

Sección coordinada por:
**Grupo de Jóvenes Expertos
de la Asociación Española
para el Estudio de la
Menopausia (AEEM)**

Tratamiento integral de la mujer postmenopáusica con raloxifeno

M^a Angeles Martínez Maestre¹, Cinta Daza², Carmen González Cejudo¹, Irene Peregrin²

¹Adjuntos del HTAL de la mujer de Sevilla. ²Residentes del servicio de ginecología del HTAL de la mujer de Sevilla

Concepto de SERM

Los Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos (SERMs) representan un grupo de compuestos no esteroideos, estructuralmente distintos, que tienen en común una característica: su capacidad de unirse de forma selectiva a los receptores estrogénicos (RE), desencadenando una actividad estrógeno-agonista o antagonista, dependiendo del tejido donde actúen¹⁻³.

La necesidad de crear compuestos de estas características surgió al descubrir la dependencia estrogénica de cánceres de extraordinaria frecuencia como lo eran el cáncer de mama y el de endometrio. La investigación se destinó a obtener moléculas con una estructura lo suficientemente parecida a los estrógenos como para unirse a su mismo receptor y bloquear la acción de los mismos. El tamoxifeno (TMX) fue el de mayor éxito demostrando un aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama con RE positivos⁴. Sin embargo, el uso continuado del TMX puso de manifiesto un comportamiento estrógeno-agonista no esperado, en el tejido óseo y endometrial, o lo que es lo mismo, la misma sustancia se comportaba de manera diferente en función del tejido donde actuaba^{5,6}.

Esta versatilidad, vivida inicialmente como un inconveniente resultó ser muy atractiva pues abría el campo de la investigación a sustancias que manteniendo los efectos del TMX, podrían evitar o disminuir sus perjuicios⁷. El raloxifeno surgió como resultado de esta inquietud científica.

Introducción al Raloxifeno (RLX)

La clasificación actual de los SERMs incluye⁸:

- SERMs de primera generación, entre los que se encuentran los derivados trifeniletílenos representados por TMX y sus metabolitos: el droloxifeno, toremifeno, idoxifeno, ospemifeno, TAT-59 GW5638 y MDL 103,323.

- SERMs de segunda generación cuyo principal representante es el RLX y el arzoxifeno.

Raloxifeno es un SERM benzotiofeno⁹⁻¹¹ que se diferencia químicamente del TMX, tiene una acción estrógeno-agonista sobre el hueso y sistema cardiovascular y antagonista sobre la mama y el útero. La demostración científica de estos hechos y su aplicación en la práctica clínica diaria es lo que desarrollaremos en el siguiente capítulo.

Evidencias científicas del uso de raloxifeno en el hueso

Los efectos de RLX en la prevención y tratamiento de la osteoporosis (OP) se han investigado en dos tipos de estudios:

- Estudios preclínicos*¹²⁻¹⁴: son estudios experimentales e “in vitro” que demuestran la capacidad de RLX de prevenir la pérdida de masa ósea que se produce tras la menopausia.
- Estudios clínicos*: evalúan fundamentalmente los efectos del RLX sobre la DMO, sobre los marcadores de remodelado y calidad ósea y su eficacia para prevenir las fracturas¹⁵⁻³².

El RLX en todos los ensayos clínicos ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto al aumento de masa ósea y reducción de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (tanto los de formación como los de resorción). El análisis de las biopsias óseas también demostró que la calidad del hueso tratado con RLX es normal (Figura 1).

Sin embargo, el verdadero objetivo del tratamiento con RLX es demostrar su eficacia en la reducción del riesgo de fractura. Estos datos provienen del estudio *MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)* Este estudio incluyó 7705 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 66.5 años y un seguimiento de 40 meses^{18,33}. El criterio de inclusión fue la presencia de osteoporosis definida por estudios densitométricos. En el subestudio II se incluyeron mujeres que hubieran tenido al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves y DMO ósea baja o al menos 2 fracturas vertebrales moderadas sin tener en cuenta su DMO.

