



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS ÓSEOS EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO
ADYUVANTE CON INHIBIDORES DE AROMATASA.**

NÚMERO DE REGISTRO: 359.2016

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

Dr. Isaac Castañeda Saldaña

Asesor de Tesis

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

CD.MX., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Josué Mora Pérez
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Profesora Titular del Curso de Oncología Médica

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Médico adscrito de Oncología Médica y Asesor de Tesis

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Naz y a mis hijos Ian y Alonso, porque su amor es mi fortaleza y motivación para llegar a estas instancias, por su paciencia, por su entrega. A mis padres que me dieron las bases para ser. Dra. Aura Erazo y Dra. Guadalupe Cervantes por permitirme continuar y concluir con mi objetivo profesional, a los médicos adscritos del servicio de oncología médica, Dr. Fernando Aldaco por su apoyo en la realización de este trabajo y su peculiar forma de motivarnos: “zanahoria o fute”. A mis amigos y colegas Eduardo Cárdenas y Luis Romero, a pesar de todo esto funciona, al resto de mis amigos y compañeros de generación Raúl, Fernando y Alan por recibirme y apoyarme a pesar de no haber iniciado el camino juntos, y a otras tantas personas que a pesar de que su nombre no se encuentra aquí han enriquecido mi vida. Gracias.

Índice:

Resumen	1
Introducción	2
Material y Métodos	4
Resultados	6
Discusión	8
Conclusiones	8
Bibliografía	10

Resumen:

Introducción:

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública. Representa un 29.9% del total de neoplasias malignas en mujeres.¹ El tratamiento adyuvante del CM es todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento radical; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global.⁶ En mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de aromatasa (IA) reducen la tasa de recurrencia.⁷ Entre los efectos adversos frecuentes se encuentra la disminución en la densidad ósea y elevación en el riesgo de fractura. En el estudio ATAC la incidencia de fracturas en el grupo que recibían anastrozol fue 5.9%.^{12, 14, 15} En el estudio BIG 1-98 la incidencia de fracturas en las pacientes tratadas con letrozol 5.7%.

Material y métodos: Estudio observacional, retrolectivo, descriptivo. Se determinará la incidencia de eventos óseos adversos asociados a tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa en pacientes mujeres tratadas en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Se utilizará únicamente estadística descriptiva, mediana, rango y proporciones.

Objetivo: Determinar la incidencia de eventos adversos óseos en mujeres posmenopáusicas que fueron tratadas con inhibidores de aromatasa de manera adyuvante.

Resultados: La incidencia de fracturas en nuestra población es del 1%. La incidencia de eventos óseos (EO) es del 22%. La mayor proporción de estos EO corresponde a la disminución de la densidad ósea (osteoporosis). El riesgo de desarrollar algún EO aumenta conforme aumenta el tiempo de exposición a IA siendo de 26% a 60 meses de tratamiento.

Conclusiones: Nuestra población presenta una menor incidencia de fracturas en comparación de lo reportado en los estudios ATAC y BIG 1-98.

Introducción:

El cáncer de mama (CM) se ha convertido en un problema de salud pública que se caracteriza por ser una patología heterogénea y dependiente de hormonas; que representa un 29.9% del total de neoplasias malignas en las mujeres.¹ Se estima que se diagnosticaron 1.7 millones de nuevos casos a nivel mundial en el año 2012.² La incidencia de esta neoplasia en América es del 47.5%.³ En México menos del 50% de las mujeres con CM se diagnostican en etapas tempranas⁴ y el tiempo que pasa entre el inicio de los síntomas y el tratamiento es de 8.4 meses.⁵

El tratamiento adyuvante del CM es todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento local de tipo radical (cirugía o radioterapia); cuyos objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global.⁶

El tratamiento con un modulador selectivo de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno reduce a cerca de la mitad la incidencia de recurrencias de cáncer de mama en etapas tempranas durante los primeros 5 años, y un tercio en los subsecuentes 5 años, así como una reducción de la mortalidad aproximadamente de una tercera parte en los primeros 15 años.⁶ Únicamente en mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de aromatasas (IA) reducen de manera importante la concentración de estrógenos circulantes, disminuyendo la estimulación de los receptores de estrógenos del tejido mamario, la administración de IA por 2 o 3 años después de 2 años de tamoxifeno o por 5 años produce una mayor disminución en la tasa de recurrencia que tamoxifeno sólo.⁷

