ACTUALIDAD INMEDIATA

Seguridad y eficacia de tibolona en pacientes con cáncer de mama con síntomas vasomotores: un estudio doble enmascarado, aleatorio, de no inferioridad*

PETER KENEMANS, NIGEL J BUNDRED, JEAN-MICHEL FOIDART, ERNST KUBISTA, BO VON SCHOULTZ, PIERO SISMONDI, RENA VASSILOPOULOU-SELLIN, CHENG HAR YIP, JAN EGBERTS, MIRJAM MOL-ARTS, ROEL MULDER, STEVE VAN OS, MATTHIAS W BECKMANN

RESUMEN

Introducción. Los síntomas vasomotores y la pérdida ósea son complicaciones frecuentemente inducidas por el tratamiento coadyuvante para el cáncer de mama. La tibolona previene ambos efectos secundarios, pero su efecto en la recurrencia del cáncer es desconocido. La meta de este estudio fue demostrar no inferioridad de la tibolona respecto a placebo en cuanto al riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama y síntomas climatéricos.

Métodos. Entre julio 11 de 2002 y diciembre 20 de 2004, mujeres tratadas quirúrgicamente por un diagnóstico de cáncer de mama confirmado por histología ($T_{1-3}N_0M_0$) con síntomas vasomotores fueron asignadas de manera aleatoria a recibir tibolona 2.5 mg diarios o placebo en 245 centros en 31 países. La aleatorización se llevó a cabo utilizando un sistema central interactivo de respuesta de voz, estratificado por centro, con un tamaño de bloque de cuatro. El desenlace primario fue la recurrencia de cáncer de mama, incluyendo el cáncer contralateral y se analizó por intención de tratar (ITT) y por poblaciones por protocolo; el margen para no inferioridad fue fijado en una razón de riesgo de 1.278. Este estudio es registrado con el número NCT00408863 de ClinicalTrials.gov.

Hallazgos. De las 3.148 mujeres aleatorizadas, 3098 fueron incluidas en el análisis de ITT (1556 en el grupo de tibolona y 1542 en el grupo placebo). La edad promedio al momento de la aleatorización fue 52.7 años (DS 7.3) y el tiempo promedio desde la cirugía fue 2.1 años (DS 1.3). 1792 de 3098 (58%) tenían ganglios positivos y 2185 de 3098 (71%) eran positivas para receptores de estrógenos. Al ingresar al estudio, 2068 de 3098 (67%) mujeres usaban tamoxifeno y 202 de 3098 (6.5%) utilizaban inhibidores de aromatasa. El número promedio diario de oleadas de calor fue 6.4 (DS 5.1). Luego de un seguimiento mediano de 3.1 años (rango 0.01 a 4.99), 237 de 1556 (15.2%) mujeres con tibolona tuvieron recurrencia del cáncer, comparadas con 165 de 1542 (10.7%) con placebo (HR 1.40, IC 95%, 1.14-1.70; p = 0.001). Los resultados en la población por protocolo fueron similares (209 de 1254 [16.7%] mujeres en el grupo de tibolona tuvieron una recurrencia respecto a 138 de 1212 [11.4%] mujeres en el grupo placebo; HR 1.44 [IC 95% 1.16-1.79]; p = 0.0009). La tibolona no fue diferente del placebo con respecto a otros desenlaces de seguridad tales como mortalidad (72 vs. 63 pacientes, respectivamente), eventos cardiovasculares (14 vs. 10, respectivamente) o cánceres ginecológicos (10 vs. 10, respectivamente). Los síntomas vasomotores y la densidad mineral ósea mejoraron significativamente con tibolona comparada con placebo.

* En nombre del Grupo de Estudio LIBERATE Lancet Oncol 2009; 10: 135-146.
Traducido del inglés: Dr. Germán Barón.

Interpretación. La tibolona incrementa el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de seno, mientras alivia los síntomas vasomotores y previene la pérdida ósea.

Patrocinio. Schering-Plough (previamente NV Organon, Oss, Países Bajos).

ABSTRACT

Background. Vasomotor symptoms and bone loss are complications frequently induced by adjuvant treatment for breast cancer. Tibolone prevents both side effects, but its effect on cancer recurrence is unknown. The aim of this study was to show non-inferiority of tibolone to placebo regarding risk of recurrence in breast-cancer patients with climacteric complaints.

Methods. Between July 11, 2002, and Dec 20, 2004, women surgically treated for a histologically confirmed breast cancer (T1–3N0–2M0) with vasomotor symptoms were randomly assigned to either tibolone 2.5 mg daily or placebo at 245 centres in 31 countries. Randomisation was done by use of a centralised interactive voice response system, stratified by centre, with a block size of four. The primary endpoint was breast-cancer recurrence, including contralateral breast cancer, and was analysed in the intention-to-treat (ITT) and per-protocol populations; the margin for non-inferiority was set as a hazard ratio of 1.278. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00408863.

Findings. Of the 3148 women randomised, 3098 were included in the ITT analysis (1556 in the tibolone group and 1542 in the placebo group). Mean age at randomisation was 52.7 years (SD 7.3) and mean time since surgery was 2.1 years (SD 1.3). 1792 of 3098 (58%) women were node positive and 2185 of 3098 (71%) were oestrogen-receptor positive. At study entry, 2068 of 3098 (67%) women used tamoxifen and 202 of 3098 (6.5%) women used aromatase inhibitors. The mean daily number of hot flushes was 6.4 (SD 5.1). After a median follow-up of 3.1 years (range 0.01-4.99), 237 of 1556 (15.2%) women on tibolone had a cancer recurrence, compared with 165 of 1542 (10.7%) on placebo (HR 1.40 [95% CI 1.14-1.70]; p = 0.001). Results in the per-protocol population were similar (209 of 1254 [16.7%] women in the tibolone group had a recurrence*vs* 138 of 1213 [11.4%] women in the placebo group; HR 1.44 [95% CI 1.16-1.79]; p = 0.0009). Tibolone was not different from placebo with regard to other safety outcomes, such as mortality (72 patients *vs* 63 patients, respectively), cardiovascular events (14 *vs* 10, respectively), or gynaecological cancers (10 *vs* 10, respectively). Vasomotor symptoms and bone-mineral density improved significantly with tibolone, compared with placebo.

Interpretation. Tibolone increases the risk of recurrence in breast cancer patients, while relieving vasomotor symptoms and preventing bone loss.

Funding. Schering-Plough (formerly NV Organon, Oss, Netherlands).

Introducción

Las mujeres tratadas de manera satisfactoria con cirugía por cáncer de seno en estados tempranos con frecuencia tienen oleadas de calor severas, resultantes del tratamiento adyuvante con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o quimioterapia.[1,2] La terapia convencional con estrógenos, solos o combinados con un progestágeno es efectiva en aliviar dichas molestias, pero se encuentra contraindicada en pacientes con cáncer de seno, ya que se teme que las hormonas puedan hacer que el cáncer recurra.[3,4]

La tibolona es un esteroide sintético con perfil farmacológico y clínico que difiere de los esteroides sexuales convencionales.[5,6] Está aprobada en más de 90 países para el tratamiento de síntomas de la menopausia y en 55 países para la prevención de osteoporosis. Actualmente

muchas pacientes con cáncer de mama usan tibolona para reducir los síntomas climatéricos. Sin embargo, una historia de cáncer de mama es contraindicación para el uso de tibolona, aunque no está disponible alguna evidencia confiable de posible daño.