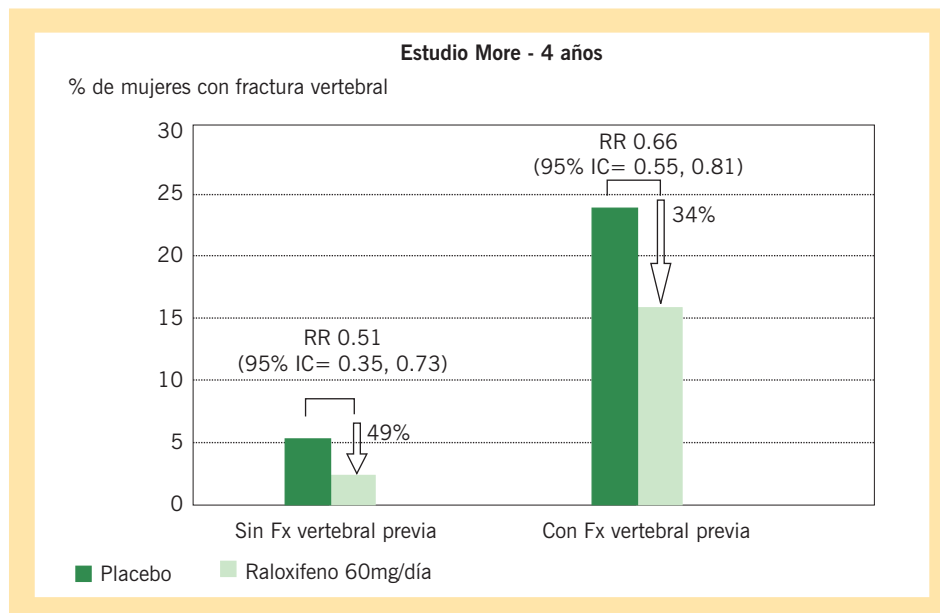


Figura 1. Efecto de raloxifeno en mujeres con y sin fracturas vertebrales previas

Después de tres años de tratamiento, RLX 60 mg/día¹⁸ en mujeres con OP sin fracturas vertebrales previas, disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales en un 50% (NNT:46). En pacientes con OP establecida, la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales fue del 30%.

Esta reducción de fractura vertebral persiste al cuarto año y el análisis del 3º al 4º año de tratamiento revela una reducción de un 50% y un 38% respectivamente lo que indica que el efecto de RLX se mantiene en el tiempo³⁴.

En el caso de fracturas vertebrales sintomáticas se observa una disminución del 68% en el 1º año de tratamiento con RLX respecto a placebo. No se observaron diferencias significativas en la reducción de fracturas no vertebrales.

En resumen, RLX es un SERM aprobado para la prevención y tratamiento de la OP postmenopáusica.

Evidencias científicas del efecto de raloxifeno en la mama

La consideración de la patología mamaria es un elemento primordial cuando hablamos de la salud de la mujer. El cáncer de mama ha sido relacionado con el estímulo estrogénico, de hecho, en contra de lo que ocurre en los cánceres sin dependencia hormonal en los que el riesgo aumenta con la edad, en el cáncer mamario la pendiente de la recta disminuye su crecimiento exponencial tras la menopausia. Según esto parece lógico admitir que existe una base biológica que relaciona la acción estrogénica y el riesgo de cáncer de mama^{35,36}, por lo tanto el planteamiento inverso no sería descabellado: cualquier tratamiento capaz de bloquear la acción de los estrógenos sobre la mama debería traducirse clínicamente en un efecto beneficioso sobre la misma.

Esta premisa dio pie al empleo de fármacos antiestrogénicos, fundamentalmente tamoxifeno, promoviendo la investigación de su posible valor en la prevención del cáncer de mama. En 1998 se publicaron cuatro estudios relativos a este tema, con resultados discordantes:

1. *Ensayo británico del Royal Marsden Hospital*³⁷: Primer estudio de quimioprevención, en el que no hubo datos concluyentes de la capacidad preventiva de TMX en esta población.
2. *Ensayo italiano del Instituto Europeo de Oncología*³⁸: Realizado en mujeres histerectomizadas. Solo demostró protección en mujeres que recibían TMX y THS.
3. *Ensayo Americano (NSABP-I)*³⁹: Se considera el más importante por el diseño metodológico empleado y el amplio número de mujeres incluidas (n = 13388). Demuestra la eficacia de TMX en la quimioprevención primaria del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de padecerlo (índice de Gail > 1.66%).
4. *IBIS - I*^{40,41}: Es el estudio de más reciente publicación. Se reclutaron 7152 mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama. Los resultados fueron de una reducción de la incidencia de cáncer de mama del 32%. Un dato preocupante fue el aumento significativo de mortalidad en el grupo tratado con TMX, que los autores atribuyen al aumento de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, el entusiasmo inicial de los beneficios de TMX, quedó velado ante la evidencia del aumento del riesgo de cáncer endometrial⁴²⁻⁴⁴. Clínicamente resultaba difícil aceptar que un tratamiento que había demostrado su eficacia en un problema de salud tan importante en la mujer, pudiera tener limitaciones para su uso a largo plazo. Todo esto motiva la necesidad de investigar nuevas moléculas que, manteniendo el efecto antagonista sobre la mama, careciera del efecto agonista parcial sobre el útero, evitando de esta forma el aumento de riesgo de patología endometrial.