Perou y colaboradores correlacionaron los patrones de inmunohistoquímica con los perfiles moleculares del CM basado en la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidermoide humano (HER2).⁶ En 2006 Carey y colaboradores clasificaron el cáncer de mama por inmunohistoquímica (IHQ) en luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2-) y luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+) entre otros.⁷ En un estudio observacional retrospectivo realizado en 1380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en un hospital de la ciudad de México la frecuencia de los subtipos luminal A fue 65% y luminal B 12%.⁸

El tratamiento endocrino es parte fundamental del tratamiento del cáncer de mama, reduciendo el riesgo de muerte por esta patología en aquellas pacientes que presentan receptores hormonales positivos (RH+).⁹ La aromatasas es una enzima que convierte la testosterona en estrógenos, la inhibición de esta enzima ha mostrado utilidad en el tratamiento del CM, ya sea en etapas tempranas, avanzadas o metastásicas.¹⁰ Actualmente existen 2 tipos de inhibidores de aromatasas los esteroideos como exemestano y los no esteroideos como anastrozol y letrozol.

Entre los efectos adversos frecuentes se encuentra la disminución en la densidad ósea y elevación en el riesgo de fractura lo cual ha sido motivo de estudio. Los huesos constantemente se están reparando mediante un proceso llamado resorción ósea, este proceso está mediado por los osteoclastos que se encargan de la resorción y los osteoblastos encargados de la formación de hueso.¹¹ En este proceso intervienen diversos factores de señalización, entre los que destacan el receptor del factor activador nuclear κ B (RANK) y su ligando (RANKL) que induce la diferenciación de los osteoclastos. En contraparte la osteoprotegerina (OPG) o factor inhibidor de osteoclastos actúa como un falso receptor disminuyendo la acción de RANKL sobre su blanco. Los estrógenos

estimulan la expresión y producción de la OPG por lo que la deficiencia de estrógenos se ha asociado al desarrollo de osteoporosis y aumento en la incidencia de fracturas.

En el estudio ATAC se evaluaron 9366 pacientes que fueron aleatorizadas a recibir anastrozol (3125), tamoxifeno (3166) o la combinación (3125), con un seguimiento medio de 33.3 meses, el 84% de estas pacientes eran receptores hormonales +, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años 89.4% para el grupo de anastrozol, 87.4% para tamoxifeno y (HR 0.83, [95% IC 0.71-0.96], P=0.013) y 87.2% para la combinación: La incidencia de fracturas fue mayor en el grupo que recibían anastrozol 183 (5.9%) vs 115 (3.7%) en las que recibieron tamoxifeno y 142 (4.6%) en pacientes que recibieron la combinación P=0.0001.^{12, 14, 15} En el estudio BIG 1-98 se aleatorizaron 8010 mujeres posmenopáusicas para recibir tratamiento adyuvante con letrozol, tamoxifeno, letrozol seguido de tamoxifeno y tamoxifeno seguido de letrozol, en el análisis se agruparon 2 brazos 4003 pacientes en el brazo de letrozol y 4007 en el de tamoxifeno, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años para el grupo de letrozol fue de 84% y para el grupo de tamoxifeno 81.4% (HR 0.81, IC 95% 0.70-0.93; P=0.003), la incidencia de fracturas en las pacientes tratadas con letrozol 225 (5.7%) vs 159 (4.0%) en las tratadas con tamoxifeno P=<0.0001.^{13, 16} En estos estudios también se reportó

En un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, fase III se evaluó la adición de denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando de RANK, al tratamiento adyuvante con inhibidor de aromatasa de las pacientes posmenopáusicas con tumores de mama RH+ en etapas tempranas. Se aleatorizaron 3420 pacientes, 1711 para recibir denosumab 60mg y 1709 para recibir placebo, ambas de manera subcutánea cada 6 meses para prevenir eventos óseos secundarios a tratamiento. Las pacientes que recibieron denosumab tuvieron un retraso en la aparición de la primera fractura clínica (HR 0.50, IC 95% 0.39-0.65; P=0.0001), un menor número de fracturas; 92, en comparación con el brazo control (176), que se mantuvo en todos los subgrupos analizados, incluyendo aquellas pacientes con una densidad mineral ósea de T= >-1 en la DO basal (n=1872, HR 0.44, IC 95% 0.31-0.64, P=<0.0001) y en aquellas con T= <-1 (n=1548, HR 0.57; IC 95% 0.40-0.82, P=<0.002).¹⁷

Planteamiento del problema.

Los estudios de aprobación para el uso de IA como tratamiento adyuvante del cáncer de mama se llevaron a cabo en pacientes caucásicas principalmente. En México no existe algún reporte de la incidencia de eventos adversos óseos en pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas que son tratadas con IA de manera adyuvante.

