Reporte de Síntomas y Calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento con Tamoxifeno o Raloxifeno para la prevención del Cáncer de mama *

STEPHANIE R. LAND, D. LAWRENCE WICKERHAM, JOSEPH P. COSTANTINO, MARCIE W. RITTER, VICTOR G. VOGEL, MYOUNGKEUN LEE, EDUARDO R. PAJON, JAMES L. WADE III, SHAKER DAKHIL, JAMES B. LOCKHART, JR, NORMAN WOLMARK, PATRICIA A. GANZ, THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT

RESUMEN

Contexto. El tamoxifeno está aprobado para la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres a alto riesgo; pero no se conoce cómo se compara el raloxifeno con el tamoxifeno. Objetivo. Para comparar las diferencias en pacientes que auto-reportan los objetivos, calidad de vida (CDV), y síntomas en las participantes del Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) con asignación aleatorizada.

Diseño, lugar, participantes e intervenciones. El estudio STAR fue un estudio doble ciego, randomizado de prevención fase III diseñado para evaluar la eficacia relativa del raloxifeno frente al tamoxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo. Entre julio 1 de 1999 y noviembre 4 de 2004, 19.747 participantes se reclutaron en el centro de Norte América, con un potencial promedio de seguimiento de 4.6 años (rango, 1.2-6.5 años) Los pacientes auto-reportaron sus síntomas que fueron registrados de todos los participantes usando una lista de 36 puntos. La calidad de vida se midió con los instrumentos Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), el Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), y el Medical Outcomes Study Sexual y un Activity Questionnaire en un subestudio de 1 983 participantes con un potencial promedio de seguimento de 5.4 años (rango, 4.6-6.0 años). Los cuestionarios se administraron antes del tratamiento cada seis meses por 60 meses y a los 72 meses.

Principales objetivos medidos. Los principales puntos de calidad de vida (CDV) fueron la sumatoria de funcionamiento físico (PCS) y salud mental (MCS).

Resultados. Entre las mujeres en el análisis de CDV, y el promedio de puntajes del PCS, MCS y el CES-D se empeoran momentáneamente a través de los 60 meses del estudio, sin diferencia significante entre el tamoxifeno (n=973) y el raloxifeno (n=1010) (p=0.2).

La función sexual fue ligeramente mejor para las participantes asignadas al tamoxifeno (ajustado por edad, RR 1.2%; IC 95%, 1.01-1.46). Del análisis de mujeres en el estudio de los síntomas medidos en el período de 60 meses de medición de 9.743 en el grupo de tamoxifeno para problemas músculo-esqueléticos (1.15 vs. 1.10, p=0.002), dispareunia (0.78 vs. 0.68, p=0.001), y ganancia de peso (0.82 vs. 0.76, p=0.001). Mujeres en el grupo de tamoxifeno reportaron una severidad mayor en los síntomas para problemas ginecológicos (0.29 vs. 0.1, p=0.001), y control de síntomas vesicales (0.88 vs. 0.73 p=0.001).

Conclusiones. No hay diferencias significantes entre los grupos de tamoxifeno y raloxifeno en los objetivos auto-reportados de salud física, salud mental, y depresión aunque el grupo de tamoxifeno reportó mejor función sexual. Aunque el promedio de la severidad de los síntomas fue bajo entre estas mujeres posmenopáusicas, las del grupo de tamoxifeno reportaron más problemas ginecológicos, síntomas vasomotores, calambres en las piernas y problemas de control vesical, mientras las mujeres del grupo de raloxifeno reportaron más problemas musculoesqueléticos, dispareunia y ganancia de peso.

Palabras clave: menopausia, síntomas, raloxifeno, tamoxifeno, calidad de vida.

ABSTRACT

Context. Tamoxifen has been approved for breast cancer risk reduction in high-risk women, but how raloxifene compares with tamoxifen is unknown.

Objective. To compare the differences in patient-reported outcomes, quality of life [QOL], and symptoms in Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) participants by treatment assignment.

Design, Setting, Participants, and Interventions. STAR was a double-blind, randomized phase 3 prevention trial designed to evaluate the relative efficacy of raloxifene vs tamoxifen in reducing the incidence of invasive breast cancer in high-risk postmenopausal women. Between July 1, 1999, and November 4, 2004, 19 747 participants were enrolled at centers throughout North America, with a median potential follow-up time of 4.6 years (range, 1.2-6.5 years). Patient-reported symptoms were collected from all participants using a 36- item symptom checklist. Quality of life was measured with the Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), and the Medical Outcomes Study Sexual y un Activity Questionnaire en un subestudio de 1 983 participantes con un potencial promedio de seguimento de 5.4 años (rangoe, 4.6-6.0 años). Questionnaires were administered before treatment, every 6 months for 60 months and at 72 months. Main Outcome Measures Primary QOL end points were the SF-36 physical (PCS) and mental (MCS) component summaries.

Results. Among women in the QOL analysis, mean PCS, MCS, and CES-D scores worsened modestly over the study's 60 months, with no significant difference between the tamoxifen (n = 973) and raloxifene (n = 1010) groups (p=0,2). Sexual function was slightly better for participants assigned to tamoxifen (age-adjusted repeated measure odds ratio, 1.22%; 95% CI, 1.01-1.46). Of the women in the symptom assessment analyses, the 9769 in the raloxifene group reported greater mean symptom severity over 60 months of assessments than the 9743 in the tamoxifen group for musculoskeletal problems (1.15 vs 1.10, p=0.002), dyspareunia (0.78 vs 0.68, p=0.001), and weight gain (0.82 vs. 0.76, p=0.001). Women in the tamoxifen group reported greater mean symptom severity for gynecological problems (0.29 vs. 0.19, p=0.001), vasomotor symptoms (0.96 vs. 0.85, p=0.001), leg cramps (1.10 vs. 0.91, p=0.001), and bladder control symptoms (0.88 vs. 0.73, p=0.001).

