150 y 250 mg, entre 100 y 200 mg, entre 50 y 450 mg, entre 50 y 350 mg, entre 50 y 200 mg, entre 50 y 100 mg, entre 100 y 300 mg, entre 40 y 100 mg, entre 30 y 80 mg, entre 5 y 75 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 y 50 mg, o entre 35 y 45 mg.

20 En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de enantato de testosterona puede ser administrada por un sistema bucal y puede estar entre 2 y 100 mg durante 1-3 veces al día, tal como entre 5 y 80 mg, entre 10 y 70 mg, entre 20 y 60 mg, entre 30 a 50 mg, entre 60 a 100 mg, entre 25 y 75 mg, entre 25 a 35 mg, entre 20 a 30 mg, o entre 35 a 45 mg de 1-3 veces al día.

25 En determinadas modalidades, puede administrarse una cantidad efectiva de enantato de testosterona en forma de un implante subcutáneo, como un gránulo subcutáneo, que contiene entre 2 y 500 mg de enantato de testosterona, entre 2 y 400 mg, entre 200 y 500 mg, entre 200 y 400 mg, entre 200 a aproximadamente 350 mg, entre 300 y 500 mg, entre 2 y 250 mg, entre 2 y 200 mg, entre 2 y 150 mg, entre 2 y 100 mg, entre 200 y 300 mg, entre 150 y 250 mg, entre 50 y 400 mg, entre 50 y 300 mg, entre 50 y 150 mg, entre 50 y 100 mg, entre 40 y 100 mg, entre 30 y 80 mg, entre 10 y 70 mg, entre 30 y 50 mg o entre 35 y 45 mg de enantato de testosterona.

30 En determinadas modalidades, puede administrarse una cantidad efectiva de enantato de testosterona en forma de inyección, como una inyección de una formulación de aceite que contiene una concentración de enantato de testosterona de entre 2 mg/ml y 250 mg/ml, tal como entre 2 mg/ml a 200 mg/ml, entre 150 mg/ml y 200 mg/ml, entre 150 mg/ml y 250 mg/ml, entre 10 mg/ml y 150 mg/ml, entre 50 mg/ml y 125 mg/ml, entre 75 mg/ml y 110 mg/ml, entre 90 mg/ml y 150 mg/ml, entre 50 mg/ml y 100 mg/ml o entre 10 mg/ml y 50 mg/ml.

35 En determinados aspectos, puede administrarse una cantidad efectiva de enantato de testosterona en forma de un sistema transdérmico que proporciona enantato de testosterona a una tasa de entre 0,1-10 mg/24 horas, como a una tasa de entre 0,1-8 mg/24 horas, entre 0,1-6 mg/24 horas, entre 0,1-5 mg/24 horas, entre 0,2-10 mg/24 horas, entre 0,4-10 mg/24 horas, entre 0,5-10 mg/24 horas, entre 0,7-10 mg/24 horas, entre 0,8-10 mg/24 horas, entre 1-10 mg/24 horas, entre 0,5-7,5 mg/24 horas, entre 1,5-6 mg/24 horas, entre 0,25-6 mg/24 horas, entre 3-7 mg/24 horas, entre 4-10 mg/24 horas, entre 5-10 mg/24 horas o a una tasa de entre 1-5 mg/24 horas.

45 En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de enantato de testosterona puede ser por administración intramuscular, por ejemplo, entre 50 y 400 mg de enantato de testosterona a una tasa de una vez cada 2-3 semanas, o una vez cada 2-4 semanas, por ejemplo, entre 60 a 200 mg de enantato de testosterona a una tasa de una vez cada 2-3 semanas, o una vez cada 2-4 semanas.

50 La cantidad efectiva de agente androgénico usado junto con dicho inhibidor de aromatasa puede ser relativamente más baja que una dosis estándar debido a los bajos niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales en el suero del paciente que pueden ser causados por el inhibidor de aromatasa.

55 La globulina transportadora de hormonas sexuales se une a un agente androgénico (por ejemplo, testosterona) y lo transporta por todo el cuerpo. Su producción está regulada por varios mecanismos, pero uno de los efectores de su nivel es la cantidad de estrógeno en el suero: cuanto mayor es el estrógeno, mayor es la globulina transportadora de hormonas sexuales y menor el agente androgénico libre. Por el contrario, cuanto menor es el estrógeno, menor es la globulina transportadora de hormonas sexuales y mayor es el agente androgénico libre, lo que significa que el agente androgénico tiene una mayor biodisponibilidad. Por tanto, después de la menopausia, a medida que desciende el nivel de estrógeno, desciende el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales y aumenta el agente androgénico libre, como la testosterona. Este agente androgénico libre tiene múltiples funciones, ya que el receptor de andrógenos se expresa en todas las células del cuerpo.

60 En determinadas modalidades, los niveles de dosificación más abajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente del agente androgénico pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente sin causar ningún efecto secundario dañino.

65

En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser, por ejemplo, un inhibidor esteroideo de la aromatasa o un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa de esteroides desarrollados hasta la fecha se basan en el núcleo básico de androstenediona e incorporan sustituyentes químicos en distintas posiciones en el esteroide. Ejemplos de inhibidores esteroideos de la aromatasa, inhibidores del exemestano (Aromasin[®]) y formestano. Los ejemplos adicionales incluyen inhibidores esteroideos de la aromatasa basados en mecanismos que imitan el sustrato, son convertidos por la enzima en un intermedio reactivo y dan como resultado la inactivación de la aromatasa. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa es exemestano. Los inhibidores no esteroideos de la aromatasa pueden dividirse en tres clases: moléculas similares a la aminoglutetimida, derivados de imidazol/triazol y análogos de flavonoides. Los ejemplos de inhibidores no esteroideos de la aromatasa incluyen, pero no se limitan a, anastrozol (Arimidex[®]), letrozol (Femara[®]), vorozol y fadrozol. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa es anastrozol o letrozol. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa es anastrozol.

Los inhibidores de la aromatasa a menudo incluyen inhibidores de la aromatasa de tercera generación, tal como el anastrozol (Arimidex[®]), exemestano (Aromasin[®]), y letrozol (Femara[®]). Estos inhibidores de la aromatasa de tercera generación han supuesto un cambio en el enfoque terapéutico de las pacientes con cáncer de mama hormonosensible. Tales inhibidores de la aromatasa son específicos en su acción porque eliminan virtualmente el estrógeno en el suero y, por lo tanto, reducen la globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que permite lograr un efecto sinérgico.

En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede seleccionarse del grupo que consiste en anastrozol, exemestano o letrozol. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa es anastrozol o letrozol. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa es anastrozol.

La cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa puede variar entre los inhibidores de la aromatasa. En determinadas modalidades, una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa puede administrarse por vía oral, en forma de un implante subcutáneo o un sistema transdérmico o sus combinaciones. La cantidad efectiva por día de anastrozol (Aromasin[®]) puede variar. Por ejemplo, la cantidad efectiva de Aromasin[®] puede estar entre 0,1 y 150 mg, tal como entre 0,1 y 50 mg, entre 0,1 y 10 mg, entre 0,1 y 8 mg, entre 0,1 y 6 mg, entre 0,1 y 5 mg, entre 0,1 y 4 mg, entre 0,1 y 2 mg, entre 0,1 y 1 mg, entre 0,5 y 5 mg, entre 1 y 10 mg, entre 5 y 100 mg, entre 10 y 80 mg, entre 25 y 150 mg, entre 30 y 60 mg, entre 80 y 150 mg, o entre 40 y 50 mg. Por ejemplo, en determinados aspectos, la cantidad efectiva de Aromasin[®] puede ser de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg o aproximadamente 0,5 mg.

La cantidad efectiva por día de Arimidex[®] puede variar. Por ejemplo, la cantidad efectiva de exemestano (Arimidex[®]) puede estar entre 0,1 mg y 200 mg, tal como entre 5 mg y 200 mg, entre 20 mg y 200 mg, entre 50 mg y 200 mg, entre 80 mg y 200 mg, entre 100 mg y 200 mg, entre 150 mg y 200 mg, entre 1 mg y 100 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 80 mg y 100 mg, entre 50 mg y 80 mg, entre 0,1 mg y 20 mg, entre 0,1 mg y 10 mg, entre 0,1 mg y 5 mg, entre 0,5 mg y 1,5 mg, entre 1,5 mg y 2,5 mg, entre 1,5 mg y 5 mg, entre 1 mg y 7,5 mg, o entre 1 mg y 20 mg. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la cantidad efectiva de exemestano (Arimidex[®]) puede ser de aproximadamente 1 mg. En determinadas modalidades, la cantidad efectiva de exemestano (Arimidex[®]) puede ser de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 60 mg.

La cantidad efectiva por día de Femara[®] puede variar. Por ejemplo, la cantidad efectiva de letrozol (Femara[®]) puede estar entre 0,1 mg y 20 mg, como entre 0,1 mg y 10 mg, entre 5 mg y 15 mg, entre 1 mg y 5 mg, entre 2,5 mg y 3 mg, entre 2,5 mg y 5 mg, entre 2,5 mg y 7,5 mg o entre 2,5 mg y 10 mg. En determinadas modalidades, la cantidad efectiva de letrozol (Femara[®]) puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 2,5 mg o aproximadamente 1 mg.

En determinadas modalidades, se proporciona un método para determinar si el paciente tiene una mama con una puntuación de BI-RADS[®] de 3 o 4 (o c o d); una mama con una densidad mamaria mamográfica de 7,5 % o mayor; una mama mamográficamente densa; una mama con el mismo o más tejido mamario que grasa; una mama con más tejido mamario que grasa; cáncer de mama o sus combinaciones.

En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS[®] (escala 1-4) en el intervalo de entre 2 y 4, por ejemplo, entre 2 y 3, o entre 3 y 4. En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS[®] de 2 o más, por ejemplo, una puntuación de BI-RADS[®] de 3 o 4, o una puntuación de BI-RADS[®] de 4.

En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS[®] (escala a-d) en el intervalo de entre b y d, por ejemplo, entre b y c, o entre c y d. En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS[®] de b o más, por ejemplo, una puntuación de BI-RADS[®] de c o d, o una puntuación de BI-RADS[®] de d.

En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una densidad mamaria mamográfica del 7,5 % o mayor, por ejemplo, una densidad mamaria mamográfica del 10 % o mayor, del 15 % o mayor, del 20 % o mayor, 30 % o mayor, 50 % o mayor, 70 % o mayor, o 95 % o mayor.

En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con un VBD % del 7,5 % o mayor, por ejemplo, un VBD % del 10 % o mayor, del 15 % o mayor, del 20 % o mayor, 30 % o mayor, 50 % o mayor, 70 % o mayor, o 95 % o mayor.

5 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con un ABD % del 7,5 % o mayor, por ejemplo, un ABD % del 10 % o mayor, del 15 % o mayor, del 20 % o mayor, 30 % o mayor, 50 % o mayor, 70 % o mayor, o 95 % o mayor.

10 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS® de 3 (o c) y una densidad mamaria mamográfica del 7,5 % o mayor, por ejemplo, una densidad mamaria mamográfica del 10 % o mayor, del 15 % o mayor, del 20 % o mayor, 30 % o mayor, 50 % o mayor, 70 % o mayor, o 95 % o mayor. En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una puntuación de BI-RADS® de 4 (o d) y una densidad mamaria mamográfica del 7,5 % o mayor, por ejemplo, una densidad mamaria mamográfica del 10 % o mayor, del 15 % o mayor, del 20 % o mayor, 30 % o mayor, 50 % o mayor, o 95 % o mayor.

15 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con una densidad mamaria mamográfica en el intervalo de entre 1 % y 100 %, por ejemplo, una densidad mamaria mamográfica de entre 1 % y 24 %, entre 5 % y 100 %, entre 5 % y 95 %, entre 5 % y 90 %, entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 70 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 40 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 25 %, entre 5 % y 20 %, entre 10 % y 100 %, entre 10 % y 95 %, entre 10 % y 90 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 70 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 50 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 25 %, entre 10 % y 20 %, entre 25 % y 100 %, entre 25 % y 75 %, entre 25 % y 50 %, entre 25 % y 49 %, entre 30 % y 100 %, entre 30 % y 95 %, entre 30 % y 90 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 %, entre 30 % y 40 %, entre 40 % y 100 %, entre 40 % y 95 %, entre 40 % y 90 %, entre 40 % y 80 %, entre 40 % y 70 %, entre 40 % y 60 %, entre 40 % y 50 %, entre 50 % y 100 %, entre 50 % y 95 %, entre 50 % y 90 %, entre 50 % y 80 %, entre 50 % y 75 %, entre 50 % y 74 %, entre 50 % y 70 %, entre 50 % y 60 %, entre 75 % y 100 %, entre 75 % y 95 %, o una densidad mamaria mamográfica de entre 75 % y 90 %.

20 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con un VBD % en el intervalo de entre 1 % y 100 %, por ejemplo, un VBD % de entre 1 % y 24 %, entre 5 % y 100 %, entre 5 % y 95 %, entre 5 % y 90 %, entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 70 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 40 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 25 %, entre 5 % y 20 %, entre 10 % y 100 %, entre 10 % y 95 %, entre 10 % y 90 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 70 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 50 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 25 %, entre 10 % y 20 %, entre 25 % y 100 %, entre 25 % y 75 %, entre 25 % y 50 %, entre 25 % y 49 %, entre 30 % y 100 %, entre 30 % y 95 %, entre 30 % y 90 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 %, entre 30 % y 40 %, entre 40 % y 100 %, entre 40 % y 95 %, entre 40 % y 90 %, entre 40 % y 80 %, entre 40 % y 70 %, entre 40 % y 60 %, entre 40 % y 50 %, entre 50 % y 100 %, entre 50 % y 95 %, entre 50 % y 90 %, entre 50 % y 80 %, entre 50 % y 75 %, entre 50 % y 74 %, entre 50 % y 70 %, entre 50 % y 60 %, entre 75 % y 100 %, entre 75 % y 95 %, o un VBD% de entre 75 % y 90 %.

25 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama con un ABD % en el intervalo de entre 1 % y 100 %, por ejemplo, un ABD % de entre 1 % y 24 %, entre 5 % y 100 %, entre 5 % y 95 %, entre 5 % y 90 %, entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 70 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 40 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 25 %, entre 5 % y 20 %, entre 10 % y 100 %, entre 10 % y 95 %, entre 10 % y 90 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 70 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 50 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 25 %, entre 10 % y 20 %, entre 25 % y 100 %, entre 25 % y 75 %, entre 25 % y 50 %, entre 25 % y 49 %, entre 30 % y 100 %, entre 30 % y 95 %, entre 30 % y 90 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 %, entre 30 % y 40 %, entre 40 % y 100 %, entre 40 % y 95 %, entre 40 % y 90 %, entre 40 % y 80 %, entre 40 % y 70 %, entre 40 % y 60 %, entre 40 % y 50 %, entre 50 % y 100 %, entre 50 % y 95 %, entre 50 % y 90 %, entre 50 % y 80 %, entre 50 % y 75 %, entre 50 % y 74 %, entre 50 % y 70 %, entre 50 % y 60 %, entre 75 % y 100 %, entre 75 % y 95 %, o un ABD % de entre 75 % y 90 %.

30 En determinadas modalidades, el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene, una mama mamográficamente densa, por ejemplo, una mama que tiene aproximadamente el mismo o más tejido mamario que grasa.

35 En determinadas modalidades, el paciente es una mujer perimenopáusica o una mujer posmenopáusica. En determinadas modalidades, el paciente es una mujer perimenopáusica.

40 En determinadas modalidades, la duración del tratamiento para la administración de un agente androgénico, un inhibidor de aromatasa o una composición farmacéutica, una combinación de los mismos, puede variar entre aproximadamente 1 semana a aproximadamente 20 años, por ejemplo, entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 20 años, entre aproximadamente 3 meses a aproximadamente 10 años, entre aproximadamente 4 meses a aproximadamente 5 años, y entre aproximadamente 6 meses a aproximadamente 4 años. En determinadas modalidades, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 3 meses, 6 meses, aproximadamente 9

meses, aproximadamente 1 año, 1,5 años, 2 años, 2,5 años, 3 años, 3,5 años, 4 años, 4,5 años, 5 años, 5,5 años, 6 años, 7 años, 10 años, 13 años, 15 años o 20 años.

5 En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la puntuación de BI-RADS® del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método reduce o disminuye la puntuación de BI-RADS® del paciente de 1 o más puntos entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, como por ejemplo, 2 o más, 3 o 4, o 4 puntos entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la puntuación de BI-RADS® del paciente de 1 punto entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, por ejemplo, de 2, 3 o 4 puntos entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método mantiene o estabiliza la puntuación de BI-RADS® del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

15 El período de tiempo entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales puede ser de 1 a 20 años, por ejemplo, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 10 años, 15 años o 20 años. El período de tiempo entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales puede ser de 1 año, 2 años, 4 años, 5 años, 7 años, 10 años, 15 años o 20 años.

20 En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica de la mama del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye el VBD % y/o la AVBD de la mama del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye el ABD % y/o la AABD de la mama del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica de la mama del paciente en el intervalo de entre 1 % y 99 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como, en el intervalo de entre 1 % y 80 %, entre 1 % y 50 %, entre 1 % y 30 %, entre 1 % y 20 %, entre 1 % y 10 %, entre 3 % y 40 %, entre 3 % y 20 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 25 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 40 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 %, o entre 30 % y 40 % entre uno o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método reduce o disminuye el VBD % y/o la AVBD de la mama del paciente en el intervalo de entre 1 % y 99 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como, en el intervalo de entre 1 % y 80 %, entre 1 % y 50 %, entre 1 % y 30 %, entre 1 % y 20 %, entre 1 % y 10 %, entre 3 % y 40 %, entre 3 % y 20 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 25 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 40 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 %, o entre 30 % y 40 % entre uno o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica de la mama del paciente en al menos un 2 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como, al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 85 %, 95 % o 99 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método reduce o disminuye el VBD % y/o la AVBD de la mama del paciente en al menos un 2 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como, al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 85 %, 95 % o 99 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método mantiene o estabiliza la densidad mamaria mamográfica de la mama del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

55 En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica de la mama del paciente en al menos un 2 %, como un 5 %, 10 %, 20 % o 30 %, durante un período de 4 horas, tal como durante 8 horas, 24 horas, 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses o 1 año.

60 En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica, el VBD % y/o la AVBD de la mama del paciente en al menos un 2 %, como un 5 %, 10 %, 20 % o 30 %, durante un período de 4 horas, tal como durante 8 horas, 24 horas, 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses o 1 año.

65 En determinadas modalidades, el método reduce o disminuye la densidad mamaria mamográfica, el ABD % y/o la AABD de la mama del paciente en al menos un 2 %, como un 5 %, 10 %, 20 % o 30 %, durante un período de 4 horas, tal como durante 8 horas, 24 horas, 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses o 1 año.

En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce el riesgo del paciente de desarrollar cáncer de mama. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el método mitiga o reduce el riesgo del paciente de desarrollar cáncer de mama entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce el riesgo del paciente de desarrollar cáncer de mama y evita, mitiga, reduce o revierte uno o más de los síntomas perimenopáusicos entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, uno o más de los síntomas perimenopáusicos que pueden mitigarse, reducirse o evitarse pueden incluir, pero no se limita a, irregularidad menstrual; sofocos y problemas para dormir; cambios de humor; cambios de humor; irritabilidad; depresión; sequedad vaginal; infecciones urinarias o vaginales; incontinencia urinaria; disminución de la fertilidad; cambios en la excitación o el deseo sexual; pérdida de hueso; huesos frágiles; osteoporosis; o cambios en los niveles de colesterol, como un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) o sus combinaciones.

En determinadas modalidades, el método aumenta o mejora relación entre la grasa y el tejido mamario del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método aumenta o mejora la relación entre la grasa y el tejido mamario del paciente de 1:19 a 19:1 entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como aumenta o mejora la relación entre la grasa y el tejido mamario del paciente tratado de 1:15 a 19:1, de 1:10 a 19:1, de 1:5 a 19:1, de 1:2 a 19:1, de 2:3 a 19:1, de 2:1 a 19:1, de 4:1 a 19:1, de 6:1 a 19:1, de 8:1 a 19:1, de 10:1 a 19:1, de 1:19 a 10:1, de 1:10 a 10:1, de 1:4 a 10:1, de 1:2 a 10:1, de 3:2 a 10:1, de 3:1 a 10:1, de 5:1 a 10:1, de 7:1 a 10:1, de 9:1 a 10:1, de 15:1 a 10:1, de 1:15 a 5:1, de 1:5 a 5:1, de 1:3 a 5:1, de 3:2 a 5:1, de 3:1 a 5:1, de 6:1 a 5:1, de 8:1 a 5:1, de 10:1 a 5:1, de 1:19 a 3:1, de 1:10 a 3:1, de 1:4 a 3:1, de 1:2 a 3:1, de 2:1 a 3:1, de 4:1 a 3:1, de 6:1 a 3:1, de 8:1 a 3:1, de 10:1 a 3:1 o de 15:1 a 3:1 entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

En determinadas modalidades, el método aumenta o mejora la relación entre la grasa y el tejido mamario del paciente de 1:19 a 19:1, tal como de 1:10 a 19:1, de 1:5 a 19:1, de 1:2 a 19:1, de 2:3 a 19:1, de 2:1 a 19:1, en un período de 4 horas, en un período de 8 horas, en un período de 24 horas, en un período de 3 días, en 1 semana período, durante un período de 2 semanas, durante un período de 1 mes, durante un período de 2 meses, durante un período de 3 meses, durante un período de 6 meses, durante un período de 9 meses, durante un período de 1 año o durante un período de 5 años.

En determinadas modalidades, el método aumenta el porcentaje de grasa en la mama del paciente tratado entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método aumenta el porcentaje de grasa en la mama del paciente tratado en el intervalo de entre 1 % y 99 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales, tal como, en el intervalo de entre 1 % y 90 %, entre 1 % y 70 %, entre 1 % y 50 %, entre 1 % y 30 %, entre 1 % y 20 %, entre 1 % y 15 %, entre 1 % y 10 %, entre 3 % y 60 %, entre 3 % y 20 %, entre 5 % y 70 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 50 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % entre uno o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

En determinadas modalidades, el método aumenta el porcentaje de grasa en la mama del paciente tratado en al menos un 2 %, tal como al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 25 %, al menos un 40 %, al menos un al menos el 75 %, al menos al 95 % o al menos al 99 % en un período de 4 horas, tal como en un período de 8 horas, en un período de 24 horas, en un período de 3 días, en un período de 1 semana, en un período de 2 semanas, durante un período de 1 mes, durante un período de 2 meses, durante un período de 3 meses, durante un período de 6 meses, durante un período de 9 meses, durante un período de 1 año o durante un período de 5 años.

En determinadas modalidades, el método potencia, aumenta o mejora la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método potencia, aumenta o mejora la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama en el intervalo entre 5 % y 70 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 50 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 40 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, como resultado de la compresión mamaria mejorada, aumentada o mejorada durante la visualización mamográfica o detección de la mama, el método mitiga o reduce adicionalmente el dolor del paciente durante la compresión mamaria. Por ejemplo, el método mitiga, reduce o minimiza además, el dolor durante la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama en el intervalo entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 70 %, entre 20 % y 50 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % menos dolor como resultado de la compresión de la mama potenciada, aumentada o mejorada durante la visualización o detección mamográfica de la mama.

En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce el dolor del paciente durante la compresión mamaria. Por ejemplo, el método mitiga o reduce el dolor del paciente durante la compresión mamaria en el intervalo entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 70 %, entre 20 % y 50 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 70 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % menos dolor como resultado de la compresión de la mama potenciada, aumentada o mejorada durante la visualización o detección mamográfica de la mama.

entre 20 % y 50 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 90 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, como resultado del dolor mitigado, reducido o minimizado del paciente durante la compresión mamaria, el método potencia, aumenta o mejora además la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método potencia, aumenta o mejora además la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales en el intervalo entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 40 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 80 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce el dolor del paciente de acuerdo con la escala analógica visual (VAS) durante la compresión mamaria. Por ejemplo, el método mitiga o reduce el dolor del paciente de acuerdo con la VAS durante la compresión mamaria de manera que el paciente no sufre un dolor significativo entre 50-100 mm, entre 50-80 mm, entre 50-70 mm, entre 60-100 mm, entre 70-100 mm, entre 80-100 mm o entre 90-100 mm durante una o más detecciones mamográficas o durante una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.

En determinadas modalidades, el método potencia, aumenta o mejora el cumplimiento del paciente de tener visualizaciones o detecciones mamográficas periódicas, por ejemplo, cumplimiento con visualizaciones o detecciones mamográficas cada 6 meses, anualmente, cada 2 años, cada 3 años o cada 5 años.

En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce la cantidad de exposición a la radiación requerida para visualizar o detectar la mama del paciente durante una o más mamografías posteriores, tal como durante una o más mamografías anuales posteriores. Por ejemplo, el método mitiga o reduce la cantidad de exposición a la radiación requerida para visualizar o detectar la mama del paciente en el intervalo entre 5 % y 99 %, 5 % y 80 %, entre 5 % y 70 % entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 80 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 40 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 60 %, entre 30 % y 50 % o entre 30 % y 40 % durante una o más mamografías posteriores, tal como durante una o más mamografías anuales posteriores.

En determinadas modalidades, el método induce la involución mamaria en la mama del paciente, por ejemplo, en la mama de un paciente perimenopáusica.

En determinadas modalidades, el método induce la involución de las células mamarias en la mama del paciente, por ejemplo, en la mama de un paciente perimenopáusica.

En determinadas modalidades, el método induce la muerte celular neta sobre la proliferación en la mama del paciente, por ejemplo, en la mama de un paciente perimenopáusica.

En determinadas modalidades, el método invierte el número de células y la densidad mamaria mamográfica en la mama del paciente, por ejemplo, en la mama de un paciente perimenopáusica.

