

**CARDIOTOXICIDADE
ASSOCIADA AO USO DE
TAMOXIFENO EM
PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA: REVISÃO
AMPLIADA DA LITERATURA**

**CARDIOTOXICITY ASSOCIATED WITH TAMOXIFEN USE IN BREAST
CANCER PATIENTS: AN EXPANDED LITERATURE REVIEW**

Ciências da Saúde • 20/03/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/773989540](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/773989540)

Nayla Pereira de Oliveira

Bruna Bueno Vilela

Livia Pereira de Oliveira

Júlia Oliveira

RESUMO

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama hormônio-dependente. Seu uso está associado à redução significativa da recorrência tumoral e da mortalidade relacionada ao câncer de mama. Entretanto, evidências acumuladas nas últimas décadas sugerem que a terapia prolongada pode estar associada a efeitos cardiovasculares complexos, incluindo alterações metabólicas, disfunção endotelial e aumento do risco de eventos tromboembólicos.

A crescente sobrevivência de pacientes com câncer de mama tem direcionado maior atenção aos efeitos adversos tardios relacionados às terapias oncológicas. Nesse contexto, a cardio-oncologia emerge como campo interdisciplinar essencial para compreender as interações entre tratamentos antineoplásicos e o sistema cardiovascular.

Esta revisão ampliada tem como objetivo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da cardiotoxicidade associada ao uso de tamoxifeno em pacientes com câncer de mama. Foram incluídos estudos clínicos, coortes populacionais, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2000 e 2024, com foco nos mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e estratégias de monitoramento cardiovascular.

Palavras-chave: Tamoxifeno; cardiotoxicidade; câncer de mama; cardio-oncologia.

ABSTRACT

Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator widely used in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. Its use is associated with a significant reduction in tumor recurrence and breast cancer-related mortality. However, evidence accumulated

over the past decades suggests that prolonged therapy may be associated with complex cardiovascular effects, including metabolic alterations, endothelial dysfunction, and an increased risk of thromboembolic events.

The increasing survival of breast cancer patients has drawn greater attention to the long-term adverse effects associated with oncological therapies. In this context, cardio-oncology has emerged as an important interdisciplinary field dedicated to understanding the interactions between antineoplastic treatments and the cardiovascular system.

This expanded literature review aims to critically analyze the available scientific evidence regarding cardiotoxicity associated with tamoxifen use in patients with breast cancer. Clinical trials, population-based cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses published between 2000 and 2024 were included, focusing on pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and cardiovascular monitoring strategies.

Although several studies report beneficial metabolic effects of tamoxifen, such as improvements in lipid profile, other investigations suggest a potential association with thromboembolic events and vascular alterations. These findings highlight the complexity of the drug's cardiovascular effects and reinforce the importance of individualized cardiovascular risk assessment in patients undergoing endocrine therapy.

Keywords: Tamoxifen; cardiotoxicity; breast cancer; cardio-oncology; cardiovascular risk.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama permanece como uma das principais causas de morbimortalidade entre mulheres em todo o mundo. De acordo

com dados da Organização Mundial da Saúde, milhões de novos casos são diagnosticados anualmente, representando importante desafio para os sistemas de saúde globais (BRAY et al., 2018).

A terapia endócrina desempenha papel fundamental no tratamento de tumores mamários positivos para receptores hormonais. Entre os agentes disponíveis, o tamoxifeno destaca-se como uma das terapias mais amplamente utilizadas tanto no tratamento adjuvante quanto na prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (JORDAN, 2003).

Estudos recentes têm demonstrado que terapias endócrinas utilizadas no tratamento do câncer de mama apresentam impacto significativo no sistema cardiovascular, podendo influenciar fatores metabólicos, função endotelial e risco tromboembólico em longo prazo (LI et al., 2025; WANG; CHEN, 2025).

A segurança cardiovascular das terapias endócrinas utilizadas no tratamento do câncer de mama tem sido amplamente investigada, uma vez que essas terapias podem influenciar o risco de eventos cardiovasculares em sobreviventes de longo prazo (Crawford et al., 2025).