Conclusions. No significant differences existed between the tamoxifen and raloxifene groups in patient-reported outcomes for physical health, mental health, and depression, although the tamoxifen group reported better sexual function. Although mean symptom severity was low among these postmenopausal women, those in the tamoxifen group reported more gynecological problems, vasomotor symptoms, leg cramps, and bladder control problems, whereas women in the raloxifene group reported more musculoskeletal problems, dyspareunia, and weight gain.

Key words: menopause, symptoms, raloxifen, tamoxifen, quality of life.

El Breast and Bowel Project (NSABP) Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) fue un estudio multicéntrico, dobleciego randomizado fase III de prevención, diseñado para evaluar la eficacia del raloxifeno (60 mg/día por cinco años) comparado con tamoxifeno (20 mg/día por cinco años) en la reducción de la incidencia de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo.

Además se formuló la hipótesis de que el raloxifeno podría tener un mejor perfil de seguridad con respecto al cáncer de útero y un número de pacientes que reportaran los síntomas podrían proveer una alternativa potencial al tamoxifeno en la prevención de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Por lo tanto, la medición de objetivos reportados por los mismos pacientes fue un importante objetivo secundario del estudio STAR.

El citrato de tamoxifeno y el hidroclorato de raloxifeno son moduladores selectivos de estrógenos que han sido aprobados respectivamente por US Food and Drug Administration para la prevención de cáncer de mama y osteoporosis 1,2.

La aceptabilidad de las drogas usadas para prevención a menudo descansa en su eficacia y en el perfil de sus efectos adversos.

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos se unen competitivamente con los receptores de estrógenos en varios tejidos y pueden tener propiedades como agonistas o antagonistas de estrógenos.

Esto ha resultado en reportes de los pacientes de síntomas vasomotores con tamoxifeno y raloxifeno 3,4; con tamoxifeno también ha habido pacientes que reportan síntomas de exceso de estrógenos, p. ej. secreción y sangrado vaginal 3.

El objetivo del reporte de los pacientes en el estudio STAR se construye directamente sobre la medición de la calidad de vida (CDV) en el Breast Cancer Prevention (BCPT), el cual comparó tamoxifeno con placebo en la prevención de cáncer de mama 1,3,5.

En ese estudio, consideramos los reportes de los pacientes usando diferentes medidas de auto-reportes de los pacientes para los que los datos estaban disponibles en la población general de mujeres sanas y establecimos una lista de síntomas comprensivos. 5 No encontramos diferencias significantes en CDV, depresión, o funcionamiento sexual entre pacientes tratados con tamoxifeno o placebo; pero, notamos aumento de las tasas de fogajes, sudores nocturnos y secreciones vaginales en las mujeres tratadas con tamoxifeno 3,6,9.

En 1999, cuando el estudio STAR estaba siendo diseñado, se conocía relativamente poco acerca de cómo el raloxifeno afectaba los resultados en los pacientes.

En el estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo que examinaba la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mayores, a todas las participantes se les preguntó acerca de eventos adversos en cada visita. Las participantes tratadas con raloxifeno tenían un modesto pero significativo aumento en los fogajes y calambres observados comparados con el placebo, pero no diferencias significantes en el sangrado vaginal 4.

El estudio STAR proporcionó la oportunidad de comparar los reportes de objetivos de los pacientes con ambos moduladores selectivos de receptores de estrógenos en un estudio doble ciego, randomizado controlado con placebo. Esperábamos que el STAR no mostrara diferencias en general en la salud mental, salud física o CDV entre el tamoxifeno y el raloxifeno.

Sin embargo, basados en los datos existentes, esperábamos ver más frecuentes síntomas ginecológicos y vasomotores (p. ej. sangrado y secreción vaginal) con el tamoxifeno y más frecuentes calambres con raloxifeno. Este es el primer informe de objetivos reportados por el paciente en el estudio STAR.

Métodos

Participantes

La elegibilidad del estudio, el proceso de reclutamiento y los objtivos clínicos se publicaron en otra parte10. Brevemente, para ser elegibles para participar, las mujeres debían ser posmenopáusicas, tener 35 años o más, y tener al menos una predicción de riesgo de cáncer de mama a cinco años de 1.66% determinado por el modelo modificado de Gail 11-14.

Las mujeres se randomizaron a recibir cinco años de terapia con tamoxifeno 20 mg/día o un placebo o raloxifeno 60 mg/día o placebo. El protocolo definió un plan de monitorizar un análisis final y la liberación de hallazgos cuando se hubieran diagnosticado 327 casos de cánceres invasivos de mama en la población general.

El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el National Cancer Institute y los comités institucionales revisores de todas las instituciones participantes. Todas las participantes dieron un consentimiento escrito para el estudio. La raza de las participantes se reclutó porque es uno de los factores de riesgo para cáncer de mama, usando la clasificación predefinida de Caucásica/ Blanca, Afroamericana/ negra, Hispano/Latina y otras (específica).

Medida de Objetivo reportado por el paciente

La medición de la CDV usó medidas estandarizadas que fueron idénticas a las usadas en el BCPT5. Se describirán brevemente: CDV relacionada con la salud fue medida con el Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)15-18, el cual contiene ocho subescalas. Cada subescala se marca de 0 a 100, con 100 siendo el puntaje más favorable. Las escalas son funciones físicas, dolor corporal, funcionamiento social, bienestar emocional, papel funciono-emocional, vitalidad y percepción de salud general 19.

Las normas generales de población están disponibles para este instrumento19. El instrumento también puede ser puntuado como la suma de dos escalas: una de funcionamiento físico (PCS) y otra de salud mental (MCS) 20.

Los datos para esta suma de componentes de escalas se presentan como T scores con un puntaje para población sana fijado en 50 y un puntaje de 60 o 40 representando una DS arriba o abajo del promedio, respectivamente. Este instrumento ha sido ampliamente usado en recientes encuestas de salud y en ensayos clínicos multicéntricos 21,22.

Los síntomas depresivos se midieron con la escala Epidemiologic Studies-Depression (CESD) 23, la cual es una escala en una de 20 puntos auto-reportados para la población general para medir los síntomas depresivos en la semana anterior. Los datos normativos son objetivos de muestras basadas en la comunidad 23.