El mecanismo de acción de la tibolona es complejo. Cuando se toma por vía oral, rápidamente es metabolizada en el intestino y el hígado a compuestos activos, dos de los cuales tienen acción estrogénica (la mayor parte mediada por el receptor alfa de los estrógenos) en varios tejidos (p. ej. hueso y vagina) y, un tercer metabolito, el isómero delta-4, que se une tanto a los receptores de progesterona como de andrógenos.[7,8]

En mujeres posmenopáusicas sanas la tibolona produce menos estimulación del tejido mamario que la terapia hormonal combinada convencional, de acuerdo a lo que se ha visto por densidad mamográfica y estudios de aspiración con aguja fina.[9,11] Los estudios observacionales han aportado evidencia limitada y conflictiva sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de tibolona.[12,13] Actualmente solo existe un ensayo clínico aleatorio, controlado con tibolona que evalúa el riesgo de cáncer de mama. Este estudio, en mujeres mayores con osteoporosis, midió el riesgo de fracturas vertebrales como desenlace primario. La incidencia de cáncer de mama, confirmada por valoración independiente, se redujo significativamente luego de tres años de uso de tibolona respecto al placebo (razón de riesgo 0.32 [IC 95% 0.13-0.80]).[14]

Los datos sobre el uso de tibolona en pacientes con cáncer de mama son escasos. En estudios piloto, que incluyeron pacientes con cáncer de mama recibiendo terapia adyuvante con tamoxifeno o análogos de GnRH, la tibolona fue efectiva en reducir los síntomas vasomotores.[15-17] Además no se encontró un efecto significativo en la proliferación de las células tumorales en tumores positivos para receptores de estrógenos.[18]

El estudio LIBERATE (de las siglas en inglés Intervención con Livial luego de cáncer de mama: desenlaces de eficacia, recurrencia y tolerabilidad) fue diseñado para probar el postulado primario que el uso diario de 2.5 mg de tibolona no aumenta el riesgo de recurrencia en mujeres tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama que tienen oleadas de calor y otras molestias del climaterio.

Métodos

Pacientes

El LIBERATE fue un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la tibolona en mujeres con síntomas vasomotores e historia de cáncer de mama. Detalles sobre el diseño del estudio, métodos y datos basales se **han publicado previamente.**[19] Rápidamente, mujeres con síntomas vasomotores que solicitaron tratamiento para estos síntomas eran elegibles si habían sido tratadas quirúrgicamente en los cinco años precedentes por cáncer de mama comprobado histológicamente $T_{1-3}N_{0-2}M_0$. Las participantes tenían que ser posmenopáusicas y menores de 75 años de edad. Entre junio 20 de 2002 y diciembre 1 de 2004 las mujeres fueron evaluadas. Al momento del tamizaje, las mujeres sin histerectomía con alteraciones endometriales fueron excluidas por ultrasonido transvaginal. El estudio fue realizado en 245 centros en 31 países de todo el mundo. El estudio fue programado para finalizar en diciembre de 2007. El protocolo de estudio del LIBERATE fue aprobado por el comité examinador en cada centro y el consentimiento informado escrito se obtuvo de cada participante.

Procedimientos

Las mujeres elegibles fueron asignadas de manera aleatoria a recibir oralmente tibolona 2.5 mg diarios o placebo en una razón uno a uno. La aleatorización se hizo usando un sistema centralizado interactivo de respuesta de voz, estratificado por centro, con un tamaño de bloque de cuatro. Participantes, investigadores, personal patrocinador y asesores de desenlaces fueron enmascarados a la asignación del tratamiento. El objetivo primario fue demostrar que la tibolona no era inferior al placebo con respecto a la recurrencia del cáncer de mama; por ende

el desenlace primario fue la recurrencia de cáncer de mama, incluyendo el cáncer contralateral. La recurrencia se definió como recurrencia locorregional, metástasis a distancia o un nuevo tumor invasivo en la mama contralateral. Las participantes en el estudio debían atender a sus visitas regulares de seguimiento. Un comité independiente evaluó todas las recurrencias reportadas.

Desenlaces secundarios fueron mortalidad, síntomas vasomotores, densidad mineral ósea (DMO) y calidad de vida relacionada con salud. El comité de evaluación independiente fue responsable de revisar la causa de muerte. El número y la severidad de los síntomas vasomotores fue registrado en tarjetas de diario, utilizando las primeras 12 semanas de tratamiento y en la Forma de Síntomas Climatéricos a lo largo del estudio. Las DMO de las vértebras lumbares (L1-L4) y del fémur proximal izquierdo fueron medidas por medio de absorciometría de energía dual por rayos X (DXA) usando instrumentos Lunar u Hologic al ingreso y a la semana 104 en centros especializados en un subgrupo de pacientes (N=763; restringido a 15 de 31 centros debido a razones logísticas). Los datos fueron analizados en una central independiente de control de calidad y recurso de calidad del aseguramiento. La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada en las semanas 13, 26, 52, 78, 104 y anualmente a partir de ese momento, usando los nueve dominios del Cuestionario de Salud de las Mujeres (WHQ) en un subgrupo de pacientes (N=833; restringido a ocho de 31 centros debido a razones logísticas).

En las visitas de seguimiento, programadas cada seis meses, se realizaron examen físico y examen de las mamas, se registraron los síntomas vasomotores y los signos vitales y se documentaron la medicación concomitante, episodios de sangrado vaginal y efectos adversos. Examen ginecológico, mamografía y muestras de sangre para exámenes rutinarios de laboratorio de seguridad se hicieron anualmente.

El protocolo indicaba la necesidad de biopsia de endometrio en cualquier momento en mujeres con sangrado vaginal persistente. Si las biopsias eran categorizadas con cualquier tipo de hiperplasia o cáncer, la medicación del estudio se suspendía y la mujer era tratada.

En aquellas mujeres que no se lograba un alivio adecuado de los síntomas vasomotores se permitía usar medicación no hormonal concomitante, tal como productos de soya, clonidina y antidepresivos. Las mujeres que suspendieron de manera prematura el medicamento del estudio fueron animadas a permanecer en el ensayo para inclusión en los análisis de desenlaces.

Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad (DSMB) evaluó la seguridad de las participantes al revisar los datos desenmascarados cada seis meses y aconsejó sobre la continuación, alteración o cese del estudio.

Análisis estadístico

Los análisis de seguridad primarios para recurrencia de cáncer de mama y los análisis secundarios para mortalidad se hicieron ajustando el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado (reunido) por país, para obtener un estimado y un intervalo de confianza (IC) de dos lados de 95% para la razón de riesgo (HR) entre tibolona y placebo. Se reclamaría la no inferioridad si el IC superior del 95% de dos lados del HR de recurrencia de cáncer de mama era menor del margen de no inferioridad de delta=1.278 (correspondiente a un riesgo relativo menor de 1.25). El tamaño de muestra calculado de 3100 mujeres asumió una incidencia de la recurrencia de cáncer luego de tres años de 15% en el grupo placebo, basado en un esperado de 9% en pacientes con ganglios negativos y 24% en pacientes con ganglios positivos.[20] Esto llevaría a un poder de cerca de 80% para demostrar no inferioridad.

Los análisis estadísticos de recurrencia de cáncer de mama se hicieron para las poblaciones de intención de tratar (ITT) y por protocolo. La población de ITT consistió de todas las mujeres que recibieron la medicación del estudio para quienes había información disponible sobre presencia o ausencia de recurrencia de cáncer. Para la población por protocolo, todas las participantes que tuvieron violaciones mayores del protocolo fueron excluidas, tales como la coadministración de hormonas sexuales

(excepto la crema vaginal de estriol; n=79) o falta de cumplimiento (exposición a la medicación del estudio menor a 60% durante la participación del ensayo). Adicionalmente, se hicieron análisis para varios subgrupos predefinidos (estado de receptor, estado de ganglios y comedicación).

Fueron analizados datos sobre síntomas vasomotores en la población de ITT y para un subgrupo de mujeres muy sintomáticas (aquellas que tuvieron por lo menos cinco oleadas de calor moderadas a severas por día) definidas de acuerdo a las guías de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMEA), usando el esquema de la última observación hacia delante.[21] El número promedio de oleadas de calor por período de 24 horas, el cambio y porcentaje de cambio desde la línea de base fueron calculados. Cambio y porcentaje de cambio desde la línea de base en la DMO de las vértebras lumbares y la cadera fueron analizados en un subgrupo. Para el análisis de las oleadas de calor y la DMO, un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) fue usado con los grupos de tratamiento y centro como factores y el valor de la línea de base como covariado. Los estimados y los correspondientes IC 95% de dos lados del efecto de tratamiento fueron calculados por punto en el tiempo. Cambios desde la línea de base en puntajes de nueve dominios del WHQ fueron analizados con el uso de una prueba de rango se Wilcoxon estratificada por centros.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con SAS versión 9.1. Este ensayo clínico está registrado con el número ClinicalTrials.gov NCT00408863.

Papel de la fuente patrocinadora

El patrocinador del trabajo realizó el estudio y recolectó los datos. Un comité asesor tuvo la responsabilidad científica global del diseño del estudio y el protocolo y asesoró al patrocinador respecto a la conducción del estudio. Al finalizar el estudio, el comité recibió todos los análisis de los datos que ellos requirieron. El comité estaba conformado por investigadores independientes y miembros sin voto del patrocinador. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos. Todos los autores estuvieron comprometidos en la decisión final de remitir para publicación.