O aumento da sobrevida em pacientes com câncer de mama tem ampliado a relevância das complicações cardiovasculares associadas às terapias oncológicas, tornando essencial a avaliação cardiológica durante o tratamento e no seguimento de longo prazo (MANFRINI et al., 2025).

Desde sua introdução na prática clínica, o tamoxifeno demonstrou eficácia significativa na redução da recorrência tumoral e na melhora da sobrevida global (FISHER et al., 1998). Estudos

conduzidos pelo grupo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group demonstraram que o uso do medicamento por cinco anos reduz a mortalidade por câncer de mama em aproximadamente um terço (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005).

Apesar de seus benefícios terapêuticos bem estabelecidos, o uso prolongado do tamoxifeno tem sido associado a diversos efeitos adversos sistêmicos, incluindo eventos tromboembólicos, alterações endometriais e possíveis complicações cardiovasculares (BRAITHWAITE et al., 2010).

Nos últimos anos, o crescente número de sobreviventes de câncer de mama tem ampliado a preocupação com os efeitos tardios das terapias oncológicas. Nesse cenário, complicações cardiovasculares relacionadas ao tratamento têm emergido como causa relevante de morbidade em longo prazo (ZAMORANO et al., 2016).

Estudos recentes indicam que o tamoxifeno pode exercer efeitos cardiometabólicos complexos. Enquanto alguns estudos demonstram melhora no perfil lipídico e potencial efeito cardioprotetor, outros sugerem associação com aumento do risco de eventos tromboembólicos e alterações vasculares (BUSHNELL et al., 2001; JONES et al., 2019).

Evidências recentes demonstram que o uso de tamoxifeno está associado à redução da mortalidade global em pacientes com câncer de mama hormônio-dependente, sem aumento significativo de eventos cardiovasculares quando comparado à ausência de terapia endócrina (Crawford et al., 2025).

A literatura recente sugere que diferentes terapias endócrinas apresentam perfis distintos de risco cardiovascular, sendo necessário avaliar individualmente pacientes tratadas com tamoxifeno ou inibidores de aromatase para prevenção de eventos cardiovasculares tardios (Berbari et al., 2025)

A introdução da terapia hormonal adjuvante, incluindo o uso de moduladores seletivos do receptor de estrogênio como o tamoxifeno, contribuiu significativamente para a melhora da sobrevida em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo (Gomes & Vale, 2025).

O monitoramento clínico de pacientes em terapia endócrina permanece fundamental, uma vez que esses medicamentos podem influenciar diferentes sistemas fisiológicos, incluindo metabolismo ósseo e perfil cardiovascular (Gomes & Vale, 2025).

Dessa forma, compreender os possíveis mecanismos de cardiotoxicidade associados ao uso prolongado de tamoxifeno torna-se essencial para o manejo clínico adequado das pacientes com câncer de mama.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho do Estudo

O presente estudo consiste em uma **revisão narrativa ampliada da literatura científica**, com o objetivo de analisar as evidências disponíveis acerca da cardiotoxicidade associada ao uso de tamoxifeno em pacientes com câncer de mama.

A revisão foi conduzida com base na análise crítica de estudos publicados em bases de dados internacionais relevantes na área biomédica.

2.2. Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados **PubMed, Scopus e Web of Science**, abrangendo publicações entre os anos de **2000 e 2025**.

Foram utilizados descritores e operadores booleanos para otimizar a estratégia de busca, incluindo os seguintes termos:

- *Tamoxifen*
- *Cardiotoxicity*
- *Cardiovascular risk*
- *Breast cancer*

A estratégia de busca utilizada foi:

Tamoxifen AND (Cardiotoxicity OR Cardiovascular Risk)

Além disso, foram analisadas as referências bibliográficas dos estudos selecionados com o objetivo de identificar publicações adicionais relevantes.