Justificación.

Conocer la incidencia de eventos adversos óseos en la población mexicana con cáncer de mama; específicamente a nivel institucional; que recibieron tratamiento adyuvante a base de inhibidores de aromatasa. Esto nos permitirá identificar la proporción de pacientes con esta complicación, así como conocer los factores de riesgo que se asocien a este evento adverso y generar las conductas terapéuticas para prevenir este tipo de complicaciones.

Hipótesis.

Las mujeres mexicanas con cáncer de mama tratadas con IA adyuvante tienen la misma incidencia de eventos adversos óseos que la población no mexicana.

Objetivo general.

Determinar la incidencia de eventos adversos óseos en mujeres posmenopáusicas que fueron tratadas con inhibidores de aromatasa de manera adyuvante.

Objetivo específico.

Determinar las características demográficas de las pacientes con cáncer de mama tratadas de manera adyuvante con inhibidores de aromatasa.

Determinar la incidencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas en la población de estudio.

Determinar los factores de riesgo que predisponen a las pacientes para desarrollar los eventos adversos óseos.

Determinar la tasa de dislipidemia en pacientes que reciben inhibidores de aromatasa.

Material y métodos.

Estudio observacional, retrolectivo, descriptivo. Se utilizará únicamente estadística descriptiva, mediana, rango y proporciones.

Población de estudio

Pacientes mujeres posmenopáusicas derechohabientes del ISSSTE, atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa.

Criterios de inclusión

1. Mujeres con cáncer receptor(es) hormonal(es) positivo(s) de mama en tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa
2. Tratamiento con inhibidor de aromatasa al menos durante 2 años
3. Estatus post-menopáusica
4. Densitometría basal no mayor a 3 meses previos a iniciar tratamiento con inhibidores de aromatasa o más de dos meses posterior al inicio de inhibidor aromatasa
5. Densitometría de control de forma seriada de forma anual
6. Al menos una cita de control en el servicio de oncología médica de forma anual

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de osteoporosis previo al inicio de inhibidor de aromatasa
2. Pacientes con cáncer de mama metastásico.
3. Pacientes con cáncer de mama con expresión de Her 2 neu o triples negativas
4. Recibir tratamiento profiláctico con ácido zoledrónico o denosumab previo al inicio de inhibidor de aromatasa.

5. Género masculino.
6. Tratamiento con inhibidor de aromatasa por más de 5 años.

Criterios de eliminación

1. Expedientes de pacientes con reporte incompleto de la densitometría
2. Expedientes con información incompleta

Tamaño de muestra

$$\bar{N} = \frac{z_{\alpha}^2 p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96^2 \cdot 0.07(1-0.07)}{0.05^2} = 100.44$$

Consideraciones éticas.

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Resultados.

Se identificaron 4200 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde el 2011 hasta la fecha, de los cuáles se excluyeron aquellos expedientes de pacientes con diagnóstico de osteoporosis previo al inicio de inhibidor de aromatasa, cáncer de mama metastásico, expresión de Her 2 neu o triples negativas, haber recibido tratamiento profiláctico con ácido zoledrónico o denosumab previo al inicio de inhibidor de aromatasa, género masculino y tratamiento con inhibidor de aromatasa por más de 5 años. De igual forma se eliminaron aquellos expedientes de pacientes con información insuficiente o que no tuvieran reporte de densitometría seriada (al menos basal y a 1 año de seguimiento).

Características basales.

Para el análisis final se evaluaron 70 expedientes de pacientes con cáncer de mama. La mediana de edad de las pacientes fue de 62 años, la edad de menopausia fue de 46 años, el 99% de las pacientes fueron pos menopáusicas, se incluyó 1 paciente que se llevó a castración bioquímica. 23% de las pacientes evaluadas son portadoras de diabetes mellitus 2 y tabaquismo respectivamente y 43% padecen hipertensión arterial sistémica. La etapa clínica con mayor proporción fue II con 39% de la población. 39% de las pacientes habían recibido tamoxifeno previamente con una media de duración de 24 meses, 81% de las pacientes habían recibido quimioterapia y 77% radioterapia como parte del tratamiento del cáncer de mama. En cuanto al tipo de inhibidor de aromatasa que recibieron el 93% corresponde al de tipo no esteroideo con 70% para anastrozol y solamente 7% de la población evaluada recibió exemestano de manera adyuvante. El tiempo medio de tratamiento con algún inhibidor de aromatasa fue de 31.5 meses. El valor promedio de T en la densitometría ósea basal en cadera fue de -1.05 y el de columna -1.35.