El Raloxifeno fue investigado inicialmente como un tratamiento para el cáncer de mama. En *estudios preclínicos*⁴⁵⁻⁴⁷ mostró capacidad de inhibir la unión del estradiol al receptor estrogénico y la proliferación in vitro de varias líneas celulares de carcinoma de mama. Este efecto antagonista del RLX ha sido confirmado in vivo en modelos en una magnitud similar a la observada con TMX⁴⁸⁻⁵⁰. El efecto antiproliferativo no se observa en líneas de carcinoma de mama que no expresan receptores estrogénicos.

La evidencia clínica del efecto del RLX en la mama se demostró en el *estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)*¹⁸. Aunque el objetivo principal del estudio fue la capacidad de RLX para disminuir el riesgo de fractura vertebral, la incidencia de cáncer de mama fue un objetivo secundario predefinido^{51,52} (Figura 2).

Resultados

En las 5129 mujeres asignadas a RLX se confirmaron 13 casos de cáncer de mama frente a 27 en las 2576 asignadas a placebo (RR: 0.24; IC 95%, 0.13-0.44; p< 0.001). El RLX disminuyó el riesgo de cáncer de mama con RE (+) en un 90% (RR: 0.10; IC 95%, 0.04-0.24), pero no el de cáncer de mama invasivo con RE (-) (RR0.88; IC 95%, 0.26-3.0).

Conclusiones

Cuatro años de tratamiento con RLX reducen la incidencia cáncer de mama invasivo en un 72% en relación con una población no tratada.

La trascendencia clínica de estos resultados fue seguramente lo que motivó el diseño de un nuevo estudio: *Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)*⁵³ cuyo objetivo era *evaluar la eficacia de 4 años más de tratamiento con RLX en la prevención del cáncer de mama invasivo en las mujeres que participaron en el estudio MORE*.

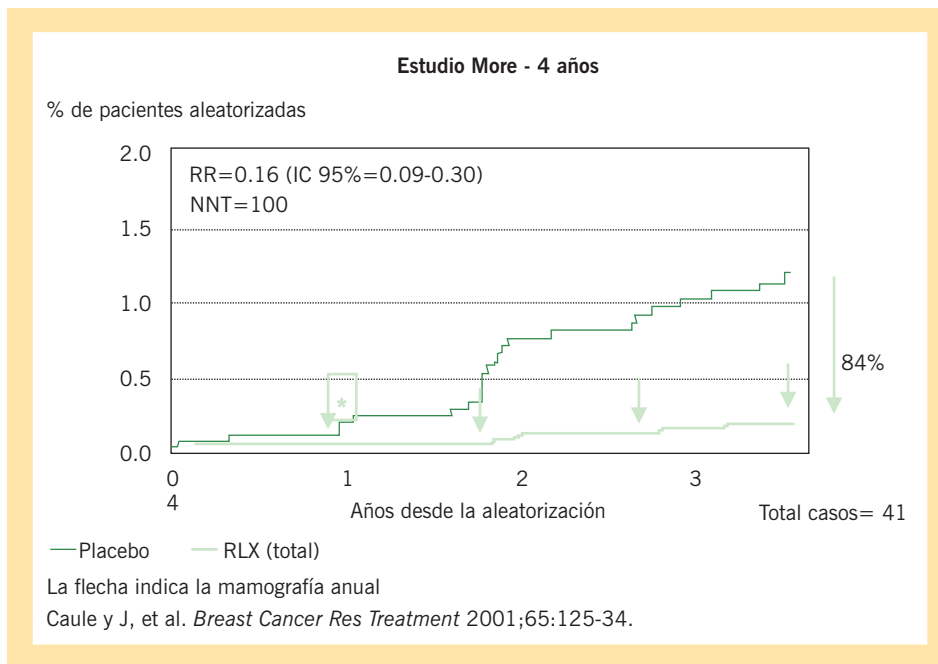


Figura 2. Efecto de raloxifeno sobre la incidencia de cáncer de mama invasivo con receptores estrogénicos positivos