En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce la rigidez mamaria en la mama del paciente, por ejemplo, en la mama de un paciente perimenopáusica. Por ejemplo, el método mitiga o reduce la rigidez mamaria en la mama del paciente en el intervalo entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 60 %, entre 5 % y 40 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 40 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 80 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 40 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 60 % o entre 30 % y 40 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. Por ejemplo, el método mitiga o reduce la rigidez mamaria en la mama del paciente en al menos un 5 %, tal como al menos un 8 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 30 %, anualmente. En determinadas modalidades, el método mitiga o reduce la rigidez mamaria en la mama del paciente en al menos un 5 %, como al menos un 8 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 30 %, durante un período de 4 horas, como durante un período de 8 horas, un período de 24 horas, un período de 3 días, un período de 1 semana, un período de 2 semanas, un período de 1 mes, un período de 2 meses, un período de 3 meses, un período de 6 meses, un período de 9 meses, un período de 1 año o un período de 5 años.

En determinadas modalidades, el método potencia, aumenta o mejora la visualización o detección mamográfica de la mama del paciente, por ejemplo, la mama de un paciente perimenopáusica. Por ejemplo, el método potencia, aumenta o mejora la visualización mamográfica o la detección de la mama del paciente en el intervalo entre 5 % y 80 %, entre 5 % y 50 %, entre 5 % y 30 %, entre 5 % y 20 %, entre 5 % y 15 %, entre 5 % y 10 %, entre 10 % y 80 %, entre 10 % y 60 %, entre 10 % y 30 %, entre 10 % y 20 %, entre 10 % y 15 %, entre 20 % y 80 %, entre 20 % y 60 %, entre 20 % y 30 %, entre 30 % y 80 %, entre 30 % y 60 % o entre 30 % y 40 % entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales. En determinadas modalidades, el método potencia, aumenta o mejora la visualización o detección mamográfica de la mama del paciente en al menos un 5 %, como al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, o al menos un 75 %, durante un período de 4 horas, o durante

otros períodos de tiempo, tales como 8 horas, 24 horas, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año o 5 años.

5 En determinadas modalidades, el método reduce la densidad mamaria mamográfica y evita la inducción de efectos secundarios androgénicos masculinizantes o la inducción de un estado hiperandrogénico. Por ejemplo, los efectos secundarios androgénicos masculinizantes pueden incluir calvicie de tipo masculino, hirsutismo o aumento de vello en áreas no deseadas por dicho paciente, profundización de la voz, acné o sus combinaciones. En determinadas modalidades, el método reduce la densidad mamaria mamográfica y es exclusivo para la inducción de efectos secundarios androgénicos masculinizantes o la inducción de un estado hiperandrogénico. En determinadas modalidades, el método reduce la densidad mamaria mamográfica y minimiza la inducción de efectos secundarios androgénicos masculinizantes o la inducción de un estado hiperandrogénico.

15 En determinadas modalidades, el método mejora o mejora sustancialmente el funcionamiento físico del paciente, como el funcionamiento físico relacionado con el sistema nervioso central, la libido, el sistema musculoesquelético, el sistema cardiovascular, el riesgo de contraer enfermedades autoinmunes, la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad autoinmune del paciente, o sus combinaciones. Por ejemplo, en relación con el sistema nervioso central del paciente, el método puede reducir la depresión, la ansiedad, la disfunción cognitiva general, incluida la memoria, o reducir el riesgo de demencia y parkinsonismo. Por ejemplo, en relación con la libido del paciente, el método puede proporcionar una mejora significativa en la libido global, que incluye la velocidad de la excitación sexual y la capacidad para alcanzar el orgasmo. Por ejemplo, en relación con el sistema musculoesquelético del paciente, el método puede proporcionar una reducción de la artritis inflamatoria y degenerativa, una mejora de la densidad mineral ósea o una mejora de la fuerza muscular. Por ejemplo, en relación con el sistema cardiovascular del paciente, el método puede proporcionar una reducción del depósito de macrófagos espumosos en la pared arterial, una reducción de la aterosclerosis, un aumento de las lipoproteínas de alta densidad que conduce a una mejora del colesterol o una proporción de lipoproteínas de alta densidad. Por ejemplo, en relación con el riesgo del paciente de contraer enfermedades autoinmunes, el método puede reducir sustancialmente o reducir el riesgo del paciente tratado de contraer enfermedades autoinmunes, tales como síndrome de Sjogren, lupus y artritis reumatoide. Por ejemplo, en relación con la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad autoinmune del paciente, el método puede reducir o reducir sustancialmente la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad autoinmune de un paciente tratado, como el síndrome de Sjogren, el lupus y la artritis reumatoide. En determinadas modalidades, el método mejora sustancialmente o mejora el funcionamiento físico del paciente, tal como la función cognitiva; reducción de una enfermedad degenerativa del SNC, que comprende demencia o parkinsonismo; fuerza muscular; libido; energía; reducción de la ansiedad y la depresión inducidas por la monoaminooxidasa; o sus combinaciones.

35 En determinadas modalidades, el método proporciona además uno o más de los siguientes: i) reduce la densidad mamaria mamográfica; ii) aumenta los efectos involutivos en la mama del paciente sin convertir la testosterona en estrógeno; iii) reduce sustancialmente, reduce o revierte los síntomas perimenopáusicos; o iv) mejora sustancialmente o mejora el funcionamiento físico del paciente, que comprende la función cognitiva; reducción de los síntomas asociados con una enfermedad degenerativa del SNC, que comprende demencia o parkinsonismo; fuerza muscular; libido; energía; reducción de la ansiedad y la depresión inducidas por la monoaminooxidasa; o sus combinaciones. En determinadas modalidades, el método proporciona además uno o más de los siguientes: i) reduce la densidad mamaria mamográfica; ii) aumenta los efectos involutivos en los órganos terminales afectados hormonalmente, que comprende la mama, sin convertir la testosterona en estrógeno; iii) reduce sustancialmente, reduce o revierte los síntomas perimenopáusicos relacionados con niveles de estrógenos fluctuantes; o iv) mejora sustancialmente o mejora el funcionamiento físico del paciente, que comprende la función cognitiva; reducción de los síntomas asociados con una enfermedad degenerativa del SNC, que comprende demencia o parkinsonismo; fuerza muscular; libido; energía; reducción de la ansiedad y la depresión inducidas por la monoaminooxidasa; o sus combinaciones.

50 En determinadas modalidades, el paciente tiene un alto nivel de índice androgénico libre, por ejemplo del 30 % o mayor, dentro de su mama dentro de las cuatro horas posteriores a la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa. En determinadas modalidades, el paciente tiene un nivel de índice androgénico libre suprafisiológico dentro de su mama dentro de las cuatro horas posteriores a la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa.

55 En determinadas modalidades, el método comprende además: a) medir los niveles de índice androgénico libre y/o los niveles del inhibidor de aromatasa en suero aislado de una muestra de sangre tomada del paciente posterior a al menos 1 mes de tratamiento; b) determinar una dosis posterior, que comprende una cantidad efectiva posterior de agente androgénico y una cantidad efectiva posterior de un inhibidor de aromatasa; y c) administrar al paciente la dosis posterior.

60 En determinadas modalidades, el método comprende además: a) medir los niveles de índice androgénico libre y/o los niveles del inhibidor de aromatasa en suero aislado de una muestra de sangre tomada del paciente posterior a al menos 1 mes de tratamiento, que comprende centrifugar la muestra de sangre del paciente para aislar el suero; b) determinar una dosis posterior, que comprende una cantidad efectiva posterior de agente androgénico y una cantidad efectiva posterior de un inhibidor de aromatasa; y c) administrar al paciente la dosis posterior.

En determinadas modalidades, los niveles séricos de índice androgénico libre medidos de un paciente tratado después de 1 mes pueden estar entre 10-25 %, tal como entre 10-20 %, entre 10-15 %, entre 15-25 %, entre 15-20 %, entre 12-18 %, entre 8-15 % o entre 11-14%.

5 En determinadas modalidades, los niveles séricos de índice androgénico libre medidos de un paciente tratado después de 3 meses pueden estar entre 2-10 %, tal como entre 2-8 %, entre 2-6 %, entre 2-5 %, entre 2-4 %, entre 4-10 %, entre 5-8 %, entre 3-7 %, entre 4-6 %, entre 3-6 %, entre 4-7 %, entre 5-10 % o entre 2-5 %.

10 En determinadas modalidades, la administración del inhibidor de aromatasa reduce la aromatización de testosterona a estrógeno en la grasa subcutánea del paciente tratado, por ejemplo, reduce la aromatización en un 80-95 % o en un 100 %. Por ejemplo, el inhibidor de aromatasa administrado puede reducir la aromatización de testosterona a estrógeno en la grasa subcutánea de la mama del paciente, la grasa subcutánea de la pelvis del paciente, la grasa subcutánea de los glúteos del paciente, la grasa subcutánea del abdomen del paciente o sus combinaciones, por ejemplo, reduce la aromatización en un 80-95 % o en un 100 %.

15 En determinadas modalidades, la administración del inhibidor de aromatasa reduce la aromatización de andrógenos suprarrenales, por ejemplo, la androstenediona, a estrógeno en la grasa subcutánea del paciente tratado, por ejemplo, reduce la aromatización en un 80-95 % o en un 100 %. Por ejemplo, el inhibidor de aromatasa administrado puede reducir la aromatización de testosterona a estrógeno en la grasa subcutánea de la mama del paciente, la grasa subcutánea de la pelvis del paciente, la grasa subcutánea de los glúteos del paciente, la grasa subcutánea del abdomen del paciente o sus combinaciones, por ejemplo, reduce la aromatización en un 80-95 % o en un 100 %.

20 En determinadas modalidades, la administración del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa es una administración conjunta. Por ejemplo, la coadministración puede ser concurrente, simultánea, sustancialmente al mismo tiempo o secuencialmente.

Algoritmo de Dosificación

30 Determinadas modalidades implican la identificación de mujeres en la perimenopausia que tienen tejido mamario mamográficamente denso como se describió mediante un algoritmo matemático apropiado producido a partir de imágenes mamográficas previas a la presentación, que luego se tratan con 1 mg a 200 mg de testosterona combinados con un Ai de tercera generación tal como pero no limitado a anastrozol o letrozol (0,5-20 mg) y administrado por aplicación subcutánea.

35 En determinadas modalidades, la dosis de anastrozol (AD) y la dosis de testosterona (TD), ambas medidas en mg, se dan en función de las siguientes fórmulas

$$AD = F1(N, T, BW, TBF, MBD \text{ BS}, EDAD, FAI(T), AI(T), TD) \text{ Fórmula 1}$$

$$40 \quad TD = F2(N, T, BW, TBF, MBD \text{ BS}, EDAD, SAL(T), AI(T)) \text{ Fórmula 2}$$

en donde:

45 N es el número de dosis (siendo N = 1 la primera dosis);
 T es el tiempo en meses desde la primera dosis;
 BW es el peso corporal medido en kg;
 TBF es la fracción de BW medida por bioimpedancia;
 MBD es la densidad mamaria mamográfica, que es el porcentaje de tejido fibroglandular mamario con relación al volumen mamario total, donde la MBD es el promedio de ambas mamas, por ejemplo, medido por el software de
 50 densidad mamaria Volpara;
 Edad = años;
 AI(T) es el Índice de Androgenicidad en función del tiempo que viene dado por:

$$55 \quad AI(T) = F3(H, A, VD, SHL) \quad \text{Fórmula 3}$$

en donde cada uno de los parámetros se mide en el tiempo T y

60 H es una medida de Hirutismo;
 A es una medida de Acné;
 VD es la medida de profundización de la voz;
 SHL es una medida de la pérdida de cabello del cuero cabelludo;

FAI(T) es el índice de andrógenos libres medido en el tiempo T; en una modalidad, FAI viene dado por

$$65 \quad FAI(T) = 100 \times TT/SHBG \quad \text{Fórmula 4}$$

en donde las variables se miden en el tiempo T y

TT es el nivel de testosterona total del paciente y

SHBG es el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales del paciente;

5

TD es la dosis de agente androgénico que se administra al mismo tiempo que la dosis de AD.

BS es una medida de la rigidez mamaria promediada en ambas mamas; y

SAL(T) es el nivel sérico de aromatasa medido en ng/ml en el tiempo T; y

10

en donde cada parámetro se mide justo antes del número de dosis N, excepto FAI(T), AI(T) y SAL(T), que se calculan en tiempos T específicos, relacionados con el número de dosis N.

En determinadas modalidades, H, A, VD y SHL se miden en una escala analógica visual de referencia de 0 a 100 mm. En determinadas modalidades, BS se mide en Newton por centímetro mediante el uso del algoritmo de Boyd y otros (2014).

15

F1 es una función específica del fármaco que tiene las siguientes características: (1) F1 no es creciente en los siguientes parámetros: BW, TBF, EDAD (en donde no creciente se entiende, por ejemplo, si los otros parámetros se mantienen constantes y BW aumenta, entonces la AD resultante calculada con F1 permanecerá igual o disminuirá), y/o (2) F1 no es decreciente en MBD, BS (donde no decreciente significa, por ejemplo, si los otros parámetros se mantienen constantes y BS aumenta, entonces la AD resultante calculada con F1 permanecerá igual o disminuirá).

20

F2 es una función específica del fármaco que tiene las siguientes características: (1) F2 es una función no creciente de EDAD; y/o (2) F2 es una función no decreciente de BW, TBF, MBD, BS.

25

F3 es una función creciente de H, A, VD y SHL.

En determinadas modalidades, una o más formas funcionales de F1, F2 y F3 pueden proporcionar dosis aceptables cuando se calibran con la farmacocinética y otras características del agente androgénico e inhibidor de aromatasa se escogen específicamente.

30

En una modalidad, se ha demostrado que las siguientes formas funcionales son efectivas donde el agente androgénico es testosterona (T) y el inhibidor de aromatasa (Ai) es anastrozol y las dosis se administran a intervalos de 4 meses:

F1:

35

$$AD = V1(N) \times (C1 \times 1/BW \times 1/TBF \times MBD + C2 \times (C3 / EDAD) + V2(N)) \quad \text{Fórmula 1A}$$

en donde MBD es el promedio para ambas mamas del porcentaje de tejido fibroglandular mamario con relación al volumen mamario total y C1, C2 y C3 son constantes y V1(N) y V2(N) se definen más abajo;

40

F2:

$$TD = V1(N) \times (C4 \times BW \times TBF \times MBD + C5 \times (C3 - EDAD) + V3(N)) \quad \text{Fórmula 2A}$$

en donde C4 y C5 son constantes y V3(N) se describe más abajo; y

45

F3:

$$AI = (H + A + VD + SHL)/4 \quad \text{Fórmula 3A}$$

50

en donde H, A, VD y SHL se miden en una escala analógica visual de referencia de 0 a 100 mm y luego vuelven a evaluarse en la medición MBD de un año.

En algunas modalidades, el algoritmo de dosificación proporcionado anteriormente también se puede usar con el VBD % promediado en ambas mamas. En otras palabras, el VBD % promediado en ambas mamas puede sustituirse por MBD en el algoritmo de dosificación mencionado anteriormente.

55

En determinadas modalidades, uno o más de estos parámetros se optimizan de acuerdo con el paciente individual para lograr los siguientes resultados óptimos en promedio: FAI del 15 % al mes de la dosis y del 5 % a los 3 meses de la dosis; y/o SAL de 35 ng/ml 1 mes después de una dosis y 25 ng/ml 3 meses después de una dosis.

60

En determinadas modalidades, uno o más de estos parámetros se optimizan de acuerdo con el paciente individual para lograr los siguientes resultados óptimos en promedio: FAI del 15 % al mes de la dosis y del 5 % a los 3 meses de la dosis; y/o SAL de 35 ng/ml 1 mes después de una dosis y 25 ng/ml 3 meses después de una dosis; en donde una reducción de MBD, de al menos 2 % anual está limitada por la dosis de AI que no aumenta más de 10 % en ese año.

65

- 5 En determinadas modalidades, uno o más de estos parámetros se optimizan de acuerdo con el paciente individual para lograr los siguientes resultados óptimos en promedio: FAI del 15 % al mes de la dosis y del 5 % a los 3 meses de la dosis; y/o SAL de 35 ng/ml 1 mes después de una dosis y 25 ng/ml 3 meses después de una dosis; en donde una reducción de VBD %, de al menos 2 % anual está limitada por la dosis de AI que no aumenta más de 10 % en ese año.
- 10 Mediante el uso de las formas funcionales de dosificación anteriores como punto de partida y las diferencias conocidas de perfil de actividad y farmacocinética, las constantes en las formas funcionales o las formas funcionales pueden ajustarse para proporcionar un punto de partida para ajustar las constantes para lograr los resultados óptimos especificados anteriormente cuando se usan diferentes inhibidores de la aromatasa y agentes androgénicos.
- 15 La dosificación posterior se modifica con referencia a los siguientes niveles séricos alcanzados:
El aumento o disminución de TD (V3(N) en lo anterior) en la dosis de 4 meses se determina mediante el logro del FAI óptimo de 1 mes del 15 % y el FAI de 3 meses del 5 %, de manera que la dosis de mg de TD sea +/- 4 mg para cada FAI % punto por encima o por debajo de 10 (es decir, 1 mes FAI - 3 meses FAI).
- 20 El aumento o la disminución de AD (V2(N) en lo anterior) en la dosis de 4 meses se determina mediante el logro de un nivel sérico óptimo de anastrozol de 35 ng/ml a 1 mes y 25 ng/ml a los 3 meses, de manera que AD aumente o disminuya 0,1 mg por cada ng/ml por encima o por debajo de 10 (es decir, nivel de anastrozol en suero de 1 mes - nivel de anastrozol en suero de 3 meses)
- 25 Puede realizarse una evaluación mamográfica anual de densidad para determinar la reducción en la densidad mamaria utilizando un algoritmo mamográfico apropiado que mide el volumen de tejido fibroglandular como porcentaje del volumen mamario total (MBD). El objetivo es conseguir una MBD inferior al 10 % cuando esta es función del promedio de ambas densidades mamarias. La tasa de reducción de la densidad mamaria debe ser de al menos un 2 % anual. Puede introducirse un factor de elevación anual (V1(N) en lo anterior) en TD y AD del 10 % de la dosificación si no se alcanza el 2 % en el primer año. Este factor de elevación anual típicamente solo se introducirá anualmente si hay un aumento de menos del 10 % en el índice de androgenicidad (AI).
- 30 Puede realizarse una evaluación mamográfica anual de densidad para determinar la reducción en la densidad mamaria utilizando un algoritmo mamográfico apropiado que mide el volumen de tejido fibroglandular como porcentaje del volumen mamario total (VBD %). El objetivo es conseguir un VBD % inferior al 10 % cuando esta es función del promedio de ambas densidades mamarias. La tasa de reducción de la densidad mamaria (VBD %) debe ser de al menos un 2 % anual. Puede introducirse un factor de elevación anual (V1(N) en lo anterior) en TD y AD del 10 % de la dosificación si no se alcanza el 2 % en el primer año. Este factor de elevación anual típicamente solo se introducirá anualmente si hay un aumento de menos del 10 % en el índice de androgenicidad (AI).
- 35 En determinadas modalidades, los niveles de dosificación más abajo del límite inferior del intervalo del inhibidor de aromatasa mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente sin causar efectos secundarios dañinos. Por ejemplo, pueden usarse dosis de un inhibidor de aromatasa por encima del límite superior para mejorar la biodisponibilidad de un agente androgénico, como la testosterona o la dihidrotestosterona, como se describe en la presente descripción.
- 40 La testosterona naturalmente no se absorbe mucho porque se descompone aproximadamente en un 85 % en los intestinos por la aromatasa y otras vías metabólicas en subproductos como la testosterona inactiva y la dihidrotestosterona. Sin embargo, la administración de un inhibidor de aromatasa en combinación con testosterona da como resultado una mayor absorción y, subsecuentemente, una mayor biodisponibilidad.
- 45 En determinadas modalidades, la administración de un inhibidor de aromatasa en combinación con testosterona da como resultado una mejora en la biodisponibilidad de la testosterona entre 10 % y 50 %, entre 20 % y 40 % o entre 25 % y 35 %. En determinadas modalidades, la cantidad de aumento en la biodisponibilidad de testosterona es mayor al 15 %, mayor al 25 %, mayor al 30 % o mayor al 35 %.
- 50 En determinadas modalidades, la administración del inhibidor de aromatasa en combinación con testosterona da como resultado una mejora en la biodisponibilidad de la dihidrotestosterona entre 25 % y 75 %, entre 35 % y 65 % o entre 45 % y 55 %. En determinadas modalidades, la cantidad de aumento en la biodisponibilidad de dihidrotestosterona es mayor al 25 %, mayor al 35 %, mayor al 45 % o mayor al 55 %.
- 55 En determinadas modalidades, el método puede incluir la administración de una composición farmacéutica que comprende un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa de acuerdo con las reivindicaciones. El agente androgénico, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo que consiste en testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona. En determinadas modalidades, el agente androgénico puede ser undecanoato de testosterona, tal como aproximadamente 40 mg de undecanoato de testosterona. El inhibidor de aromatasa se selecciona del grupo que consiste en exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, vorozol o fadrozol. En determinados aspectos, el inhibidor de aromatasa puede ser anastrozol, tal como aproximadamente 1
- 60
- 65

mg de anastrozol. En determinadas modalidades, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 40 mg de undecanoato de testosterona y aproximadamente 1 mg de anastrozol.

La ruta de administración de un agente androgénico, un inhibidor de aromatasa o una composición farmacéutica que comprende el agente androgénico y el inhibidor de aromatasa puede ser por una o más rutas compatibles con un resultado deseado. Por ejemplo, las rutas de administración incluyen oral (por ejemplo, ingestión o inhalación), intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, transmucosa, subcutánea, sublingual, intravenosa, intraarterial, intracavitaria, intracraneal, intramuscular, parenteral o tópica. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasa y el agente androgénico se administran por vía oral, transdérmica o subcutánea.

Los agentes farmacéuticamente aceptables se administran solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y tal administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Los agentes terapéuticos pueden administrarse en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación, es decir, pueden combinarse con diversos portadores o excipientes inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, emulsiones, pastillas, troscos, caramelos duros, piruletas, polvos, aerosoles, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, depósitos inyectables, implantes, sistemas de suministro microencapsulados, suspensiones a base de aceite y similares.

Por ejemplo, los agentes androgénicos pueden administrarse por las vías y formas de dosificación antes mencionadas. En una modalidad, pueden inyectarse ésteres de testosterona. Estos pueden incluir enantato de testosterona (Delatestryl) que se suspende en aceite de sésamo, cipionato de testosterona (Depo-Testosterona) que se suspende en aceite de semilla de algodón, propionato de testosterona (Testovis; Virormone), fenilpropionato de testosterona (Testolent) y una mezcla de cuatro ésteres de testosterona (Sustanon; Omnadren) que incluyen propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona y decanoato de testosterona.

En otra modalidad, la testosterona puede inyectarse como una suspensión acuosa (Aquaviron). En otra modalidad, la testosterona puede administrarse mediante un parche transdérmico (Androderm; Testoderm TTS). En otra modalidad, la testosterona puede administrarse mediante un gel (Androgel; Testim). En otra modalidad, la metiltestosterona puede administrarse por vía oral, por ejemplo, comprimido (Metesto, Methitest, Testred, Oreton Metilo y Android). En otra modalidad, el undecanoato de testosterona puede administrarse por vía oral, por ejemplo, comprimido (Androxon, Understor, Restandol y Restinsol). En una modalidad, la testosterona puede administrarse por vía bucal (Striant). En otra modalidad, la testosterona puede administrarse por vía subcutánea, por ejemplo, píldora (Testopel).

En determinadas modalidades, las combinaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de aromatasa en combinación con un agente androgénico incluyen la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene ambas sustancias, así como también la administración de cada agente en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada.

En determinadas modalidades, tanto el agente androgénico (por ejemplo, testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona) como el inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano o letrozol) se administran por vía oral, por ejemplo, comprimido o cápsula. Por ejemplo, tanto la testosterona como el anastrozol se administran por vía oral. Por ejemplo, el anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocido como Enobosarm, Ostarine, GTx-024 y MK-2866). Por ejemplo, el letrozol (4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1 il)metileno)dibenzonitrilo) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033 o Ligandrol). Por ejemplo, el exemestano (6-metilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con (4-[(7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929). Por ejemplo, el anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahydroquinolona tal como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-Cyano-1-formyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocido como S-101479)).

En algunas modalidades, tanto el agente androgénico (por ejemplo, testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona) como el inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano o letrozol) se administran por vía transdérmica, por ejemplo, parche. Por ejemplo, tanto la testosterona como el anastrozol se administran por vía transdérmica. En algunas modalidades, tanto el agente androgénico (por ejemplo, testosterona, metiltestosterona, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona) y el inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano o letrozol) se administran por vía subcutánea, por ejemplo, píldora. Por ejemplo, tanto la testosterona como el anastrozol se administran por vía subcutánea.

El cumplimiento del paciente es un factor para obtener un buen resultado en el tratamiento médico. Las causas de un cumplimiento deficiente pueden incluir, pero no se limitan a, un régimen complicado, una formulación poco atractiva y/o dolorosa, como agujas, y dificultad física para cumplir. Por lo tanto, la administración de dos o incluso más formas

de dosificación diferentes al paciente puede no ser conveniente o satisfactoria para lograr los resultados más óptimos. Una composición farmacéutica que comprende un agente androgénico y un inhibidor de aromatasas combinados en una sola forma de dosificación puede proporcionar un mejor cumplimiento por parte del paciente.

5 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el inhibidor de aromatasas y el agente androgénico pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo, concurrente o simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente). Se entiende que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen uno o más de estos regímenes. La administración de la composición farmacéutica por las vías mencionadas en la presente descripción mediante el uso
10 de un régimen adecuado puede usarse siempre que el paciente perciba el efecto farmacéutico beneficioso del inhibidor de aromatasas y el agente androgénico. En determinadas modalidades, el inhibidor de aromatasas y el agente androgénico pueden administrarse simultáneamente en un programa de dosificación de una vez al día; sin embargo, en la presente descripción también se incluyen programas de dosificación variables, tal como el inhibidor de aromatasas una vez al día y el agente androgénico una, dos o más veces al día, o el agente androgénico una vez al día y el
15 inhibidor de aromatasas una, dos o más veces al día. En determinadas modalidades, puede administrarse una formulación de dosificación diaria oral única, que comprende tanto el inhibidor de aromatasas como el agente androgénico. Una formulación de dosificación única puede proporcionar comodidad al paciente.