Características	Pacientes N=70
Edad en años	62 (45 – 87)
Postmenopausicas (%)	70 (99)
Edad a la menopausia (Rango)	46 (38 – 55)
Diabetes Mellitus (%)	16 (23)
Tabaquismo (%)	16 (23)
Hipertensión Arterial Sistémica (%)	30 (43)
Etapa Clínica (%)	
I	17 (24)
IIA	13 (19)
IIB	14 (20)
IIIA	13 (19)
IIIB	10 (14)
IIIC	3 (4)
Tamoxifeno previo (%)	27 (39)
Tiempo de tratamiento con tamoxifeno meses (Rango)	24 (8- 60)
Quimioterapia previa (%)	57 (81)
Radioterapia previa (%)	54 (77)
Tratamiento (%)	
Anastrozol	49 (70)
Letrozol	16 (23)
Exemestano	5 (7)
Tiempo de tratamiento con IA meses (Rango)	31.5 (8 – 60)
T-Score basal (rango)	
Cadera	-1.05 (-3.5 – 1.2)
Columna	-1.35 (-3.0 – 0.9)

Tabla 1. Características basales de la población

Incidencia de eventos óseos.

Se determinó como evento óseo la aparición de fracturas, osteoporosis u osteopenia. La incidencia de eventos óseos en nuestra población fue del 22%.

Tabla 2. Distribución de los eventos óseos por tipo de tratamiento.				
Evento	Tratamiento			
	Anastrozol	Letrozol	Exemestano	Todos
Fractura	0	1	0	1
Osteopenia	5	1	0	6
Osteoporosis	3	5	1	9
Total	8	7	1	16

Sólo se presentó 1 fractura en el grupo de pacientes tratadas con letrozol, y la mayor proporción de eventos óseos corresponde a la aparición de osteoporosis que corresponde a un 56% de los eventos óseos detectados. Tabla 2.

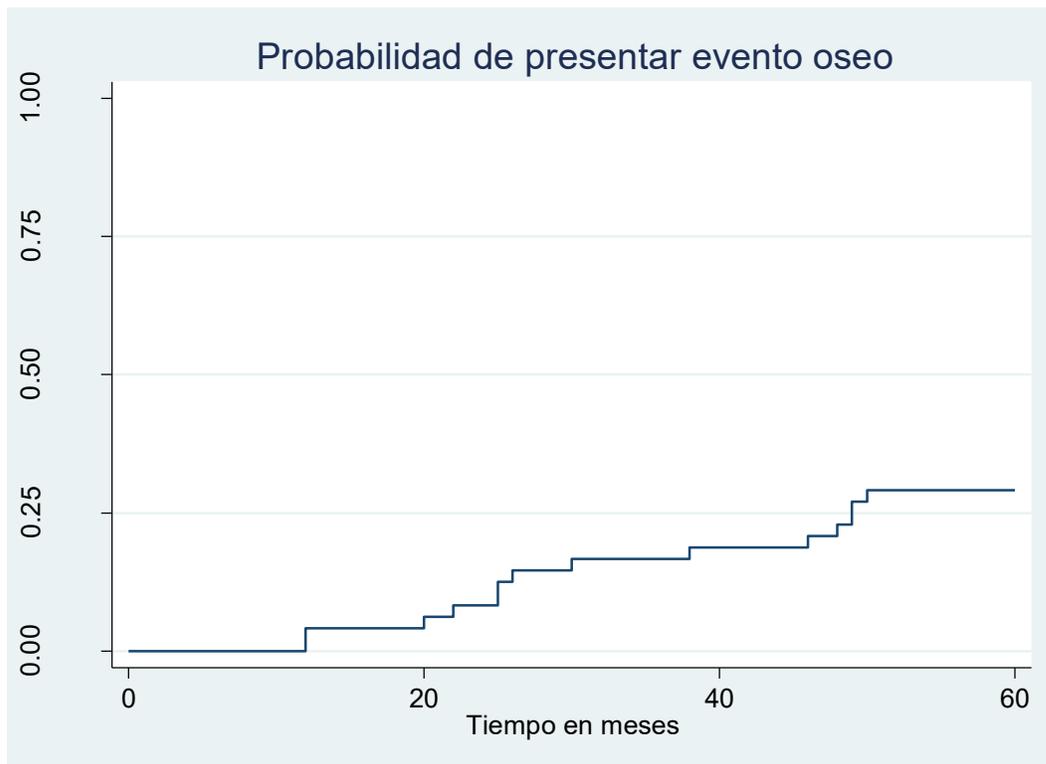


Figura 1. Probabilidad de presentar evento óseo en relación al tiempo de tratamiento.