Respuestas al CES-D son tasadas en una escala de cuatro puntos, y el instrumento para puntaje total oscila entre un puntaje mínimo de 0 y un máximo de 60.

Un resultado mayor en la CES-D indica un mayor riesgo de depresión, con puntajes mayores o iguales a 16 indicando potencialmente niveles de depresión23. El CES-D se ha usado en estudios recientes de mujeres sanas participantes en grandes estudios clínicos 5,26.

El funcionamiento sexual se midió usando una modificación de la escala Medical Outcomes Study Sexual Functioning 27 que ha sido usada con éxito en un previo de BCPT3,5. A las primeras participantes se les hizo una pregunta de tamizaje acerca de si han sido sexualmente activas en los últimos seis meses.

A las que respondían afirmativamente se les preguntó específicamente acerca de las últimas cuatro semanas acerca de cuán problemática ha sido cada actividad o función, con una escala de 0 si no hay ningún problema; 1, un poco; 2 un problema definitivo; y 3 un problema serio. Las preguntas específicamente fueron: "falta de interés sexual", "dificultad para la excitación sexual", "imposible relajarse y disfrutar el sexo" y "dificultad para tener orgasmo".

La lista de 43 puntos que ha sido usada en el BCPT5 se acortó con base en los datos de la comparación con el placebo3 y una evaluación sicométrica previa de la escala de puntos. Esto resultó en una lista de síntomas de 36 puntos que incluía un nuevo punto preguntando acerca de calambres en las piernas, lo mismo que adicionales puntos acerca de síntomas adversos. La respuesta usó una escala tipo Likert y un rango de 0 a 4, representando las categorías "nada", "ligero", "moderado", un poco más, mucho", respectivamente.

La información de los síntomas se recolectó de todos los participantes del STAR usando esta lista de síntomas modificada.

Basados en consideraciones del poder estadístico, la decisión fue obtener información de CDV de un pequeño subgrupo de participantes. Por razones prácticas, este subgrupo se restringió a participantes angloparlantes reclutadas en las instituciones del Community Clinical Oncology Program (CCOP), una red financiada por el National Cancer Institute para conducir la prevención del cáncer y estudios clínicos de tratamiento por una comunidad médica practicante.

Las instituciones del CCOP elegibles para participar en el subestudio son indicadas para completar la aprobación por su comité institucional y someter la iniciación del subestudio en el formulario de la NSABP. Para la fecha de inicio de cada institución hasta la fecha en que el estudio se cerró, todos los participantes reclutados en las instituciones participantes fueron considerados para ser ingresados al subestudio.

Los cuestionarios fueron administrados en la oficina en las visitas clínicas, aunque la administración por teléfono o correo electrónico se hizo cuando fue necesario. El grupo clínico fue instruido para permitir a los participantes completar los cuestionarios por sí mismos sin ayudar a interpretar los puntos. Las instituciones también fueron instruidas para entregar un formato de QOL Missing Data en lugar de un formato de CDV por cada evaluación no obtenida.

La forma QOL Missing Data se completa por un grupo clínico y la información requerida acerca de las razones de la pérdida de la evaluación. Tanto la lista de síntomas como los formularios de CDV se administraron de base (antes del tratamiento y cada seis meses hasta los 60 meses, y 72 meses). Sin embargo, al tiempo de cierre final de los datos del presente análisis (diciembre 31, 2005), solamente un pequeño número de las participantes del estudio habían alcanzado la evaluación de los 72 meses. Por lo tanto, el presente análisis está restringido a las evaluaciones hechas hasta los 60 meses del estudio.

Métodos Estadísticos

Para el estudio de CDV, el tamaño de la muestra especificada de 1.670 participantes evaluables dan un poder mayor del 99% para el análisis de variación de mediciones repetidas de los dos objetivos primarios en los dos lados de significancia de nivel 0.025 asumiendo una diferencia promedio de tratamiento igual a la mitad de la DE (el estudio sobre empoderado para el análisis primario para tener un poder adecuado para el segundo análisis).

Se estimó que la meta final de los 2000 participantes podría dar datos adecuados, permitiendo al estudio no agotarse por los datos perdidos.

Todos los análisis fueron realizados usando el test doble con un enfoque de intento de tratar incluyendo todas las mujeres con valoración de seguimiento adecuado.

El análisis mayor fue repetido, restringido a aquellas evaluaciones realizadas antes de la suspensión del tratamiento y una segunda vez con la misma restricción e incluyendo solamente las participantes que descontinuaron el tratamiento por razones diferentes al protocolo. Usando dos test, las características de las participantes se compararon entre el subestudio de CDV y las participantes acumuladas contemporáneamente que no estaban en el estudio de CDV.

El tiempo de randomización a la no adherencia al tratamiento (suspensión del tratamiento en la ausencia de diagnóstico de cánceres, AACV u otros eventos que fueron listados en el protocolo como causas de suspensión) se comparó entre los grupos de tratamiento con los métodos de Kaplan-Meier y logrank. Los objetivos primarios finales de CDV fueron los SF-36, MCS y PCS.

Para estos dos objetivos primarios finales, un valor p de menos de 0.025 fue el límite de significancia. Todos los análisis secundarios fueron realizados a nivel de significancia de 0.05.

La política de NSABP no requiere ajuste para comparaciones múltiples en el análisis secundario, particularmente para los puntos relacionados con seguridad. El análisis fue realizado usando la versión SAS 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC). El PCS y MCS de los puntajes del SF-36 y el CES-D se compararon entre los grupos de tratamiento en análisis de medidas repetidas (efectos mixtos).

Los puntajes basales se incluyeron en las variables. La proporción de sexualmente activas se comparó por grupo de tratamiento y edad usando el modelo logístico de efectos mixtos. La severidad de los puntajes de puntos de función sexual fue promediada en todos los puntos determinados después del basal, y luego comparada por grupo de tratamiento usando análisis de confianza, controlándolo con puntajes basales y edad.