Resultados del CORE

La incidencia a 4 años del cáncer de mama invasivo y el con receptores estrogénicos positivos fue del 59% (RR 0,41%; IC 95%=0,24 a 0,71) y 66% (RR=0,34; IC 95%=0,18 a 0,66) respectivamente. A lo largo de los 8 años de los dos estudios, la incidencia de cáncer de mama invasivo y con receptores estrogénicos positivos se redujo en un 66% (RR 0,34; IC 95%=0,22 a 0,50) y 76% (RR 0,24; IC 95%= 0,15 a 0,40) respectivamente.

Conclusiones

La reducción en la incidencia de cáncer de mama invasivo continúa más allá de 4 años de tratamiento con RLX en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Clínicamente esto podría sugerirnos el uso del RLX en la prevención primaria del cáncer de mama^{54,55}, sin embargo, es importante considerar un hecho al interpretar estos datos y es que, tanto el estudio MORE como el estudio CORE fueron realizados en una población de mujeres postmenopausicas y osteoporóticas y por lo tanto los resultados no son extrapolables a la población general. Para dar respuesta a este interrogante se plantea el estudio *Study Tamoxifen And Raloxifene (STAR)* (Figura 3), un estudio comparativo entre el efecto del RLX y el TMX⁵⁶ para determinar cual es más eficaz en la prevención primaria del cáncer de mama en una población de riesgo.

Evidencias científicas de la seguridad de raloxifeno en endometrio

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego estudiando específicamente el efecto del RLX en el endometrio⁵⁷⁻⁶¹ y en ningún caso se ha evidenciado un efecto estimulante del RLX en el endometrio, incluso con dosis suprafisiológicas⁵⁹. Se ha comparado su efecto en el endometrio con un placebo⁶¹, con THS en distintas pautas⁵⁸ y con tamoxifeno⁶⁰ y en todos los casos el RLX ha demostrado un perfil de seguridad en cuanto a su uso a largo plazo.

Los datos más recientes de los que disponemos provienen del estudio *CORE*⁵³, en el que la incidencia de sangrado vaginal, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con RLX y el grupo control durante los cuatro años del estudio CORE. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos durante el estudio MORE (Tabla 4 estudio CORE, pag 7). Esto se traduce clínicamente en la posibilidad del uso del RLX durante al menos 8 años, sin el temor de aumentar la incidencia de patología endometrial.

Figura 3.

S tudy	• Patrocinado por el NCI (P2): National Cancer Institute
T amoxifen	• 22.000 mujeres posmenopáusicas
A nd	• Alto riesgo de cáncer de mama*
R aloxifene	• Duración >5 años
	• Tamoxifeno 20mg/d vs Raloxifeno 60mg/d

*Probabilidad de cáncer de mama en los próximos 5 años >1,65% (Gail model) o antecedente de LCIS

Tolerabilidad clínica del Raloxifeno

El RLX ha sido bien tolerado^{62,63} en los ensayos clínicos realizados en mujeres postmenopáusicas con dosis de hasta 150mgr/d (2,5 veces superior a la habitual). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con RLX fueron los *sofocos* y los *calambres en las piernas*. Estos datos fueron obtenidos en base a los resultados del estudio MORE¹⁸, los sofocos los experimentaban un 24,6% de las mujeres tratadas frente al grupo control y los calambres en las piernas un 5,5% frente al 1,9%). La continuación del estudio 4 años más: estudio CORE⁵³, no confirmó esta evidencia, lo que puede interpretarse de dos formas:

- Son síntomas tempranos que desaparecen al mantener el tratamiento.
- Existe un “sesgo de selección”, o lo que es lo mismo, las mujeres que experimentaron estos síntomas con más intensidad optaron por no continuar en el estudio.