Resultados

El perfil del estudio se muestra en la figura 1. Las características de base fueron similares en los dos grupos de población de ITT (tabla 1). La edad promedio fue de 52.7 años (DS 7.3) y el tiempo promedio desde la cirugía por cáncer de mama fue de 2.1 años (DS 1.3). 1487 de 3098 mujeres (48%) estaban entre 50 y 59 años de edad, 88 mujeres (3.8%) eran menores de 40 años y 43 mujeres (1.4%) tenían 70 años o más. El IMC promedio fue de 27 kg/m^2 (DS 4.9). 2452 de 3098 mujeres (79.1%) eran blancas y 536 (17.3%) asiáticas. El estado del tumor era IIA o superior en 2170 de 3098 mujeres (70%) y los ganglios eran positivos (N_{1-2}) en 1792 mujeres (57.8%). La cirugía había sido conservadora tan solo en 1323 de 3098 mujeres (42.7%). El estado de receptores de estrógenos fue positivo en 2185 mujeres (77.8%) de las 2808 en quienes se conocía el estado de los receptores. Al ingresar al estudio la mayoría de mujeres usaba tamoxifeno (n=2068 [66.8%]) y otras recibían inhibidores de aromatasa adyuvantes (n=202 [6.5%]), quimioterapia (n=150 [4.8%]) o análogos de GnRH (n=134 [4.3%]). Durante el tiempo del estudio, 464 de 2068 mujeres (22.4%) que recibían tamoxifeno fueron cambiadas a inhibidores de aromatasa (242 en el grupo de tibolona, 222 en el grupo placebo). El número promedio de oleadas de calor por día fue 6.4 globalmente (DS 5.1) y 12.5 (DS 4.8) en el subgrupo de la EMEA con quejas severas (tabla 1).

LIBERATE empezó a reclutar pacientes en junio de 2002 y terminó de manera prematura el 31 de julio de 2007. En marzo de 2007 el DSMB reportó una tendencia a mayor recurrencia de cáncer de mama en el grupo de tibolona. Ya que parecía muy poco probable que los criterios estadísticos predefinidos para no inferioridad aún pudiesen ser cumplidos, el comité asesor científico recomendó suspender la medicación y el patrocinador decidió terminar el estudio prematuramente.

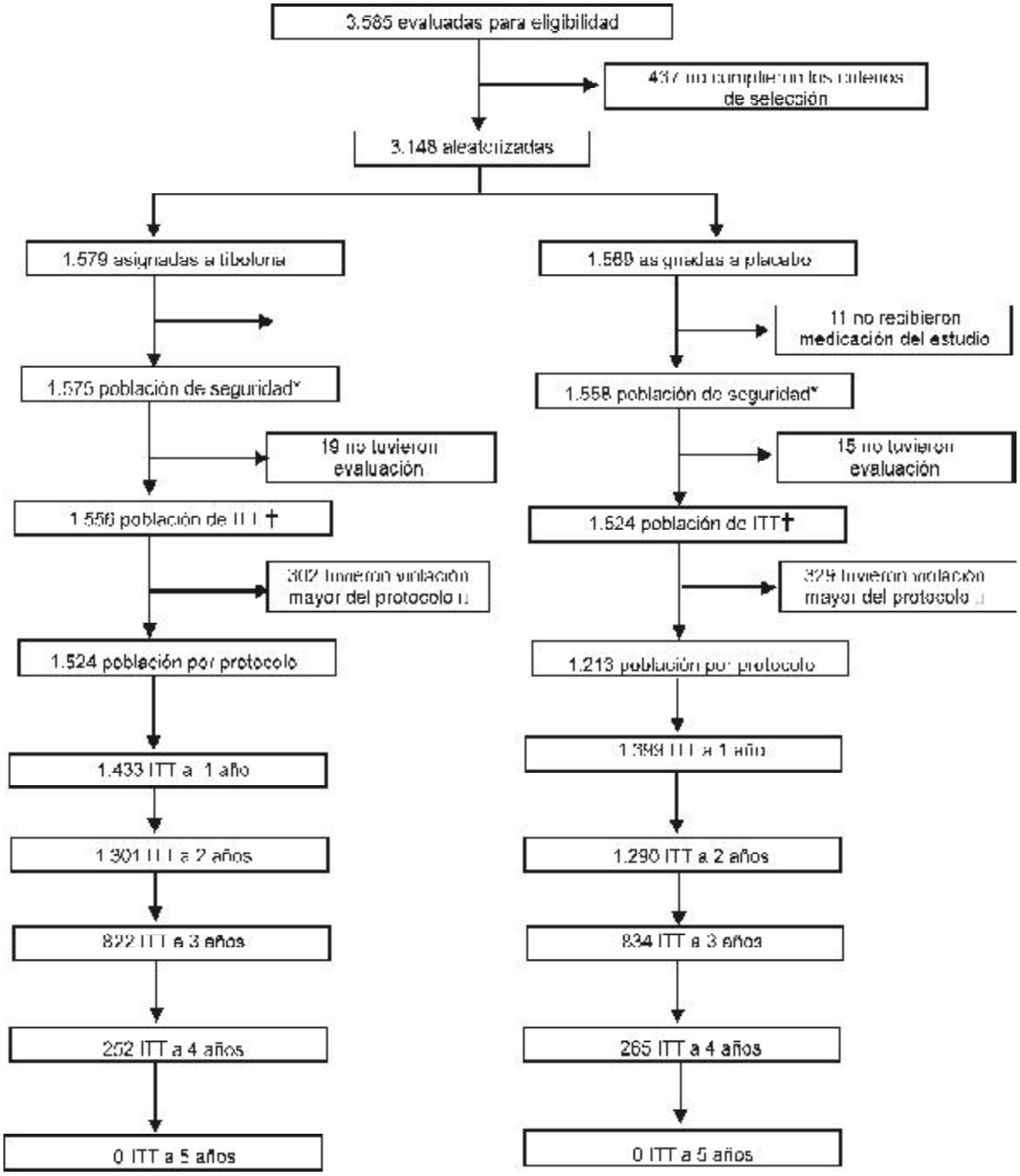


Figura 1. Perfil del estudio.

Razones para descontinuar hasta 5 años luego de la aleatorización incluyen aparición de recurrencia de cáncer de mama, mortalidad, eventos adversos serios, alivio insuficiente de los síntomas del climaterio, retiro del consentimiento informado y pérdida del seguimiento. * Población de todas las pacientes tratadas. † Evaluación del desenlace primario (recurrencia de cáncer de mama). ? Extensión de la exposición al medicamento del estudio <60% de la participación en el estudio, historia de otro cáncer de mama diferente a $T_{1-3}N_{0-2}M_0$, presencia de recurrencia de cáncer de mama u otro tumor maligno o uso de comedicación hormonal (excepto crema vaginal de estriol).

Tabla 1. Demografía y otras características basales en la población de ITT.