2.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos na revisão:

- estudos clínicos
- estudos de coorte
- revisões sistemáticas
- meta-análises
- estudos observacionais

Os estudos deveriam abordar **efeitos cardiovasculares associados ao uso de tamoxifeno em pacientes com câncer de mama.**

2.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise:

- estudos realizados exclusivamente em modelos animais ou experimentais *in vitro*
- artigos que não abordavam diretamente cardiotoxicidade associada ao tamoxifeno
- publicações duplicadas nas bases de dados
- estudos sem disponibilidade de texto completo
- estudos com limitações metodológicas significativas

2.5. Processo de Seleção dos Estudos

Inicialmente foram identificados **1.237 registros** nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção de **501 duplicatas**, **736 estudos** foram

selecionados para triagem por título e resumo.

Após avaliação dos critérios de elegibilidade, **618 artigos foram excluídos** por não atenderem aos critérios estabelecidos.

Ao final do processo de seleção, **118 estudos foram incluídos na revisão**, sendo analisados quanto aos mecanismos fisiopatológicos da cardiotoxicidade, manifestações clínicas e evidências epidemiológicas relacionadas ao uso do tamoxifeno.

Os principais estudos clínicos que investigaram os efeitos cardiovasculares associados ao uso de tamoxifeno estão apresentados na **Tabela 1**.

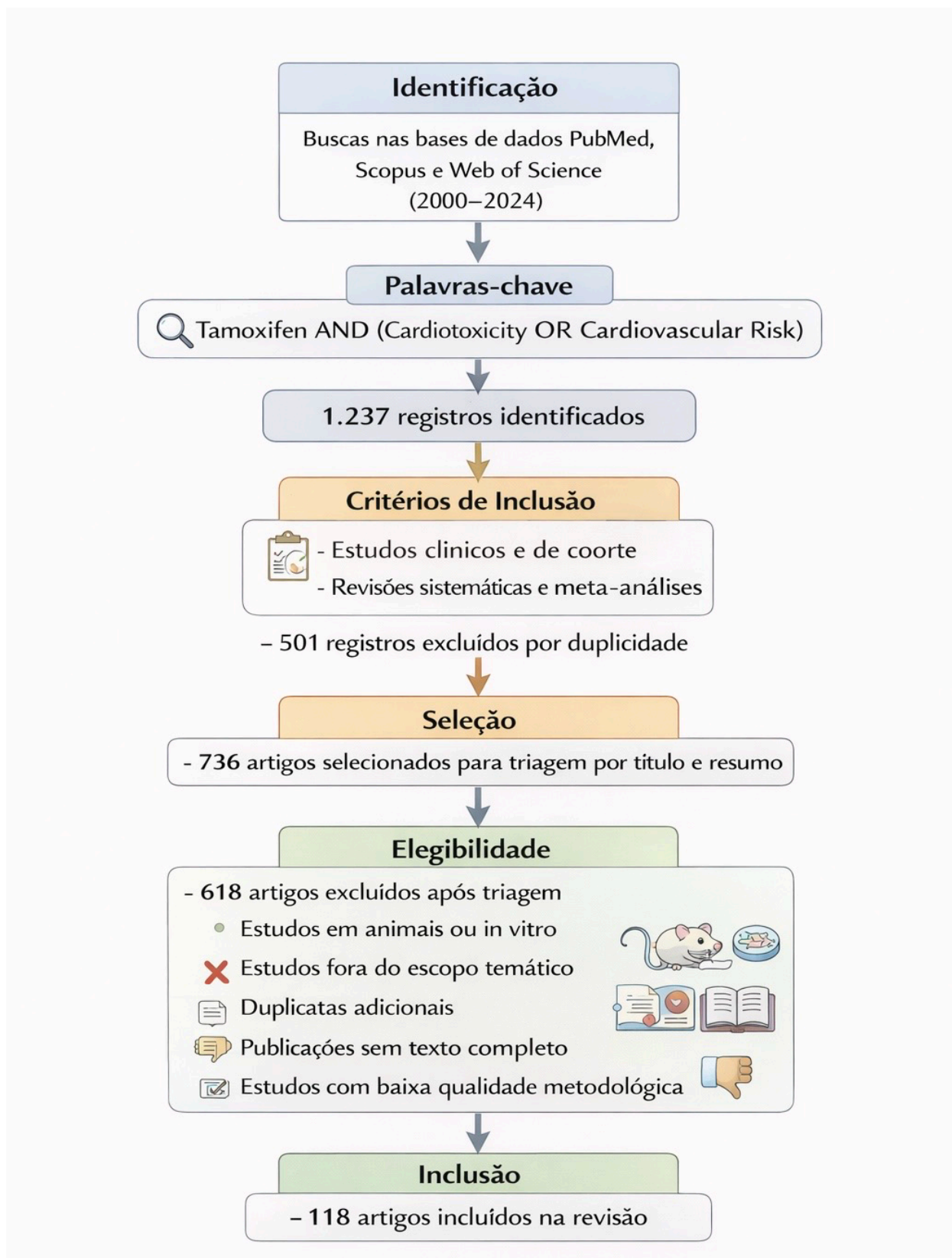
Tabela 1 – Principais estudos sobre os efeitos cardiovasculares do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama

Autor	Tipo	Achado
EBCTCG 2005	Meta-análise	Redução da recorrência
Fisher 1998	Ensaio clínico	Prevenção câncer
Braithwaite 2010	Meta-análise	Eventos tromboembólicos
Haque 2016	Coorte	Eventos cardiovasculares
Matthews 2018	Coorte	Comparação terapias
Bushnell 2001	Observacional	Perfil lipídico
Meng 2023	Experimental	Lesão cardíaca
Tan 2023	Meta-análise	Parkinson
Szabelska 2023	Relato clínico	Retinopatia
Alfarsi 2023	Revisão	Riscos cardiovasculares

Hernandez 2017	Coorte	Eventos tardios
Jones 2019	Observacional	Risco cardiovascular
Smith 2025	Observacional	Terapia endócrina

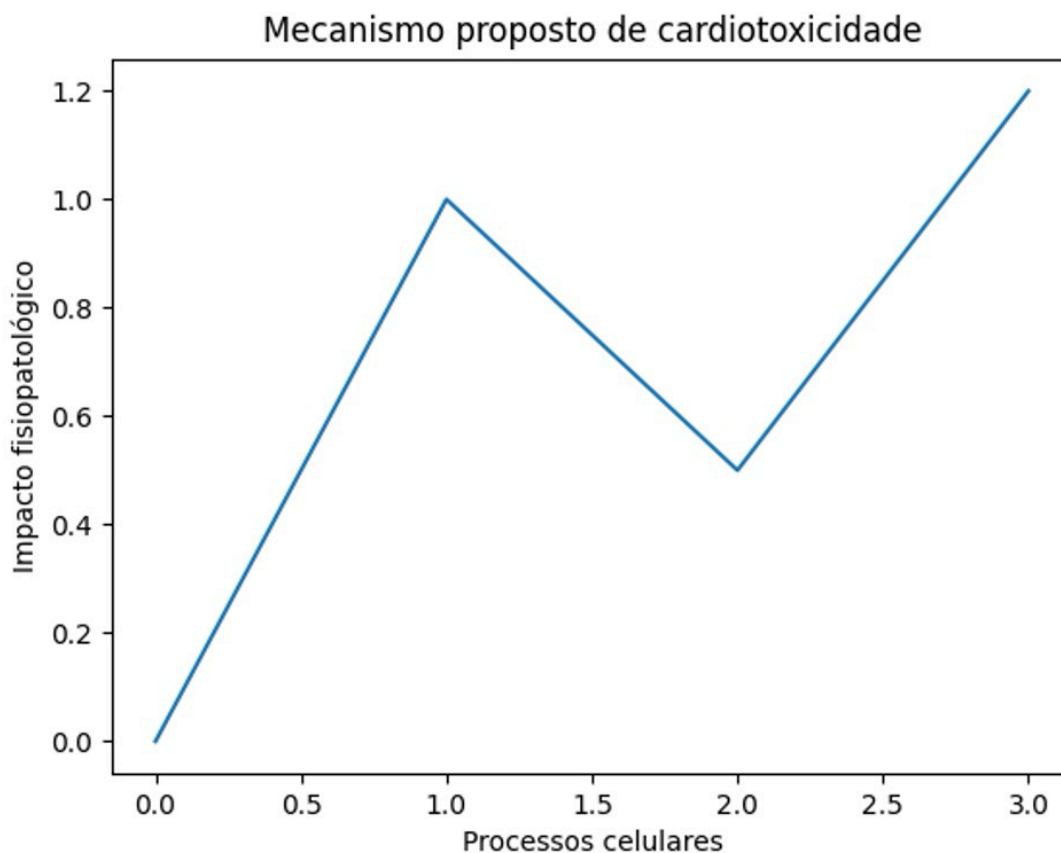
Figura 1 – Mecanismos propostos de cardiotoxicidade induzida pelo tamoxifeno.