La *enfermedad tromboembólica (ETV)*, que incluye la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la trombosis de la vena retiniana, son acontecimientos adversos graves asociados al uso de RLX⁶⁴⁻⁷¹. El *aumento 2,5 veces* en la incidencia de estos episodios se corroboró a lo largo de 8 años de tratamiento (MORE + CORE) por lo que debe ser tenido muy en cuenta al plantearse el uso clínico de RLX y tener en cuenta su contraindicación en mujeres con antecedentes de ETV y suspender el fármaco 3 días antes en caso de enfermedad o situación que suponga una inmovilización prologada (ej. cirugía programada)

Perfil clínico para el uso de raloxifeno

En la práctica clínica nos encontramos con relativa frecuencia en situaciones en las que, aún conociendo las opciones terapéuticas de las que disponemos, resulta difícil tomar una decisión sobre la más adecuada en cada caso.

RLX es como otros, un fármaco antirreabsortivo⁷² y su poder ha sido probado en comparación a una población sin tratamiento. En realidad desconocemos su potencia antirreabsortiva con relación a otras terapias, pues no existen estudios comparados, hasta que esto sea así su uso estará en función de dos parámetros:

- La inexistencia de situaciones clínicas que lo contraindiquen
- Su eficacia, científicamente demostrada.

RLX ha demostrado en una población de mujeres osteoporóticas y postmenopáusicas que es eficaz en:

- La prevención de fracturas vertebrales
- La prevención primaria de cáncer de mama invasivo, específicamente con receptores estrogénicos positivos.

Frente a esto debemos siempre tener en cuenta:

- Que no incrementa la incidencia de patología endometrial.
- Que está contraindicado en mujeres que pudieran quedarse embarazadas por su potencial efecto teratógeno
- Que no se puede administrar en mujeres con antecedentes de trombosis venosa
- Su ineficacia para aliviar el síndrome climatérico.

Partiendo de estas premisas, RLX puede ser una opción terapéutica en toda *mujer con riesgo clínico de fractura vertebral*. El análisis que deberíamos hacer podría aproximarse a este:

1. Partimos de que la candidata al tratamiento debe ser una *mujer postmenopáusica*, porque la eficacia de RLX ha sido demostrada en esta población y, además, por su potencial efecto teratógeno (demostrado en estudios preclínicos).
2. No debe existir una *sintomatología climatérica intensa*. Sabemos que RLX aumenta la incidencia de sofocos, siendo baja si se utiliza en la mujer apropiada⁶² por lo tanto en estos casos siempre debemos optar por tratamientos que den respuesta al síntoma que ocasiona la consulta. Lo difícil a veces es establecer la gravedad de dicho síntoma para determinar si este puede ser o no un motivo para desestimar el tratamiento con RLX. Este es el momento de dirigir la anamnesis para determinar en que grado este u otros síntomas del cortejo climatérico condicionan la calidad de vida de la mujer. Si no es así, RLX puede ser una opción terapéutica a considerar.
3. El antecedente de *enfermedad tromboembólica* debe ser siempre una contraindicación formal al uso de RLX. No es frecuente encontrarlo entre las mujeres que acuden a una consulta ginecológica, sin embargo, si vemos con relativa frecuencia mujeres con síndromes varicosos que no deben hacernos desestimar de entrada la posibilidad del tratamiento con RLX en ausencia de otros factores de riesgo.
4. Valorar el *riesgo clínico de fractura vertebral* no es siempre una tarea fácil y seguramente sea ésta la piedra angular del tratamiento con RLX.

Hasta hace poco tiempo el riesgo de fractura se identificaba en base a una masa ósea insuficiente. Con la incorporación del concepto de resistencia ósea obtuvimos una visión más amplia de este problema, ya que añadimos al tradicional término de masa ósea otros parámetros relacionados con la "calidad del hueso" como son; la macro y microarquitectura ósea, el remodelamiento, la mineralización y la presencia de microfracturas.

