



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

DENSITOMETRÍA ÓSEA BASAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON
INHIBIDORES DE LA AROMATASA

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA: GIOVANY FRANCISCO NORIEGA HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS: DANIEL MOTOLA KUBA

CIUDAD DE MEXICO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Sección	Página
I.- Introducción.....	3
II.- Marco Teórico.....	3
III.- Objetivos.....	18
Objetivo Primario.....	18
Objetivos secundarios.....	18
Justificación.....	18
IV.- Hipótesis.....	20
V.- Diseño del estudio.....	20
VI.- Materiales y métodos.....	20
Universo del estudio.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Definición de variables.....	20
Método de recolección de datos.....	21
VII.- Análisis estadístico.....	22
VIII.-Resultados.....	22
IX.- Discusión.....	25
X.- Conclusiones.....	27
XII.- Bibliografía.....	29

I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa para cáncer de mama receptores hormonales positivo en mujeres posmenopáusicas, se ha vuelto el estándar de tratamiento debido a los resultados superiores obtenidos en supervivencia libre de enfermedad y en el perfil de seguridad del fármaco en comparación con tamoxifeno. Debido a la profunda depleción estrogénica que ocurre en el tratamiento con inhibidores de la aromatasa, se pueden observar efectos negativos en la salud ósea.

II. MARCO TEORICO

Los inhibidores de la aromatasa son usados como terapia endocrina adyuvante, adicionalmente a tamoxifeno, para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormono sensible.¹ El receptor de estrógeno es expresado en una gran proporción de tumores en cáncer de mama y tienen efectos de promoción de crecimiento en células tumorales.² En cerca de dos tercios de todos los casos, los tumores de cáncer de mama son estrógeno sensible.³ Así pues, muchos de los tratamientos se han enfocado a la ablación hormonal, señalamientos antagónicos a los receptores de estrógenos y la supresión de la síntesis de estrógenos.²

Los inhibidores de la aromatasa previenen la síntesis de estrógenos al inhibir a la enzima aromatasa, que es la responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos.⁴ La terapia adyuvante de inhibidores de la aromatasa de tercera generación es un estándar aceptado para el tratamiento endócrino adyuvante en adición al tamoxifeno.^{5,6} Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación incluyen fórmulas no esteroideas como letrozol, anastrozol y fórmulas esteroideas como exemestano.⁷ Se ha demostrado consistentemente que los inhibidores de la aromatasa de tercera generación suprimen los niveles de estrógeno plasmático casi en su totalidad.⁹ Existe algún estudio que mostró mayor supresión estrogénica con letrozol al compararlo con anastrozol. Una mejor supresión de la fracción de estrógeno en cada tejido se observó con letrozol en

plasma sanguíneo, así como en tejidos tumorales.⁹ La significancia clínica de estos permanece desconocida.

Una actualización a las guías de la American Society of Clinical Oncology, enfatiza la recomendación de que la terapia con inhibidores de la aromatasa debe ser considerada en todas las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.¹⁴ Adicionalmente, las guías del consenso de expertos de San Gallen, también sugiere que los inhibidores de la aromatasa deben ser iniciados preferentemente como terapia endocrina adyuvante inicial.¹⁵ Actualmente los inhibidores de la aromatasa se utilizan rutinariamente como tratamiento postquirúrgico en pacientes con cáncer de mama, por ejemplo, monoterapia (5 años de tratamiento inicial con inhibidores de la aromatasa), terapia adyuvante secuencial (tamoxifeno seguido de inhibidores de la aromatasa para un total de 5 años) y la terapia adyuvante extendida (utilizar un inhibidor de la aromatasa después de 5 años de tamoxifeno).⁶ Si se utiliza una estrategia, las guías de la American Society of Clinical Oncology recomiendan 5 años de tamoxifeno seguido de 3 – 5 años de inhibidores de la aromatasa.¹⁶⁻²³ Se ha demostrado eficacia clínica superior con todos los inhibidores de la aromatasa comparado con tamoxifeno solo, en cada uno de los estudios. Mientras existe una clara evidencia de que la inclusión de un inhibidor de la aromatasa en la estrategia de tratamiento, ya sea de inicio, o después de tamoxifeno, es superior a 5 años de tamoxifeno solo, la estrategia óptima para el uso solo de inhibidores de la aromatasa no es muy clara.²⁴ De cualquier manera el uso solo de inhibidores de la aromatasa tiene un pico temprano de recurrencia.