Basados en los resultados del estudio NSABP Project BCPT y en la literatura acerca de la menopausia, teníamos una hipótesis a priori de que los síntomas vasomotores podrían ser peores en la mujer menor de 60 años y que la actividad sexual podría ser menos común entre mujeres mayores de 60 años. Por lo tanto nosotros sistemáticamente incluimos la edad relativa a los 60 años en nuestro análisis de función sexual y síntomas.

Para el análisis de la valoración de los síntomas se seleccionaron las siguientes escalas basadas en validación pisométrica previa de la lista de síntomas de BCPT en varias calibraciones28,29 y en investigación por David Cella, PhD y sus colegas (datos no publicados, 2006):

1. músculoesqueléticos: dolor articular, rigidez muscular, dolores generales;

2. vasomotor: sudoraciones nocturnas, fogajes, y sudores fríos;

3. gastrointestinal: vómito y diarrea;

4. dispareunia: sequedad vaginal, dispareunia; vejiga: dificultad con el control vesical (cuando ríe o llora) y dificultad con el control vesical (en otras circunstancias);

5. ginecológicas: flujo, prurito e irritación vaginal y sangrado vaginal o manchado.

Las subescalas forman un grupo más sólido de medidas para cada grupo de síntomas que lo que podría ser para cada uno individualmente.

Por cada síntoma valorado de la subescala y tres puntos individuales (olvidos, ganancia de peso, y calambres de las piernas), la severidad de los puntajes para cada paciente se promedió para todos los tiempos determinados después de la línea de base y durante 60 meses.

El análisis de regresión se realizó para comparar la severidad promedio entre los grupos de tratamiento y los grupos de edad (60 vs. 60 años), controlándolos por los valores de severidad de base. El tamaño de los efectos por escalas fue computado como la diferencia del tratamiento promedio dividida por la de base 30.

Para el dominio de los cuatro síntomas que mostró la mayor diferencia de tratamiento en el análisis primario, se realizó exploración posterior con regresión logística multivariable para determinar el efecto de las características de la participante (edad de base, estado de histerectomía, y raza), severidad basal de los síntomas y tratamiento de la proporción de participantes que experimentaron un aumento de la severidad en la escala de lista de síntomas de al menos un punto a los seis meses sobre la línea de base.

Resultados

El estudio fue iniciado en julio 1 de 1999. Fue completado en noviembre 4 de 2004; en ese momento habían sido reclutadas 19.747 mujeres. Casi 200 centros clínicos a través de Norte América participaron en este estudio.

La totalidad de población de 19.747 participantes fue elegible de la lista de síntomas a estudiar. El estudio de CDV incluyó 1983 participantes entre enero 4 de 2000 y mayo 31 de 2001, con 973 asignadas a recibir tamoxifeno y 1.010 asignadas a recibir raloxifeno.

En diciembre 31 de 2005, el seguimiento promedio potencial fue de 4.6 años en toda la cohorte y 5.4 años entre las participantes de CDV.

Entre las participantes de CDV, no hubo diferencias significativas en las características de las participantes, por grupo de tratamiento. Las características de las que participan en el subgrupo de CDV fueron comparables con las acumuladas concomitantemente en instituciones no participantes con la excepción de dos pequeñas diferencias: un 3% de exceso de mujeres con histerectomía entre las participantes 10.

La duración media del tratamiento al momento del cierre del orden de datos en la población randomizada del STAR fue 3.03 años (rango 0-5 años) y 3.14 años (rango 0-5 años) para los grupos tamoxifeno y raloxifeno.

Los estimados de Kaplan-Meier a los cinco años de tratamiento de la tasa de adherencia (en la ausencia de diagnóstico de cáncer, ACV u otro evento serio que requiera suspensión, o censura que lleve al cierre del estudio) fue de 70.8% para tamoxifeno y 73-79% para raloxifeno, indicando una diferencia significativa del tratamiento (p=0.001).

Las participantes en el grupo de tamoxifeno, 6.576 (67.49%) frente a 6910 (70.73%) en el grupo raloxifeno continuaron con su protocolo de terapia asignado hasta el momento del análisis. Los síntomas aceptados en la lista de los formatos de (CDV), 12.9% (15.0%) y 10.6% (11.7%) se completaron después de la suspensión del medicamento para tamoxifeno y raloxifeno respectivamente.

El llenado de los formatos de CDV fue alto, con un 95% de entrada, un rango de 76% a 86% en todos los puntos de 6 a 60 meses, y sin diferencia sistemática entre los grupos de tratamiento.

La forma de lista de síntomas también se completó en un porcentaje alto, con 99% en la forma inicial, un rango de 83% a 95% en todos los puntos y sin diferencias entre los grupos de tratamiento mayores del 1% en cualquier momento. No se esperaron formatos después de muerte o suspensión del consentimiento, lo cual ocurrió en cualquier momento durante el seguimiento de 197 mujeres (1.0%) en el grupo de tamoxifeno y 1.352 (6.8%) en el grupo de raloxifeno.

El formato de los datos de calidad de vida perdidos fue presentado por 41% de las mediciones perdidas. Las razones dadas de las pérdidas de las valoraciones fueron: error de los miembros del grupo (61% de los formatos de los datos de CDV perdidos), rechazo de las participantes de cargar con la obligación de completar los formatos (13%), la falta de las participantes de ir a las visitas programadas (%), las participantes suspenden el consentimiento informado (2%) y las participantes no responden a las llamadas telefónicas o el correo electrónico (25%) (los porcentajes no son aditivos porque se permitieron múltiples razones). No hubo diferencia en la distribución de las razones por grupo de tratamiento.

Resultados de CDV

Los promedios de los puntajes del MCS y PCS bajaron modestamente durante los 60 meses de las mediciones sin diferencia significante entre tamoxifeno y raloxifeno (p=0.23, MCS y p=0.21, PCS).

Hubo diferencias significantes a favor de raloxifeno en dos de las subescalas SF-36, pero de pequeña magnitud: papel físico (p=0.03, diferencia promedio 2.4, tamaño del efecto, 0.1) y función social (p=0.02; diferencia promedio, 1.0; tamaño del efecto, 0.1).