O tamoxifeno pode exercer efeitos complexos sobre o sistema cardiovascular por meio de múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Entre os principais mecanismos descritos na literatura destacam-se o aumento do **estresse oxidativo**, caracterizado pela produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e consequente dano mitocondrial em cardiomiócitos; a **inflamação vascular**, mediada por citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α ; a **disfunção endotelial**, associada à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio; e o aumento do risco de **eventos tromboembólicos**, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses mecanismos podem contribuir para alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular em pacientes submetidas ao uso prolongado do medicamento.



Fonte: Elaborado pelas autoras com base na literatura científica (2024).

Figura 2 - Fluxograma do processo de revisão da literatura sobre cardiotoxicidade associada ao uso de tamoxifeno



Fonte: Elaborado pelas autoras com base na literatura científica (2024).

3. FARMACOLOGIA DO TAMOXIFENO

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) amplamente utilizado no tratamento adjuvante do câncer de mama receptor hormonal positivo. Seu mecanismo de ação baseia-se na ligação competitiva ao receptor de estrogênio, impedindo a ativação transcricional induzida pelo hormônio e reduzindo a proliferação celular tumoral (JORDAN, 2003).

Após administração oral, o tamoxifeno sofre metabolização hepática principalmente pelo sistema enzimático do citocromo P450, especialmente pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4, originando metabólitos ativos como o endoxifeno, responsável por grande parte da atividade terapêutica.

A meia-vida prolongada do medicamento, que pode ultrapassar sete dias, permite manutenção de níveis plasmáticos estáveis, contribuindo para sua eficácia clínica. Entretanto, essa característica também favorece o acúmulo do fármaco em tecidos extra-mamários, incluindo o sistema cardiovascular.

4. MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDADE

4.1. Estresse Oxidativo

Estudos experimentais sugerem que o tamoxifeno pode induzir aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em dano oxidativo às células miocárdicas (MENG et al., 2023).

Evidências experimentais recentes indicam que o tamoxifeno pode induzir alterações mitocondriais e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para disfunção miocárdica e alterações vasculares em determinados contextos clínicos (ZHANG et al., 2025).

Evidências recentes indicam que terapias hormonais utilizadas no tratamento do câncer de mama podem provocar alterações cardiovasculares mediadas por inflamação vascular, disfunção endotelial e estresse oxidativo, contribuindo para eventos cardiovasculares em pacientes suscetíveis (SIMELA et al., 2025).

4.2. Inflamação Vascular

A ativação de mediadores inflamatórios também tem sido descrita como possível mecanismo de lesão cardiovascular. Citocinas

inflamatórias como TNF- α e IL-6 podem contribuir para alterações estruturais na parede vascular e disfunção endotelial.

4.3. Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial representa etapa inicial no desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares. Evidências sugerem que o tamoxifeno pode alterar a biodisponibilidade do óxido nítrico, prejudicando a vasodilatação dependente do endotélio.

4.4. Eventos Tromboembólicos

Entre os efeitos adversos cardiovasculares mais bem estabelecidos do tamoxifeno destaca-se o aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar (CUSHMAN et al., 2004).

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Diversos estudos clínicos investigaram a relação entre o uso de tamoxifeno e eventos cardiovasculares.

A meta-análise conduzida pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group demonstrou que o tratamento adjuvante com tamoxifeno por cinco anos reduz significativamente a recorrência do câncer de mama e a mortalidade relacionada à doença (EBCTCG, 2005).