Posteriormente a la cirugía de cáncer de mama, hay un riesgo a largo plazo de recurrencia. El primer pico ocurre a los 1-2 años postcirugía.²⁵ El tipo de recurrencia más comúnmente visto durante este pico temprano es la metástasis distante, mientras que las locoregionales y contralaterales ocurren en una tasa más baja.²⁶ Esto es muy importante ya que las metástasis distales se asocian a mayor mortalidad. Por lo tanto,

las terapias que reducen las metástasis distantes durante el pico temprano de recurrencia pueden tener el potencial de mejorar la supervivencia.²⁷

Todas las terapias con inhibidores de la aromatasa, tanto inicial como secuencial, han mejorado la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama, aunque el efecto en metástasis distales no ha sido uniforme entre los inhibidores de la aromatasa.²²

El Breast International Group (BIG I-98) arimidex y tamoxifeno solos o en combinación (ATAC) y Tamoxifeno Exemestano Adyuvante Multinacional (TEAM) estudiaron inhibidores de la aromatasa inicial comparado con tamoxifeno. El estudio BIG I-98 investigó los siguientes tratamientos adyuvantes en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos posterior al tratamiento quirúrgico: Letrozol por 5 años, tamoxifeno por 5 años, 2 años de letrozol seguido por 3 años de tamoxifeno o 2 años de tamoxifeno seguidos por 3 de letrozol.¹⁷ Los resultados iniciales del BIG I-98 (n=8010) con una media de seguimiento de 25.8 meses, demostró la superioridad de letrozol sobre tamoxifeno con una mayor supervivencia libre de enfermedad (Hazard ratio [HR] = 0.81; P=0.003).¹⁷ Adicionalmente los pacientes tratados con letrozol tuvieron un beneficio temprano en recurrencia distal significativo (P=0.001) con una reducción del 27% en el riesgo de metástasis distal.¹⁷ Basados en los resultados que demostraron superioridad del letrozol, el brazo de tamoxifeno en monoterapia se cruzó al de letrozol, los beneficios significativos del letrozol en supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.88; P = 0.03) y metástasis distantes (HR = 0.85; P = 0.05) se mantuvieron en una media de seguimiento de 76 meses (brazos de monoterapia, n = 4922) a pesar del cruce del 25.2% de los pacientes.¹⁹ Adicionalmente hubo una tendencia (HR = 0.87; P = 0.08) en la intención a tratar, que sugiere un beneficio en la supervivencia global con letrozol. Debido a que el cruce complicó los resultados se utilizó un método de probabilidad inversa. Utilizando este método hubo un 17% (IC 95%, 0.71-0.97) de mejoría en la supervivencia global con letrozol comparado

con tamoxifeno. Resultados similares al estudio BIG 1-98 se obtuvieron en el estudio ATAC (N = 9366 total, n = 5216 con receptores hormonales positivos), que comparó anastrozol con tamoxifeno en monoterapia en menopáusicas, tanto receptores hormonales positivos como en estado desconocido de los mismos, posterior a tratamiento quirúrgico, lo que demostró un beneficio significativo en supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.83; P = 0.005) con anastrozol sobre tamoxifeno, con una media de seguimiento de 68 meses en pacientes con receptores hormonales positivos.¹⁶ Sin embargo el anastrozol no resultó en una reducción significativa en metástasis distantes (HR = 0.84; P = 0.06) ni sobre supervivencia global (HR = 0.97; P = 0.7). Solo hubo un beneficio significativo en metástasis distantes (HR 0.84; P = 0.022) a 100 meses de seguimiento, y se mantiene la supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.85; P = 0.003), pero sin mejoría en la supervivencia global (HR = 0.97; P = 0.7).³¹

El estudio TEAM (n = 9766) originalmente fue diseñado para comparar la terapia adyuvante de 5 años de exemestano contra 5 años de tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.²³ De cualquier manera el estudio fue modificado para incluir terapia secuencial con tamoxifeno por 2.5 – 3 años con tamoxifeno seguido de exemestano. El primer desenlace primario a los 2.75 años analizó a los pacientes aleatorizados con exemestano y tamoxifeno, y no encontró mejoría significativa en el tiempo libre de enfermedad con exemestano comparado con tamoxifeno (HR = 0.89; P = 0.12). El segundo desenlace primario a los 5 años comparando monoterapia con exemestano contra terapia secuencial (tamoxifeno o exemestano) tampoco mostró diferencias en el periodo libre de enfermedad (HR = 0.97; P = 0.604).³³

Los estudios que hace “switch” o “cambio” en el tratamiento, difieren de los estudios con terapia adyuvante inicial, en los que los pacientes son aleatorizados después de completar 2-3 años de tamoxifeno, y durante el periodo pre aleatorización excluyen a los pacientes con recurrencia (incluyendo a los pacientes con metástasis distantes). El

estudio Intergroup Exemestano (IES) vio pacientes con receptores hormonales positivos o con estado desconocido de los mismos (n = 4742) que recibieron tamoxifeno seguido de exemestano contra pacientes que recibieron tamoxifeno en monoterapia.²² En pacientes con receptores hormonales positivos con una media de seguimiento de 56 meses, el Intergroup Exemestane Study mostró mejoría significativa en el periodo libre de enfermedad en los pacientes que cambiaron a exemestano después de 2 – 3 años de tratamiento con tamoxifeno (HR = 0.75; P = 0.001).²² Los resultados de este estudio también demostraron una mejoría significativa en la supervivencia global en esta población (HR = 0.83; P = 0.05). El Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG 8) comparó tamoxifeno seguido de anastrozol contra tamoxifeno en monoterapia para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (n = 2566).³⁰ Con una media de seguimiento de 30 meses la supervivencia libre de eventos favorece a la terapia secuencial (HR = 0.68; P = 0.02). De cualquier manera los estudios de intercambio no incluyen metástasis distantes que ocurren en periodos tempranos posterior a la cirugía y solo examinan pacientes que responden a la terapia. La terapia inicial adyuvante con inhibidores de la aromatasa ha demostrado eficacia superior comparada con tamoxifeno, pero solo el letrozol redujo significativamente las metástasis distantes, posiblemente esto resulte en una ventaja en supervivencia a largo plazo.