El promedio de los puntajes de CES-D empeoró levemente después de la iniciación del estudio en ambos grupos de tratamiento pero sin diferencia significativa entre los grupos de tamoxifeno y raloxifeno (p=0.61). Los resultados de actividad sexual en el tiempo, por grupo de tratamiento y grupo de edad, mostraron que la edad fue significante (p=0.001) con RR de 0.55 (IC 95%, 0.46-0.66), indicando una disminución entre mujeres mayores de 60 años.

El tratamiento también fue significativo (p=0.04), con un RR de 1.22 (IC 95%, 1.01-1.46), indicando un leve aumento de porcentaje de actividad sexual entre mujeres del grupo de tamoxifeno.

La diferencia máxima fue de 7% a los 30 meses de las evaluaciones entre mujeres menores de 60 años. Entre las que se reportaron sexualmente activas, las participantes en el grupo de raloxifeno experimentaron mayor dificultad con el interés sexual (p=0.009, diferencia promedio de 0.096 en la escala de 0-3); mayor dificultad con el deseo sexual (p=0.028, diferencia promedio 0.081); mayor dificultad con el disfrute sexual (p=0.032, diferencia promedio 0.078); pero no diferencia significante en la habilidad de experimentar orgasmo (p=0.21)

Estos resultados no cambiaron después de controlarlos por edad. Severidad de los síntomas No se vieron diferencias estadísticamente significantes entre los grupos de tamoxifeno

y raloxifeno en el promedio de la severidad de los síntomas sobre la línea de base.

El grupo de raloxifeno experimentó significantemente más síntomas músculo-esqueléticos (p=0.002), dispareunia (p=0.001) y ganancia de peso (p=0.001). Las participantes en tamoxifeno experimentaron más síntomas vasomotores (p=0.001), problemas ginecológicos (p=0.001), y calambres de las piernas (p=0.001). Esas diferencias de tratamiento no se relacionaron con la edad para todos los síntomas a excepción de los síntomas vasomotores.

En general los problemas vasomotores disminuyeron con la edad y juventud (60 años), y las participantes de raloxifeno tenían menos síntomas vasomotores severos. Sin embargo, entre las mujeres mayores de 60 años, no hubo ninguna diferencia de tratamiento.

La magnitud del promedio de diferencias en la severidad de los síntomas entre los grupos de tratamiento fue pequeña, típicamente menos de 0.2 en una escala de 0 a 4, con la mayor diferencia vista en los síntomas vasomotores y los calambres de las piernas.

El tamaño de las repercusiones para los efectos significativos estuvo en un rango menor de 0.1 a 0.3. Sin embargo, se examinó en términos de participantes la menos molestada moderadamente por sus síntomas a los seis meses: hubo una pequeña diferencia en los síntomas vasomotores entre las más jóvenes de 60 años: 32% en el grupo de tamoxifeno y 23% en el grupo de raloxifeno.

Los calambres de las piernas también mostraron diferencias, con 32% al menos moderadamente en el grupo de tamoxifeno y 24% en el grupo de raloxifeno. El grupo de raloxifeno mostró síntomas vesicales moderados del 5% menos que en el grupo de tamoxifeno.

La proporción de mujeres que experimentaron una unidad de aumento en severidad (menos un punto en la escala de 0-4) en los síntomas vasomotores fue significantemente mayor en el grupo de tamoxifeno (p=0.00) y el efecto del tamoxifeno fue significativamente mayor entre las mujeres menores de 60 años (p=0.002 para interacción) y sin histerectomía (p=0.006 para interacción).

Los efectos del tamoxifeno en los calambres de las piernas fueron ligeramente más fuertes entre mujeres más jóvenes (p=0.049), mujeres blancas (p=0.01) y sin histerectomía (p=0.03). En estos análisis, ajustados por severidad al ingreso y características de las participantes, no hubo un efecto significante del tratamiento sobre los problemas vesicales.

Un total de 1.646 (17.95%) en el grupo de tamoxifeno frente a 1086 (11.83%) en el grupo de raloxifeno experimentó una unidad de aumento en problemas vesicales. Para dispareunia, solamente el tratamiento (p= 0.03) y la edad (p=0.004) fueron significantes. Un total de 1.153 (12.66%) participantes en el grupo de tamoxifeno frente a 1.387 (15.20%) en el grupo de raloxifeno, experimentaron una unidad de aumento de dispareunia.

Los mayores hallazgos (para MCS, PCS, CESD, porcentaje para sexualmente activas, y escala de síntomas) no cambian cuando los análisis se restringieron a mediciones antes de la suspensión del tratamiento.

Cuando los análisis fueron además restringidos a aquellas mujeres que suspendieron la terapia por razones diferentes al protocolo, los MCS, PCS, y CES-D no cambiaron, pero las diferencias de tratamiento en las tasas de actividad sexual fueron mayores (RR, 4.67; IC 95% 1.27-17.08, p=0.002).

Para la escala de los síntomas en este subgrupo, el valor de la p y la mayoría del tamaño del efecto no cambió, excepto que los beneficios del raloxifeno se aumentaron por síntomas ginecológicos (tamaño del efecto, 0.4) y los calambres de las piernas (tamaño del efecto 0.3).

Comentarios

No hubo diferencias significativas entre tamoxifeno y raloxifeno en los resultados reportados de pacientes para salud física y mental o síntomas depresivos, y los puntajes de todas esas mediciones fueron buenos dentro de los rangos normales para mujeres jóvenes de esta edad. Las diferencias significantes en las escalas del papel físico y la función social fueron relativamente pequeñas para establecer estándares para diferencias mínimas, importantes clínicamente, en esta escala 31.

Hubo, sin embargo, diferencias significativas en la función sexual a favor del tamoxifeno. Un porcentaje mayor del grupo de tamoxifeno fue sexualmente activo en casi cada uno de los puntos de medida.

Ese efecto fue bastante grande cuando se compararon las participantes que habían suspendido la terapia tempranamente. Hubo también una diferencia significativa aunque pequeña (a favor de tamoxifeno) entre aquellas sexualmente activas en términos de interés sexual, excitación y habilidad para disfrutar el sexo.