	Grupo tibolona (N =1556)	Grupo placebo (N=1542)
Edad (años), n(%)		
< 40	50 (3.2)	38 (2.5)
40 – 49	502 (32.3)	469 (30.4)
50 – 59	723 (46.5)	764 (49.5)
60 – 69	264 (17.0)	245 (15.9)
≥ 70	17 (1.1)	26 (1.7)
Media (DS)	52.5 (7.4)	52.9 (7.3)
Índice de masa corporal (kg / m^2), media (DS)	26.9 (4.9)	27.1 (5.0)
Origen étnico, n(%)		
Asiática	270 (17.4)	266 (17.3)
Negra	8 (0.5)	7 (0.5)
Blanca	1229 (79.0)	1233 (79.3)
Otra	49 (3.1)	46 (3.0)
Tiempo desde la menopausia (años), media (DS)	6.2 (6.3)	6.2 (6.5)
Tiempo desde la cirugía de cáncer de mama (años), media (DS)	2.1 (1.3)	2.1 (1.3)
Estado de ganglios, n(%)		
Negativo	657 (42.2)	646 (41.9)
Positivo	898 (57.7)	894 (58.0)
Faltante	1 (0.1)	2 (0.1)
Estado del cáncer primario, n(%)		
0	4 (0.3)	3 (0.2)
I	463 (29.8)	453 (29.4)
IIA	552 (35.5)	517 (33.5)
IIB	392 (25.2)	418 (27.1)
IIIA	141 (9.1)	143 (9.3)
IIIB	1 (0.1)	6 (0.4)
Faltante	3 (0.2)	2 (0.1)
Tipo de cirugía, n(%)		
Conservadora de mama	661 (42.5)	662 (42.9)
Mastectomía	895 (57.5)	880 (57.1)
Estado de receptor de estrógenos, n(%)		
Negativo	294 (18.9)	329 (21.3)
Positivo	1112 (71.5)	1073 (69.6)
Desconocido	150 (9.6)	140 (9.1)
Estado de receptor de progesterona, n(%)		
Negativo	361 (23.2)	406 (26.3)
Positivo	978 (62.9)	922 (59.8)
Desconocido	217 (13.9)	214 (13.9)
Terapia adyuvante al ingreso*, n(%)		
Tamoxifeno	1037 (66.6)	1031 (66.9)
Inhibidor de aromatasa	103 (6.6)	99 (6.4)
Análogos de GnRH	66 (4.2)	68 (4.4)
Global	1139 (73.2)	1132 (73.4)
Quimioterapia antes del ingreso, n(%)	1047 (67.3)	995 (64.5)
Quimioterapia al ingreso*, n(%)	68 (4.4)	82 (5.3)
Ooforectomía al ingreso, n(%)	276 (17.7)	238 (15.4)
Oleadas de calor (n), media (DS)		
Global	6.3 (5.0)	6.4 (5.2)
Subgrupo EMEA	12.8 (4.6)	12.2 (4.9)

GnRH – Hormona liberadora de gonadotropinas. *Uso en los 14 días antes de la línea de base o al iniciar de acuerdo a códigos definidos Anatómico Terapéutico Químico (ATC), algunas pacientes recibieron más de una droga.

La duración media de participación en el estudio fue 3.07 años (rango 0.01-4.99; 4666 mujeres-año en total) en el grupo tibolona y de 3.14 años (rango 0.01-4.94; 4633 mujeres-año en total) en el grupo placebo. La duración media del tratamiento fue de 2.74 años (rango 0.01-4.79) para la tibolona y de 2.76 años (rango 0.01-4.72) para el grupo placebo, con un total de 3.901 y 3.874 mujeres-año de exposición a tibolona y placebo, respectivamente.

En la población de ITT, las recurrencias de cáncer de mama fueron reportadas y confirmadas por evaluación en 402 pacientes: 237 de 1556 mujeres (15.2%) en el grupo de tibolona y 165 de 1542 mujeres (10.7%) en el grupo placebo (HR 1.40 [IC 95% 1.14-1.70]; p = 0.001; tabla 2). En la población por protocolo los resultados fueron similares (209 de 1254 [16.7%] mujeres en el grupo de tibolona tuvieron una recurrencia frente a 138 de 1213 [11.4%] en el grupo placebo; HR 1.44 [IC 95% 1.16-1.79]; p = 0.0009). La mayoría de recurrencias en la población de ITT fueron metástasis a distancia (n = 292), 81 metástasis fueron locales y el número de tumores contralaterales detectados fue 42; 13 pacientes tuvieron recurrencia en más de un sitio. Los HRs para los diversos sitios fueron similares (tabla 2 y figura 2). El tratamiento con tibolona se asoció con un riesgo absoluto de 51 recurrencias de cáncer de mama por 1000 mujeres-año y el placebo con 36 recurrencias por 1000 mujeres-año. Como se esperaba, la incidencia global de recurrencias fue menor en pacientes con ganglios negativos comparadas con aquellas con ganglios positivos (5.6% [HR 1.85 (IC 95% 1.14-2.99; p = 0.013) frente a 18.4% [HR 1.36 (IC 95% 1.09-1.69; p = 0.006)], respectivamente; figuras 2 y 3). Las pacientes con tumores negativos para receptores de estrógenos no tuvieron incremento en el riesgo de recurrencia (HR 1.15 [IC 95% 0.73-1.80]; p = 0.058) en contraste con pacientes con tumores con receptores positivos para estrógenos (HR 1.56 [IC 95% 1.22-2.01]; p = 0.0005). Las usuarias de inhibidores de aromatasa tuvieron mayor riesgo de recurrencia que aquellas que recibían tamoxifeno (HR 2.42 [IC 95% 1.01-5.79; p = 0.047] frente a HR 1.25 [IC 95% 0.98-1.59; p = 0.047]). En el subgrupo de pacientes que no recibía tamoxifeno, inhibidores de aromatasa o análogos de GnRH al ingresar al estudio (26.7% de la población ITT; n = 827) la HR fue 1.73 (IC 95% 1.18-2.53); p = 0.005.

Los resultados para otros desenlaces de seguridad, analizados en toda la población tratada se muestran en las tablas 3 y 4. Durante el período del estudio 19 de 1575 mujeres tratadas (1.2%) murieron en el grupo tibolona frente a 20 de 1558 (1.3%) en el grupo placebo (HR 0.94 [IC 95% 0.50-1.76]; p = 0.844). Globalmente, incluyendo el período desde la visita individual al finalizar el estudio hasta el cierre de la base de datos del estudio, 72 de 1575 mujeres (4.6%) murieron en el grupo tibolona, comparadas con 63 de 1558 mujeres (4.0%) en el grupo placebo (HR 1.12 [IC 95% 0.80-1.57]; p = 0.509). De éstas, 54 (75%) y 49 mujeres (78%), respectivamente habían sido diagnosticadas con recurrencia del cáncer de mama antes de la muerte. Las causas restantes de muerte fueron predominantemente cardiovasculares.

Tabla 2. Incidencia de recurrencia de cáncer de mama en la población de ITT.

	Grupo tibolona (N=1556), n(%)	**Grupo placebo (N=1542), n(%)**	**HR (IC 95%)***	**Valor p†**
Global∫	237 (15.2)	165 (10.7)	1.397 (1.144-1.704)	0.001
Localización				
Local	48 (3.1)	33 (2.1)	1.419 (0.911-2.211)	0.122
Contralateral	25 (1.6)	17 (1.1)	1.387 (0.742-2.594)	0.305
Distancia	171 (11.0)	121 (7.8)	1.378 (1.092-1.740)	0.007

* Tibolona comparada con placebo. † Prueba de Wald en el modelo de Cox estratificado por país para la hipótesis nula de no diferencia en el tratamiento. ∫ 402 pacientes fueron reportadas con recurrencias de cáncer de mama, de las cuales 13 tuvieron recurrencia en más de un sitio.