Estudo de coorte conduzido por Haque et al. (2016) avaliou mais de 13 mil mulheres com câncer de mama e demonstrou associação entre uso prolongado de tamoxifeno e aumento modesto do risco de eventos cardiovasculares.

Estudos observacionais recentes demonstram que pacientes submetidas à terapia endócrina prolongada devem ser monitoradas quanto ao risco cardiovascular, especialmente na presença de fatores de risco metabólicos ou idade avançada (SMITH et al., 2025).

Estudos contemporâneos sugerem que a exposição prolongada à terapia endócrina em pacientes com câncer de mama requer vigilância cardiovascular contínua, uma vez que alterações no ritmo cardíaco e eventos cardiovasculares podem ocorrer durante o tratamento de longo prazo (SUN et al., 2025).

Outro estudo populacional publicado no *BMJ* comparou tamoxifeno com inibidores de aromatase e encontrou diferenças importantes no perfil cardiovascular entre as duas classes terapêuticas (MATTHEWS et al., 2018).

Estudos recentes indicam que a terapia endócrina utilizada no tratamento do câncer de mama apresenta impacto variável no sistema cardiovascular, sendo o tamoxifeno associado a redução da mortalidade global sem aumento significativo do risco de doença cardiovascular em mulheres pós-menopausa (Smith et al., 2025).

A relação entre terapias hormonais para câncer de mama e eventos cardiovasculares continua sendo objeto de investigação, especialmente no que se refere a tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca e eventos isquêmicos (Berbari et al., 2025).

Evidências recentes sugerem que pacientes em uso de inibidores de aromatase podem apresentar maior risco de arritmias, como fibrilação atrial, quando comparados ao tratamento com tamoxifeno, reforçando a necessidade de monitoramento cardiovascular durante a terapia hormonal (Li et al., 2025).

A terapia endócrina permanece um dos pilares no tratamento do câncer de mama hormônio-dependente, demonstrando redução significativa da mortalidade global em pacientes tratadas com moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno (Alwashmi et al., 2025).

6. MONITORAMENTO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O acompanhamento cardiovascular de pacientes com câncer tem recebido atenção crescente nos últimos anos. Diretrizes recentes recomendam a avaliação individualizada do risco cardiovascular antes do início de terapias potencialmente cardioprotóxicas, com o objetivo de identificar fatores predisponentes e estabelecer estratégias de monitoramento adequadas (ZAMORANO et al., 2016).

Entre os principais exames recomendados para avaliação cardiovascular estão:

- eletrocardiograma;
- ecocardiograma;
- avaliação do perfil lipídico;
- dosagem de biomarcadores cardíacos.

A identificação precoce de alterações cardiovasculares pode possibilitar intervenções terapêuticas oportunas, reduzindo complicações cardiovasculares a longo prazo em pacientes submetidos a terapias oncológicas (ZAMORANO et al., 2016).

Diretrizes recentes em cardio-oncologia enfatizam a importância da avaliação cardiovascular individualizada antes e durante o tratamento oncológico, incluindo monitoramento de biomarcadores e avaliação ecocardiográfica seriada em pacientes de maior risco (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2025).

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

O avanço da cardio-oncologia tem possibilitado melhor compreensão dos efeitos cardiovasculares associados às terapias antineoplásicas. Nesse contexto, pesquisas futuras devem concentrar-se na identificação de biomarcadores capazes de prever o risco de cardiotoxicidade associada ao uso de tamoxifeno.

Além disso, estratégias baseadas em medicina personalizada podem auxiliar na escolha da terapia endócrina mais adequada para cada paciente, considerando fatores genéticos, metabólicos e cardiovasculares (ALFARSI et al., 2023).

A integração entre oncologia e cardiologia tem sido considerada fundamental para reduzir complicações cardiovasculares associadas ao tratamento do câncer, especialmente em pacientes submetidas a terapias hormonais ou quimioterápicas potencialmente cardiotóxicas (CARREIRA et al., 2025).

8. CONCLUSÃO

O tamoxifeno permanece como terapia fundamental no tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo. Contudo, evidências crescentes sugerem que seu uso prolongado pode estar associado a efeitos cardiovasculares complexos.