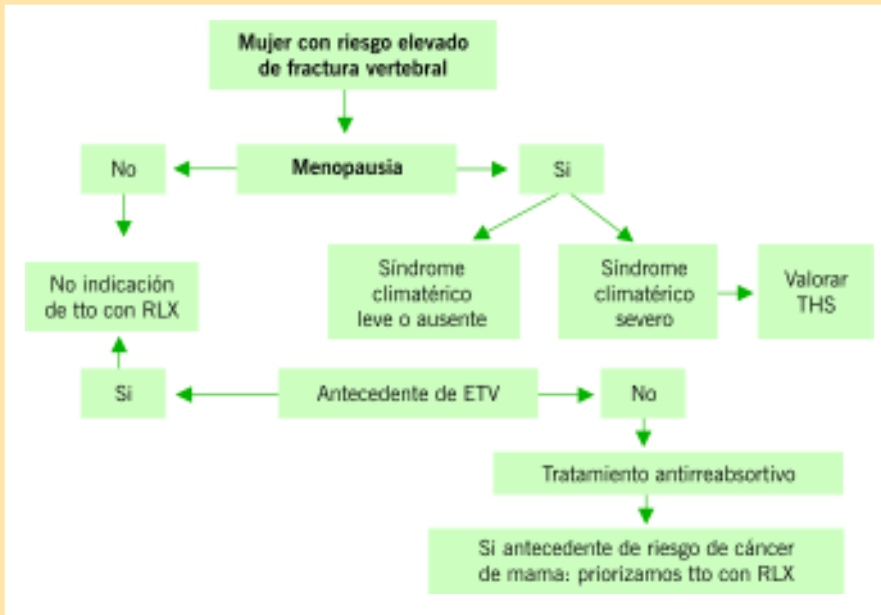
Cuando trasladamos estos conceptos a la práctica clínica nos encontramos con que en muchos casos el sentido común ha de imponerse al rigor científico. Considerar a una mujer candidata a un tratamiento antirreabsortivo, como RLX, puede estar muy condicionado por parámetros clínicos como la edad., la actividad física, los tratamientos a los que ha sido sometida, su dieta, etc. No es equiparable una osteopenia en una mujer de 40 años, que en una de 80, lo que en la primera podría alertarnos como una candidata a una posible fractura vertebral, en la segunda podríamos considerarlo dentro de la normalidad clínica. A esta edad la falta de equilibrio o pérdida de visión pueden ser condicionantes más fuertes a una fractura por fragilidad.

5. RLX ha demostrado *ser eficaz en la prevención primaria del cáncer de mama en una población de mujeres postmenopáusicas y osteoporóticas*. El interés por demostrar este efecto protector en una población de alto riesgo de cáncer de mama, sin ningún otro condicionante, es evidente y está en el ánimo de todos, pero... será necesario esperar a los resultados del estudio STAR. Sin embargo, los datos que nos aportan el estudio MORE y el CORE tienen una utilidad clínica indiscutible y es el hecho de que una mujer postmenopáusica y osteoporótica tratada con un fármaco antirreabsortivo, puede beneficiarse, además de la disminución del riesgo de fractura vertebral, de una disminución del riesgo potencial de desarrollar un cáncer de mama, al menos en los primeros 8 años de tratamiento. Esta situación clínica es parecida a la que se nos presenta cuando nos planteamos el uso de un tratamiento antirreabsortivo en una mujer que, además, presenta una sintomatología climatérica evidente. En estos casos nadie duda del uso de THS *por los beneficios adicionales* que aportamos a la calidad de vida de estas mujeres. En el caso que nos ocupa, el beneficio adicional supone evitar la aparición de un cáncer de mama, por lo tanto el posicionamiento clínico, en ausencia de situaciones que contraindiquen su uso, debería ser incluso más contundente.
6. Si intentamos "situar cronológicamente" a esta candidata, nos encontramos con una mujer seguramente mayor de 50 años (edad media de la menopausia) y dado el

aumento de accidentes tromboembólicos con la edad, seguramente menor de 70 años. Esta franja de edad coincide con una mayor incidencia de cáncer de mama, por lo que no será extraño encontrarnos en esta población con mujeres que sobrepasan el riesgo clínico de la población general a padecer cáncer de mama. Este hecho es muy importante si consideramos el uso de RLX no solo en cuanto a su eficacia demostrada, sino en cuanto a los *beneficios adicionales* en una población específica.

El descubrimiento de los SERM como sustancias capaces de comportarse de muy distintas formas en función del tejido donde actúan y de esta forma obtener más de un beneficio de su uso, abre un camino a la esperanza de que en un futuro no muy lejano la biología molecular nos permita diseñar tratamientos adaptados a nuestras necesidades y a perfiles clínicos muy concretos que simplifiquen las pautas y eviten interacciones medicamentosas que condicionan hoy día muchos tratamientos.