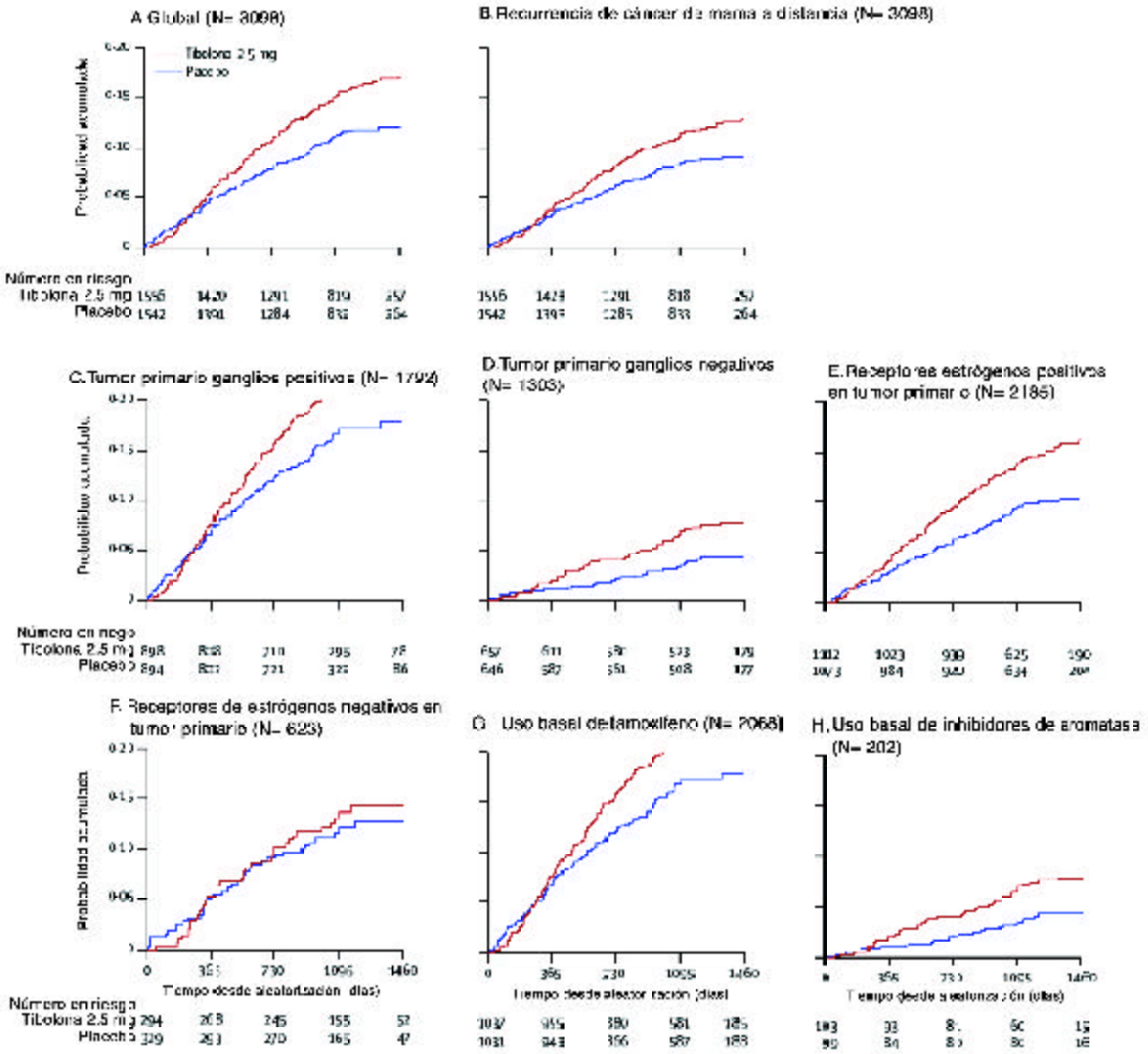


Figura 2. Probabilidad acumulada de recurrencia de cáncer de mama frente a tiempo en la población ITT.

No se detectaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos durante el período de tratamiento con respecto a la incidencia de eventos adversos (tabla 4), eventos adversos serios y la incidencia de eventos adversos que condujeran a suspender el medicamento del estudio. Eventos adversos ocurrieron en 1.342 de 1.575 pacientes (85.2%) en el grupo tibolona comparadas con 1.285 de 1.558 pacientes (82.5%) en el grupo placebo; eventos adversos serios se presentaron en 323 de 1.575 pacientes (20.5%) en el grupo tibolona frente a 297 de 1.558 pacientes (19.1%) en el grupo placebo y descontinuaciones se dieron en 127 pacientes (8.1%) frente a 112 pacientes (7.2%), respectivamente. Los principales eventos adversos serios fueron trastornos del sistema reproductivo y de la mama (77 pacientes [4.9%] en el grupo tibolona, 47 [3.0%] en el grupo placebo); los eventos adversos más comunes que llevaron a suspensión del tratamiento también fueron desórdenes del sistema reproductivo y la mama (22 pacientes [1.4%] en el grupo tibolona, 13 [0.8%] en el grupo placebo). El número de mujeres con eventos adversos juzgados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con la medicación del estudio fue 437 de 1.575 (27.7%) en el grupo tibolona y 340 de 1.558 (21.8%) en el grupo placebo (p = 0.0002). Una fractura clínica fue

reportada como evento adverso durante el período del estudio en 60 de 1575 mujeres (3.8%) en el grupo tibolona frente a 77 de 1.558 (4.9%) en el grupo placebo (p = 0.137); de éstas las más notadas fueron en la muñeca (tabla 3).

Durante el tiempo de tratamiento, sangrado, manchado o ambos, fueron reportados en 208 de 1.575 mujeres (13.2%) en el grupo tibolona frente a 127 de 1.558 mujeres (8.2%) en el grupo placebo. Un adenocarcinoma de endometrio confirmado fue diagnosticado durante en período del estudio en siete de 1575 mujeres (0.4%) en el grupo tibolona comparadas con cuatro de 1.558 mujeres (0.3%) en el grupo placebo. Nueve de estas once mujeres habían usado tamoxifeno por varios años antes o al momento del diagnóstico del cáncer uterino. Biopsias de endometrio fueron tomadas 1.8 veces más frecuente durante el tiempo del estudio en el grupo de tibolona (n = 249) comparado con el grupo placebo (n = 141).

Con base en el registro diario, la diferencia en el número medio de oleadas de calor por día estuvo significativamente a favor de la tibolona en la semana 4 (p = 0.004), semana 8 (p < 0.0001) y semana 12 (p < 0.0001) (figura 4). En el grupo altamente sintomático de acuerdo a las guías de la EMEA, la tibolona produjo reducciones mayores en el número medio de oleadas de calor por día desde la línea de base comparada con placebo hasta la semana 8 (p = 0.002) y semana 12 (p < 0.0001; figura 4). A la semana 12 el cambio medio desde la línea de base para el promedio del número de oleadas de calor fue de -5.4 (DS 4.7) en el grupo tibolona comparado con -3.2 (3.4) en el grupo placebo (p < 0.0001). Evaluadas a lo largo del estudio por el uso de la Forma de Síntomas Climatéricos, el grupo tibolona mostró una reducción significativamente mayor desde la línea de base que lo que hizo el placebo en todas las valoraciones (p < 0.0001; figura 4).

Tabla 3. Principales desenlaces de seguridad en la población de todas las pacientes tratadas.

Mortalidad	**Grupo tibolona (N=1575), n(%)**	**Grupo placebo (N=1558), n(%)**	**Valor p**
Durante participación individual en el estudio	19 (1.2)	20 (1.3)	0.844*
Global (hasta el cierre de la base de datos)	72 (4.6)	63 (4.0)	0.599*
Tumores malignos primarios (excepto recurrencias de cáncer de mama)			
Endometrio	7 (0.4)	4 (0.3)	0.548†
Otros ginecológicos	3 (0.2)	6 (0.4)	0.341†
Gastrointestinal	7 (0.4)	5 (0.4)	0.774†
Pulmonar	2 (0.1)	2 (0.1)	1.000†
Tiroides	3 (0.2)	2 (0.1)	1.000†
Otros	5 (0.3)	6 (0.4)	0.773†
Eventos cardiovasculares			
Tromboembolismo venoso	5 (0.3)	3 (0.2)	0.484∫
Enfermedad coronaria	4 (0.3)	2 (0.1)	0.417∫
Enfermedad cerebrovascular	5 (0.3)	5 (0.4)	0.997∫
Fracturas clínicas			
Muñeca	13 (0.8)	20 (1.3)	0.225†
Global	60 (3.8)	77 (4.9)	0.137†

*Prueba de Wald en el modelo de Cox estratificado por país. † Prueba de precisión de Fisher de dos lados. ∫ Prueba de Wald en el modelo de Cox.