Estas diferencias parecen estar relacionadas con los reportes asociados con aumento de las secreciones vaginales y la disminución de la sequedad vaginal entre las mujeres tratadas con tamoxifeno en este estudio.

A las mujeres en ambos grupos del estudio se les dio la oportunidad de usar lubricantes vaginales y preparación de estrógenos vaginales de dosis bajas. Evaluaciones futuras de estas diferencias en el funcionamiento sexual explorarán si las mujeres asignadas a raloxifeno usaron estas preparaciones

con una frecuencia diferente.

Aunque la severidad de los síntomas fue en general baja en esta muestra posmenopáusica, demostramos significativamente menos problemas ginecológicos severos, síntomas vasomotores, problemas de control vesical y calambre de las piernas, entre las mujeres tratadas con raloxifeno. Sin embargo, el tamaño de los efectos para las diferencias en promedio oscilaron entre 0.2 a 0.3.

El tamaño de los efectos fue tan grande como 0.4 cuando se compararon solamente los subgrupos de participantes que descontinuaron la terapia tempranamente. Una revisión sistemática de la literatura cubriendo una variedad de resultados reportados por los pacientes demostró que la mínima diferencia del tratamiento que es clínicamente significante se encuentra típicamente en tener un tamaño de efecto de 0.5, aunque tiene un rango tan bajo como 0.232.

Esto es consistente con los estándares convencionales, en los cuales 0.5 es un tamaño de efecto moderado y 0.2 es uno pequeño33. Por lo tanto, el promedio de la diferencia de los síntomas encontrado en este estudio a favor de raloxifeno puede ser considerado justamente por debajo de la mínima significancia clínica. Sin embargo, las disparidades en los porcentajes de mujeres a quienes les molestaron estos34 síntomas demostraron que las diferencias de tratamiento fueron clínicamente aparentes para una proporción pequeña (no despreciable) de participantes.

Además, las proporciones que experimentaron al menos un aumento de una unidad en la severidad fueron sustanciales. Hubo también diferencias significativas a favor del tamoxifeno en la severidad promedio de síntomas musculoesqueléticos, dispareunia, y ganancia de peso, pero el tamaño del efecto no excedió de 0.1, y por lo tanto no parecen ser clínicamente significativos.

La diferencia del tratamiento en los porcentajes de mujeres que tuvieron tres síntomas fue pequeño. El pequeño beneficio del raloxifeno en términos de síntomas es consistente con el aumento de la adherencia al tratamiento que se observó en ese grupo.

No hubo un subgrupo de pacientes basado en edad, raza o estatus de histerectomía para el que la diferencia de tratamiento en los síntomas vasomotores y los calambres de las piernas fuera sustancial. En los efectos del tratamiento se encontró ser mayor entre las participantes más jóvenes sin histerectomía. No se sabe la razón para este hallazgo, aunque es posible que las mujeres sin histerectomía (y ovarios intactos) puedan tener más secreción hormonal residual de andrógenos y estrógenos, y por lo tanto ser más susceptibles a los efectos antiestrogénicos del tamoxifeno.

En contraste, aquellas mujeres con una histerectomía previa pueden haber experimentado ya la disminución de la secreción de andrógenos y estrógenos ováricos durante algún tiempo.

Para los calambres de las piernas, los efectos del tamoxifeno fueron mayores en las mujeres blancas. La observación en el STAR de que los síntomas vasomotores aumentan inicialmente entre los grupos de edad en cada grupo de tratamiento es ampliamente consistente con los resultados de otros estudios.

La asociación entre síntomas vasomotores y tamoxifeno ha sido bien establecida y fue aun más fuerte en el BCPT debido a la edad menor de las participantes 3,34. Los síntomas vasomotores también fueron asociados con el raloxifeno en el estudio MORE 4.

Además, un análisis global de ocho estudios randomizados realizados por Eli Lilly and Co encontraron un aumento consistente en los fogajes con raloxifeno, relativo al placebo, terapia de reemplazo o estrógenos sin oposición35. En contraste, sin embargo, un estudio reciente no encontró aumento en los fogajes con 12 meses de raloxifeno frente a placebo después de la suspensión de la terapia combinada de estrógenos-progestágenos 36.

Otro estudio comparó los fogajes entre raloxifeno y placebo dentro de grupos con menopausia temprana (seis años) y tardía separadamente, con evaluación a los dos y ocho meses de tratamiento, y encontró que el raloxifeno aumentó los fogajes en el grupo de menopausia temprana pero no en el de menopausia tardía 37.

Los síntomas vasomotores en el STAR disminuyeron durante el curso del tratamiento en todas las edades y grupos de tratamiento. Esto podría ser parcialmente explicado por el envejecimiento.

Es probable que no esté relacionado con la suspensión de la terapia en aquellas participantes que experimentan los síntomas más severos puesto que la misma tendencia fue vista en las mediciones durante el tratamiento de las participantes que suspendieron el tratamiento tempranamente.

Futuros análisis examinarán los cambios de los síntomas después de la suspensión del tratamiento. La evidencia actual acerca del control vesical junto con la evidencia del MORE y BCPT indica que el raloxifeno no tiene efecto sobre la incontinencia urinaria mientras el tamoxifeno aumenta la incontinencia urinaria 3,36.

En el subestudio de CDV del Royal Marsdn Hospital Tamofen Chemo-prevention Trial y el Internationapl Breast Cancer Intervention (IBIS-I), no hubo diferencia en el tiempo entre tamoxifeno y placebo respecto a la función sexual 34.

Junto con los resultados del BCPT y STAR, parece que el

tamoxifeno no tiene efectos mayores sobre la función sexual 3,9, mientras el raloxifeno causa un ligera disminución comparado con el tamoxifeno.

El aumento de los calambres de las piernas entre las participantes tratadas con tamoxifeno frente a las tratadas con raloxifeno fue un hallazgo inesperado.