El régimen de dosificación adecuado que utiliza el agente androgénico, el inhibidor de aromatasas o las composiciones farmacéuticas que comprenden el agente androgénico y el inhibidor de aromatasas, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre las dosis de los compuestos pueden depender de varios factores, tal como el inhibidor particular de la aromatasas y el agente androgénico se usan en combinación, el tipo de formulación farmacéutica que se usa, el tipo de condición fisiológica que se trata, las características del sujeto que se trata (por
20 ejemplo, especie, edad, peso, sexo, condición médica, alimentado/en ayunas), la vía de administración y la gravedad del trastorno que se está tratando o sus combinaciones. Un médico o especialista en diagnóstico puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del agente androgénico, el inhibidor de aromatasas o la composición farmacéutica para prevenir o tratar la afección fisiológica específica.

Tales composiciones farmacéuticas, o el agente androgénico individual y/o el inhibidor de aromatasas, pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas varias veces al día. Además, las composiciones farmacéuticas, o el agente androgénico individual y/o el inhibidor de aromatasas, pueden administrarse como una dosis única o durante un período de tiempo. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas, o el agente androgénico individual y/o el inhibidor de aromatasas, pueden administrarse de forma
30 intermitente o continuamente. La dosificación diaria puede variar en un amplio intervalo y puede ser de manera que la cantidad del compuesto activo seleccionado entre el agente androgénico y/o el inhibidor de aromatasas sea suficiente para provocar los efectos deseados.

La formulación o composición farmacéutica a administrar puede contener una cantidad de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una cantidad efectiva para tratar la condición del sujeto que se está
40 tratando. Debido a que pueden usarse dos compuestos diferentes juntos en una terapia de combinación, la potencia de cada uno de los compuestos y los efectos interactivos logrados combinándolos juntos típicamente también se tendrán en cuenta. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del médico con experiencia ordinaria con el propósito de determinar las cantidades de dosificación terapéuticamente efectivas o profilácticamente efectivas necesarias para mejorar los efectos secundarios.

La administración del agente androgénico, el inhibidor de aromatasas o la composición farmacéutica que comprende una combinación de los mismos al sujeto incluye tanto la autoadministración como la administración al sujeto por parte de otra persona (por ejemplo, médico, enfermera, trabajador de la salud, amigo, etc.).

50 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera compatible con un resultado deseado. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación solo son ilustrativos y no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente descripción.

55 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en comprimidos, tal como las preparadas por compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Por ejemplo, las formulaciones de comprimidos pueden incorporar diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como también el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluye acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes. Puede ser necesario un lubricante en la formulación de un comprimido para
60 evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el
65

compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como también laurilsulfato de sodio. Además, súper desintegrantes que incluyen, pero no se limitan a, Ac-Di-Sol® (celulosa croscarmelosa sódica), Explotab® (glicolato de almidón de sodio), VivaStar® (glicolato sódico de almidón) y pueden usarse desintegrantes de poliplasdon.

Los comprimidos a menudo están recubiertos de azúcar como saborizante y sellador. Los compuestos también pueden formularse como un comprimidos masticables, mediante el uso de grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, como es una práctica ahora bien establecida. Las formulaciones similares a comprimidos que se disuelven instantáneamente también se usan ahora con frecuencia para asegurar que el paciente consuma la forma de dosificación y para evitar la dificultad para tragar objetos sólidos que molesta a algunos pacientes. El tamaño y la forma del comprimido pueden variar de acuerdo con las dimensiones y formas estándar conocidas en la técnica.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en cápsulas, tal como las que se preparan al mezclar el compuesto con diluyentes adecuados y llenar las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla. Los diluyentes usuales incluyen sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares. El tamaño y la forma de la cápsula pueden variar de acuerdo con las dimensiones y formas estándar conocidas en la técnica.

Además, la cápsula puede estar llena de líquido o no llena de líquido. La cápsula puede ser una cápsula dura o blanda. Además, puede ser una cápsula de gelatina, una cápsula de almidón, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de celulosa. Aunque no se limitan a las cápsulas, tales formas de dosificación pueden recubrirse además, por ejemplo, con un recubrimiento de sellado, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación prolongada o un recubrimiento de liberación retardada dirigida. Adicionalmente, las cápsulas llenas de líquido pueden ser emulsiones y/o pueden contener tocoferol como portador para compuestos poco solubles tal como la testosterona.

En determinadas modalidades, el tocoferol puede usarse como la fase dispersa hidrófoba de una emulsión que contiene agentes terapéuticos insolubles en agua, poco solubles en agua, solubles en agua que se han modificado para que sean menos solubles en agua, o mezclas de los mismos. En un aspecto preferido, se emplea alfa-tocoferol. El alfa-tocoferol es secretado por los enterocitos en los vasos linfáticos y se procesa de manera similar a otras formas de vitamina E. También llamado vitamina E, el alfa-tocoferol no es un aceite lipídico típico. Tiene una polaridad más alta que la mayoría de los aceites lipídicos, particularmente los triglicéridos, y no es saponificable. Prácticamente no tiene solubilidad en agua.

En determinadas modalidades, puede usarse una emulsión de alfa-tocoferol en forma de un sistema autoemulsionante, donde el sistema va a usarse para la administración oral de agentes insolubles en agua (o poco solubles en agua o solubles en agua modificados para ser menos solubles en agua o mezclas de los mismos) fármacos cuando se desee. En dichas modalidades, una fase oleosa con un tensioactivo y un fármaco o una mezcla de fármacos se encapsula en una cápsula de gelatina suave o dura. Agentes de solidificación adecuados con puntos de fusión en el intervalo entre 40 a 60 °C, tales como polietilenglicoles de alto peso molecular (MW > 1000) y glicéridos, tales como los disponibles con el nombre comercial Gelucire (Gattefosc Corp., Saint Priest, Francia), puede agregarse para permitir el llenado de la formulación en una cápsula de gelatina dura a alta temperatura. Las formulaciones semisólidas se forman tras el equilibrio a temperatura ambiente. Tras la disolución de la gelatina en el estómago y el duodeno, el aceite se libera y forma una emulsión fina con un diámetro medio de gota de entre 1 a aproximadamente 15 micras, entre 2 a aproximadamente 10 micras, o entre 2 a aproximadamente 5 micras espontáneamente. Luego, la emulsión es absorbida por las microvellosidades del intestino y liberada al torrente sanguíneo.

En determinadas modalidades, pueden usarse microemulsiones que contienen tocoferol, preferentemente alfa-tocoferol. Las microemulsiones se refieren a una subclase de emulsiones en las que la suspensión de la emulsión es esencialmente clara e indefinidamente estable en virtud del tamaño extremadamente pequeño de los microagregados de aceite/fármaco dispersos en la misma.

En determinadas modalidades, la vitamina E PEGilada (succinato de polietilenglicol alfa-tocoferilo, abreviado TPGS) puede usarse como tensioactivo primario en emulsiones de vitamina E. TPGS se utiliza como tensioactivo primario, un estabilizador y también como solvente complementario en emulsiones de vitamina E. TPGS es un derivado soluble en agua del succinato de d-alfa-tocoferilo. También se usa como potenciador de la absorción y biodisponibilidad de determinados fármacos insolubles en agua (por ejemplo, el inhibidor de la proteasa del VIH amprenavir) y vitaminas liposolubles como la vitamina D. TPGS, debido a su naturaleza anfipática (tiene extremos tanto hidrófila como lipofílicos), forma sus propias micelas y, por lo tanto, no requiere sales biliares para hacerlo. Esto lo convierte en una excelente sustancia alfa-tocoferol para aquellos que tienen problemas para secretar sales biliares en el intestino (por ejemplo, aquellos con colestasis infantil crónica).

- TPGS puede mejorar la absorción de fármacos lipofílicos si se formula junto con ellos. Por esta razón, el inhibidor de la proteasa del VIH amprenavir está formulado con TPGS. Además, la mejora de la biodisponibilidad oral de algunos fármacos cuando se administran conjuntamente con TPGS puede deberse, en parte, a la inhibición de la glicoproteína P en el intestino. La glicoproteína P es el transportador de resistencia a múltiples fármacos y está involucrada en la mediación de la resistencia a múltiples fármacos.
- Además, el polietilenglicol (PEG) también es útil como cosolvente en las emulsiones descritas en la presente descripción. De uso particular es el polietilenglicol 200, 300, 400 o mezclas de los mismos.
- La concentración de alfa-tocoferol de las emulsiones puede estar entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % p/v, entre aproximadamente 2 a aproximadamente 5 % p/v, o entre aproximadamente 3 a aproximadamente 4 % p/v. La relación de alfa-tocoferol a TPGS es óptimamente entre aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 (p/p), entre aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1 (p/p) o entre aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1 (p/p).
- Las emulsiones descritas en la presente descripción pueden incluir además tensioactivos como palmitato de ascorbilo-6, estearilamina, fosfolípidos PEGilados, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y diversos derivados de vitamina E que comprenden nicotinato de Q-tocoferol, fosfato de tocoferol y mezclas de tensioactivos sintéticos no iónicos, tal como polioxipropileno-polioxietileno. copolímero de bloque no iónico de glicol.
- Las emulsiones descritas en la presente descripción pueden comprender un medio acuoso. La fase acuosa generalmente tiene una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm y puede incluir cloruro de sodio, sorbitol, manitol, polietilenglicol, albúmina de propilenglicol, polipéptido y mezclas de los mismos. La osmolalidad también puede estar en el intervalo entre aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mOsm y entre aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm. Este medio también puede contener varios aditivos para ayudar a estabilizar la emulsión o hacer que la formulación sea biocompatible. Los aditivos aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes de suspensión y/o de aumento de la viscosidad y agentes de tonicidad. Preferentemente, se incluyen agentes para controlar el pH, la tonicidad y aumentar la viscosidad. Óptimamente, se logra una tonicidad de al menos 250 mOsm con un agente que también aumenta la viscosidad, como el sorbitol o la sacarosa. La tonicidad también puede ser de al menos 300 mOsm, al menos 400 mOsm o al menos 500 mOsm.
- Las emulsiones descritas en la presente descripción para inyección intravenosa tienen un tamaño de partícula (diámetro medio de gota) de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 nm, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 nm y con la máxima preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nm. Para las emulsiones intravenosas, el bazo y el hígado típicamente eliminarán partículas de un tamaño superior a 500 nm a través del RES.
- También puede usarse testosterona dentro de un sistema de emulsión de cápsula líquida.
- Las suspensiones y/o elixires acuosos se preparan al combinar el ingrediente activo con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materiales colorantes o tintes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas de sus combinaciones. La cantidad de suspensión puede variar de acuerdo con los volúmenes estándar conocidos en la técnica.
- Las formulaciones entéricas se usan a menudo para proteger un ingrediente activo de los contenidos fuertemente ácidos del estómago. Tales formulaciones se crean al revestir una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en ambientes ácidos y soluble en ambientes básicos. Las películas ilustrativas son ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa. Por ejemplo, para formular duloxetina y combinaciones que contienen duloxetina como composiciones entéricas. Otro ejemplo es formularlos como gránulos entéricos. El tamaño y la forma de tales formulaciones pueden variar de acuerdo con las dimensiones y formas estándar conocidas en la técnica.
- También pueden usarse los parches tópicamente transdérmicos. La administración transdérmica mejora significativamente el cumplimiento del paciente al aliviar la incomodidad de las agujas y otras formas de dosificación al proporcionar una forma de dosificación conveniente para una aplicación una o dos veces por semana. Tal administración también proporciona el beneficio de tener niveles sanguíneos sostenidos del fármaco que se administra. Típicamente los parches comprenden una composición resinosa en la que los fármacos se disolverán total o parcialmente, que se mantiene en contacto con la piel mediante una película que protege la composición. También se usan otras composiciones de parche más complicadas, particularmente las que tienen una membrana perforada con innumerables poros a través de los cuales se bombean los fármacos por acción osmótica. El tamaño del parche puede variar de acuerdo con los tamaños conocidos en la técnica.
- Cuando se desee administrar la combinación en forma de óvulo, pueden usarse las bases habituales. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases para supositorios miscibles en agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares también tienen un amplio uso.

- Para la administración parenteral, intradérmica, intramuscular o subcutánea, las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno de los siguientes, o cualquier combinación de los mismos: diluyentes estériles, como agua, soluciones salinas, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; tensioactivos tales como polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, monopalmitato de sorbitán; alcoholes; agente de suspensión tal como agar, bentonita, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, tragacanto, veegum; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; y tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa.
- En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas administradas también pueden incluir portadores para proteger la composición contra la rápida degradación o eliminación del cuerpo, como una formulación de liberación controlada o de liberación sostenida o de liberación prolongada, que incluye implantes y sistemas de suministros microencapsulados. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato solo, en combinación con una cera. Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir excipientes que modifican el metabolismo intestinal.
- En determinadas modalidades, los métodos también pueden incluir la administración al paciente del agente androgénico, el inhibidor de aromataasa o la composición farmacéutica que comprende una combinación de los mismos, en forma de un artículo de fabricación, como un kit, que incluye los ingredientes activos descritos en la presente descripción, o los ingredientes activos en composiciones farmacéuticas adecuadas, envasados para su distribución. Los kits pueden incluir adicionalmente instrucciones para usar los componentes del kit en uno o más de los métodos descritos. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para practicar uno o más de los métodos divulgados. Por tanto, por ejemplo, un kit puede incluir un agente androgénico o un inhibidor de aromataasa en una formulación farmacéutica en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración a un sujeto humano. Las instrucciones también pueden incluir indicaciones de un punto final clínico satisfactorio o cualquier síntoma adverso que pueda ocurrir, o cualquier información adicional requerida por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el uso en humanos.
- Las instrucciones pueden estar en "material impreso", por ejemplo, en papel o cartón dentro del kit, o en una etiqueta adherida al kit o al material de empaque, o adherida a un vial o tubo que contenga un componente del kit. Las instrucciones adicionalmente pueden incluirse en un medio legible por computadora, como un disco (disquete flexible o disco duro), CD óptico como CD o DVD-ROM/RAM, cinta magnética, medios de almacenamiento eléctrico tal como RAM y ROM e híbridos de estos, tal como medios de almacenamiento magnéticos/ópticos.
- Los kits pueden incluir adicionalmente un agente amortiguador, un conservante o un agente estabilizador. Cada componente del kit puede encerrarse dentro de un contenedor individual y todos los diversos contenedores pueden estar dentro de un solo empaque.
- Debido a que determinadas modalidades se refieren a proporcionar una combinación de los dos ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la presente descripción también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit incluye dos composiciones farmacéuticas separadas: un agente androgénico y un inhibidor de aromataasa. El kit puede incluir un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas además pueden estar contenidas dentro de un recipiente individual, no dividido. Típicamente, el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes por separado. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.
- Un ejemplo de tal kit se llama de empaque tipo burbuja. Los empaque tipo burbujas se conocen bien en la industria del empaque y se usan ampliamente para el envasado de las formas de dosificación unitaria de los productos farmacéuticos (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases tipo burbujas generalmente consisten de una hoja de material relativamente rígido cubierto con una lámina preferentemente de un material plástico transparente. Durante el proceso de envasado se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que está opuesta a la dirección en que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en las cavidades entre la lámina de plástico y la hoja. Preferentemente la resistencia de la hoja es de manera que los comprimidos o cápsulas puede retirarse del empaque tipo burbuja al aplicar una presión manual sobre las cavidades por lo que se forma una abertura en la hoja en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede retirarse a través de dicha abertura.
- Puede ser conveniente proporcionar un recordatorio en la tarjeta, por ejemplo, en la forma de números junto a los comprimidos o cápsulas de manera que los números corresponden a los días del régimen en que los comprimidos o cápsulas de específicamente como debe administrarse. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta. Otras variaciones de los recordatorios para la memoria serán fácilmente evidentes.

El envasado puede realizarse mediante una serie de medios utilizados en la industria farmacéutica. Ejemplos de tales envases son: recipientes de dosis unitaria para dispensar composiciones líquidas encerrados en una caja o recipiente junto con prospectos; envoltorios de plástico y/o papel de aluminio que contienen insertos oculares sólidos que contienen los ingredientes activos de la invención y que están encerrados en una caja o contenedor junto con los prospectos. Otros modos de envasado serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica del envasado farmacéutico.

Ejemplos

10 Ejemplo 1: Algoritmo de Dosificación

15 Una mujer de 50 años con alta densidad mamaria mamográfica se trató con un gránulo subcutáneo que contenía la combinación de testosterona y anastrozol para los síntomas de la menopausia, que incluye quistes mamaros dolorosos mediante el uso del siguiente algoritmo de dosificación. Después de 1 año de tratamiento, se observó una mejora en MBD mediante mamografía (la Figura 1 era la mamografía de la mama del paciente inmediatamente antes del tratamiento, y la Figura 2 era la mamografía de la mama del paciente en 1 año, es decir, después de 1 año de tratamiento).

20 El FAI se calcula a partir de una fórmula en la que las mediciones séricas de testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales se calculan mediante radioinmunoensayo. El nivel sérico del inhibidor de aromataza se determina mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

Programa de Dosificación

25 Dosis Inicial

Dosis inicial (agente androgénico): $TD = BW \times TBF \times MBD + (100 - EDAD)$

$$59 \text{ mg de Testosterona} = 75 \times 0,4 \times 0,3 + 50$$

30

Dosis inicial (inhibidor de aromataza): $AD = 1/BW \times 1/TBF \times MBD + (100/EDAD)$

$$2,75 \text{ mg de anastrozol} = 1/75 \times 1/0,4 \times 0,3 + 100/50$$

35

Píldora 1: 15,5 % de FAI en 1 mes

2,5 % de FAI en 3 meses

Anastrozol sérico 1 mes 38 ng/ml

Anastrozol sérico 3 meses 28 ng/ml

40

Segunda dosis a los 4 meses

$$71 \text{ mg de Testosterona} = (75 \times 0,4 \times 0,3 + 50) + ((13 - 10) \times 4)$$

45

$$2,75 \text{ mg de anastrozol} = 1/75 \times 1/0,4 \times 0,3 + 100/50 + ((10 - 10) \times 4)$$

Píldora 2 16,5 % de FAI en 1 mes

6,5 % de FAI en 3 meses

Anastrozol sérico 1 mes 35 ng/ml

Anastrozol sérico 3 meses 25 ng/ml

50

Tercera dosis a los 8 meses

55

$$71 \text{ mg de Testosterona} = (75 \times 0,4 \times 0,3 + 50) + ((10 - 10) \times 4)$$

$$2,75 \text{ mg de anastrozol} = 1/75 \times 1/0,4 \times 0,3 + 100/50 + ((10 - 10) \times 4)$$

Píldora 3 16,5 % de FAI en 1 mes

60

6,5 % de FAI en 3 meses

Anastrozol sérico 1 mes 38 ng/ml

Anastrozol sérico 3 meses 28 ng/ml

65

Cuarta dosis a los 12 meses con una reducción del 15 % en MBD (ver más abajo) y:

$$\text{AI de referencia} = (\text{H+A+VD+SHL})/4 \text{ (21+0+0+0)} = 5,2$$

$$1 \text{ año AI} = (\text{H+A+VD+SHL})/4 \text{ (20+0+0+0)} = 5$$

5 Por lo tanto, como la AI no ha aumentado por encima del 10 % y la reducción del 15 % está muy por encima del objetivo del 2 %, no es necesario modificar la dosis.

$$54,5 \text{ mg de Testosterona} = (75 \times 0,4 \times 0,15 + 50) + ((10-10) \times 4)$$

$$10 \quad 2,05 \text{ mg de anastrozol} = 1/75 \times 1/0,4 \times 0,15 + 100/50 + ((10-10)) \times 4$$

Ejemplo 2: Anastrozol sérico

15 Treinta mujeres con la MDB alta han sido tratadas durante los últimos 18 meses y 20 se han realizado 2 mamografías para evaluaciones al inicio y al pasar 1 año (Tabla 1). La Tabla 1 presenta la mediana. A las treinta se les extrajo suero al inicio y en 1 año para determinar la testosterona sérica y la globulina transportadora de hormonas sexuales, de modo que se pudiera calcular el índice de andrógenos libres (FAI = la relación del nivel total de testosterona dividido por el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales, y luego multiplicado por 100 para dar un porcentaje). El anastrozol sérico se calculó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

Tabla 1

	Mediana basal (intervalo)	Mediana de un año (intervalo)
Edad (30 pacientes)	48 (41-56)	
MBD (%) (20 pacientes)	35 (20-45)	25 (13-32)
	1 ^{eros} 3 meses mínimo	Terminar 1er año 3 meses mínimo
FAI (%) (30 pacientes)	4,8 (2-4,9)	5,9 (2,1-6,5)
Anastrozol sérico (ng/ml) (30 pacientes)	27 (22-39)	32 (22-39)

30 Este ejemplo ilustra que la combinación de testosterona y anastrozol administrada por vía subcutánea a intervalos de 4 meses resultó en una elevación del anastrozol sérico en el intervalo terapéutico y un nivel mínimo de testosterona (medido por FAI) en el intervalo fisiológico alto (intervalo normal típicamente de 0,2-7 %). En las 20 mujeres en las que se realizó la mamografía hubo una reducción significativa en la MBD medida por la prueba t de Student de dos colas $p < 0,001$.

Ejemplo 3: Evaluación de la reducción de la rigidez mamaria mediante el uso de mamografía

40 Se han desarrollado técnicas que permiten estimar la rigidez del tejido mamario a partir de las variables derivadas de la mamografía. Por ejemplo, la metodología establecida en Boyd y en esta descripción. La Figura 3 muestra cómo se estimó la rigidez del tejido mamario a partir de las medidas de volumen y área descritas anteriormente mediante tres suposiciones. En primer lugar, la técnica supone que los volúmenes de mama medidos y el área proyectada de la mama comprimida son medidas sustancialmente precisas de estas entidades. También se supone que la forma de la mama sin comprimir podría estar representada por un hemisferio y la del área mamográfica por un semicírculo. El volumen medido de la mama permanece sustancialmente sin cambios a pesar de la forma que se supone que ocupa. La suposición de que la forma de la mama sin comprimir es un hemisferio permite calcular el radio del hemisferio para compararlo con el radio de la mama comprimida obtenido de la mamografía. En ausencia de compresión, el área proyectada de la mama en una mamografía se trata como aproximadamente igual o sustancialmente igual al área de una sección del hemisferio y con un radio similar o sustancialmente igual.

La diferencia entre el radio del semicírculo del área mamográfica y el radio del hemisferio volumétrico puede definirse como deformación. Con la fuerza de compresión registrada con la mamografía se usó la medida de deformación para calcular la rigidez mediante la fórmula: Fuerza/Deformación (N/cm), donde N denota deca-Newtons y cm centímetros.

55 En el Ejemplo 3, se evaluó la rigidez mamaria de 8 mujeres perimenopáusicas, así como también su correlación con la reducción del dolor mamario. Las 8 mujeres perimenopáusicas fueron tratadas con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol combinados en una píldora subcutánea y se insertaron en la pared abdominal inferior o en la región glútea superior y recibieron inserciones de la píldora a los 0 meses (inicio), 4 y 8 meses con las mediciones repetidas tomadas en 1 año cuando se realizó la escala analógica visual del dolor, así como también la mamografía para evaluar tanto el VBD % como la rigidez mamaria.

Una Escala Analógica Visual de 100 mm evaluó el dolor mamario al inicio y en la mamografía de seguimiento a 1 año (Tabla 2 mediana y Tabla 3 media). Las fórmulas discutidas en el Ejemplo 1 se utilizaron para evaluar la rigidez mamaria mediante el uso de la metodología de Boyd y como se establece en esta descripción.

Tabla 2

	Mediana basal (intervalo)	Mediana de un año (intervalo)
Edad	44 (41-47)	
MBD (%)	36 (29-44)	21 (13-30)
VAS del dolor mamario (mm)	75 (60-100)	30 (0-50)
Rigidez mamaria (N/cm)	45 (38-48)	25 (18-31)

Tabla 3

	Media inicial (SD)	Media de un año (SD)
Edad	44 años (1,7)	
MBD (%)	32 (12,8)	20 (4,9)
VAS del dolor mamario (mm)	76 (13,1)	29 (14,7)
Rigidez mamaria (N/cm)	44 (3,8)	24 (3,9)

LA MBD (%), la VAS del dolor mamario y la rigidez mamaria medidos antes y después tienen una significancia de $p < 0,0001$ en la prueba t de Student de dos colas. Este ejemplo ilustra que las 8 mujeres perimenopáusicas tratadas tuvieron una reducción significativa en el MBD % tanto en la mediana como en la media del grupo evaluado. Este ejemplo también muestra una reducción significativa en la rigidez mamaria en la mujer tratada. También se observó una reducción significativa en la VAS del dolor mamario.

Ejemplo 4A MBD % Profético

A un paciente que tiene una densidad mamaria mamográfica de al menos 7,5 %, se le administra una dosis inicial de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en un gránulo subcutáneo, en donde el médico tratante determina las dosis iniciales de acuerdo con las dosis estándar para cada agente específico. Las dosis posteriores del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa en píldoras subcutáneas, cada una medida en mg, se proporcionan cada 3 meses al paciente y se determinan en función de las siguientes fórmulas:

$$AD = F1 (N, T, BW, TBF, MBD BS, EDAD, FAI(T), AI(T), TD) \text{ Fórmula 1}$$

$$TD = F2(N, T, BW, TBF, MBD BS, EDAD, SAL(T), AI(T)) \text{ Fórmula 2}$$

en donde:

- N es el número de dosis (siendo N = 1 la primera dosis);
- T es el tiempo en meses desde la primera dosis;
- BW es el peso corporal medido en kg;
- TBF es la fracción de BW medida por bioimpedancia;
- MBD es la densidad mamaria mamográfica, que es el porcentaje de tejido fibroglandular mamario con relación al volumen mamario total, donde la MBD es el promedio de ambas mamas, por ejemplo, medido por el software de densidad mamaria Volpara;
- Edad = años;
- AI(T) es el Índice de Androgenicidad en función del tiempo que viene dado por:

$$AI(T) = F3(H, A, VD, SHL) \text{ Fórmula 3}$$

en donde cada uno de los parámetros se mide en el tiempo T y

- H es una medida de Hirutismo;
- A es una medida de Acné;
- VD es la medida de profundización de la voz;
- SHL es una medida de la pérdida de cabello del cuero cabelludo;

FAI(T) es el índice de andrógenos libres medido en el tiempo T; en esta modalidad, FAI viene dado por

$$FAI(T) = 100 \times TT/SHBG \text{ Fórmula 4}$$

en donde las variables se miden en el tiempo T y

- TT es el nivel de testosterona total del paciente y
- SHBG es el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales del paciente;

ES 2 953 915 T3

TD es la dosis de agente androgénico que se administra al mismo tiempo que la dosis de AD.