Algoritmo



Bibliografía

1. Mc Gregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998;50:151-96.
2. Balasch J, González-Merlo J. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) en perspectiva. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42:49-52.
3. Beardsworth SA, Purdie DW, Kearney CE. Selective estrogen receptor modulation: an alternative to conventional oestrogen. *Curr Obstet Gynecol* 1998; 8:96-101.
4. Early breast Cancer Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
5. Jordan VC, Gapstur S, Morrow M. Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and cardiovascular disease. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1449-57.
6. Cano A, Hermenegildo C. Modulation of the oestrogen receptor: a process with distinct susceptible steps. *Human Reprod Update* 2000;6: 207-11.
7. Brozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-8.
8. Cano A. Mecanismo de acción de los SERMs. En: Cano A, Calaf J, eds. *Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs). Aspectos básicos y clínicos*. Barcelona: Ed. Doyma, 2003.
9. Seifert M, et al. Raloxifene. *Journal fur Menopause*. 2003;10(3):26-30.
10. This P, Guyot B. Raloxifene and breast: From the SERMs concept to its place in clinical practice. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 2004;32 (1):75-84.
11. Heringa M. Review on raloxifene: Profile of a selective estrogen receptor modulator. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;41(8):331-45.
12. Kaplan B, Hirsch M. Current approach to fracture prevention in postmenopausal osteoporosis. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* 2004;31(4):251-5.
13. Zhang Y, Zhang ZL, Liu JL. Changes of bone metabolic biochemical markers one year after applying raloxifene hydrochloride in healthy postmenopausal women. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2004;8(27):5904-6.
14. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *Journal of Bone & Mineral Research* 2005;20(2):177-84.
15. Martino, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96(23):1751-61.
16. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsent, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomised trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-53.
17. Prestwood KM. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
18. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-45.
19. Genant HK, Lang T, Fuerst T, Pinette KV, Zhou C, Thiebaud D, Diez-Perez A. Treatment with raloxifene for 2 years increases vertebral bone mineral density as measured by volumetric quantitative computed tomography. *Bone* 2004;35 (5):1164-8.
20. Delmas PD, Bjanarson NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene in bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N England J Med* 1997;337:1641-7.
21. Heaeny RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen-comparative bone remodelling kinetics. *J clin endocrinol Metab* 1997;82:3425-9
22. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporosis International* 2003;14(10):793-800.
23. Siris E, Adachi D, Lu Y, et al. Effects of raloxifene in fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Osteoporos Int* 2002;13:907-13.
24. Maricic M, Gluck O. Review of raloxifene and its clinical applications in osteoporosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002;3(6):767-75.
25. Clemett D, Spencer CM. Raloxifene: A review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2000;60(2):379-411.
26. Cosman F. Skeletal effects of selective estrogen receptor modulators. *American Journal of Managed Care* 1999;5(3 SUPPL.):S168-S179.
27. Genant HK, Lang T, Fuerst T, Pinette KV, Zhou C, Thiebaud D, Diez-Perez A. Treatment with raloxifene for 2 years increases vertebral bone mineral density as measured by volumetric quantitative computed tomography. *Bone* 2004;35 (5):1164-8.
28. Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C, Lo Giudice F, Testai M, Abbate S, et al. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: Open study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2004;8(2):97-102.
29. Rosa J, Van-uga P, Noskovic M, Ritomsky A. Profile of patients presenting with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene. *Osteologicky* 2004;9(1)Bulletin;18-21.
30. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(3):1117-23.
31. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C. Relationship between Changes in Bone Mineral Density and Fracture Risk Reduction with Antiresorptive Drugs: Some Issues with Meta-Analyses. *Journal of Bone & Mineral Research* 2004;19(2):330-7.
32. Tyagi P, Medhi B, Chintamani. Recent advances in the treatment of post menopausal osteoporosis. *Journal International Medical Sciences Academy* 2001;14(3):169-72.
33. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs Jr RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: A reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33(3):293-300.
34. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four years results from a randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
35. Jordan VC. Chemoprevention with antiestrogens: The beginning of the end for breast cancer. Daniel G. Miller lecture. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;952:60-72.
36. Key TJA. Relations between breast cancer risk and endogenous sex hormones (oestrogen, androgens, progesterone). *Medecine Nucleaire* 2003;27(1):18-21.
37. Powles T, Eles R, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital Tamoxifen Randomised Chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
38. Veronesi U, Maisonneuve A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen; preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352; 93-7.
39. Fisher B, Constantino J, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer and bowel project P-