Los calambres de las piernas fueron asociados con el raloxifeno en el MORE y en los análisis recogidos por Lilly 4,35. Sin embargo, no encontramos estudios previos que relacionen tamoxifeno con calambres de las piernas.

Por ejemplo, el Physician Desk Referente (PDR) de 1995 no tiene en la lista los calambres de las piernas como efecto adverso del tamoxifeno 39. Las listas de síntomas del BCPT no incluyen los calambres de las piernas, aunque el consentimiento para ese protocolo anticipaba calambres de las piernas como un raro evento adverso. Junto con los estudios BCPT, Royal Marsdn e IBIS-I, el STAR confirmó que el tamoxifeno no deteriora el estado mental, en el Royal Marsden y el subestudio IBI-I.

Medidas longitudinales de morbilidad sicológica (General Health Questionnaire) [GHQ-30] y ansiedad (State Trait Anxiety Inventory) favorecen ligeramente al tamoxifeno sobre el placebo, con solo una significancia marginal para el GHQ-30 y no significancia para los puntajes de ansiedad.

La lista de síntomas de 48 meses de los subestudios Royal Marsden e IBIS.I de CDV revelaron una diferencia numérica a favor del tamoxifeno en depresión, cambios de humor, ansiedad e irritabilidad 34.

Es importante que los datos longitudinales de medidas relacionadas con salud mental severa en todos los grupos de tratamiento en el BCPT, Royal Marsden, IBIS=I y STAR mostraron una disminución inicial después de comenzar la terapia, seguida por un retorno parcial a los niveles basales.

El cambio fue pequeño (p. ej. alrededor de 1.5 puntos en el puntaje del CES-D) en ambos grupos de tratamiento en el BCPT y el STAR. Las posibles razones para este fenómeno incluyen el efecto del tamizaje de reclutamiento o el impacto de la participación en el estudio de prevención que ha sido explorado en otra parte.

Los cambios cognitivos en el STAR van a ser evaluados en mucho mayor detalle en el protocolo del NSABP Co-STAR. Este estudio anexo reclutó 1.510 mujeres que se les hace anualmente una batería neurosicológica enfocada en memoria verbal y no verbal, otras habilidades cognitivas, y estado de ánimo.

La hipótesis primaria es que los cambios cognitivos con la edad no deben ser diferentes entre el tamoxifeno y el raloxifeno y que los cambios con tamoxifeno serían similares a los vistos para el placebo en el Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging.

El presente análisis de la lista de síntomas es consistente con estas hipótesis: nosotros encontramos que el olvido de los auto-reportados no cambia significativamente en el tiempo, y no difirió por el tratamiento.

Esta observación es también consistente con datos anteriores. Dos estudios randomizados doble ciegos demostraron el efecto protector del raloxifeno contra la disminución cognitiva pero solamente para el raloxifeno dado a dosis de 120 mg/día y no a los 60 mg/día usados en el STAR40,41.

La lista de síntomas del BCPT incluyó tres temas cognitivos, pérdida de la memoria, dificultad de concentración y fácil distracción. No se reportaron diferencias de tratamiento para eso puntos en el BCPT 3,7,9.

Los resultados referidos por los pacientes son particularmente útiles en la determinación de la prevención, donde los individuos deben escoger entre un agente con posibles efectos adversos 7 y un riesgo abstracto de cáncer.

Un médico de la mujer puede ayudar a guiarla basado en la evidencia anecdótica de su propia práctica clínica. Sin embargo, la evidencia anecdótica es a veces engañoso 7,8. Desde la década de 1970 la evidencia anecdótica acerca de los resultados clínicos ha sido reemplazada por estudios clínicos estandarizados rigurosamente.

Los síntomas y la CDV también deben ser evaluados rigurosamente. El estudio NSABP's STAR, con su larga lista de evaluación de síntomas, provee una visión comprensiva y detallada de la experiencia de los pacientes que usan raloxifeno y tamoxifeno. Ambos agentes están indicados para la prevención en grandes poblaciones, por lo tanto estos resultados pueden ser usados como herramientas en la toma de decisiones o para ayudar a la mujer a anticipar o asumir la secuela de su agente escogido.

Afiliación de los autores: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Operations and Biostatistical Centers (Drs. Land, Wickerham, Ritter, and Costantino and Mr Lee), Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh (Drs. Land, Ritter, and Costantino and Mr Lee), Allegheny General Hospital (Drs. Wickerham and Wolmark), the University of Pittsburgh Cancer Institute (Drs. Vogel and Land), and Magee Women's Hospital (Dr. Vogel), Pittsburgh, Pa; Colorado Cancer Research Program, Denver (Dr. Pajon); Community Clinical Oncology Program Central Illinois, Decatur Memorial Hospital, Decatur (Dr. Wade); Community Clinical Oncology Program Wichita, Wichita, Kan (Dr. Dakhil); Oklahoma Community Clinical Oncology Program, Warren Cancer Research Foundation, Tulsa (Dr. Lockhart); University of California, Los Angeles Schools

of Public Health and Medicine, Jonsson Comprehensive Cancer Center (Dr. Ganz).

Contribución de los autores: El Dr. Land tiene acceso directo y total a los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la integridad de los datos y de la exactitud del análisis de los datos.

Concepto y diseño del estudio:Wickerham, Costantino, Wolmark, Ganz. Adquisición de los datos: Land, Costantino, Ritter, Vogel, Pajon, Wade, Dakhil, Lockhart. Análisis e interpretación de los datos: Land, Vogel, Lee, Wolmark, Ganz. Diagramación del manuscrito: Land, Costantino, Vogel, Lee, Wade, Ganz. Revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito: Wickerham, Ritter, Vogel, Pajon, Dakhil, Lockhart, Wolmark, Ganz. Análisis estadístico: Land, Lee.

Obtención de fondos: Costantino. Apoyo admisnistrativo, técnico y de material: Land, Wickerham, Costantino, Ritter, Vogel, Pajon, Wade, Lockhart, Wolmark. Supervisión del estudio: Costantino, Vogel, Pajon, Wolmark, Ganz.