BS es una medida de la rigidez mamaria promediada en ambas mamas; y

SAL(T) es el nivel de aromatasa sérica medido en ng/ml en el tiempo T; y

5 en donde cada parámetro se mide justo antes del número de dosis N, excepto FAI(T), AI(T) y SAL(T), que se calculan en tiempos T específicos, relacionados con el número de dosis N.

En consecuencia, mediante el uso de las Fórmulas 1A y 2A junto con los datos del Ejemplo 1, los siguientes parámetros incluyen posibles valores alternativos determinados por el paciente individual:

10 $V1(N) = 1$ para $N = 1, 2, 3$

$$V1(4 \times n) = (1 + R(n)) \times V1(4 \times n - 1) \text{ para } n = 1, 2, 3 \dots$$

$$V1(4 \times n + m) = V1(4 \times n) \text{ para } m = 1, 2, 3 \text{ y } n = 1, 2, 3 \dots$$

15 donde

$$R(n) = 0 \text{ si } AI(4 \times n) - AI(0) > C6$$

$$20 R(n) = 0 \text{ si } MBD(4 \times n - 3) - MBD(4 \times n) > C12$$

$$R(n) = 0 \text{ si } 1 - BS(4 \times n)/BS(4 \times n - 3) > C13$$

de cualquier otra manera

$$25 R(n) = C7.$$

$$V2(1) = 0$$

$$V2(N) = C10 \times (SAL(4 \times (N - 1) - 3) - SAL(4 \times (N - 1) - 1) - C11) \text{ para } N > 1$$

$$30 V3(1) = 0$$

$$V3(N) = C8 \times (FAI(4 \times (N - 1) - 3) - FAI(4 \times (N - 1) - 1) - C9) \text{ para } N > 1$$

C1 a C12 son constantes y en una modalidad están dadas por:

$$35 C1 = C2 = C4 = C5 = 1$$

$$C3 = 100 \text{ años}$$

$$C6 = 10 \%$$

$$C7 = 0,1$$

$$C8 = 4 \text{ mg}$$

$$40 C9 = 10$$

$$C10 = 0,1 \text{ mg}$$

$$C11 = 10 \text{ ng/ml}$$

$$C12 = 2 \%$$

$$C13 = 20 \%$$

45 Luego, los parámetros anteriores se optimizan para lograr los siguientes resultados óptimos en promedio:

FAI del 15 % al mes de la dosis y del 5 % a los 3 meses de la dosis;

SAL de 35 ng/ml 1 mes después de una dosis y 25 ng/ml 3 meses después de una dosis;

50 Una reducción del 2 % anual en la MBD constreñida por el AI que no aumenta más del 10 % en ese año.

Ejemplo 4A VBD % Profético

55 A un paciente que tiene una densidad mamaria mamográfica de al menos 7,5 %, se le administra una dosis inicial de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en un gránulo subcutáneo, en donde el médico tratante determina las dosis iniciales de acuerdo con las dosis estándar para cada agente específico. Las dosis posteriores del agente androgénico y el inhibidor de aromatasa en píldoras subcutáneas, cada una medida en mg, se proporcionan cada 3 meses al paciente y se determinan en función de las fórmulas en el Ejemplo 4A, sin embargo, en lugar de usar la MBD, se usa el VBD % en los cálculos.

60 Ejemplo 5: Un estudio de cohorte realizado para examinar el impacto de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en la reducción de la ABVD y/o una reducción del % VBD en mujeres perimenopáusicas.

65 Se seleccionaron 74 mujeres perimenopáusicas del programa anual de detección mamográfica en el centro de mama del hospital de Burnside. Estas mujeres se sometían a un examen de mama anual por un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama secundario a antecedentes familiares de cáncer de mama o alto VBD %. Estas mujeres actuaron

como controles para 74 mujeres que recibían terapia con andrógenos e inhibidores de la aromatasas para los síntomas perimenopáusicos y/o para el tratamiento de VBD % alto. La dosificación varió según las variables enumeradas en el algoritmo de dosificación descrito en la presente descripción. Los pacientes recibieron entre 50-120 mg de testosterona y 1-3 mg de anastrozol combinados en una píldora que se inserta cada 4 meses en la grasa subcutánea de la pared abdominal inferior o la región glútea superior. El VBD % se calculó mediante el uso del algoritmo del software generado por Volpara Solution™. Este programa puede usarse para generar el panel de información ilustrativa que se muestra en la figura 6 para una mamografía.

Criterios de inclusión para cualquiera de los grupos

- 1) no embarazada;
- 2) alto VBD % mayor o igual al 15,5 por ciento calculado mediante el software de Volpara Solution™ de densidad mamaria;
- 3) sin uso de hormonas exógenas en los tres meses anteriores a la inscripción; y
- 4) sin comorbilidades significativas.

Las estadísticas de edad para la cohorte se establecen más abajo en la Tabla 4. Las estadísticas de AVBD para la cohorte se establecen más abajo en la Tabla 5.

Tabla 4: Estadísticas de edad

	Grupo de Tratamiento	Grupo control
Número	74	74
Edad media (años)	48,8	49,2
Desviación estándar de edad	6,1	6,2
Mediana de la edad	48	49
Edad mínima	39	39
Edad máxima	60	60

Tabla 5: Estadísticas de AVBD

	Grupo de Tratamiento		Grupo Control	
	Pretratamiento	Un año	Valor inicial	Un año
Media de la densidad mamaria volumétrica absoluta (AVBD) - promedio de ambas mamas (cm cúbicos)	101,4	85,2	100,7	104,0
Desviación estándar	56,8	43,8	49,4	49,5
Cambio porcentual medio en el promedio de ambas mamas de la AVBD		-14,7 %		-3,0 %
Desviación estándar		11,0 %		5,3 %
Intervalo de confianza del 99 % en media		+3,4 %		+1,6 %
Mediana del cambio		-11,9 %		-2,6 %
Cambio mínimo		-50,5 %		-24,4 %
Cambio máximo		-0,1 %		+11,4 %

La Figura 7 proporcionó un histograma del cambio porcentual en la AVBD para los pacientes tratados. La Figura 8 proporcionó un histograma del cambio porcentual en la AVBD para los pacientes control.

La Figura 9 proporciona un gráfico que traza para cada paciente tratado con agente androgénico e inhibidor de aromatasas un punto que tiene una coordenada x igual a la AVBD promedio pretratamiento en centímetros cúbicos y la coordenada y es la AVBD postratamiento. También se representa la línea de regresión lineal a través del origen que tiene la fórmula postratamiento = 0,8115 x AVBD pretratamiento. El r-cuadrado de la regresión es 0,969 y el intervalo de confianza del 99 % de la pendiente es de 0,767 a 0,856. También se representa la línea coordenada-y = coordenada-x que delimita el área superior, donde la AVBD postratamiento es mayor que la AVBD pretratamiento, desde el área por debajo, donde la AVBD postratamiento es menor que la AVBD pretratamiento. Todos los puntos caen por debajo de la línea en esta Figura 9.

La Figura 10 proporciona un gráfico que traza para cada grupo de pacientes control (no tratados) un punto que tiene una coordenada x igual a la AVBD promedio de referencia en centímetros cúbicos y siendo la coordenada y la AVBD un año desde el inicio. También se representa la línea de regresión lineal desde el origen que tiene la fórmula de la AVBD de un año = 0,9722 x AVBD de referencia. El r-cuadrado de la regresión es 0,997 y el intervalo de confianza del 99 % de la pendiente es de 0,957 a 0,987. También se traza la línea coordenada-y = coordenada-x que delimita el

área superior, donde la AVBD de un año es mayor que el AVBD de referencia, desde el área por debajo, donde la AVBD de un año es menor que la AVBD de referencia.

La Tabla 6 más abajo proporcionó las estadísticas del VBD % para la cohorte. La Figura 11 proporciona un histograma del cambio porcentual de la media del VBD % de los pacientes tratados. La Figura 12 proporciona un histograma del cambio porcentual de la media de VBD % de los pacientes control.

Tabla 6: Estadísticas del VBD % *Nota: Un paciente tuvo una gran disminución en el volumen mamario como resultado del tratamiento, lo que condujo a un aumento inusualmente grande en el VBD % como estadística atípica.

	Grupo de Tratamiento		Grupo control	
	Pretratamiento	Un año	Valor inicial	Un año
Media de VBD% (AVBD/volumen de la mama) (cm cúbicos) - promedio de ambas mamas	24,7 %	19,4 %	25,2 %	24,7 %
Desviación estándar	5,6 %	7,4 %	5,4 %	5,3 %
Cambio porcentual medio en el promedio de ambas mamas del VBD%		-19,5 %		-2,0 %
Desviación estándar		34,9 %*		8,3 %
Intervalo de confianza del 99 % en media		±10,7 %*		±2,5 %
Mediana del cambio		-20,8 %		-4,0 %
Cambio mínimo		-71,7		-13,8 %
Cambio máximo		248,7*		26,0

El gráfico de la Figura 13 traza para cada paciente tratado con un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa un punto que tiene una coordenada x que representa el VBD % pretratamiento y la coordenada y es el VBD % postratamiento. También se representa la línea de regresión lineal a través del origen que tiene la fórmula del VBD % postratamiento = 0,7657 x VBD % pretratamiento. El r-cuadrado de la regresión es 0,873 y el intervalo de confianza del 99 % de la pendiente es de 0,676 a 0,886. También se representa la línea coordenada y = coordenada x que delimita el área superior, donde el VBD % postratamiento es mayor que el VBD % pretratamiento, desde el área por debajo, donde el VBD % postratamiento es menor que el VBD % pretratamiento. En este gráfico, los puntos caen sobre o por debajo de la línea excepto en un paciente que tuvo un gran aumento en el VBD % debido a una gran caída en el peso corporal.

La Figura 14 traza el grupo control que tiene una coordenada x igual a la línea base del VBD % y la coordenada y que es el VBD % después de un año. También se representa la línea de regresión lineal a través del origen que tiene la fórmula del VBD % postratamiento = 0,975 x VBD % pretratamiento. El r-cuadrado de la regresión es 0,995 y el intervalo de confianza del 99 % de la pendiente es de 0,993 a 0,998. También se representa la línea coordenada y = coordenada x que delimita el área superior, donde el VBD % postratamiento es mayor que el VBD % pretratamiento, desde el área por debajo, donde el VBD % postratamiento es menor que el VBD % pretratamiento. Este es un grupo control, por lo tanto, no se administra ningún tratamiento.

Discusión

Se reconoce que la AVBD y/o el VBD % se reducen alrededor de la menopausia en un grado pequeño. Se ha estimado que durante un período de cinco años, las mujeres menopáusicas pierden entre 5 y 10 % de la AVBD y/o el VBD %, que luego se estabiliza después de la menopausia y, típicamente, se reduce poco durante el resto de la vida de la mujer.

El grupo de control muestra una pequeña reducción tanto en la AVBD (3 %) como en el VBD % (2 %) durante un período de 1 año. El grupo tratado con el agente androgénico y el inhibidor de aromatasa muestra una reducción del 14,7 % en la AVBD y una reducción del 19,5 % en el VBD %.

El estudio de cohorte expuesto en el ejemplo ha usado una combinación de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en mujeres premenopáusicas para mostrar una reducción en la AVBD y en el VBD %. Este estudio también evaluó a mujeres con AVBD y VBD % altos y estado premenopáusicas. Sin querer limitarse a una teoría particular, sin embargo, la presente descripción muestra que el uso de un inhibidor de aromatasa en mujeres con AVBD y/o VBD % altos es útil porque bloquea la expresión de la aromatasa que puede ser mayor en el tejido mamario de alta densidad.

Ejemplo 6: Reducción de la AVBD y el VBD %

El impacto de la reducción de AVBD y VBD % se muestra en este ejemplo de una mujer de 44 años con densidad mamaria extrema. La reducción de la densidad se asoció con una reducción del dolor, una mejor capacidad para evaluar el tejido mamario en busca de lesiones y una reducción del dolor asociado con la compresión de las mamas durante la mamografía. La Figura 15C es una imagen mamográfica del pretratamiento de la mama derecha del paciente. La Figura 15C ilustra los extremos de la AVBD y el VBD %. A partir de entonces, el paciente fue tratado con

una píldora subcutánea de 4,5 mm insertada en la pared abdominal inferior. La píldora contenía 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol. Aproximadamente cada cuatro meses a partir de entonces se repitió el tratamiento. La Figura 15B muestra una imagen mamográfica de la misma mama aproximadamente 12 meses después de cuatro tratamientos. Como se ilustra en la Figura 15B, ha habido una reducción sustancial en la densidad mamaria mamográfica. El tratamiento continuó con la inserción de píldoras adicionales aproximadamente cada cuatro meses durante otros 12 meses. La Figura 15A muestra una imagen mamográfica de la mama del paciente después de 24 meses de tratamiento (8 tratamientos en total). Como se ilustra en la Figura 15B, ha habido una reducción progresiva y adicional en la densidad mamaria mamográfica.

Este ejemplo muestra que el tratamiento con un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa ha provocado una reducción sustancial y progresiva de la densidad mamaria mamográfica. El paciente reportó un alivio sintomático significativo del dolor mamario. Estas mamografías demuestran una mejora en la sensibilidad diagnóstica de las imágenes tanto a los 12 como a los 24 meses con respecto a la capacidad de evaluar el tejido mamario en busca de lesiones. Además, el paciente informó tanto a los 12 como a los 24 meses de una reducción progresiva del dolor asociado a la compresión de las mamas durante la mamografía.

Ejemplo 7: Reducción en el VBD % y la AVBD

La Figura 16A muestra la imagen mamográfica de una mujer de 45 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico. Como puede ver en la Figura 16A, este paciente tiene un VBD % alto y una AVBD alta. Esto también está soportado en el análisis de Volpara Solution™ en la Figura 16B. Antes del tratamiento un VBD % = 27,2 % y la AVBD = 95,6 + 100,7 = 196,3 cm cúbicos. Luego, el paciente se trató con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol en píldoras subcutáneas cada 4 meses durante 4 tratamientos y se volvió a tomar la mamografía aproximadamente 1 año después.

Como se muestra en la Figura 17A, después de aproximadamente 1 año de tratamiento hubo una reducción sustancial en el VBD % y la AVBD. Esto también se muestra en el análisis de Volpara Solution™ encontrado en la Figura 17B que muestra un VBD % = 15,4 % y una AVBD = 68,7 + 69,8 = 138,5. La reducción relativa del VBD % es del 43 % y la reducción relativa del AVBD es del 30 % para este paciente. Puede verse que hay una imagen muy mejorada después del tratamiento, lo que mejora la sensibilidad diagnóstica y reduce la interpretación de falsos positivos.

Ejemplo 8: Reducción en el VBD % y la AVBD

La Figura 18A muestra la imagen mamográfica de una mujer de 48 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico. Como puede ver en la Figura 18A, este paciente tiene un VBD % alto y una AVBD alta. Esto también está soportado en el análisis de Volpara Solution™ en la Figura 18B. Antes del tratamiento un VBD % = 19,9 % y la AVBD = 88,1 + 74,5 = 162,6 cm cúbicos. Luego, el paciente se trató con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol en píldoras subcutáneas cada 4 meses durante 4 tratamientos y se volvió a tomar la mamografía aproximadamente 1 año después.

Como se muestra en la Figura 19A, después de aproximadamente 1 año de tratamiento, la imagen muestra una reducción sustancial en el VBD % y la AVBD. Esto también se muestra en el análisis de Volpara Solution™ encontrado en la Figura 19B que muestra un VBD % = 15,8 % y una AVBD = 68,7 + 69,8 = 138,5. La reducción relativa del VBD % es del 25 % y la reducción relativa del AVBD es del 15 % para este paciente. Puede verse que hay una imagen muy mejorada después del tratamiento, lo que mejora la sensibilidad diagnóstica y reduce la interpretación de falsos positivos.

Ejemplo 9: Reducción en el VBD % y la AVBD

La Figura 20A muestra la imagen mamográfica de una mujer de 49 años que estaba en pretratamiento perimenopáusico. Como puede ver en la Figura 20A, este paciente tiene un VBD % alto y una AVBD alta. Esto también está soportado en el análisis de Volpara Solution™ en la Figura 20B. Antes del tratamiento un VBD % = 20,0 % y la AVBD = 60 + 84,6 = 144,6 cm cúbicos. Luego, el paciente se trató con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol en píldoras subcutáneas cada 4 meses durante 4 tratamientos y se volvió a tomar la mamografía aproximadamente 1 año después.

Como se muestra en la Figura 21A, después de aproximadamente 1 año de tratamiento hubo una reducción sustancial en el VBD % y la AVBD. Esto también se muestra en el análisis de Volpara Solution™ encontrado en la Figura 21B que muestra un VBD % = 14,7 % y una AVBD = 53,4 + 72,3 = 125,7. La reducción relativa del VBD % es del 26 % y la reducción relativa del AVBD es del 13 % para este paciente. Puede verse que hay una imagen muy mejorada después del tratamiento, lo que mejora la sensibilidad diagnóstica y reduce la interpretación de falsos positivos.

Ejemplo 10: Reducción del dolor

Se trataron veinte mujeres perimenopáusicas por dolor mamario en el Hospital WellendHealth Clinic Burnside, Toorak Gardens South Australia. Los pacientes se trataron con testosterona (50-100 mg) combinada con anastrozol (1-3 mg)

compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior. La dosificación se determinó inicialmente en función, al menos en parte, del peso. El paciente recibió 50 mg (40 kg a 55 kg), 60 mg (55 kg a 65 kg), 80 mg (65 kg a 85 kg) o 100 mg (85 kg a 120 kg) de testosterona. La dosis de anastrozol se basó en la cantidad de testosterona administrada (1 mg de anastrozol:50 mg de testosterona; 1 mg:60 mg; 2 mg:80 mg y 3 mg:100 mg). Más abajo, en la Tabla 7, se establece la dosis proporcionada a cada paciente, así como también la medición del dolor mediante el uso de la escala analógica visual (VAS) descrita en la presente descripción. Cada paciente habría recibido una píldora de 4,5 mm y se habría insertado en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea exterior superior al comienzo del tratamiento y cada 4 meses a partir de entonces. El número de dosis recibidas dependía del número de meses que el paciente fue tratado. Por ejemplo, si se tratara durante 12 meses, el paciente habría recibido 4 dosis. La Tabla 7 establece la VAS media del dolor antes de la terapia y la VAS media del dolor después de la terapia, así como también el tiempo de terapia. La escala analógica visual (VAS) se midió en una escala de 100 mm donde 0 = sin dolor mamario y 100 = peor dolor mamario. $P = 0,00001$ Prueba t de Student de 2 colas para la varianza de la media. Como se muestra en la Tabla 7, hay una reducción general sustancial y significativa en el dolor medido después de la terapia.

Tabla 7

Paciente	Dolor pretratamiento (VAS)	Dolor postratamiento (VAS)	Tiempo en tratamiento (meses)	Dosis de Testosterona en mg	Dosis de Anastrozol
1	61	32	12	50	1
2	60	25	13	60	1
3	85	30	14	100	3
4	91	0	15	80	2
5	75	13	12	60	1
6	65	45	14	80	2
7	68	17	11	80	2
8	91	35	12	80	2
9	75	32	12	80	2
10	80	33	12	80	2
11	81	25	14	50	1
12	74	33	13	60	1
13	76	45	15	100	3
14	100	50	14	80	2
15	71	30	12	60	1
16	72	12	12	60	1
17	84	48	14	50	1
18	69	18	13	100	3
19	65	24	15	80	2
20	64	25	12	80	2
Media	75,35 (SD 10,8)	28,6 (SD 12,6)			

Ejemplo 11: Impacto de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en el eje hipotálamo-hipofisiario en una mujer perimenopáusica

A las 74 mujeres involucradas en el estudio de cohorte discutido en el ejemplo 5 se les extrajo sangre antes del tratamiento y tres meses después de su primer tratamiento con un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa como se establece en el Ejemplo 5 (píldoras de testosterona y anastrozol). Se realizaron radioinmunoensayos para determinar la hormona estimulante del folículo sérico (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

Tabla 8

	FSH U/L (media (SD))	LH U/L (media (SD))
Pretratamiento	12 (6)	48 (28)
Postratamiento	13 (6)	50 (29)
prueba t de 2 colas	p=0,33	P=0,79

No se demostró un impacto significativo de la testosterona y un inhibidor de aromatasa en la función hipotálamo-hipofisiaria como lo demuestran las concentraciones séricas de FSH y LH.

Se ha pensado que el uso de inhibidores de la aromatasa en mujeres antes de la menopausia está contraindicado debido al efecto potencial sobre la función hipotálamo-hipofisiaria. Ha habido algunos estudios que han demostrado la eficacia de los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de enfermedades como la endometriosis y la proliferación uterina excesiva como los fibromas. El presente ejemplo demuestra en la cohorte de 74 mujeres premenopáusicas que ha habido un impacto insignificante en la función pituitaria como lo demuestra la falta de

alteración en la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante. Los ejemplos demuestran que puede administrarse una combinación de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa a mujeres premenopáusicas sin afectar la función hipotálamo-hipofisiaria, por lo tanto se facilita el bloqueo de la acción de la aromatasa en el tejido mamario sin una alteración endocrina medible significativa.

5 Ejemplo 12: Medición de la Elasticidad Mamaria y la Relación del Tejido Fibroglandular y Adiposo Antes y Después de los Tratamientos

10 Cuatro mujeres perimenopáusicas recibieron un tratamiento con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol combinados en una píldora subcutánea que se insertó en la parte inferior del abdomen o en la región glútea superior. Estas cuatro mujeres recibieron un ultrasonido (US) bilateral de 4 cuadrantes para elastografía de ondas de corte (SWE), tanto antes del tratamiento como 3 meses después de la inserción de la píldora subcutánea. La SWE es una medida de la rigidez mamaria. Las fuerzas físicas generadas por las interacciones entre las células y entre las células y la matriz extracelular pueden estar asociadas con un aumento de la rigidez del tejido. La rigidez mamaria se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. La alta densidad mamográfica y/o la rigidez mamaria se asocian con un mayor número de células y/o matriz extracelular, estos factores aumentan la rigidez del tejido mamario. La elastografía ultrasónica puede usarse para medir la rigidez mamaria. En consecuencia, se cree que reducir la rigidez mamaria reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

20 Los exámenes de ultrasonido y las imágenes de ultrasonido se obtuvieron mediante el uso del sistema Aixplorer (SuperSonic Imagine, Aix en Provence, Francia) equipado con un transductor de matriz lineal de 15 MHz. Se usaron preajustes personalizados de parámetros de elastografía de ondas de corte según los proporcionados por el fabricante que representan el módulo elástico en kilopascales (kPa) en cada píxel. Los valores de elasticidad cuantitativa se midieron mediante el uso de una región de interés de cuantificación circular de 2 mm (Q-box™) colocada en imágenes de SWE que se adquirieron a 2 cm del borde de la areola del pezón en cada 4 cuadrantes. La Tabla 9 más abajo establece el cambio en las mediciones de SWE después de tres meses de tratamiento con 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol.

Tabla 9

Número de paciente	Pretratamiento (kPa) Tejido fibroglandular	Postratamiento (kPa) Tejido fibroglandular
1	107,0	67,3
2	144,3	80,4
3	127,6	98,3
4	116,3	80,0
Media	123,8	81,5
SD	16,05	12,75

40 La elastografía combinada de ambas mamas como consecuencia del escaneo de los 4 cuadrantes de la mama medidos en kPa. P = 0,003 prueba t de Student de 2 colas

Este ejemplo demuestra una reducción en el módulo elástico medido por ultrasonidos después de tres meses de tratamiento y una reducción asociada en la rigidez mamaria medida por elastografía por ultrasonido.

45 La mama está formada por dos componentes principales: tejido adiposo (o grasa) y tejido fibroglandular. La parte medial de la mama tiene la menor cantidad de tejido fibroglandular en comparación con el tejido adiposo. La mama junto al esternón (hueso del pecho) tiene más tejido adiposo que fibroglandular y es un sitio que puede identificarse por su yuxtaposición en el 4^{to} espacio intercostal. Se identificó tejido adiposo en esta región mediante ultrasonido y se realizó elastografía mamaria en las 4 mujeres anteriores mediante el uso de la técnica descrita anteriormente y se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 10).

Tabla 10

Número de paciente	Pretratamiento (kPa) de Tejido Adiposo	Postratamiento (kPa) de Tejido Adiposo	Relación de fibroglandular a adiposo - Pretratamiento	Relación de fibroglandular a adiposo - Postratamiento
1	87,2	45,8	1,23	1,47
2	1215	71,2	1,19	1,13
3	84,3	35,9	1,51	2,74
4	72,1	22,7	1,61	3,52
Media	92,6	43,3	1,44	2,46
SD	25,7	25,0	0,22	1,22

65 Hubo una reducción significativa en la rigidez del tejido adiposo mamario en las 4 mujeres tratadas con p = 0,03 de la prueba T de Student de dos colas. Además, se observó alteración en la relación de rigidez mamaria entre el tejido fibroglandular y el tejido adiposo antes y después de los tratamientos. En otras palabras, se observó una reducción

más marcada de la rigidez en el tejido adiposo mamario frente al tejido fibroglandular. La relación media es 1,44 antes y 2,4 después.