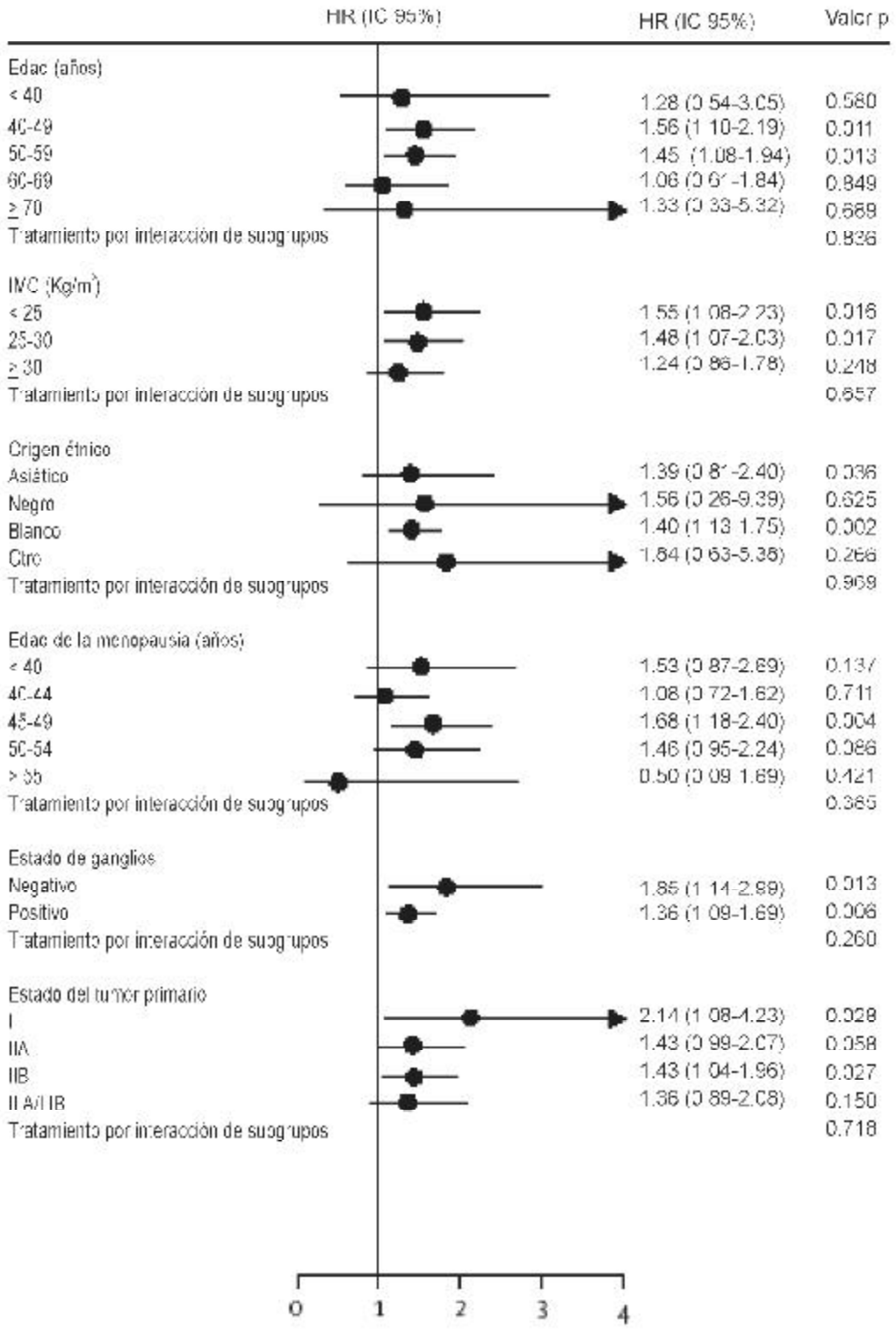
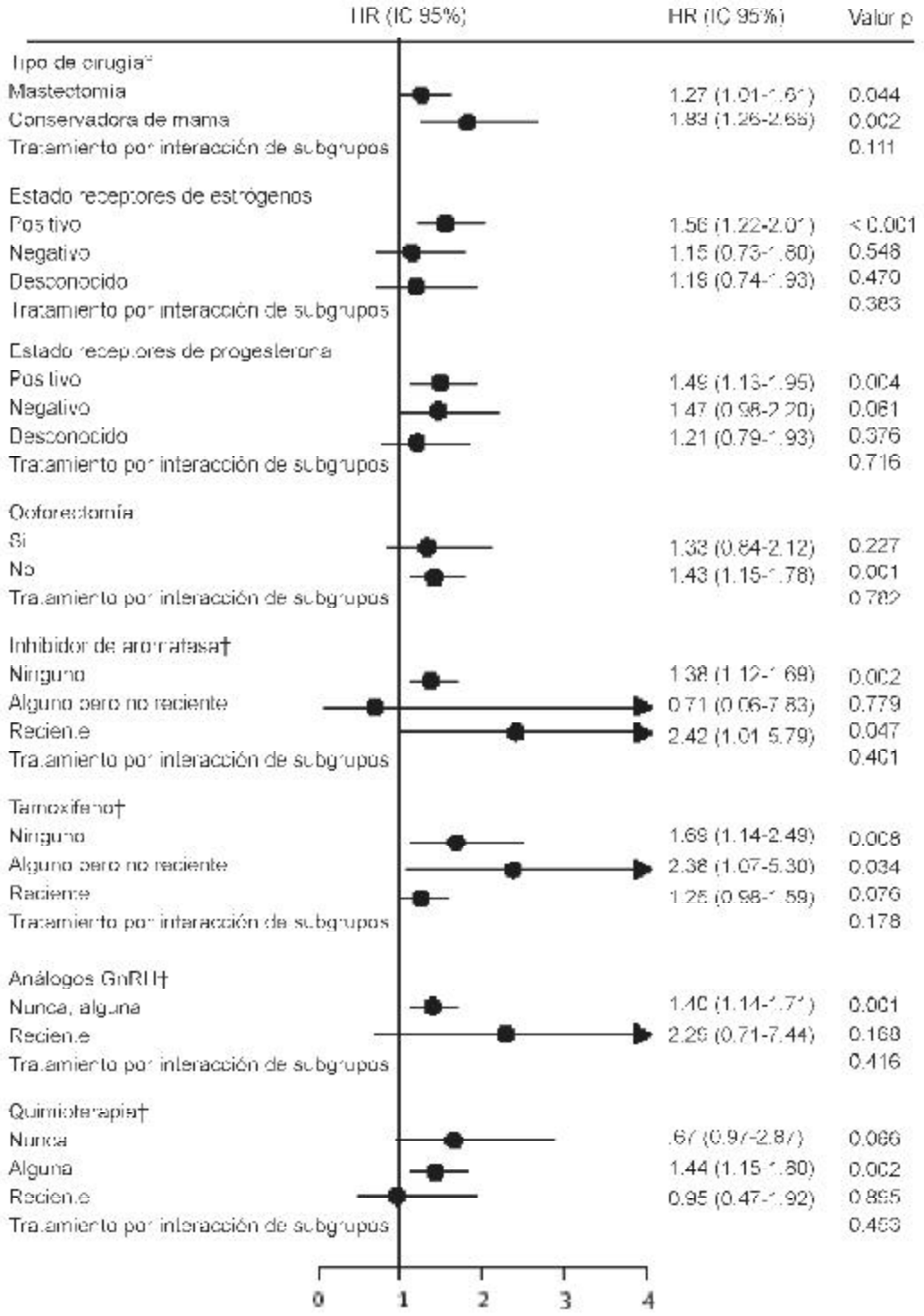


Figura 3. Gráficas de razones de riesgo para recurrencias de cáncer de mama para tibolona comparada con placebo en la población ITT.

Continuación Figura 3. Gráficas de razones de riesgo para recurrencias de cáncer de mama para tibolona comparada con placebo en la población ITT.



Los valores de p se han calculado de la prueba de Wald en el modelo de Cox. * peor situación posible. † Uso reciente hace referencia tan solo al momento del ingreso (14 días antes o al momento del ingreso) de acuerdo a los códigos de ATC; alguna vez usuarias se refiere a uso antes del estudio.

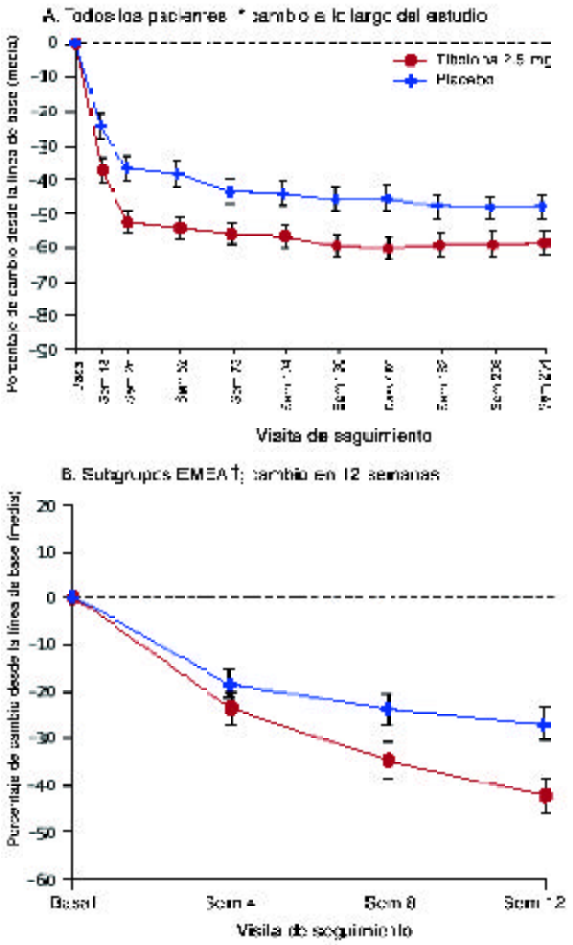
Tabla 4. Eventos adversos durante el tratamiento con una incidencia ≥ 2% en la población de todas las pacientes tratadas.