Conflicto de intereses: El Dr. Wickerham reportó servicios como consultor del grupo de conferencistas de AstraZeneca Pharmaceuticals; del Dr. Vogel reportó servicios como conferencista del grupo de AstraZeneca Pharmaceuticals y de Eli Lilly; y el Dr. Wolmark ha manifestado recibir honorarios de Eli Lilly. No hubo otros autores con informe de conflicto de intereses.

Fondos/apoyo: Este estudio fue financiado por Public Health Service grants U10-CA-37377, U10-CA-69974, U10CA-12027 y U10CA- 69651 del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services y AstraZeneca Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company.

Papel del financiador: El financiador del estudio no tuvo participación en ningún aspecto del diseño del estudio, colección de datos, análisis o interpretación de los datos o en el desarrollo del manuscrito. Por arreglo contractual, el manuscrito fue traído a AstraZeneca and Eli Lilly antes de la presentación.

Agradecimientos: Agradecemos a Barbara C. Good, PhD, Director of Scientific Publications for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, y Wendy Rea, BA, por la asistencia editorial.

El Dr. Good y Ms. Rea son empleados del NSABP. Ellos no fueron compensados más allá de su salario normal por este trabajo. Agradecemos también a las corajudas participantes sin quienes este estudio no habría podido realizarse. Patient-reported outcomes with tamoxifen vs. raloxifene. ©2006 American Medical Association. All rights reserved. (Reprinted) JAMA, Published online June 5, 2006 E9 at Schering AG, on June 12, 2006 www.jama.com Downloaded from

Referencias

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of he National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1371-1388.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA. 1999; 282: 637-645.
3. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Clin Oncol. 1999; 17: 2659-2669.
4. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA. 1999; 281: 2189-2197.
5. Ganz PA, Day R, Ware JE Jr, Redmond C, Fisher B. Base-line quality-of-life assessment in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 1995; 87: 1372-1382.
6. Day R. Quality of life and tamoxifen in a breast cancer prevention trial: a summary of findings from the NSABP P-1 study. Ann N Y Acad Sci. 2001; 949: 143-150.
7. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) Randomized Study. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1615-1623.
8. Land S, Wieand HS, Day R, et al. Methodological issues in the analysis of quality of life data in clinical trials: illustrations from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial. In: Mesbah M, Cole B, Lee M, eds. Statistical Design, Measurement and Analysis of Health Related Quality of Life. Norwell, Mass: Kluwer Academic Publishers; 2002: 71-85.

9. Land SR, Ganz PA. Quality of life issues with endocrine chemoprevention. In: Morrow M, Jordan VC, eds. Managing BCR. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003.
10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial [published online ahead of print June 5, 2006]. JAMA. doi:10.1001/ jama.295.23.joc60074.
11. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1998; 81: 1879-1886.
12. Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 573- 575.
13. Gail MH, Greene MH. Gail model and breast cancer. Lancet. 2000; 355: 1017.
14. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 334-335.
15. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), III: tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care. 1994; 32: 40-66.
16. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), II: psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care. 1993; 31: 247-263.
17. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36- item short-form health survey (SF-36), I: conceptual framework and item selection. Med Care. 1992; 30: 473-483.
18. McHorney CA, Ware JE Jr, Rogers W, Raczek AE, Lu JF. The validity and relative precision of MOS short- and long-form health status scales and Dartmouth COOP charts: results from the Medical Outcomes Study. Med Care. 1992; 30(5 suppl): MS253-MS265.
19. Ware JE Jr. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, Mass: The Health Institute; 1993.
20. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual. 3rd Printing Revised. Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.
21. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. N Engl J Med. 2003; 348: 1839-1854.
22. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. J Clin Oncol. 2004; 22: 1849-1856.
23. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas. 1977; 1: 385-401.
24. Roberts RE, Vernon SW. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: its use in a community sample. Am J Psychiatry. 1983; 140: 41-46.
25. Myers JK, Weissman MM. Use of a selfreport symptom scale to detect depression in a community sample. Am J Psychiatry. 1980; 137: 1081-1084.
26. Greendale G, Hogan P, Shumaker S; PEPI Investigators. Sexual functioning in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/ Progestins Intervention (PEPI) trial. J Womens Health. 1996; 5: 445-458.
27. Sherbourne CD, Stewart AL, Ware JE, eds. The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press; 1992: 194-204.
28. Stanton AL, Bernaards CA, Ganz PA. The BCPT symptom scales: a measure of physical symptoms for women diagnosed with or at risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 448-456.
29. Alfano CM, McGregor BA, Kuniyuki A, et al. Psychometric properties of a tool for measuring hormonerelated symptoms in breast cancer survivors [published online ahead of print February 10, 2006]. Psychooncology. DOI:10.1002/pon.1033. Accessed May 25, 2006.
30. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
31. Wyrwich KW, Fihn SD, Tierney WM, Kroenke K, Babu AN, Wolinsky FD. Clinically important changes in healthrelated quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. J Gen Intern Med. 2003; 18: 196-202.
32. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003; 41: 582-592.
33. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences. London, England: Academic Press; 1969.

34. Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2001; 19: 1885-1892.

35. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. Obstet Gynecol. 1999; 93: 558-565.

36. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, Siddhanti S, Rosen AS, Plouffe L Jr. Transition from estrogenprogestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. Obstet Gynecol. 2004; 103: 267-273.

37. Aldrighi JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot flushes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. AmJ Obstet Gynecol. 2004; 191: 1979-1988.

38. Waetjen LE, Brown JS, Modelska K, Blackwell T, Vittinghoff E, Cummings SR. Effect of raloxifene on urinary incontinence: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2004; 103: 261-266.

39. Physician's Desk Reference, 49. Montvale, NJ: Medical Economics Production Co; 1995.

40. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry. 2005; 162: 683-690.

41. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. Psychoneuroendocrinology. 1999; 24: 115-128.

42. Patient-reported outcomes with tamoxifen vs. raloxifene Jama, June 21, 2006; 295(23) (Reprinted) ©2006 American Medical Association. All rights reserved. at Schering AG, on June 12, 2006 www.jama.com Downloaded from