Ejemplo 13: Efectos sobre la expresión de la CD36 en explantes mamarios femeninos normales

Se extirpó tejido mamario normal de 3 mujeres perimenopáusicas extraídas durante la cirugía por otras afecciones mamarias. Las muestras de tejido se transportaron al laboratorio en hielo, con un tiempo máximo de una hora entre la extirpación y el procesamiento del tejido. Las muestras de tejido mamario se lavaron en medios (RPMI sin rojo fenol; SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos), suplementados con 5 ml de glutamina 200 mM (SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos), 5 ml de antibiótico/antimicótico 100x (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos), 10 µg/ml de insulina (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos) e hidrocortisona 10 µg/ml (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos) para eliminar el exceso de sangre.

Una pieza representativa de cada muestra de tejido se fijó inmediatamente en formalina al 4 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante la noche a 4 °C, seguido de deshidratación mediante el uso de un procesador automático de tejidos (Sakura Tissue-Tek VIP, Estados Unidos) e inclusión de cera de parafina. Se usó una sección teñida con hematoxilina y eosina (H&E) para evaluar la patología del tejido. El tejido fresco restante se cortó en trozos pequeños (~ 3 × 3 × 1 mm) y se colocaron por triplicado en 1 cm³ de esponjas de gelatina (Spongostan; Johnson & Johnson, Skipton, Reino Unido) que se remojaron previamente y luego se sumergieron por la mitad en medios de tratamiento que contenían un 10 % de suero fetal de ternero despojado de carbón vegetal recubierto de dextrano (DCC-FCS) (SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos) en Placas de cultivo de tejidos de 24 pocillos (BD Biosciences, NJ, Estados Unidos). A continuación, las muestras de tejidos se cultivaron durante 24 horas en un vehículo de etanol al 0,1 %, testosterona 5 nM y anastrozol 25 ng/ml.

Se prepararon lisados de células enteras mediante transferencia Western de tejido adiposo de control mediante sonicación a 48 °C en tampón de lisis (1 % Triton X-100, KCl 50 mM, HEPES 25 mM, pH 7,8, 10 mg/mL de leupeptina, 20 mg/mL de aprotinina, ditiotretitol 125 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM) y se analizaron en la misma transferencia western. Se mezclaron muestras de 50 mg de proteína total con 50 ml de tampón de muestra de dodecilsulfato de sodio (SDS)-mercaptoetanol y se hirvieron durante 10 minutos, luego se separaron las proteínas en geles de SDS al 7,5 % y se transfirieron a una membrana de fluoruro de polivinilideno. A continuación, la membrana se bloqueó durante 1 hora a temperatura ambiente mediante el uso de leche desnatada al 5 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween-20 al 0,5 %, inmunotransferencia con anticuerpos contra la CD36 humana diluidos en PBS y anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano picante (Jackson ImmunoResearch) diluido en PBS, seguido de detección con reactivo de quimioluminiscencia (Amersham Bioscience, Buckinghamshire, Inglaterra). La densidad de la banda se midió por densitometría, mediante el uso de los software Image Master VDS e Image Quant Analysis (Amersham Pharmacia Biotech, Hong Kong). Se obtuvieron los niveles de proteína relativos de la CD36 y la b-actina en el lisado de proteína total original de las preparaciones de mama. La expresión de la proteína CD36 se normalizó a la expresión de la proteína beta-actina. El hospedero inmunizador produjo los anticuerpos con un péptido sintético derivado de la secuencia de CD36 humana, purificado por cromatografía de afinidad peptídica y confirmado mediante el uso de péptidos de control. Los resultados del análisis de transferencia Western de la proteína CD36 en 3 muestras de explante se muestran en la Figura 22 al inicio y después de 24 horas de cultivo. Los lisados celulares se sometieron a inmunotransferencia con anticuerpos contra la CD36. El experimento fue realizado dos veces con resultados similares. Los datos se expresan con relación a la actina. Una prueba t de Student de 2 colas reveló significancia en $p = 0,00757$. Los resultados se establecen en la Tabla 11 más abajo.

Tabla 11

Número de paciente	Pretratamiento	Postratamiento
1	0,3235	0,9845
2	0,2135	1,0156
3	0,1478	0,4875
Media	0,2283	0,8292
SD	0,0888	0,29634

El aumento de la CD36 aumenta la conversión de fibroblastos en adipocitos (grasa). Los adipocitos (grasa) son un semilíquido y por lo tanto tiene mayor elasticidad. El presente ejemplo muestra un aumento significativo en la CD36 que está asociado con una reducción en la rigidez mamaria. Determinadas modalidades están dirigidas al uso de una terapia de combinación de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa para aumentar la CD36 y reducir la rigidez mamaria.

Ejemplo 14: Tejido mamario perimenopáusico normal y estabilización del receptor de andrógenos

Para evaluar el nivel del receptor de andrógenos en respuesta a un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa en tejido mamario normal, se tomaron muestras de tejido mamario normal de 4 mujeres perimenopáusicas sometidas a cirugía por procedimientos mamarios no malignos. El tejido fue transportado a un laboratorio en hielo, con un tiempo

máximo de una hora entre la extirpación y el procesamiento del tejido. Las muestras de tejido mamario se lavaron en medios (RPMI sin rojo fenol; SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos), suplementados con 5 ml de glutamina 200 mM (SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos), 5 ml de antibiótico/antimicótico 100x (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos), 10 µg/ml de insulina (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos) e hidrocortisona 10 µg/ml (Sigma, St Louis, MO, Estados Unidos) para eliminar el exceso de sangre. Una pieza representativa de cada muestra de tejido se fijó inmediatamente en formalina al 4 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante la noche a 4 °C, seguido de deshidratación mediante el uso de un procesador automático de tejidos (Sakura Tissue-Tek VIP, Estados Unidos) e inclusión de cera de parafina. Se usó una sección teñida con hematoxilina y eosina (H&E) para evaluar la patología del tejido. Secciones consecutivas adicionales se sometieron a recuperación de antígenos para evaluar los niveles de receptores de andrógenos mediante inmunohistoquímica (IHC). El tejido fresco restante se cortó en trozos pequeños (~ 3 × 3 × 1 mm) y se colocaron por triplicado en 1 cm³ de esponjas de gelatina (Spongostan; Johnson & Johnson, Skipton, Reino Unido) que se remojaron previamente y luego se sumergieron por la mitad en medios de tratamiento que contenían un 10 % de suero fetal de ternero despojado de carbón vegetal recubierto de dextrano (DCC-FCS) (SAFC biosciences, Kansas, Estados Unidos) en Placas de cultivo de tejidos de 24 pocillos (BD Biosciences, NJ, Estados Unidos). Las muestras de tejidos se cultivaron durante 24 horas en un vehículo de etanol al 0,1 %, testosterona 5 nM y anastrozol 25 ng/ml. Después de 24 horas de cultivo en una atmósfera enriquecida con 5 % de CO₂ a 37 °C, las muestras de tejidos tratados se procesaron para análisis IHC como se indica más abajo.

Inmunohistoquímica: Se usaron protocolos de IHC establecidos para determinar el estado del receptor de andrógenos del receptor hormonal en las 4 muestras de tejido antes del cultivo. Después de la recuperación del antígeno por microondas en tampón de citrato 1 M (pH 6,5), se incubaron secciones de tejido a 4 °C durante la noche con anticuerpo primario para el receptor de andrógenos en una proporción de 1:300. La visualización del receptor de andrógenos en la inmunoreactividad de los tejidos no cultivados se logró con una reacción estándar de inmunoperoxidasa que utiliza anti-conejo de cabra biotilado (AR 1:400, Santa Cruz Biotechnology). Los controles negativos se generaron mediante el remplazo de los anticuerpos primarios con PBS. Los tejidos se deshidrataron en etanol y xileno y se montaron con DPX (VWR International Ltd, Inglaterra, Reino Unido).

Análisis de la imagen: Después de la tinción, se generaron imágenes digitales de las secciones teñidas con un escáner NanoZoomer (Hamamatsu, Japón) para permitir el análisis del % de positividad de AR en tejidos no tratados, mediante el uso del software Visual Image Analysis (Video Pro 32, Leading Edge Inc, South Australia). Las fotos de las muestras de portaobjetos de pretratamiento se muestran en la Figura 23A con un control no tratado que se observa en la esquina inferior interna del paciente 1. Las fotos de las muestras de portaobjetos de postratamiento se muestran en la Figura 23B con un control no tratado que se observa en la esquina inferior interna del paciente 1. La Tabla 12 más abajo muestra que en muestras de tejido de explante humano normal, el por ciento positivo medio en el receptor de andrógenos pasó de 31,25 a 57,25 después del tratamiento.

Tabla 12

% positivo medio de pretratamiento	% positivo de AR medio de postratamiento AR
31,25 (SD 6,9)	57,25 (SD 14,8)
p = 0,001 prueba t de Student de 2 colas	

Este ejemplo muestra que la aplicación de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa al tejido mamario normal da como resultado la estabilización y/o aumento en los niveles de expresión del receptor de andrógenos. Los beneficios de aumentar y/o estabilizar la expresión del receptor de andrógenos incluyen, al menos en parte, uno o más de los siguientes:

1. quimioprevención para cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona negativo y receptor de andrógeno positivo;
2. quimioprevención para cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona positivo y receptor de andrógeno positivo;
3. quimioprevención para cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo y receptor de andrógeno positivo;
4. quimioprevención para cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo y receptor de andrógeno negativo;
5. quimioprevención para cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo y receptor de andrógeno positivo; y
6. la potenciación de la androgenicidad en el tejido mamario de pacientes con potencia disminuida de la señalización de andrógenos secundaria a la presencia de un mayor número de repeticiones polimórficas CAG en el extremo amino terminal del receptor de andrógenos.

Ejemplo 15: Macromastia (no forma parte de la presente invención)

Una mujer de 24 años se presentó con una rápida distensión dolorosa de las mamas con inflamación superficial. Antes de la macromastia, usaba un sostén de copa B, pero durante un periodo de 2 meses el tamaño de su sostén cambió

a doble E. La Figura 24A muestra la mama inflamada después de que el tamoxifeno y la terapia anticonceptiva oral no lograron detener el crecimiento de la mama.

El tratamiento consistió en 100 mg de testosterona y 3 mg de anastrozol combinados en una píldora de 4,5 mm. La píldora se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal inferior. La escala de dolor del paciente era de 100 mm (en una escala de dolor analógica visual de 0-100 mm donde 100 mm es el peor dolor y 0 es sin dolor) antes del tratamiento. Después de un mes de tratamiento, la escala de dolor del paciente era de 50 mm.

Antes del tratamiento (pretratamiento), las mamas derecha e izquierda se colocaron por separado en un cubo calibrado y se midió el volumen de desplazamiento de cada mama. Esto se logró al sumergir cada mama hasta que la mama estuvo completamente sumergida pero el agua no tocaba la pared torácica. Después de un mes de tratamiento, se repitieron las mediciones de volumen mediante el uso de la misma metodología de desplazamiento de agua. Los desplazamientos de fluido se midieron en ml. La Figura 24B muestra las mamas inflamadas después del tratamiento. La reducción en el volumen de la mama se establece en la Tabla 13 más abajo.

Tabla 13

	Volumen (mls)	Volumen Total (mls)
Mama izquierda antes de la terapia	2145	
Mama derecha antes de la terapia	2845	4990
Mama izquierda después de la terapia	1756	
Mama derecha después de la terapia	2187	3943

Como puede verse en la Tabla 13, después de un mes de tratamiento hubo una reducción sustancial en el volumen de la mama (aproximadamente 1 litro que se aproxima a 1 kg de peso de la mama), dolor, inflamación y elasticidad de la mama como lo demuestra la ptosis (caída) del pezón izquierdo hasta el ombligo como se muestra en la Figura 24B. Posteriormente se realizó una mamoplastia de reducción quirúrgica y los resultados se muestran en la Figura 24C tres meses después del tratamiento y la mamoplastia de reducción.

Este ejemplo demuestra una reducción significativa de la macromastia masiva en un paciente.

Ejemplo 16: GCDFP 15

El ejemplo demuestra que el plasma de mujeres tratadas con un agente androgénico y un inhibidor de aromataasa da como resultado un aumento beneficioso de GCDFP 15. Cuatro mujeres perimenopáusicas con clasificación de densidad mamaria moderada o superior fueron tratadas en el Wellendhealth Clinic Burnside Hospital, Toorak Gardens South Australia, con testosterona (80 mg) combinada con anastrozol (2 mg) en una píldora de 4,5 mm e insertado en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior. El nivel sérico de GCDFP 15 antes y después del tratamiento durante 3 meses (una píldora) y el porcentaje de densidad del volumen de la mama (VBD %) antes y después del tratamiento durante 12 meses se establece más abajo en la Tabla 14.

Se analizó el radioinmunoensayo de pre y postratamiento de las cuatro mujeres para GCDFP15 al inicio y a los 3 meses. Luego se les insertaron 2 píldoras más a los 4 y 8 meses con la misma dosis. Como puede ver, la media de GCDFP15 después de 3 meses aumentó en un factor de aproximadamente 4 veces al inicio (tabla 15) y la densidad mamaria media se redujo (tabla 16).

Tabla 14

Paciente	Suero de pretratamiento GCDFP15 (ng/ml)	Suero postratamiento GCDFP15 (ng/ml)	VBD % de pretratamiento	VBD % de postratamiento
1	21	145	19	12
2	32	165	21	16
3	15	108	20	15
4	55	94	35	29

Tabla 15

Media de GCDFP15 de pretratamiento	Media de GCDFP15 de postratamiento
30,75 (SD 17,6) ng/ml	128 (SD 32,7) ng/ml
p = 0,002 Prueba t de Student de 2 colas para la varianza de la media.	

Tabla 16

Media de VBD % de pretratamiento	Media de VBD % de postratamiento
23,75 (SD 7,5)	15,58 (SD 14,3)
p = 0,002 Prueba t de Student de 2 colas para la varianza de la media.	

Este ejemplo muestra que el tratamiento de mujeres con clasificación de densidad mamaria moderada o superior da como resultado un aumento beneficioso en GCDFP15 y una reducción beneficiosa del VBD%.

Ejemplo 17: VBD % profético

5 Una mujer perimenopáusica de 48 años con alta densidad mamaria mamográfica y un VBD% del 30 % se somete a terapia con inhibidores de la aromatasas con 0,5-10 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico Arl propionamida como (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocido como Enobosarm, Ostarine, GTX-024 y MK-2866), 3, 6, 9, 12, 15 o 18 mg por vía oral como un comprimido una vez al día. En la mamografía repetida y el análisis repetido de la densidad mamaria en 1 año, el VBD % puede ser del 25 %, aproximadamente una reducción del 17 % en la densidad mamaria mamográfica.

15 Ejemplo 18: VBD % profético

Una mujer perimenopáusica de 43 años con alta densidad mamaria mamográfica y un VBD % del 15,5 % se somete a terapia con inhibidores de la aromatasas con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de quinolinona como como (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033 o Ligandrol), 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 o 1 mg por vía oral como un comprimido una vez al día. En la mamografía repetida y el análisis repetido de la densidad mamaria en 1 año, el VBD % puede ser del 12,5 % y aproximadamente una reducción del 19 % en la densidad mamaria mamográfica.

25 Ejemplo 19: Dolor profético

Una mujer de 35 años con dolor mamario intenso (100 mm en una escala analógica visual (VAS) de 0-100 mm, donde 100 mm es el peor dolor) se somete a terapia con un inhibidor de aromatasas con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahidroquinolona como como (3aS,4S,9bS)-N-[2-(8-ciano-1-formil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocido como S-101479)), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido una vez al día durante 3 meses. A los 3 meses del inicio de la terapia, una VAS repetida puede revelar una reducción en la puntuación del dolor de 45 mm.

Ejemplo 20: Rigidez profética

40 Mujer perimenopáusica de 45 años con alta densidad mamaria mamográfica del VBD % de 28 % seleccionada para someterse a terapia para reducir la rigidez mamaria y se somete a terapia con inhibidores de la aromatasas con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico hidantoína como como (4-[(7R,7aS)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929)), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido una vez al día. En la mamografía inicial, la rigidez mamaria puede ser de 46 (N/cm) medida por la ecuación de Boyd (citada en su totalidad dentro de esta patente) y puede ser de 23 (N/cm) al cabo de 1 año, una reducción del 50 %.

Ejemplo 21: GCDFP15 profético

50 Una mujer perimenopáusica de 42 años con alta densidad mamaria mamográfica y un VBD % del 24 % se somete a terapia con inhibidores de la aromatasas con 0,5-10 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico Arl propionamida como (2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (también conocido como Enobosarm, Ostarine, GTX-024 y MK-2866), 3, 6, 9, 12, 15 o 18 mg por vía oral como un comprimido una vez al día para aumentar su GCDFP15 sérico. Al inicio, su GCDFP15 sérico puede ser de 23 (ng/ml) y después de 3 meses de terapia repetir el GCDFP15 sérico puede ser de 98 (ng/ml)

Ejemplo 22: Relación profética de grasa a fibroglandular

60 Una mujer de 39 años con alta densidad mamaria mamográfica y un VBD % del 35 % se somete a una terapia para aumentar la relación de grasa a fibroglandular como parte de una reducción de la elasticidad del tejido mamario. Una terapia con inhibidores de la aromatasas con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de quinolinona como como (4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo (también conocido como LGD-4033 o Ligandrol), 0,1, 0,3, 0,5, 0,75

o 1 mg por vía oral como un comprimido una vez al día. Mediante el uso de elastografía de ondas de corte (descrita en la presente descripción) la elasticidad adiposa inicial puede ser de 93,1 (kPa) y al final de los 3 meses de tratamiento puede ser de 43,4 (kPa). Las mediciones fibroglandulares fueron 124,4 (kPa) al inicio y 81,7 (kPa) después de 3 meses de tratamiento. Por lo tanto, la relación grasa:fibroglandular puede ser de 1,34 antes del tratamiento y aumentar a 1,88 después del tratamiento.

Ejemplo 23: Macromastia profética (no forma parte de la invención)

Una mujer de 28 años con macromastia intenso se somete a terapia con un inhibidor de aromatasa con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico de tetrahydroquinolona como como (3a*S*,4*S*,9b*S*)-*N*-[2-(8-ciano-1-formil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina-4-il)-2-metilpropil]-4,6-difluorobenzofurano-2-carboxiamida (también conocido como S-101479), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido una vez al día durante 3 meses. Al inicio, el volumen de ambas mamas puede ser de 3991 ml medido por el desplazamiento de agua y después del tratamiento, el volumen de ambos puede reducirse a 2132 ml.

Ejemplo 24: Niveles proféticos de FSH y LH

Mujer perimenopáusica de 38 años con alta densidad mamaria mamográfica del VBD % de 30 % seleccionada para someterse a terapia para reducir la VBD % y se somete a terapia con inhibidores de la aromatasa con 1 mg de anastrozol (2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]bis(2-metilpropanonitrilo)) por vía oral como un comprimido una vez al día en combinación con al menos una de las siguientes cantidades de un agente androgénico hidantoína como como (4-[(7*R*,7a*S*)-7-hidroxi-1,3-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidropirrolo[1,2-*c*]imidazol-2-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (también conocido como BMS-564929), 5, 10, 15 o 20 mg por vía oral como un comprimido una vez al día. Al inicio, sus niveles de FSH y LH pueden ser 12 (U/L) y 8 (U/L) respectivamente. Después de 3 meses sus niveles de FSH y LH pueden ser 8 (U/L) y 11 (U/L) respectivamente al mismo tiempo de su ciclo menstrual; lo que muestra que puede no haber cambios en el nivel de cualquiera de las hormonas.

Ejemplo 25 Potenciación de parénquima de fondo en la MRI

En la resonancia magnética nuclear (MRI), tanto el tejido mamario normal como el anormal se potencian después de la administración del material de contraste. La morfología y el grado temporal de potenciación del tejido mamario patológico con relación al tejido mamario normal forman la base de la precisión diagnóstica de la MRI en la detección y el diagnóstico de la enfermedad mamaria. La potenciación parenquimatosa normal en la MRI de mama puede denominarse potenciación parenquimatoso de fondo (BPE). La BPE puede variar en grado y distribución en diferentes pacientes, así como también en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Típicamente, la BPE es mínima o leve en su grado general, con una distribución bilateral, simétrica y difusa y características cinéticas tempranas lentas y tardías persistentes. Sin embargo, la BPE a veces puede ser de grado moderado o marcado, con una distribución asimétrica o no difusa y características cinéticas tempranas rápidas y de meseta o de lavado tardío. Estos patrones causan dificultades diagnósticas porque estas características pueden verse con malignidad. La BPE puede ser difícil de medir. La cuantificación subjetiva se ha desarrollado para medir la cantidad de la BPE como leve, moderada, alta o extrema. Las técnicas semiautomáticas están disponibles pero no se usan ni validan ampliamente.

Los siguientes ejemplos están dirigidos al uso de un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa y su impacto en la BPE según lo determinado por la MRI. El Ejemplo 25A demuestra una correlación de la BPE con el VBD %. El VBD % en este ejemplo se midió mediante el uso del software Volpara Solution™ de análisis de densidad mamaria. El Ejemplo 25A también demuestra la falta de efecto del tratamiento sobre la función de la hipófisis (según lo determinado por la LH y FSH) en presencia de niveles elevados de testosterona que caen dentro de la ventana terapéutica del 5 % al 15 % de índice de andrógenos libres. Los ejemplos posteriores (Ejemplos 25B-E) son mujeres premenopáusicas que han recibido entre 10 y 14 meses de terapia con un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa. La BPE puede considerarse un análisis subjetivo en el que los radiólogos típicamente colocan el valor en leve, moderada, alta o extrema (también llamado marcada). Los ejemplos 25B-E son casos de pacientes con la BPE extrema con 4 de ellos cayendo a BPE moderada después del tratamiento y uno cayendo a BPE leve después del tratamiento.

Ejemplo 25A: La BPE en paciente premenopáusica de 46 años

Se tomó una imagen de MRI antes del tratamiento de las mamas de una mujer premenopáusica de 46 años. Esta paciente tenía un fuerte historial familiar de cáncer de mama y síntomas perimenopáusicos significativos. Un radiólogo evaluó las imágenes del pretratamiento de las mamas del paciente (Figura 25A) y se calificó al paciente con una BPE extrema en ambas mamas. Entonces, el paciente se trató con 60 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción.

Aproximadamente cinco días después de comenzar el tratamiento, un radiólogo tomó y evaluó un segundo conjunto de imágenes de MRI de la mama del paciente (Figura 25B). El paciente se etiquetó con una BPE moderada en ambas mamas. Por lo tanto, poco tiempo después de comenzar el tratamiento, la BPE del paciente se redujo de Extrema a Moderada. Esta reducción en la BPE da como resultado una precisión de diagnóstico de imágenes de MRI mejorada en la detección y/o diagnóstico de enfermedad de mama para este paciente.

Aproximadamente 3 meses después el paciente se trató con otra píldora de 4,5 mm de 80 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol y nuevamente y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción. Se insertó una tercera píldora de 4,5 mm de 80 mg de testosterona combinado con 2 mg de anastrozol en la grasa subcutánea del paciente de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea exterior superior aproximadamente a los 6 meses. En total, el paciente recibió tres inyecciones de testosterona y anastrozol combinados.

Aproximadamente siete semanas después de comenzar el tratamiento, se extrajo sangre del paciente y se determinaron los niveles de FSH y LH como se muestra en la Figura 26A. La Figura 26A muestra una LH de 6 U/L y una FSH de 7,9. Aproximadamente 24 semanas después de comenzar el tratamiento, se extrajo nuevamente sangre del paciente y se determinaron los niveles de FSH y LH como se muestra en la Figura 26B. La Figura 26B muestra una LH de 9,7 U/L y una FSH de 7,5. Estas LH y FSH permanecieron en el intervalo premenopáusico incluso después de que se inició el tratamiento. En resumen, el tratamiento con el agente androgénico y el inhibidor de aromatasa no tuvo un impacto significativo en la función hipotálamo-hipofisiaria, como lo demuestran los niveles séricos de FSH y LH.

Se tomaron mamografías de las mamas del paciente tanto antes como después del tratamiento (aproximadamente 14 meses después). El análisis de Volpara Solution™ se realizó con los datos y los resultados se muestran en la Figura 27A (pretratamiento) y en la Figura 27B postratamiento. Los datos muestran una reducción aproximada del 13 % en el volumen fibroglandular (AVBD) y una reducción del 26,5 % en el porcentaje de volumen de tejido fibroglandular respecto al volumen mamario total (VBD %).

Ejemplo 25B: Efectos del tratamiento sobre la BPE en un paciente premenopáusica de 42 años

Se tomó una imagen de MRI antes del tratamiento de las mamas de una mujer premenopáusica de 42 años. Esta paciente tenía un fuerte historial familiar de cáncer de mama y síntomas perimenopáusicos significativos. Un radiólogo evaluó las imágenes del pretratamiento de las mamas del paciente (Figura 28A) y se calificó al paciente con una BPE extrema en ambas mamas. Entonces, el paciente se trató 4 veces a intervalos de 4 meses con 80 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción.

Aproximadamente 14 meses después, un segundo conjunto de imágenes de MRI de la mama del paciente (Figura 28B) fue tomada después del tratamiento y evaluada por un radiólogo. El paciente se etiquetó con una BPE moderada en ambas mamas. Así, después de 14 meses de tratamiento, la BPE del paciente se redujo de Extrema a Moderada. Esta reducción en la BPE da como resultado una precisión de diagnóstico de imágenes de MRI mejorada en la detección y/o diagnóstico de enfermedad de mama para este paciente.

Ejemplo 25C: Efectos del tratamiento sobre la BPE en un paciente premenopáusica de 45 años

Se tomó una imagen de MRI antes del tratamiento de las mamas de una mujer premenopáusica de 45 años. Esta paciente tenía un fuerte historial familiar de cáncer de mama y síntomas perimenopáusicos significativos. Un radiólogo evaluó las imágenes del pretratamiento de las mamas del paciente (Figura 29A) y se calificó al paciente con una BPE extrema con un gran número de quistes tanto en la cantidad como en el tamaño en ambas mamas. Entonces, el paciente se trató 4 veces a intervalos de 4 meses con 80 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción.