La probabilidad de presentar un evento óseo durante el tratamiento adyuvante con algún inhibidor de aromatasa aumenta conforme aumenta el tiempo de exposición, a 60 meses de tratamiento (5 años) la probabilidad de presentar un evento óseo es de 26%.

Discusión:

En nuestra población las características basales son similares a las reportadas en otros estudios que evaluaron la efectividad de inhibidores de aromatasa en terreno adyuvante. La edad media reportada en los estudios ATAC (64 años) y BIG 1-98 (61 años) son similares a la encontrada en nuestro estudio (64 años), sin embargo en estos dos estudios las mujeres que se incluyeron para evaluar la eficacia de los IA tenían etapas clínicas más tempranas, la principal diferencia se encuentra en la población del estudio BIG 1-98 que no incluyó pacientes con ganglios positivos (EC >IIB).

La incidencia de fracturas fue menor que la reportada en los estudios ATAC y BIG 1-98 (1% vs 5.9% vs 5.4%). En la literatura universal se ha mencionado la disminución de la densidad ósea como un evento adverso, en nuestro estudio la disminución en la densidad ósea (osteopenia y osteoporosis) aunado a las fracturas tiene una incidencia del 22% con la mayor proporción a expensas del desarrollo de osteoporosis (56%).

El riesgo de desarrollar algún evento óseo aumenta conforme aumenta el tiempo de exposición al tratamiento alcanzando 26% de probabilidad de desarrollar algún EOA a los 60 meses de tratamiento.

Cabe mencionar como hallazgo que dentro de las características basales de nuestra población las determinaciones del valor de T inicial la media fue de -1.05 para columna y -1.35 para cadera, lo que se traduce como osteopenia lo que pudiera favorecer un mayor desarrollo de osteoporosis como evento óseo predominante asociado al uso de inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante.

Debido al tipo de estudio que se realizó y a la población que se obtuvo no pudimos encontrar asociación entre otros factores como comorbilidades y su asociación con el desarrollo de eventos óseos.

No documentamos las medidas que se adoptaron al momento de iniciar tratamiento en pacientes que previo al inicio de tratamiento se había realizado el diagnóstico de osteopenia y/u osteoporosis por lo que la propuesta es estudiar el impacto que tendría en estas pacientes las medidas profilácticas como lo son tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, bisfosfonatos o denosumab.

Conclusiones:

En nuestra población la incidencia de fracturas fue del 1%, menor a la reportada en la literatura universal (5-7%). También la disminución de la densidad ósea es un evento adverso asociado al tratamiento con inhibidores de aromatasa el cuál no fue reportado en los estudios ATAC y BIG 1-98, en nuestro estudio la mayor proporción de estos eventos corresponde al desarrollo de osteoporosis.

Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: IARC Cancer Base No. 10; 2010.
2. Mallika Siva Donepudi. Breast cancer statistics and markers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2014; 10: 506-511.
3. Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report*. 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer; 2008.
4. Amadou A, Torres-Mejía G, Hainaut P, Romieu I. Cáncer de mama en América Latina: carga, patrones y factores de riesgo. *Salud Pública Mex* 2014; 56: 547-554.
5. Bright K, Barghash M, Donach M, de la Barrera MG, Schneider RJ, Formenti SC. The role of health system factors in delaying final diagnosis and treatment of breast cancer in Mexico City, Mexico. *Breast* 2011; 20 sup 2:S54-S59.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de RM, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
7. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, et al. Effects of adjuvant exemestane vs anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 474–82.
8. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors vs tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–18.
9. Pérez-Rodríguez Gabriel. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83(3): 193-198,
10. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006; 295: 2492-502.
11. E.J. Blok, M.G.M. Derks, J.J.M. van der Hoeven et al. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive early breast cancer: Current and future evidence. *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 271–276.
12. Saranya Chumsri. Clinical utilities of aromatase inhibitors in breast cancer. *International Journal of Women's Health* 2015;7 493–499.
13. Jürgen Geislera, Per E. Lønningb. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 118 (2010) 294–299.

14. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. *Lancet* 2002; 359: 2131–39.
15. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Analyses. *Cancer* 2008; 98: 1802–10.
16. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–2757.
17. Michael Gnant, Georg Pfeiler, Peter C Dubsy et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433–43.