- 1 study. *J National Cancer Institute* 1998;90(18): 1371-88.
40. Cuzick J. A brief review of the international breast cancer intervention study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, a proposal for future trials. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:123-33.
41. First results from the international breast cancer intervention study (IBIS-1: a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
42. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe Jr L, Johnston Jr CC, Watts SD, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10(4):337-44.
43. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Wolmark N. The study of tamoxifen and raloxifene: Preliminary enrollment data from a randomized breast cancer risk reduction trial. *Clinical Breast Cancer* 2002;3(2):153-9.
44. Heringa M. Review on raloxifene: Profile of a selective estrogen receptor modulator. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003; 41(8):331-45.
45. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *Journal of the American Medical Association* 2002;287(2):216-20.
46. Eng-Wong J, Zujewski JA. Raloxifene and its role in breast cancer prevention. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2004;4(4):523-32.
47. Torrisi R, Baglietto L, Johansson H, Veronesi G, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Effect of raloxifene on IGF-I and IGFBP-3 in postmenopausal women with breast cancer. *British Journal of Cancer* 2001;85(12):1838-41.
48. Weiss JM, Diedrich K, Ortmann O. Chemoprevention of breast cancer with tamoxifen and raloxifene. *Gynakologe* 2003;36(2):97-102.
49. Jorgensen CW, Jordan VC. Breast cancer prevention: Selective estrogen receptor modulators. *Seminars in Breast Disease* 2003;6(1):2-10.
50. Kaklamani VG, O'Regan R. Breast cancer prevention: The risks and benefits of drug therapy. *American Journal of Cancer* 2002;1(3):173-8.
51. Dickler MN, Norton L. The MORE trial: Multiple outcomes for raloxifene evaluation: Breast cancer as a secondary end point: Implications for prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;949:134-42.
52. Cauley JA, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-Year results from the MORE trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2001;65(2):125-34.
53. Martino S, et al. Continuing Outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in osteoporotic postmenopausal women on a trials study with raloxifene. *J National Cancer Institute* 2004;96(23):1751-61.
54. Pappas SG, Jordan VC. Chemoprevention of breast cancer: Current and future prospects. *Cancer Metastasis Reviews* 2002;21(3-4):311-21.
55. This P, Guyot B. Raloxifene and breast: From the SERMs concept to its place in clinical practice. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 2004;32(1):75-84.
56. Dunn BK, Ford LG. From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and STAR. *Breast Journal* 2001;7(3):144-57.
57. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;949:237-42.
58. Fugère P, Scheele WH, Shah A, et al. Uterine effects of raloxifene in comparison with THS in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:568-74.
59. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):458-64.
60. Vardy MD, Cosman F, Heller D. Short-term endometrial effects of raloxifene, tamoxifen and premarin. *Fertil Steril* 1998;70(1):S186-S187.
61. Golstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95-103.
62. Palacios S, Lucia F, Farias M, Luebbert H, Gomez G, Yabur JA, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flashes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004;191(1):121-31.
63. Cohen FJ, Lu Y. Characterization of hot flashes reported by healthy postmenopausal women receiving raloxifene or placebo during osteoporosis prevention trials. *Maturitas* 2000;34(1):65-73.
64. Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: The arterial and venous systems. *American Heart Journal* 2004;147(5): 783-9.
65. Shand B, Gilchrist N, Blackwell T, March R. The hemorheological effects of raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis. Results of a 3-year placebo-controlled clinical trial. *Clinical Hemorheology & Microcirculation* 2002;26(4): 249-55.
66. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Komitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *American Journal of Cardiology* 2001;88(4):392-5.
67. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: A systematic review. *Cancer* 2004;101(3):439-49.
68. Wenger NK. Cardiovascular effects of raloxifene: The potential for cardiovascular protection in women. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2002;4(3):166-76.
69. Vogelvang TE, Van Der Mooren MJ, Mijatovic V. Hormone Replacement Therapy, Selective Estrogen Receptor Modulators, and Tissue-Specific Compounds: Cardiovascular Effects and Clinical Implications. *Treatments in Endocrinology* 2004;3(2):105-15.
70. Wenger NK. Cardiovascular effects of raloxifene: The potential for cardiovascular protection in women. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2002;4(3):166-76.
71. De Valk-De Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, Mijatovic V, Kluft C, Kenemans P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 1999;19(12): 2993-3000.
72. Meunier PJ, Vignot E, Garnerio P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis International* 1999;10(4):330-6.