Aproximadamente 14 meses después, un segundo conjunto de imágenes de MRI de la mama del paciente (Figura 29B) fue tomada después del tratamiento y evaluada por un radiólogo. El paciente se etiquetó con una BPE moderada en ambas mamas con una cantidad mucho menor de quistes tanto en cantidad como en tamaño. Así, después de 14 meses de tratamiento, la BPE del paciente se redujo de Extrema a Moderada y el número de quistes se redujo tanto en cantidad como en tamaño en ambas mamas. Esta reducción en la BPE da como resultado una precisión de diagnóstico de imágenes de MRI mejorada en la detección y/o diagnóstico de enfermedad de mama para este paciente.

Ejemplo 25D: La BPE en un paciente perimenopáusica de 48 años

Se tomó una imagen de MRI antes del tratamiento de las mamas de una mujer perimenopáusica de 48 años. Esta paciente tenía síntomas perimenopáusicos significativos. Un radiólogo evaluó las imágenes del pretratamiento de las mamas del paciente (Figura 30A) y se calificó al paciente con una BPE extrema en ambas mamas. Entonces, el paciente se trató 4 veces a intervalos de 4 meses con 80 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción.

Aproximadamente 11 meses después, un segundo conjunto de imágenes de MRI de la mama del paciente (Figura 30B) fue tomada durante el tratamiento y evaluada por un radiólogo. El paciente se etiquetó con una BPE leve en ambas mamas. Así, después de 11 meses de tratamiento, la BPE del paciente se redujo de Extrema a Moderada y el número de quistes se redujo tanto en cantidad como en tamaño en ambas mamas. Esta reducción en la BPE da como resultado una precisión de diagnóstico de imágenes de MRI mejorada en la detección y/o diagnóstico de enfermedad de mama para este paciente.

Ejemplo 25E: La BPE en un paciente perimenopáusica de 48 años

Se tomó una imagen de MRI antes del tratamiento de las mamas de una mujer perimenopáusica de 48 años. Esta paciente tenía un fuerte historial familiar de cáncer de mama y síntomas perimenopáusicos significativos. Un radiólogo evaluó las imágenes del pretratamiento de las mamas del paciente (Figura 31A) y se calificó al paciente con una BPE extrema en ambas mamas. Entonces, el paciente se trató 4 veces a intervalos de 4 meses con 80 mg de testosterona combinada con 2 mg de anastrozol compuesta en una píldora de 4,5 mm y se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal anterior inferior o de la región glútea externa superior, según el algoritmo de dosificación proporcionado en la presente descripción.

Aproximadamente 13 meses después, un segundo conjunto de imágenes de MRI de la mama del paciente (Figura 31B) fue tomada después del tratamiento y evaluada por un radiólogo. El paciente se etiquetó con una BPE moderada en ambas mamas. Así, después de 13 meses de tratamiento, la BPE del paciente se redujo de Extrema a Moderada y el número de quistes se redujo tanto en cantidad como en tamaño en ambas mamas. Esta reducción en la BPE da como resultado una precisión de diagnóstico de imágenes de MRI mejorada en la detección y/o diagnóstico de enfermedad de mama para este paciente.

Ejemplo 26: Reducción de la formación de quistes mamarios y del dolor mamario

La figura 32A muestra la mamografía caudocraneal izquierda de una mujer perimenopáusica de 49 años 12 meses antes del tratamiento. Esta mamografía muestra quistes mamarios de moderados a graves, compatibles con una disfunción hormonal perimenopáusica.

El paciente se trató durante un período de 10 meses (el tiempo entre las mamografías) con 4 dosis de testosterona 80 mg y anastrozol 2 mg combinados en una píldora de 4,5 mm. Para cada tratamiento, la píldora se insertó en la grasa subcutánea de la pared abdominal inferior del paciente. La primera píldora se insertó el primer día de tratamiento en la pared abdominal inferior. Cuatro meses después, se insertó una segunda píldora con la misma dosis en la pared abdominal inferior del paciente. 10 meses después del tratamiento inicial se tomó una mamografía del caudocraneal izquierdo del paciente como se muestra en la Figura 32B. La mamografía en la Figura 32B muestra una reducción significativa en el tamaño y la cantidad de quistes. El paciente notificó una reducción sustancial del dolor mamario de 90 mm (Figura 33A) antes del tratamiento en una escala analógica visual de 0-100 mm a 20 mm (Figura 33B) después de comenzar el tratamiento. En esta escala, 100 mm es el peor dolor y 0 mm es ausencia de dolor. Se le pide al paciente que marque una marca en una línea para indicar su dolor. No hay marcas en la línea aparte de donde se encuentran las marcas de 0 mm y 100 mm y 0 mm es sin dolor y 100 mm es el peor dolor. Esta reducción del dolor se produjo en el primer mes de tratamiento. Este ejemplo demuestra que el tratamiento con un agente androgénico y un inhibidor de aromatasa puede reducir sustancialmente el tamaño y la cantidad de quistes, así como también reducir sustancialmente el dolor mamario.

Ejemplo 27: Reducción de la formación de quistes mamarios (no forma parte de la invención)

Una mujer de 45 años con dolor mamario intenso secundario a la inflamación asociada a los quistes mamarios se trató con 4 dosis durante 15 meses. La mujer tenía dolor mamario severo y episodios frecuentes de mastitis inflamatoria con la mama enrojecida e intensamente dolorosa que respondía solo a la aspiración del quiste y a los antiinflamatorios no esteroideos. Su escala de dolor al inicio del estudio era de 100 mm en una escala de dolor VAS de 0-100 mm y se redujo a 10 mm después de 6 semanas de tratamiento. Las dosis se administraron cada cuatro meses, es decir, día uno, 4 meses, 8 meses y 12 meses. La cantidad de dosificación fue de 100 mg de testosterona y 3 mg de anastrozol que se combinaron en una píldora de 4,5 mm y cada píldora se insertó en la grasa subcutánea del cuadrante superior externo de la región glútea del paciente.

Se tomaron imágenes de MRI con agente de contraste de las mamas de los pacientes del pretratamiento del paciente como se muestra en la Figura 34A. La Figura 34A muestra 12 quistes grandes (agregados sobre ambas mamas). La

Figura 34B muestra la resonancia magnética de la mama del paciente 15 meses después del tratamiento. La Figura 34B muestra una reducción sustancial de quistes a 3.

Ejemplo 28: La BPE en una mujer de 45 años

5 Una mujer de 45 años con alta densidad mamaria mamográfica y un fuerte historial familiar de cáncer de mama comenzó un tratamiento con testosterona e inhibidor de aromatasa para reducir la densidad mamaria mamográfica y su riesgo de desarrollar cáncer de mama.

10 La Figura 35A es una imagen de MRI que muestra el BPE de su mama izquierda en una vista sagital pretratamiento. La BPE se etiquetó como extrema con la mitad superior de la mama lo que demuestra una BPE similar al de la mitad inferior de la mama contenida dentro del rectángulo marcado en la imagen en la Figura 35A. El paciente recibió 80 mg de testosterona y 2 mg de anastrozol combinados en almohadillas de 4,5 mm e insertadas en la grasa subcutánea de la pared abdominal inferior. Después de cuatro administraciones repetidas de la misma dosis de la píldora durante 15 aproximadamente un período de 12 meses con tratamientos aproximadamente cada cuatro meses, una MRI repetida reveló una diferencia sustancial en la BPE entre las partes superior e inferior de la mama, indicada por el rectángulo negro superpuesto en la imagen en la Figura 35B. La Figura 35B es una imagen de MRI tomada después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. La mamografía y el ultrasonido de la región no revelaron ninguna anomalía y se realizó una biopsia guiada por MRI de la región que reveló hiperplasia ductal atípica. Esta lesión era 20 extensa y probablemente estaba presente en la imagen de MRI pretratamiento (Figura 35A), pero estaba oscurecida por la BPE extrema. La Figura 36 revela la mamografía correspondiente después de la biopsia y revelando un clip en el lugar de la biopsia. No hay evidencia mamográfica de enfermedad.

25 Este ejemplo demuestra la efectividad del tratamiento para ayudar y revelar una condición premaligna dentro de la imagen de resonancia magnética que de cualquier otra manera no se habría localizado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente androgénico para el uso en un método para reducir la densidad mamaria mamográfica en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del agente androgénico; y una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa, en donde el agente androgénico se selecciona del grupo que consiste en: testosterona, metiltestosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, cipionato de testosterona y undecanoato de testosterona; y en donde el inhibidor de aromatasa se selecciona del grupo que consiste en: exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, vorozol y fadrozol; y
- 10 en donde el método mitiga o reduce el riesgo de cáncer de mama del paciente tratado.
2. El agente androgénico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método también reduce la rigidez mamaria y/o el dolor mamario en el paciente.
- 15 3. El agente androgénico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el método reduce el VBD % y/o la AVBD en el paciente.
4. El agente androgénico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el método reduce el ABD % y/o la AABD en el paciente.
- 20 5. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el paciente tiene, o se le diagnostica que tiene:
- 25 (i) una densidad mamaria mamográfica de 7,5 % o mayor; 10 % o mayor; 15 % o mayor; 20 % o mayor; 30 % o mayor; 50 % o mayor; 70 % o mayor; o 95 % o mayor con relación al área mamaria total (mediante determinación 2-D), o volumen (mediante determinación 3-D);
- (ii) una mama con un VBD % y/o una AVBD de 7,5 % o mayor; o
- (iii) una mama con un ABD % y/o una AABD de 7,5 % o mayor.
- 30 6. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:
- i) el método reduce el dolor mamario del paciente asociado con la toma de una imagen de mamografía;
- ii) el método mitiga o reduce el dolor del paciente durante la compresión mamaria; y/o
- 35 iii) el método mejora la compresión mamaria durante la visualización mamográfica o la detección de la mama entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales.
7. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde
- 40 i) el método proporciona una reducción de la macromastia;
- ii) el método reduce y/o trata la macromastia en al menos una de las mamas del paciente entre una o más detecciones mamográficas intermedias anuales;
- iii) el método reduce la inflamación mamaria;
- iv) el método reduce la inflamación mamaria asociada con la macromastia o quistes mamarios; y/o
- v) el método reduce o revierte los síntomas perimenopáusicos.
- 45 8. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la paciente es premenopáusica.
9. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la paciente es perimenopáusica.
- 50 10. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la paciente es posmenopáusica.
11. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el agente androgénico y el inhibidor de aromatasa se administran al paciente por vía transdérmica o subcutánea.
- 55 12. El agente androgénico para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente androgénico y el inhibidor de aromatasa se administran al paciente mediante un parche transdérmico o una píldora subcutánea.
- 60 13. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:
- i) el agente androgénico es testosterona, y la cantidad efectiva de la testosterona está en el intervalo de entre 2-200 mg o entre 30-150 mg; y/o
- 65 ii) el inhibidor de aromatasa es anastrozol, y la cantidad efectiva del anastrozol está en el intervalo de 0,1-10 mg, o es una cantidad de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg.

14. El agente androgénico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el método proporciona uno o más de los siguientes:

- 5 i) potencia la detección mamográfica debido a la densidad mamaria reducida que permite que la mamografía visualice la malignidad en una etapa más temprana y/o menos agresiva;
- ii) potencia la capacidad para lograr una mejor compresión mamográfica debido, al menos en parte debido a la reducción del dolor;
- 10 iii) potencia la capacidad para lograr un mejor cumplimiento por parte del paciente de realizarse chequeos mamográficos regulares;
- iv) potencia la capacidad para tratar al paciente y al mismo tiempo no causar perturbaciones en el eje hipotálamo-hipofisiario y/o algún otro eje endocrino;
- v) reduce el dolor mamario en el paciente;
- 15 vi) reduce la elasticidad mamaria en el paciente;
- vii) disminuye la transducción mecánica en el genoma de una célula para reducir el riesgo de transformación maligna en el paciente;
- viii) aumenta la relación de tejido fibroglandular y tejido adiposo en el paciente;
- ix) aumenta la CD36 en el paciente;
- x) estabiliza y/o aumenta los niveles de expresión del receptor de andrógenos en el tejido mamario del paciente;
- 20 xi) aumenta el nivel de GCDFP15 en el paciente;
- xii) reduce la BPE en una imagen de MRI del paciente;
- xiii) reduce el tamaño y/o la cantidad de quistes en una mama del paciente; y
- xiv) reduce y/o trata la macromastia en el paciente.

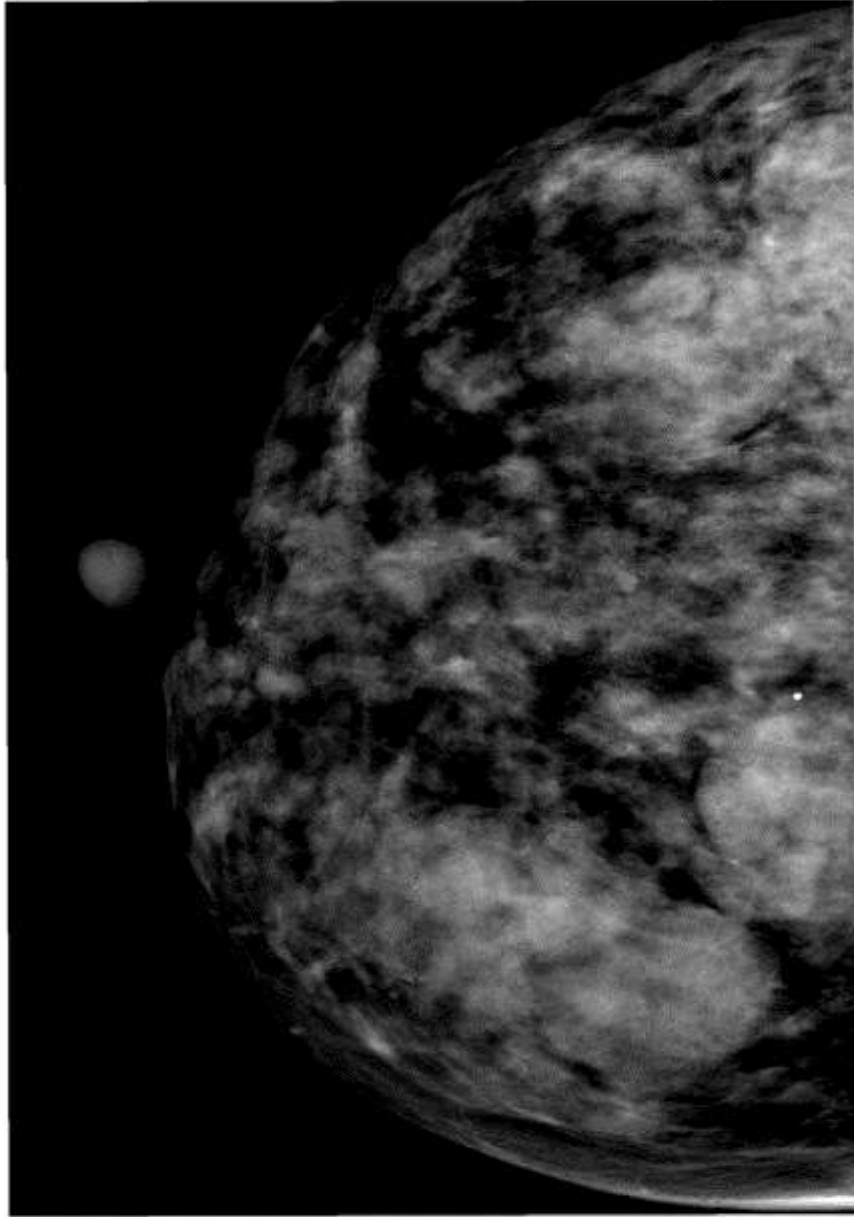


Figura 1

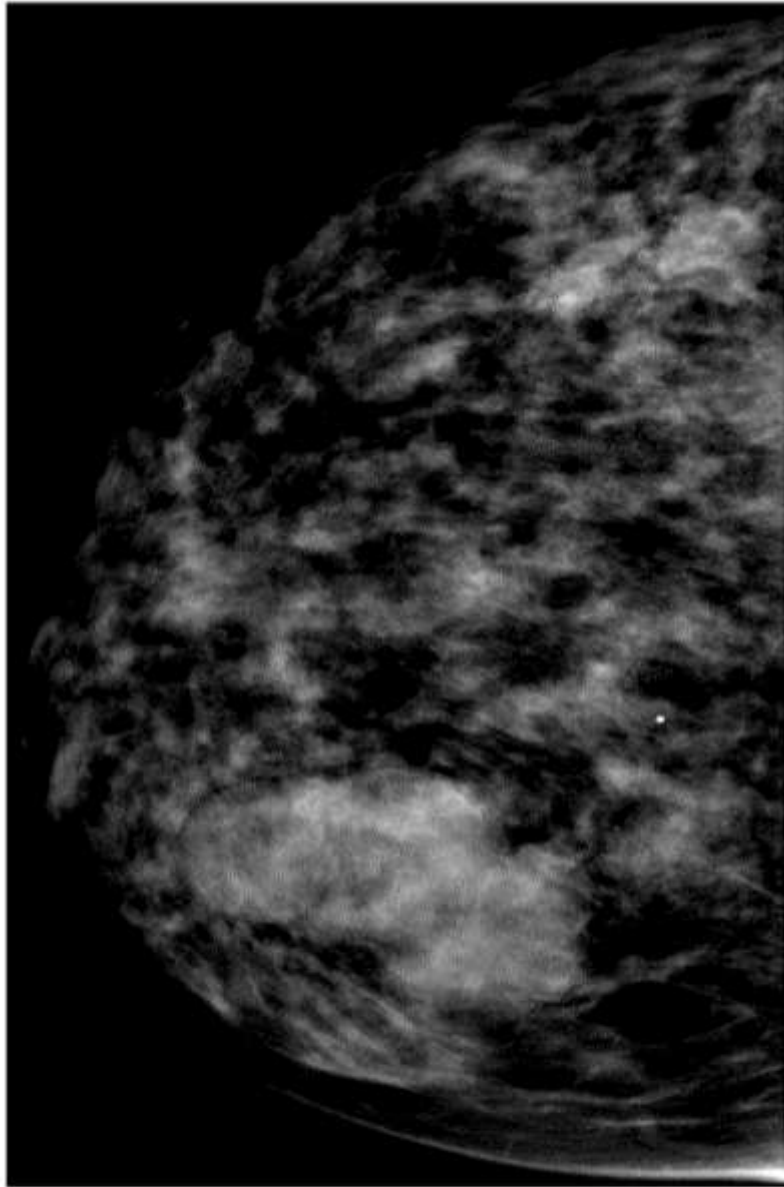
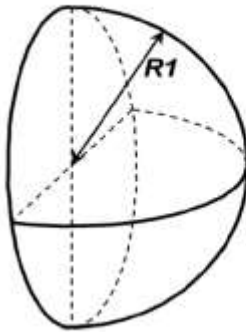


Figura 2

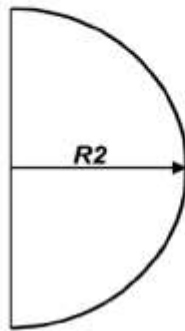
A) Estimación del radio (R1) a partir de la medida del volumen mamario



Volumen - hemiesfera $\longrightarrow R_{\text{volumen}} = R1$ (cm)

$$\text{Volumen} = \frac{1}{2} \left(\frac{4}{3} \pi R_{\text{volumen}}^3 \right)$$

B) Estimación del radio (R2) a partir de la medida del volumen mamario comprimido



Área - semicírculo $\longrightarrow R_{\text{área comprimida}} = R2$ (cm)

$$\text{Área} = \frac{1}{2} (\pi R_{\text{área comprimida}}^2)$$

C) Cálculo de la rigidez mamaria a partir de R1, R2 y la fuerza de compresión

Fuerza de compresión = F (dN)

$$\text{Rigidez} \propto \frac{F}{R2 - R1} \text{ (N/cm)}$$

Figura 3

N = 69 874 mujeres	Sensibilidad de la mamografía digital de lectura doble	Falsos positivos (porcentaje de recuperaciones que resultaron ser neqativas para cáncer)
VDG 1	85,0%	11,4%
VDG 2	77,6%	14,1%
VDG 3	69,0%	18,3%
VDG 4	58,6%	28,6%

Figura 4

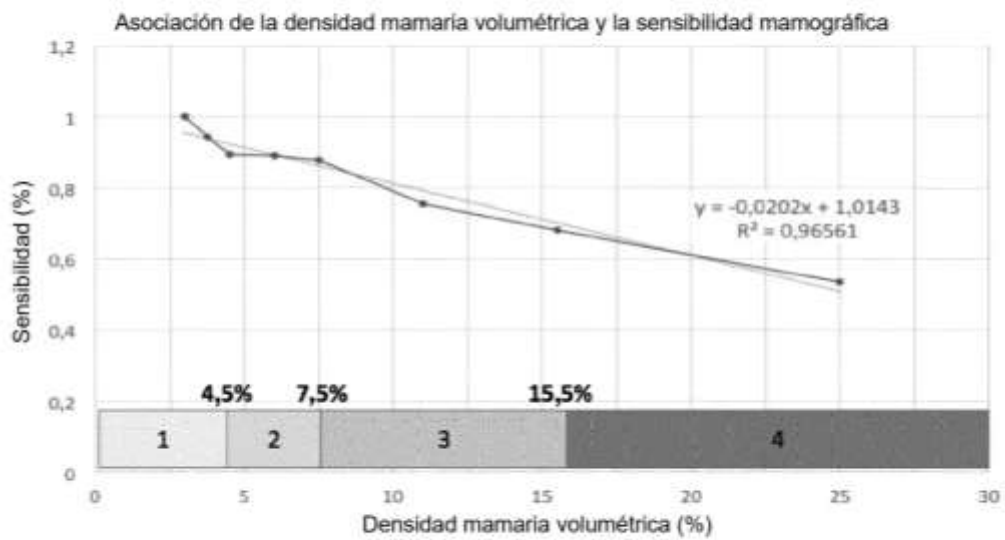


Figura 5



Figura 6

Histograma del porcentaje de cambio en la VBD Absoluta para los pacientes tratados