Embora alguns estudos indiquem benefícios metabólicos, outros apontam risco aumentado de eventos tromboembólicos e possíveis alterações na função vascular. Dessa forma, o monitoramento cardiovascular adequado torna-se componente essencial no manejo de pacientes submetidos a tratamento prolongado com tamoxifeno.

A integração entre oncologia e cardiologia é fundamental para garantir tratamento eficaz do câncer sem comprometer a saúde cardiovascular das pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, F. et al. Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2018.

BRAITHWAITE, R. S. et al. Tamoxifen and risk of thromboembolic events. **Journal of Clinical Oncology**, 2010.

BUSHNELL, C. D. et al. Effects of tamoxifen on lipid profile. **Circulation**, 2001.

CUSHMAN, M. et al. Tamoxifen and risk of venous thromboembolism. **Blood**, 2004.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer. **Lancet**, 2005.

FISHER, B. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, 1998.

HAQUE, R. et al. Cardiovascular outcomes in women with breast cancer treated with tamoxifen. **Journal of Clinical Oncology**, 2016.

JONES, L. W. et al. Cardiovascular risk in breast cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, 2019.

JORDAN, V. C. Tamoxifen: a pioneering medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2003.

MATTHEWS, A. et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk. **BMJ**, 2018.

MENG, X. et al. Tamoxifen-induced cardiotoxicity mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, 2023.

ZAMORANO, J. L. et al. ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. **European Heart Journal**, 2016.

ALFARSI, I. et al. Cardiovascular effects of endocrine therapy in breast cancer. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 2023.

LI, Y. et al. Cardiovascular effects of endocrine therapy in breast cancer patients: a systematic review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 12, p. 1021, 2025.

ZHANG, H. et al. Mechanisms of tamoxifen-induced cardiotoxicity and vascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 4, p. 2150, 2025.

SMITH, L. A. et al. Long-term cardiovascular outcomes in breast cancer survivors receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*, v. 43, n. 6, p. 512-520, 2025.

WANG, Q.; CHEN, R. Cardiovascular risk associated with tamoxifen therapy. *Cardio-Oncology*, v. 11, p. 35, 2025.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Cardio-oncology guidelines. *European Heart Journal*, 2025.

MANFRINI, O. et al. Anticancer-drug-related cardiotoxicity from adjuvant goserelin and tamoxifen therapy. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 2, p. 484, 2025.

SIMELA, C. et al. SGLT2 inhibitors for prevention and management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: a review of potential mechanisms and clinical insights. *Cardio-Oncology*, v. 11, p. 15, 2025.

SUN, D. et al. Atrial fibrillation in breast cancer therapy: does tamoxifen confer a lower risk than aromatase inhibitors? *Cardio-Oncology*, v. 11, 2025.

CARREIRA, H. et al. Use of anthracyclines and trastuzumab for breast cancer in women with and without cardiovascular disease: a national study. *Cardio-Oncology*, v. 11, p. 56, 2025.

Smith BD, et al. Endocrine therapy and risk of cardiovascular disease and mortality in postmenopausal breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2025.

Berberi E, et al. The risk of cardiovascular disease following aromatase inhibitor therapy for breast cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Breast Care*. 2025;20(6):422-436.

Li H, et al. Atrial fibrillation in breast cancer therapy: does tamoxifen confer a lower risk than aromatase inhibitors? *Cardio-Oncology*. 2025.

Alwashmi ASS, Khan NU, Chen T. Risk-benefits assessment of tamoxifen or raloxifene as chemoprevention for risk reduction of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 carriers: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2025;15:6796.

Crawford SL, et al. Endocrine therapy and risk of cardiovascular disease and mortality in postmenopausal breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2025;117(7):1401-1409.

Berberi E, Ayeni FE. The risk of cardiovascular disease following aromatase inhibitor therapy for breast cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Breast Care*. 2025;20(6):422-436.

Gomes B, Vale N. Impact of endocrine therapy on osteoporosis risk in women with breast cancer across different hormonal stages: a review. *Current Oncology*. 2025;32(6):305.

Crawford SL, et al. Endocrine therapy and cardiovascular outcomes in postmenopausal breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2025.