	Grupo tibolona (N=1575), n(%)	Grupo placebo (N=1558), n(%)
Infecciones		
Nasofaringitis	116 (7.4)	106 (6.8)
Influenza	70 (5.0)	98 (6.3)
Infección de tracto respiratorio superior	78 (5.0)	85 (5.5)
Bronquitis	81 (5.1)	88 (5.6)
Infección vaginal	72 (4.6)	42 (2.7)
Candidiasis vaginal	56 (3.6)	34 (2.2)
Infección del tracto urinario	40 (2.5)	56 (3.6)
Cistitis	27 (1.7)	42 (2.7)
Sinusitis	29 (1.8)	35 (2.2)
Faringitis	26 (1.7)	31 (2.0)
Neoplasias: benignas, malignas, no especificadas		
Leiomiomas uterinos	62 (3.9)	36 (2.3)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Linfadenopatía	31 (2.0)	29 (1.9)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipercolesterolemia	39 (2.5)	55 (3.5)
Diabetes mellitus tipo 2	33 (2.1)	21 (1.3)
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	62 (3.9)	73 (4.7)
Insomnio	59 (3.7)	76 (4.9)
Ansiedad	30 (1.9)	43 (2.8)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	158 (10.0)	160 (10.3)
Mareo	54 (3.4)	46 (3.0)
Trastornos del oído y el laberinto		
Vértigo	27 (1.7)	21 (1.3)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	147 (9.3)	111 (7.1)
Linfedema	29 (1.8)	43 (2.8)
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastinales		
Tos	(84 (5.3)	85 (5.5)

Continuación Tabla 4.

Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	56 (3.6)	50 (3.2)
Gastritis	42 (2.7)	39 (2.5)
Dolor abdominal	42 (2.7)	31 (2.0)
Diarrea	38 (2.4)	40 (2.6)
Dolor abdominal superior	40 (2.5)	36 (2.3)
Estreñimiento	36 (2.3)	27 (1.7)
Hemorroides	31 (2.0)	18 (1.2)
Vómito	31 (2.0)	22 (1.4)
Trastornos hepatobiliares		
Esteatosis hepática	24 (1.5)	43 (2.8)
Trastornos musculoesqueléticos		
Artralgia	220 (14.0)	212 (13.6)
Dolor lumbar	129 (8.2)	133 (8.5)
Dolor en extremidad	80 (5.1)	94 (6.0)
Osteoartritis	56 (3.6)	63 (4.0)
Dolor óseo	39 (2.5)	51 (3.3)
Osteopenia	31 (2.0)	50 (3.2)
Dolor musculoesquelético	48 (3.0)	50 (3.2)
Osteoporosis	37 (2.3)	48 (3.1)
Mialgia	38 (2.4)	27 (1.7)
Espasmos musculares	24 (1.5)	38 (2.4)
Osteoartritis de columna	36 (2.3)	27 (1.7)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		
Hemorragia vaginal o posmenopáusica	230 (14.6)	107 (6.9)
Hipertrofia endometrial	71 (4.5)	48 (3.1)
Flujo vaginal	58 (3.7)	29 (1.9)
Pólipo uterino	41 (2.6)	31 (2.0)
Dolor mamario	38 (2.4)	36 (2.3)
Sequedad vaginal	19 (1.2)	33 (2.1)
Síntomas menopáusicos	31 (2.0)	29 (1.9)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	48 (3.0)	53 (3.4)
Fatiga	45 (2.9)	42 (2.7)
Investigaciones		
Aumento de peso†	110 (7.0)	87 (5.6)
Aumento de la glucosa sanguínea	35 (2.2)	16 (1.0)
Disminución de peso	34 (2.2)	29 (1.9)
Procedimientos quirúrgicos y médicos		
Reconstrucción de mama	36 (2.3)	46 (3.0)

Los datos están organizados de acuerdo a la clase de órganos y término preferidos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). * Considerada como relacionada con el tratamiento por el investigador en 134 pacientes (8.5%) en tratamiento con tibolona y en 62 pacientes con placebo. † Considerada como relacionada con el tratamiento por el investigador en 71 pacientes (4.5%) en tratamiento con tibolona y en 50 pacientes (3.2%) con placebo. ∫ Reportada como un evento adverso serio en 26 pacientes (1.7%) en tratamiento con tibolona y en 31 pacientes (2.0%) con placebo.



Porcentaje de cambio en el número de oleadas de calor por día desde la línea de base y el IC 95% de la media. * Número de oleadas de calor registradas a lo largo del período del estudio (n=3098). † Subgrupo de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMEA) con por lo menos cinco oleadas de calor moderadas o severas por día en la línea de base (n=660); número de oleadas de calor tomadas de las tarjetas de diario registradas durante 12 semanas.

Figura 4. Cambio en el número de oleadas de calor en el tiempo en la población de ITT.

En las mujeres que tuvieron evaluación de la densidad ósea, se observó aumento en la DMO desde la línea de base de 3.3% en la columna lumbar y de 2.9% en el fémur en el grupo de tibolona (ambos $p < 0.0001$) comparado con el grupo placebo. La calificación de WHQ mostró una mejoría clínicamente relevante en los dominios de comportamiento sexual, trastornos del sueño y síntomas vasomotores (datos no mostrados).

Discusión

El estudio LIBERATE fue diseñado para establecer si la tibolona podría o no ser prescrita a mujeres con historia de cáncer de mama para aliviar sus molestias climatéricas, sin aumentar el riesgo de recurrencia. Esta es una pregunta importante tanto para médicos como para pacientes, ya que muchas pacientes con cáncer de mama con quejas molestas que no responden de manera suficiente a tratamientos no hormonales buscan ayuda en la forma de uso de tibolona por fuera de sus indicaciones. Sin embargo, el estudio fue suspendido de manera prematura seis meses antes de lo planeado, ya que luego de evaluar los eventos reportados y desenmascarar los datos, se encontró que de 402 mujeres con recurrencia de cáncer de mama, un número significativamente mayor ocurrió en el grupo asignado de manera aleatoria a tibolona. Aunque la intención del estudio era mostrar la no inferioridad de la tibolona respecto al placebo, estos hallazgos muestran claramente que aunque efectiva contra las oleadas de calor, la tibolona aumenta el riesgo de recurrencia en una población que en su mayoría usa terapia adyuvante sistémica para el cáncer de mama. Hay datos insuficientes para establecer la seguridad de la tibolona en mujeres que han tenido cáncer de mama y que no requieren o han terminado la terapia adyuvante.

Al comienzo del estudio se asumió que la incidencia acumulada de recurrencias de cáncer de mama luego de tres años sería de 15% (en ambos grupos). Tal incidencia fue efectivamente apreciada en el grupo tibolona (15.2%), pero no en el grupo placebo (10.7%). La recurrencia menor de lo esperado en el grupo placebo no puede ser explicada por un perfil de bajo riesgo en la población de estudio, ya que la mayoría de las pacientes tenía un estado con ganglios positivos. Posiblemente la baja recurrencia mostrada en el grupo placebo resultó de la alta incidencia del uso de tratamiento adyuvante del cáncer de mama en la población de estudio.