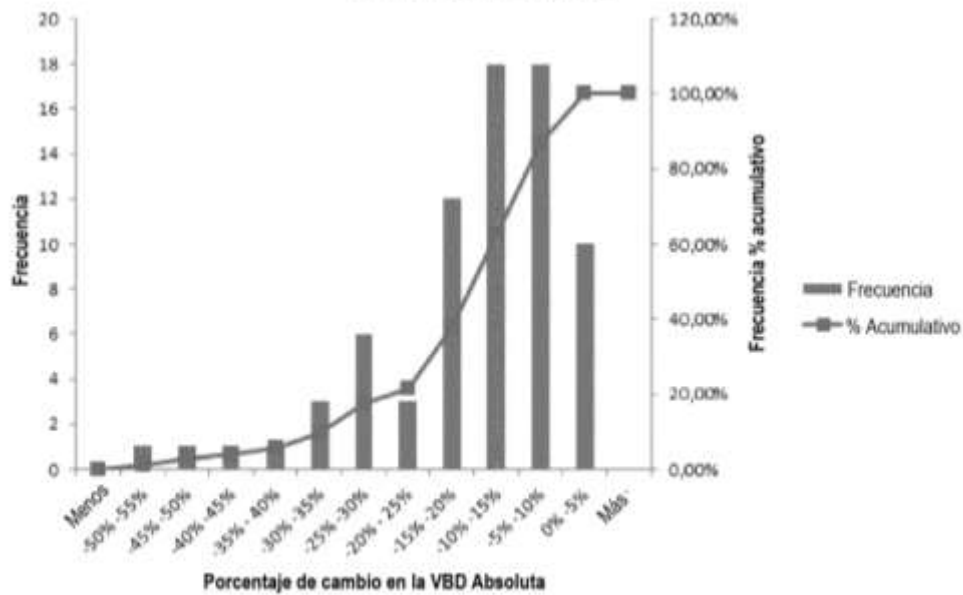


Figura 7

Histograma del cambio porcentual en la VBD Absoluta para los pacientes control

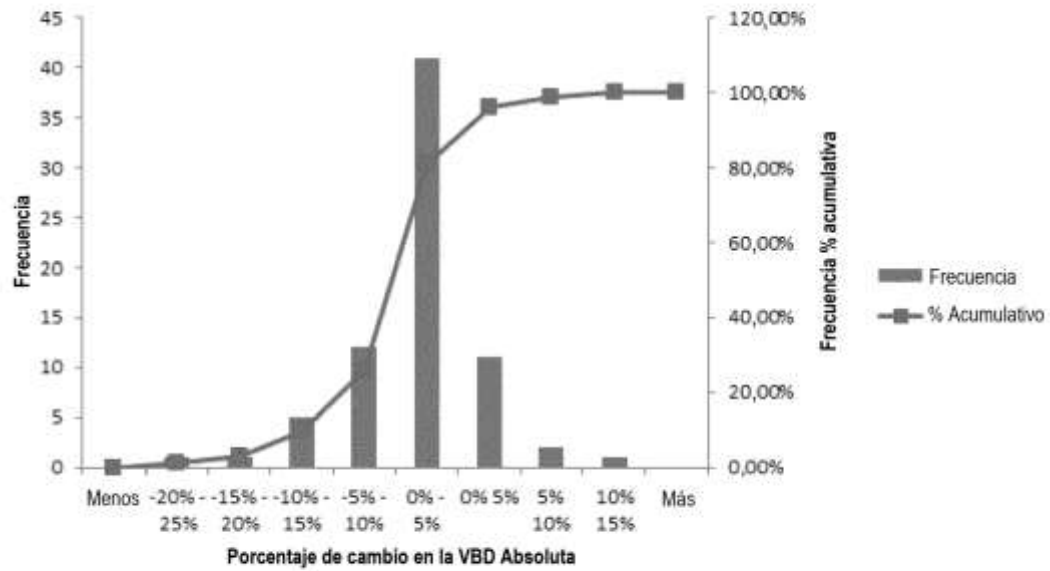


Figura 8

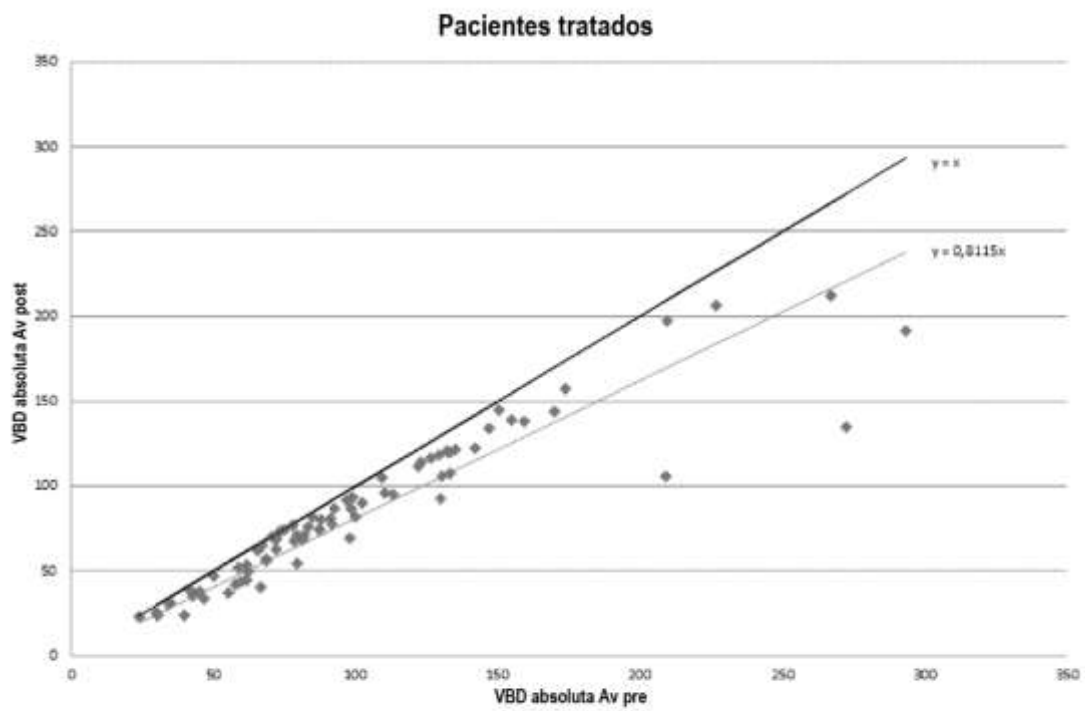


Figura 9

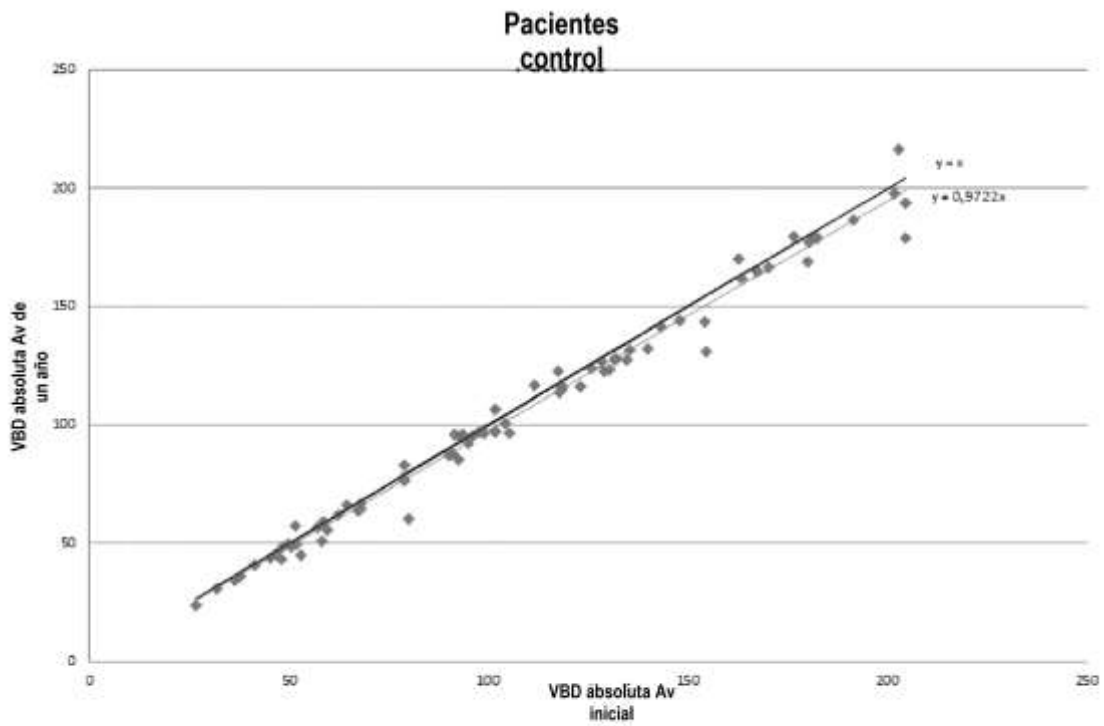


Figura 10

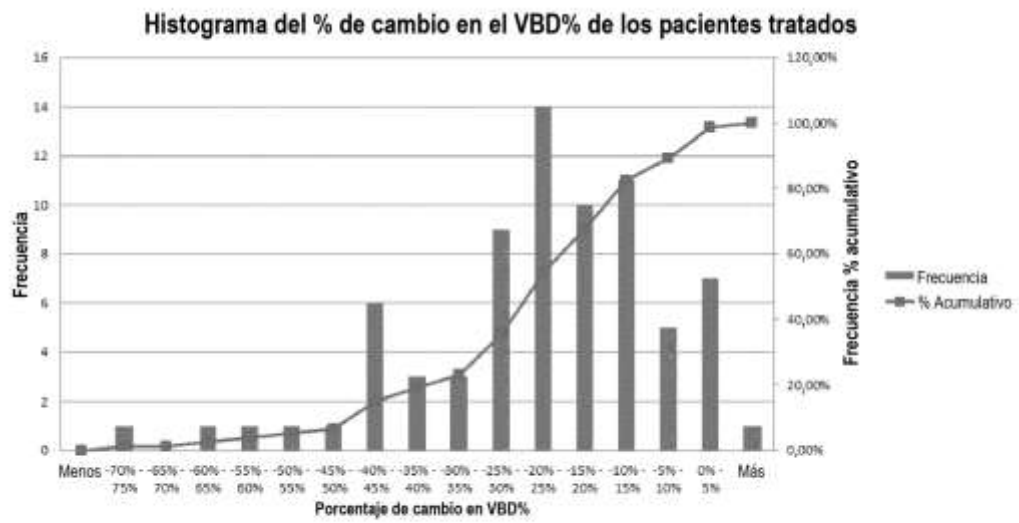


Figura 11

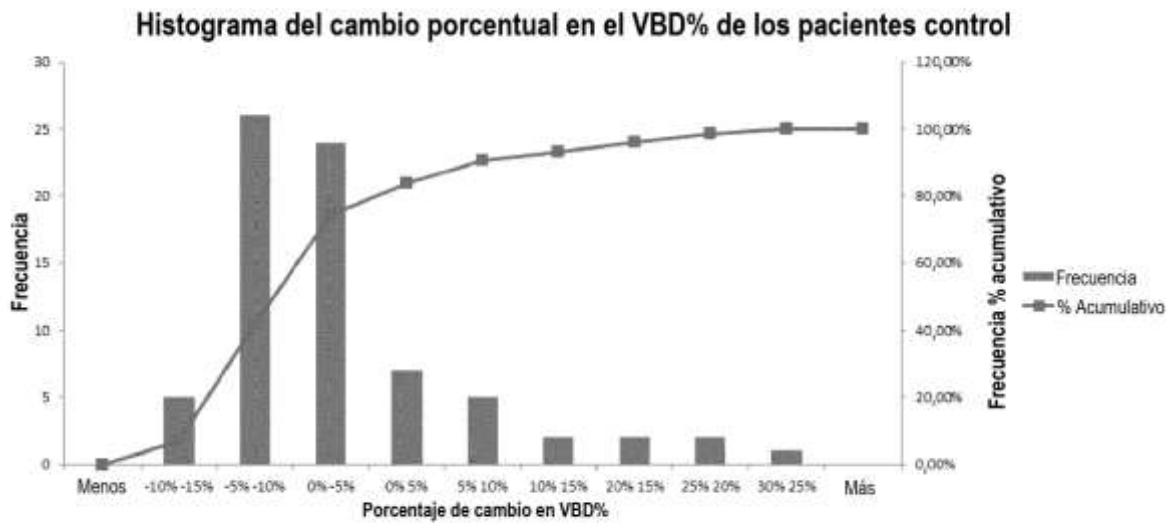


Figura 12

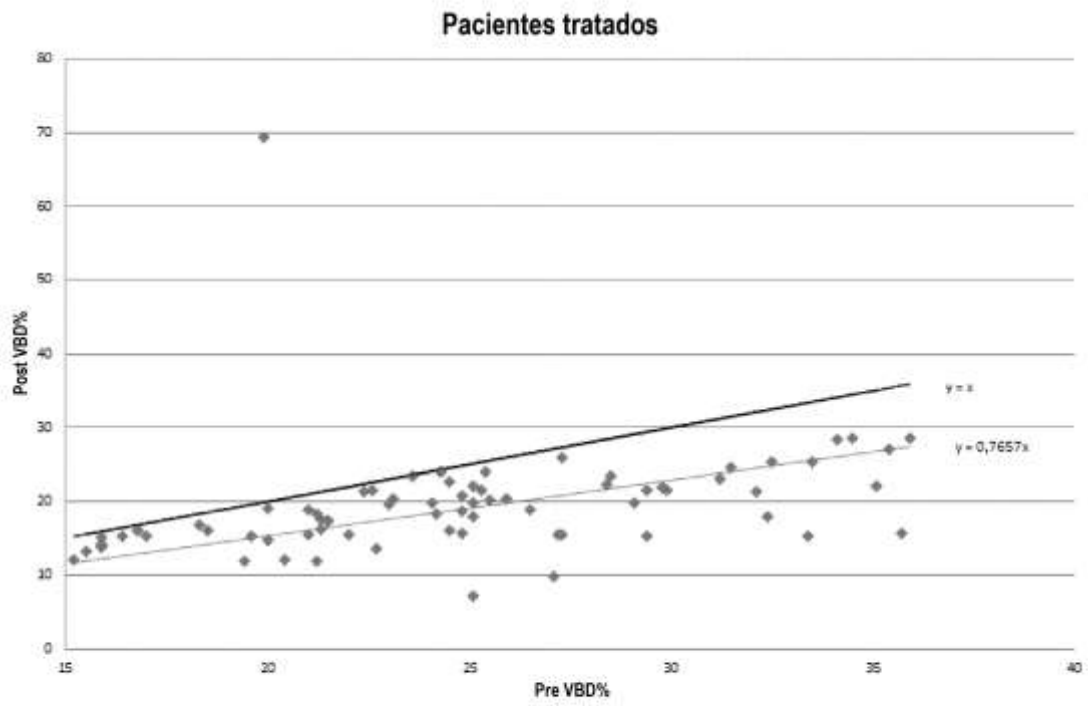


Figura 13

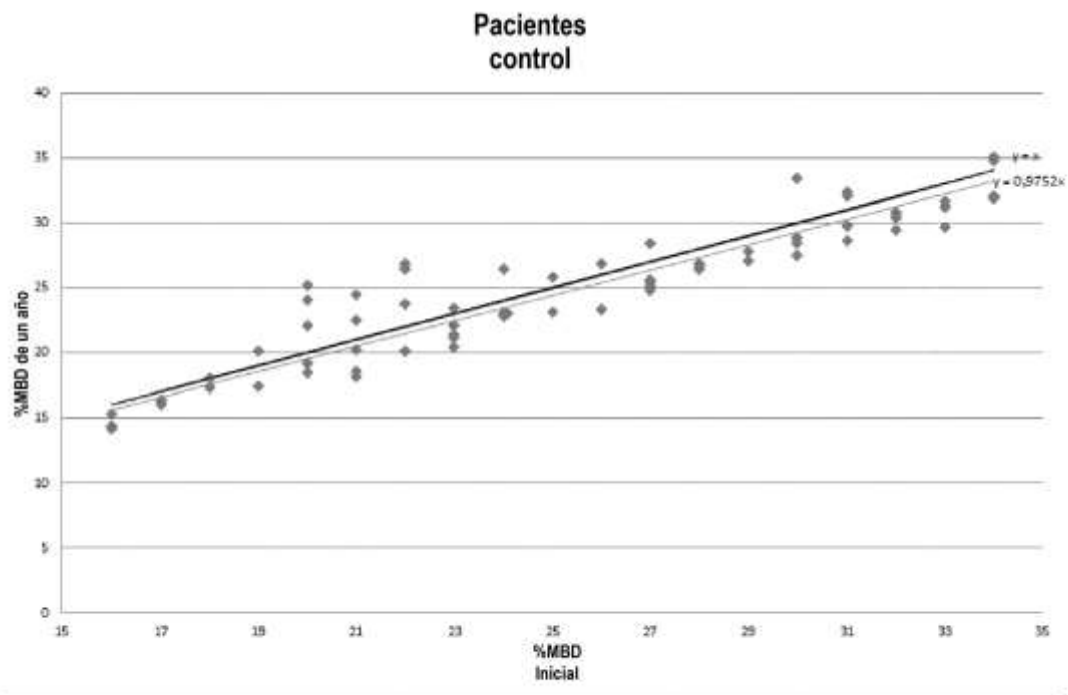


Figura 14

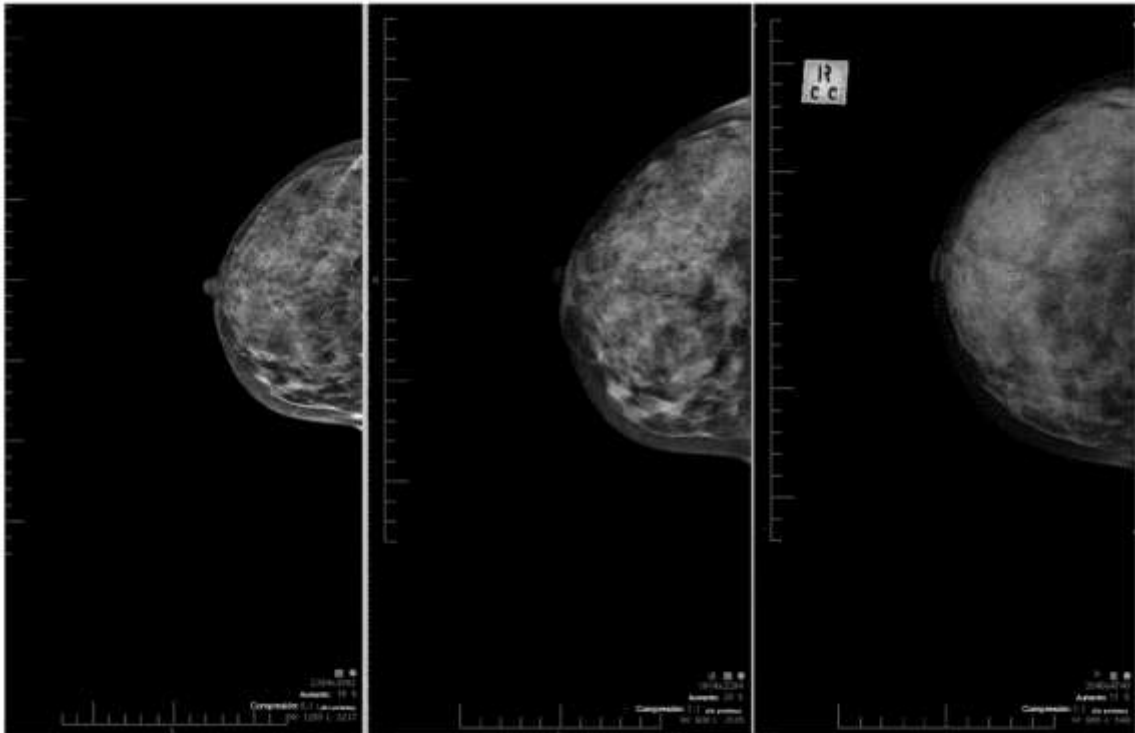


Figura 15A

Figura 15B

Figura 15C

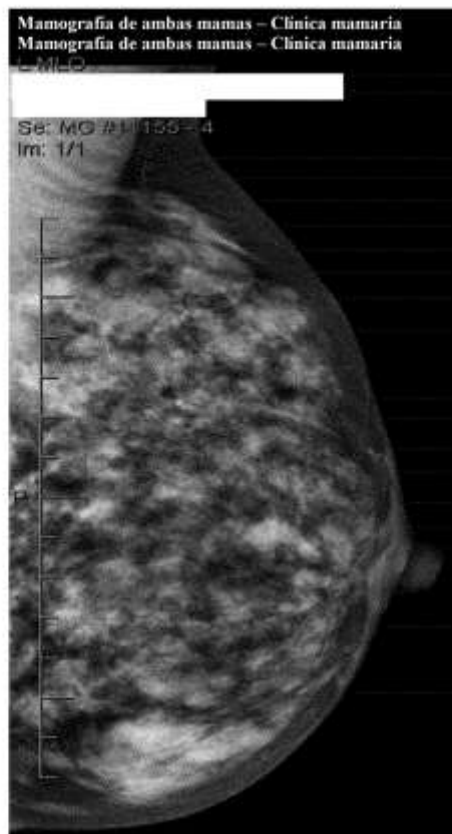


Figura 16A



Figura 16B

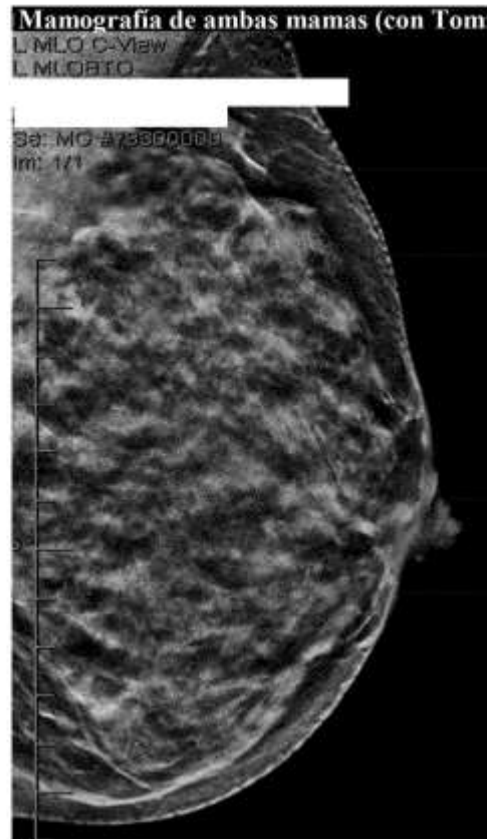


Figura 17A



Figura 17B

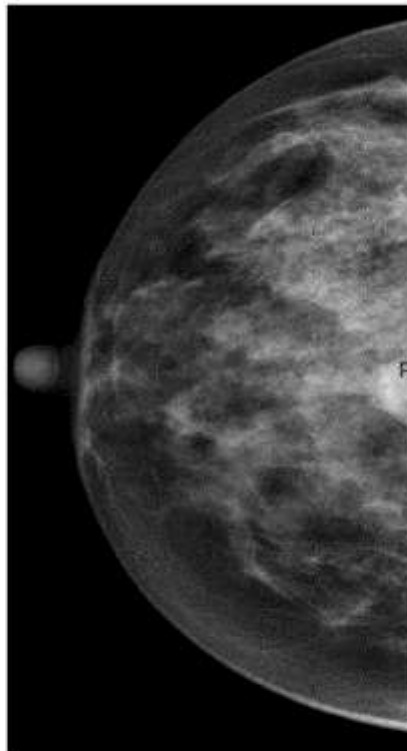


Figura 18A



Figura 18B

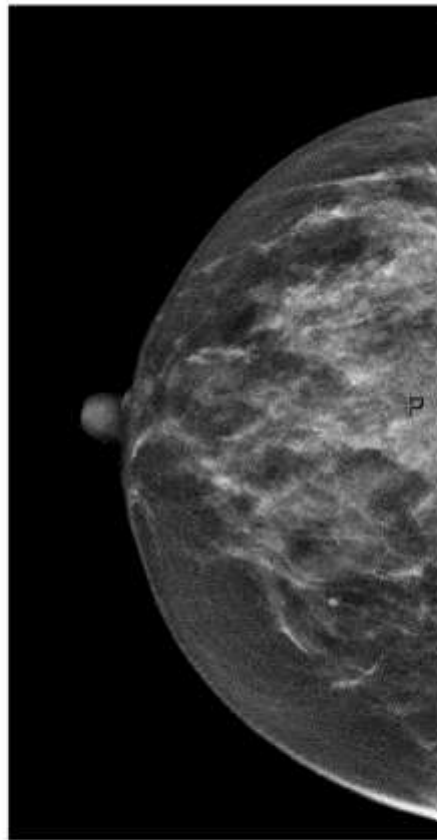


Figura 19A



Figura 19B

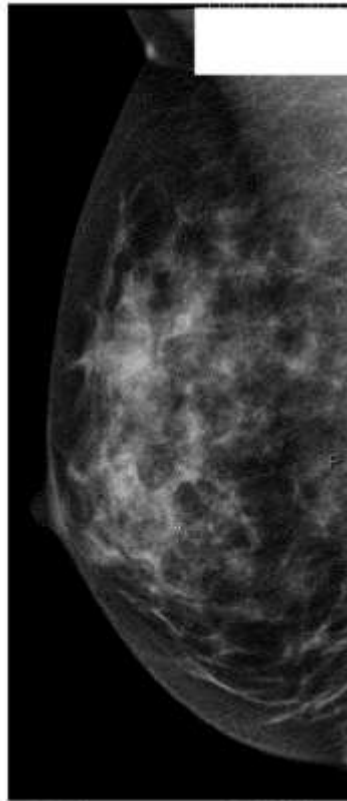


Figura 20A



Figura 20B

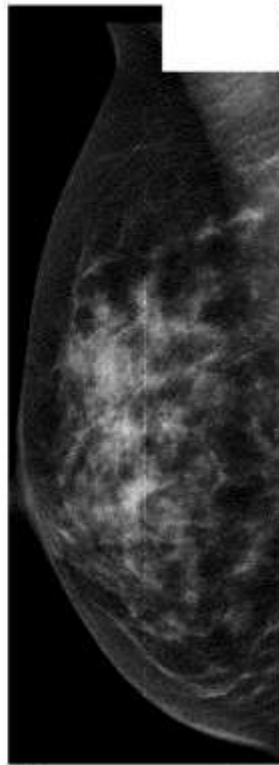


Figura 21A

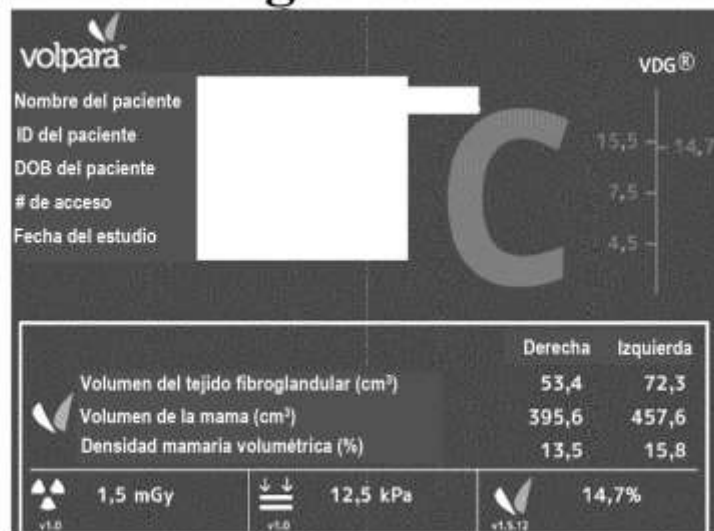


Figura 21B

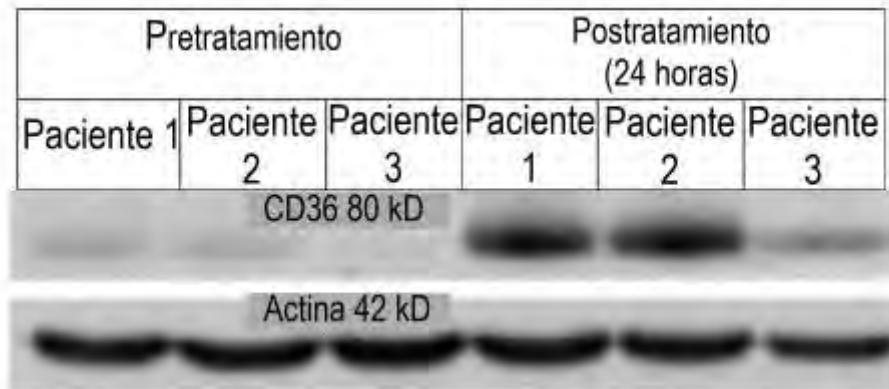


Figura 22



Figura 23A



Figura 23B



Figura 24A



Figura 24B



Figura 24C

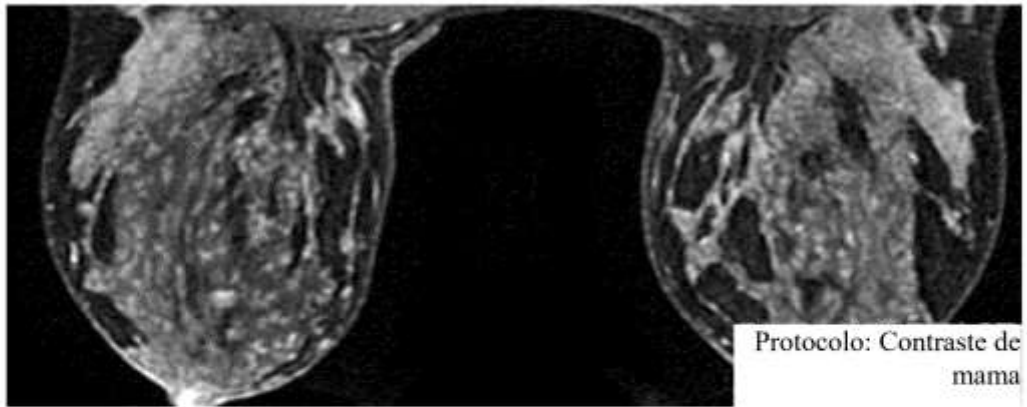


Figura 25A

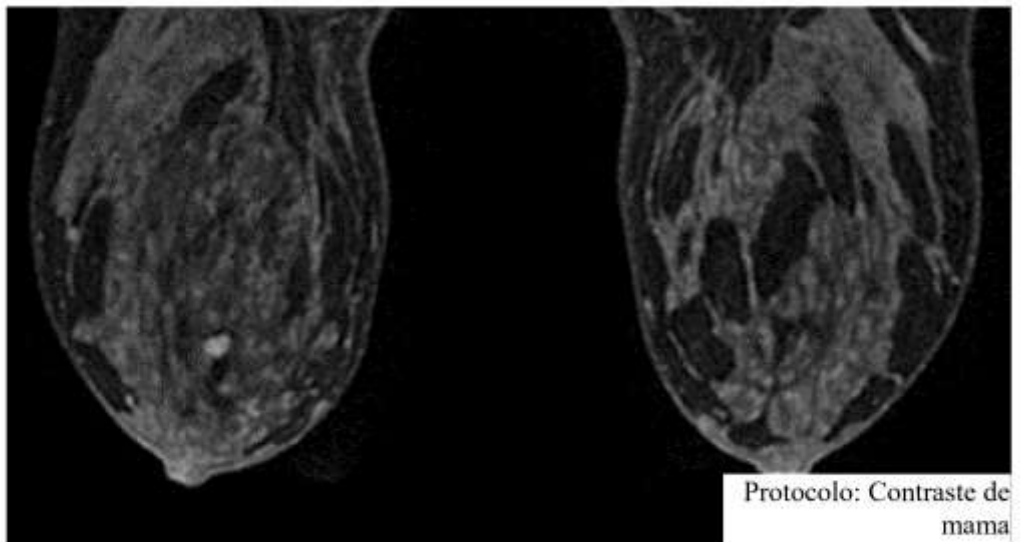


Figura 25B

Colectado: 30/12/2014, 08:10

LH	6,0	U/L
FSH	7,9	U/L
Estradiol	241	pmol/L
SHBG	88	nmol/L
Testosterona	6,8	nmol/L
Índice de andrógeno libre	7,7	%