Al ingresar al estudio, 66.8% de las mujeres usaba tamoxifeno y 6.5% inhibidores de aromatasa, drogas con eficacia demostrada en reducir la recurrencia.[1] Es probable que la tibolona interfiera con la acción protectora de

estos agentes. Los análisis de subgrupos sugirieron que la interferencia de la tibolona en usuarias de inhibidores de aromatasa al ingreso es más severa que en usuarias de tamoxifeno (HR 2.42 [IC 95% 1.01-5.79; p = 0.047] frente a HR 1.25 [IC 95% 0.98-1.59; p = 0.076, respectivamente). La explicación más posible es que la tibolona ejerza un efecto estrogénico sobre metástasis ocultas, inactivas del cáncer de mama (contrario a la postulación subyacente a este estudio). Tal acción estrogénica tendría un efecto mayor en los tejidos depletados de estrógenos de las usuarias de inhibidores de aromatasa que en los de las usuarias de tamoxifeno, donde la activación del receptor de estrógenos por los metabolitos estrogénicos de la tibolona es impedida por las moléculas hidroxi-tamoxifeno, altamente afines.[8]

Nuestro hallazgo de que el riesgo de recurrencia de cáncer de mama con tibolona es más evidente en mujeres con un tumor con receptores de estrógenos positivos que en aquellas con receptores negativos está en línea con la presunción de que la tibolona ejerce una acción estrogénica. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos en mujeres posmenopáusicas sanas, el efecto de la tibolona en la mama parece ser no estrogénico.[9,10,22]

En el estudio de Intervención a Largo Plazo sobre Fracturas con Tibolona (LIFT) recientemente publicado, una dosis diaria de 1.25 mg de tibolona (la dosis óptima para el tratamiento de osteoporosis)[25] redujo sustancialmente el riesgo de cáncer invasivo de mama respecto a placebo (HR 0.32 [IC 95% 0.13-0.80]).[14] Esta discrepancia puede ser explicada de diversas maneras. Primero, las dos poblaciones no son comparables. La población del LIFT (mujeres osteoporóticas, edad promedio 68 años [DS 5.2], IMC promedio 25.7 kg/m^2,[3,4] sin exposición a tamoxifeno) y la del LIBERATE (sobrevivientes de cáncer de mama, edad promedio 52.7 años [7.3], IMC promedio 27.0 kg/m^2,[4,9] dos tercios con exposición a tamoxifeno) difieren en muchos aspectos, incluyendo factores de riesgo hormonales para eventos relacionados con cáncer de mama. Segundo, el efecto de la tibolona en el tejido mamario sano muy probablemente difiere de su efecto en las células cancerosas. El poder de la tibolona de inactivar sustancias estrogénicas por modulación de ambas vías metabólicas, la de la sulfatasa y la de la sulfotransferasa, tal como se ha demostrado en el tejido mamario sano, puede estar perdido en células cancerosas[23,24,25].

En el presente estudio, la tibolona fue comparable al placebo respecto a otros desenlaces de seguridad, tales como mortalidad, eventos cardiovasculares y neoplasias ginecológicas. Adicionalmente, mujeres con historia de cáncer de mama que usan tibolona parecen beneficiarse en términos de desenlaces de eficacia: tienen síntomas vasomotores menores y menos severos, aumento en la DMO de la columna y la cadera total y una mejoría subjetiva de los problemas sexuales y del sueño (datos no mostrados).

Aunque puede ser tentador el tratar de identificar subgrupos de pacientes que se beneficien del uso de la tibolona sin incurrir en ninguno o en muy bajo riesgo de recurrencias por cáncer de mama, este trabajo no tenía el poder para evaluar tales diferencias. Con base en los datos del presente estudio, no es posible identificar un subgrupo específico de pacientes que pudiesen utilizar la tibolona sin tener aumento en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. Los resultados presentados para varios subgrupos (figura 3) deben ser interpretados con mucha cautela y restricción, en vista de los peligros asociados con múltiples pruebas.

Nuestro estudio tiene otras limitaciones potenciales. No evaluamos los factores de riesgo para cáncer de mama, tales como la historia familiar o el puntaje en el modelo de Gail, ni tampoco se tuvo una clasificación histopatológica acertada de los tumores primarios. La mayoría de participantes en el estudio usaba tamoxifeno, mientras futuras pacientes de cáncer de mama pueden usar otra medicación coadyuvante. Por ende la posibilidad de generalización de este trabajo a futuras poblaciones de sobrevivientes de cáncer de mama es cuestionable. Desarrollos modernos en evaluación de riesgo (tales como estado ERBB2) y en opciones adyuvantes de tratamiento se están moviendo rápidamente y esto resultará en una población de sobrevivientes de cáncer de mama que difiere de la nuestra. Las fortalezas de este ensayo multicéntrico, internacional, único, son su gran tamaño, lo ade-

cuado de su poder para el desenlace primario, la baja tasa de abandonos, la calidad de la recolección de datos, lo que mejora la validez de los resultados para esta población.

Los estudios aleatorios de terapia hormonal para la menopausia en pacientes con cáncer de mama son escasos. Dos ensayos clínicos recientes, el estudio Estocolmo[26] y el estudio de Terapia de Reemplazo Hormonal luego de Cáncer de Mama – es Segura? (HABITS),[27,28] evaluaron los efectos de regímenes de terapia de reemplazo convencional respecto al mejor tratamiento sin hormonas en pacientes con estados tempranos de cáncer que estaban libres de recurrencia y con síntomas de la menopausia que en concepto de la paciente y el médico eran lo suficientemente molestos como para requerir tratamiento. Se permitió el tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Las poblaciones de los dos estudios difirieron en varios aspectos relevantes (diferentes esquemas de terapia hormonal, más pacientes con ganglios positivos en el estudio HABITS y más usuarias de tamoxifeno en el estudio Estocolmo). Ambos estudios aleatorios fueron parados antes que el reclutamiento pudiera completarse. El estudio Estocolmo (con 378 mujeres incluidas) no fue concluyente debido a falta de poder, pero no mostró un incremento en el riesgo en mujeres que recibieron terapia hormonal.[26] El estudio HABITS fue aleatorio, de diseño abierto, de no inferioridad en el que 447 mujeres, luego de tratamiento primario para cáncer de mama y sin signos de enfermedad activa fueron asignadas de manera aleatoria a recibir terapia hormonal o el mejor tratamiento sintomático sin hormonas. Las mujeres en el grupo de terapia hormonal tuvieron significativamente más recurrencias del cáncer de mama. Luego de un seguimiento mediano de 2.1 años (rango 0.1-5.6) la HR fue 3.3 (IC 95% 1.5-7.4) y luego de 4.1 años (IC 95% 0.1-7.8) la HR fue 2.4 (IC 95% 1.3-4.2).[27,28] Aunque las poblaciones y los esquemas de tratamiento no son similares, el aumento del riesgo con terapia hormonal convencional en el HABITS parece ser mayor que el encontrado para tibolona en el estudio LIBERATE. La terapia hormonal convencional podría aumentar la preocupación de la paciente, ya que puede alterar la interpretación de las mamografías, un efecto indeseado en el seguimiento de las sobrevivientes de cáncer de mama.[29,30] Varios estudios han sugerido que el riesgo de anormalidades mamográficas con tibolona es menor que con terapia hormonal convencional.[9,10]

Los hallazgos del estudio LIBERATE implican que el uso de tibolona en mujeres con un cáncer de mama conocido, pasado o sospechado, permanecerá contraindicado. Los hallazgos de este estudio aportarán una mejor base para los médicos generales, ginecólogos, oncólogos y otros médicos en el momento de aconsejar pacientes con cáncer de mama que son severamente sintomáticas con oleadas de calor y sudoración nocturna que interfieren con el sueño y alteran la calidad de vida. De nuestro estudio los médicos también pueden aprender del alivio duradero de los síntomas observado en la población placebo, que la atención personal y el cuidado para muchas mujeres son altamente exitosos y suficientes a este respecto.

Referencias

1. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62.
2. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17:2365-2370.
3. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005; 6:687-695.
4. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19:2357-2363.
5. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:6-23.
6. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51:21-28.

7. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76:231-238.

8. De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68:21-30.

9. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolona and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-722.

10. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81:617-623.

11. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-58.

12. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.

13. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115:169-175.

14. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.

15. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112:228-233.

16. Dimitrakakis C, Keramopoulos D, Vourli G, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A. Clinical effects of tibolone in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climacteric* 2005; 8:342-351.

17. Pollow K, Schaffrath M, Kölbl H, et al. Phase II study of goserelin adjuvant therapy combined with exemestane with or without tibolone in premenopausal women with receptor positive, node negative mammary carcinoma: ADAGIO Study. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65:612-619.

18. Kubista E, Planellas Gomez J, Dowset M, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4185-4190.

19. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients—design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast* 2007; 16:S182-S189.

20. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.

21. CPMP/EWP/021/97, Points to consider on hormone replacement therapy. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 19 November 1997. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/002197en.pdf (accessed Oct 6, 2008).

22. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9:422-429.

23. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717-4726.

24. Verheul HA, van Iersel ML, Delbressine LP, Kloosterboer HJ. Selective tissue distribution of tibolone metabolites in mature ovariectomized female cynomolgus monkeys after multiple doses of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1105-1111.

25. Suzuki T, Miki Y, Nakata T, et al. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in normal human tissue and breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:449-454.

26. Von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:533-535.

27. Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453-455.

28. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:475-482.

29. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.

30. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.