Figura 26A

Colectado: 21/04/2015, 08:08

(Método de Roche)

LH	9,7	U/L
FSH	7,5	U/L
Estradiol	448	pmol/L
SHBG	69	nmol/L
Testosterona	9,8	nmol/L
Índice de andrógeno libre	14,2	%

Figura 26B



Figura 27A

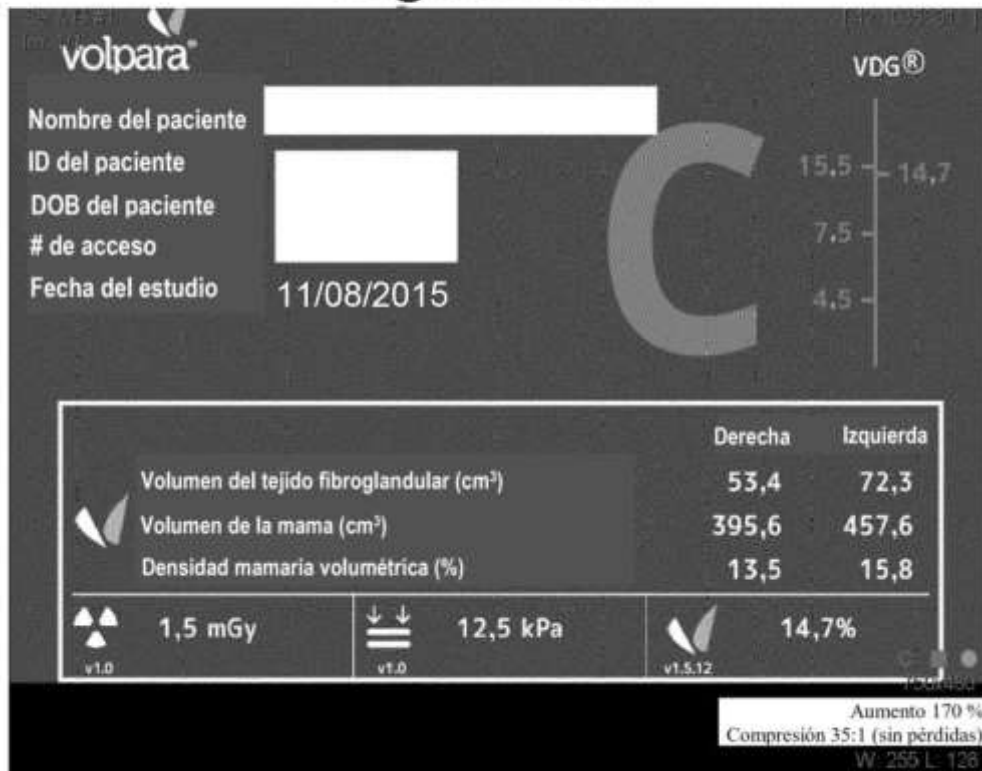


Figura 27B

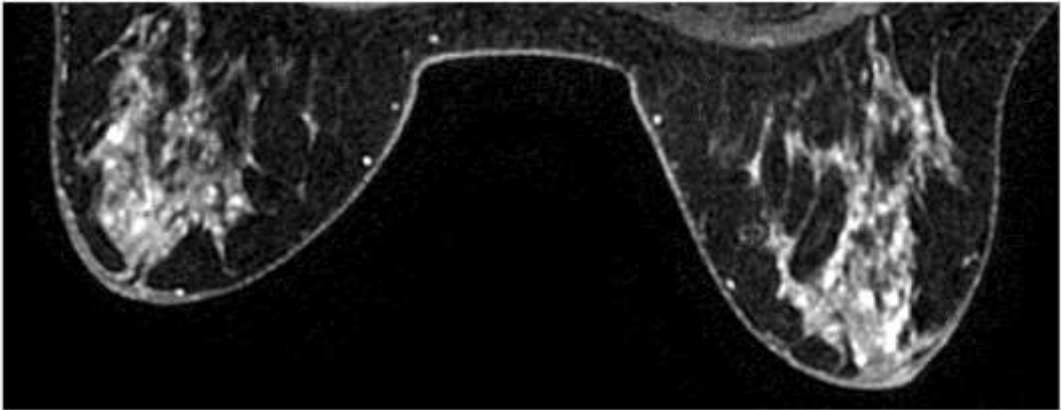


Figura 28A

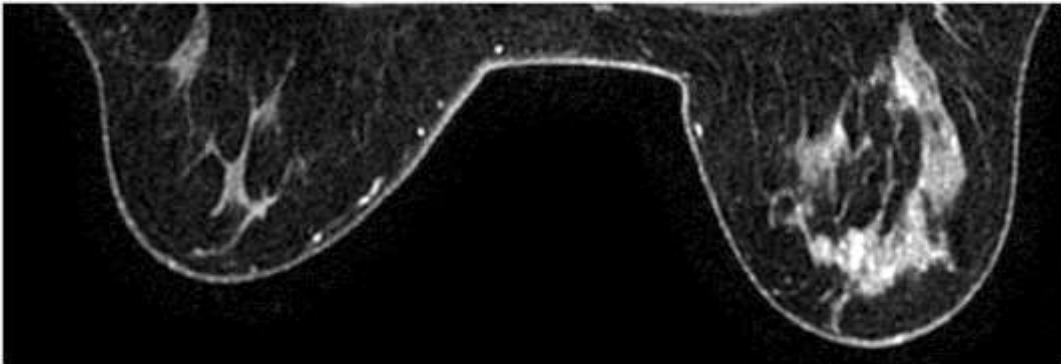


Figura 28B

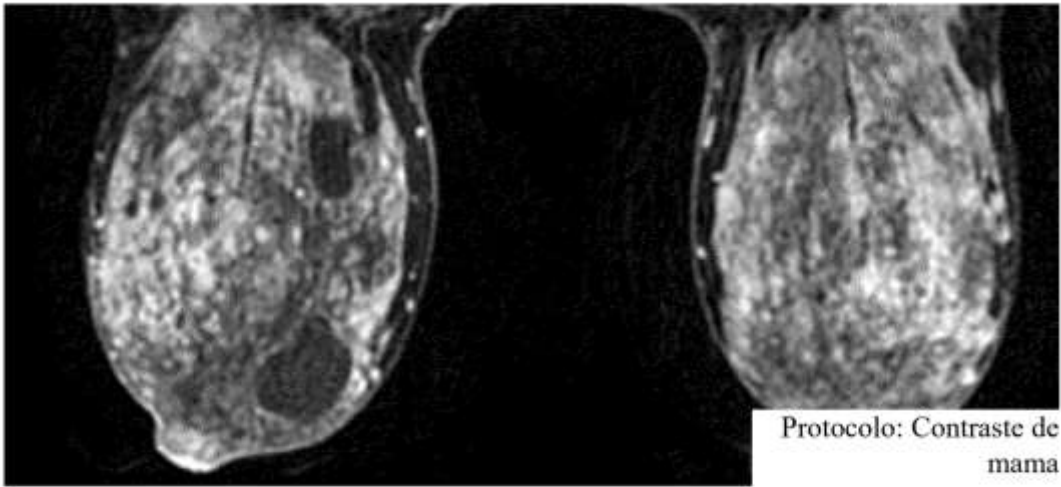


Figura 29A

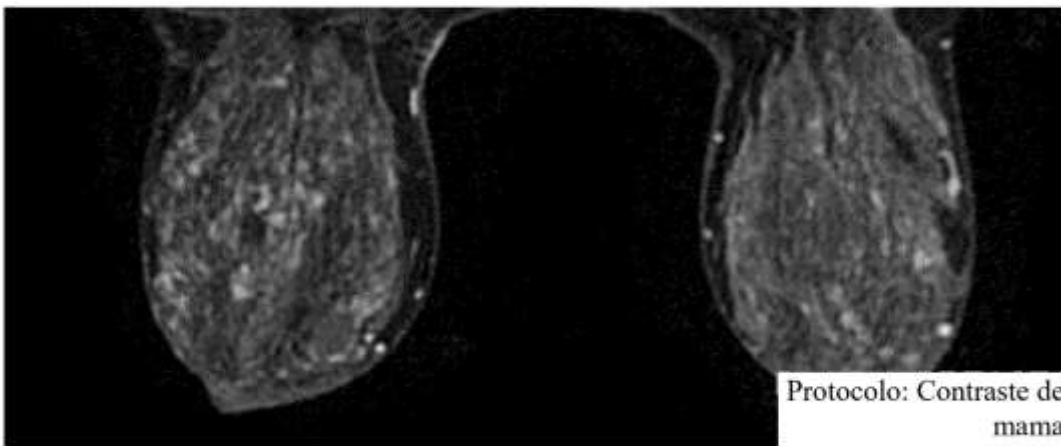


Figura 29B

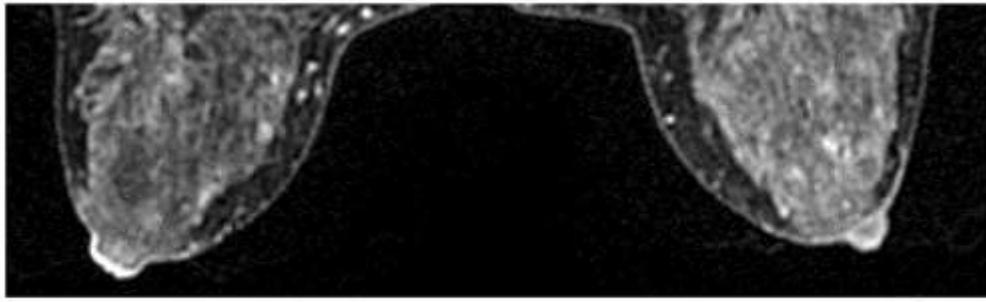


Figura 30A

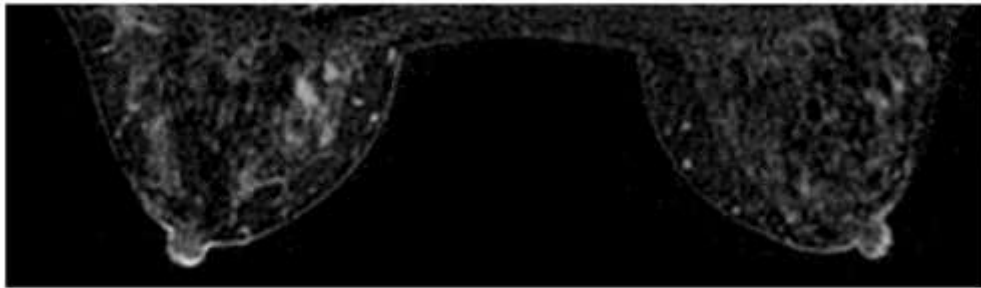


Figura 30B

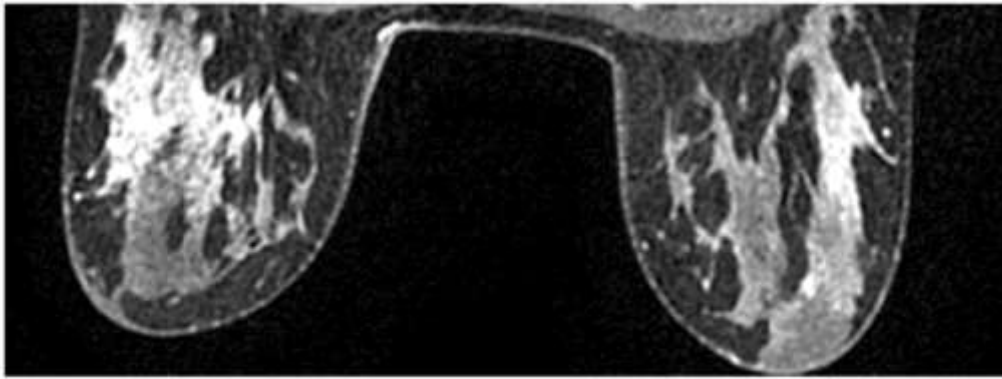


Figura 31A

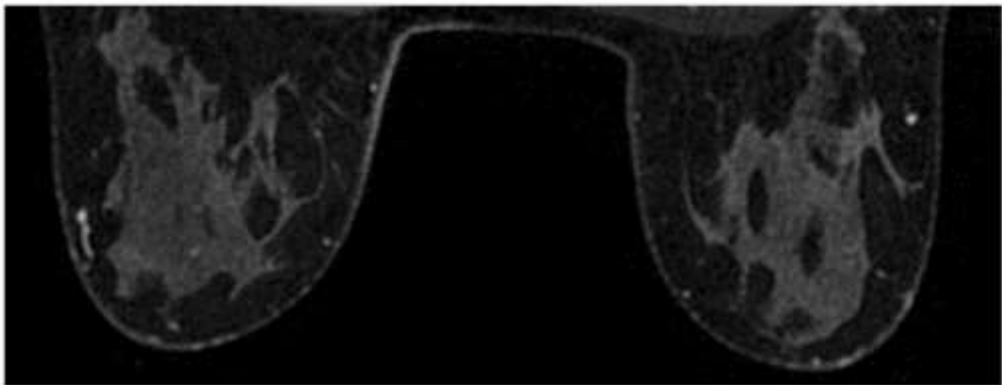


Figura 31B

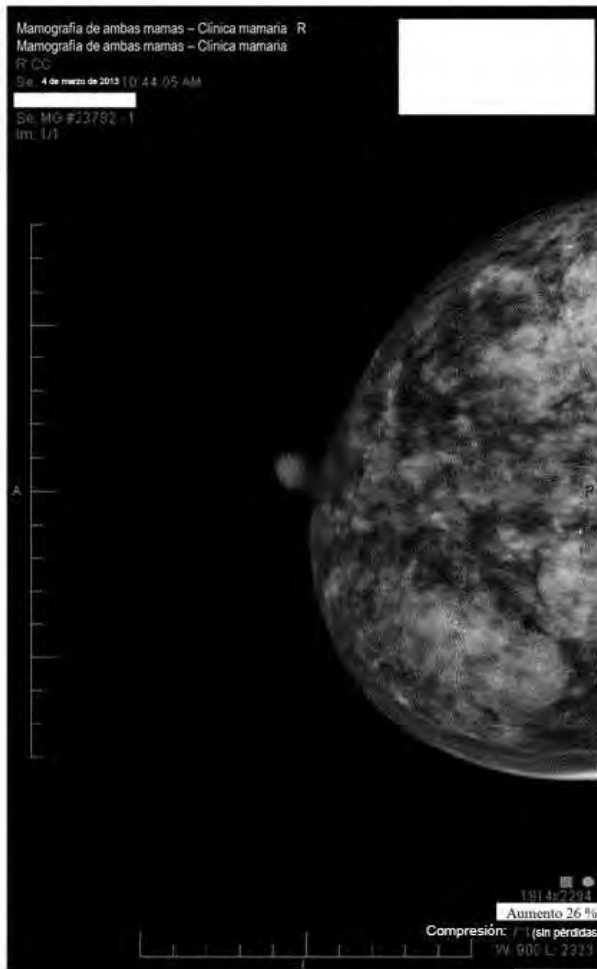


Figura 32A

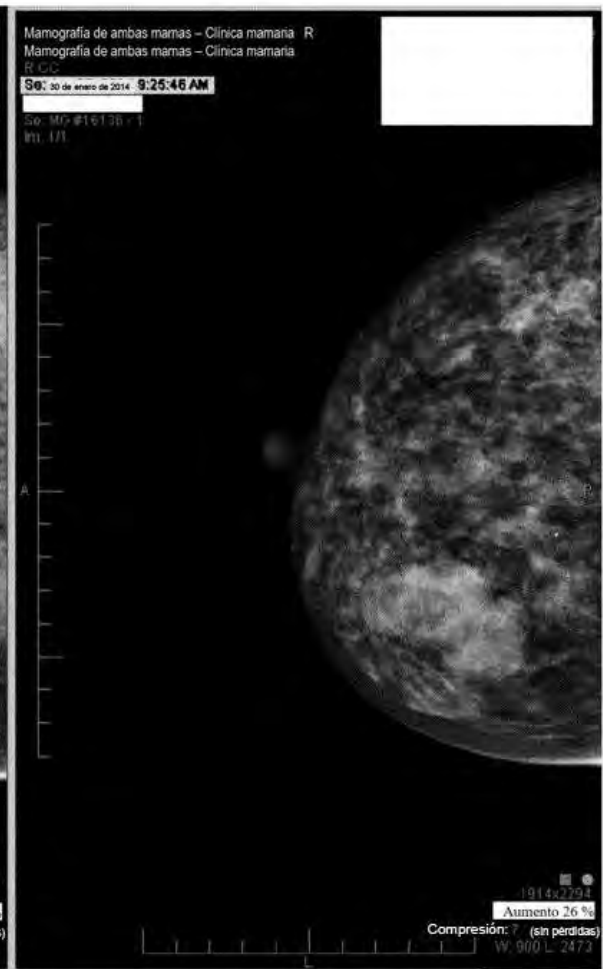


Figura 32B

Puntuación de dolor de 100 mm antes del tratamiento

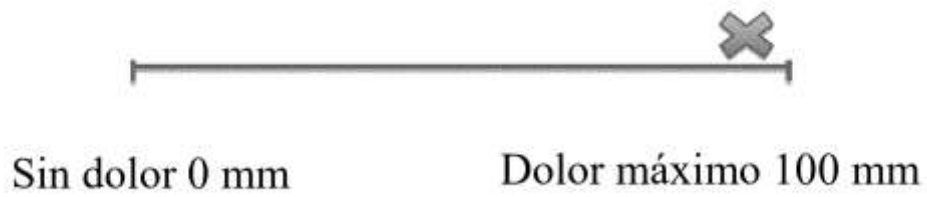


Figura 33A

Puntuación de dolor de 100 mm después del tratamiento

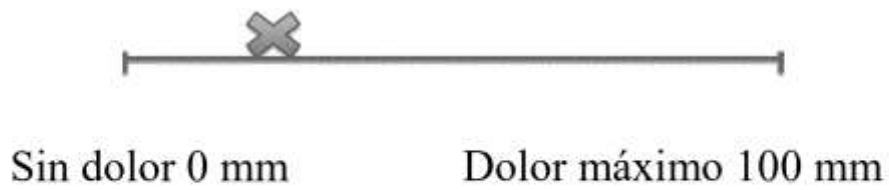


Figura 33B



Figura 34A



Figura 34B

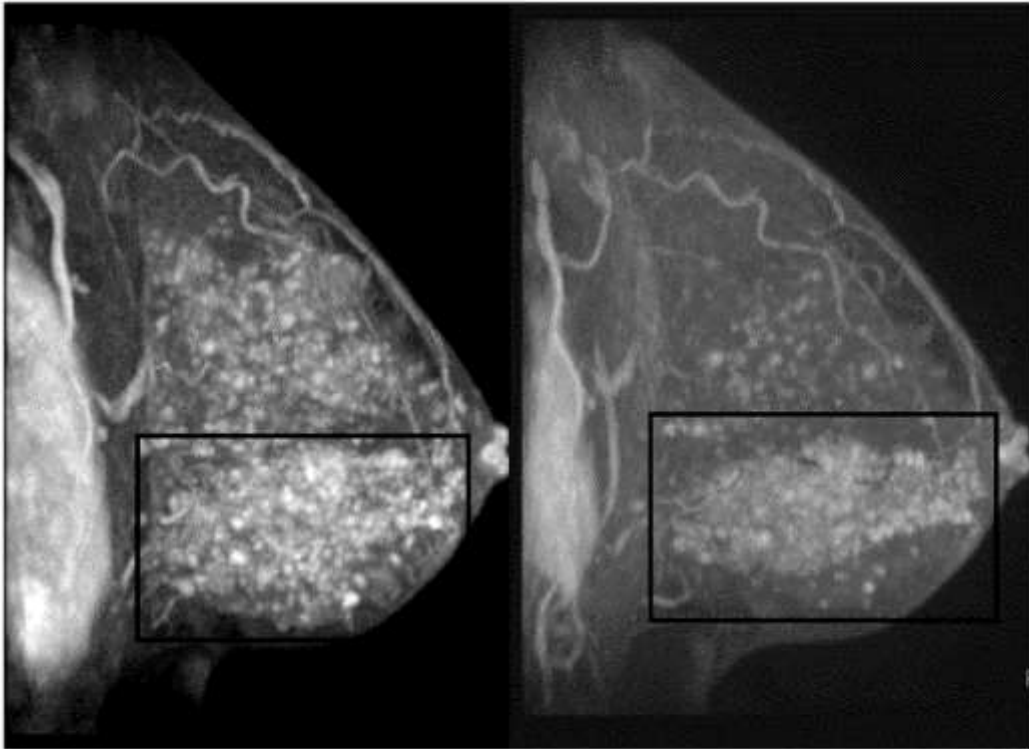


Figura 35A

Figura 35B

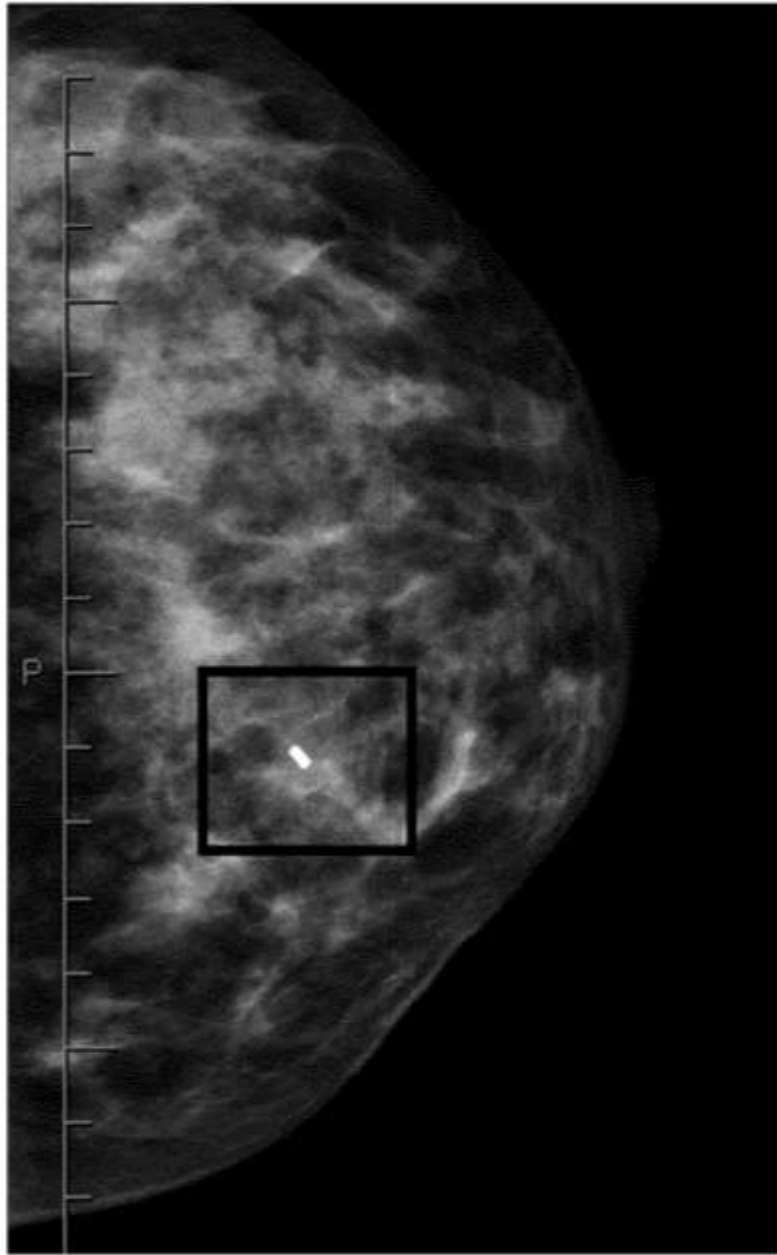


Figura 36