Aunque la terapia con inhibidores de la aromatasa tiene beneficios claros para los pacientes con cáncer de mama, los inhibidores de la aromatasa pueden tener efectos en detrimento de la salud ósea a largo plazo.³⁴⁻³⁶ La pérdida ósea es una consecuencia predecible de la deprivación de estrógeno. Los estrógenos tienen un efecto regulatorio negativo en la resorción ósea; por lo tanto, cualquier terapia que depleta los estrógenos tiene el potencial de causar pérdida ósea, impacta en la integridad ósea y pone al paciente en riesgo de fracturas. Las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama ya están en riesgo para padecer osteoporosis

debido a falla ovárica relacionada con la edad, con una reducción normal en los niveles de estrógeno y posiblemente pérdida ósea relacionada a la enfermedad.³⁸⁻⁴⁰ Además se les puede agregar un factor de riesgo más por pérdida ósea relacionada al tratamiento. La pérdida ósea inducida por el tratamiento de cáncer se puede acentuar en mujeres que reciben múltiples tipos de tratamiento contra el cáncer (ejemplo quimioterapia más terapia endócrina).⁴¹

Por ejemplo, la pérdida mineral ósea en columna lumbar a un año es del 1-2% en mujeres con menopausia temprana o tardía, comparado con el 7.7% en mujeres con falla ovárica secundaria a quimioterapia. La pérdida ósea inducida por inhibidores de la aromatasa más terapia endócrina se asocia a pérdida ósea rápida y riesgo de fracturas que es diferente que el observado en osteoporosis postmenopausia.² Uno de los efectos colaterales más comunes de los inhibidores de la aromatasa, es pérdida de masa ósea que lleva al adelgazamiento (osteopenia) y/o riesgo aumentado de fracturas.⁴²⁻⁴³ Cuando se combina con otro tratamiento este riesgo es significativamente aumentado. Estaell et al reportaron una pérdida de 2.6% en la densidad mineral en columna lumbar en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasa.⁴⁴ En comparación una pérdida del 7% fue reportada en mujeres recibiendo inhibidores de la aromatasa combinado con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.⁴⁵

La pérdida ósea vista durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa parece ser similar entre cualquier agente de esta clase, aunque hay falta de datos de estudios que los comparen directamente.⁴⁶ Una investigación aleatorizada de voluntarios sanos (letrozol, exemestano y anastrozol en estudio farmacodinámico) demostraron que todos los inhibidores de la aromatasa (esteroideos y no esteroideos) tienen efecto similar en hueso y se asocian con aumento en el recambio óseo.⁴⁷ Recientemente ha habido mejor reconocimiento de las tasas de fracturas y pérdida de densidad mineral ósea en pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la aromatasa,⁴⁹ así mismo se ha

reconocido mejor la necesidad del manejo adecuado y la intervención para reducir la pérdida mineral ósea y prevenir fracturas. En este estudio intentaremos revisar cuantos pacientes con diagnóstico de cáncer de mama son sometidas a escrutinio de densidad mineral ósea en pacientes con tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Pérdida ósea asociada a inhibidores de la aromatasa:

El tejido óseo se mantiene en un continuo proceso de resorción y formación. Pequeñas cantidades de minerales óseos son removidos por los osteoclastos (resorción) y se hace un balance neutro con un igualitario depósito de nuevos minerales por los osteoblastos (formación) preservando así la fuerza del hueso.⁵² Los estrógenos son moduladores cruciales de la formación ósea. En mujeres posmenopáusicas, los niveles bajos de estrógenos están asociados con aumento en el recambio óseo, que puede resultar en una pérdida neta de hueso,⁵³⁻⁵⁵ disminución en la fuerza del hueso e incremento en el riesgo de fracturas.⁵⁵⁻⁵⁸ La terapia endocrina adyuvante está diseñada para desabastecer a las células tumorales de los efectos de crecimiento que tienen los estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa previenen la síntesis de estrógenos al inhibir a la enzima aromatasa, que es responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos.⁴ Por lo tanto, la deprivación estrogénica durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas puede aumentar la resorción ósea e inducir pérdida ósea, lo cual se puede observar en huesos ricos en tejido óseo trabecular, con una tasa promedio del 1-3% anual. Esto lleva a un incremento en la incidencia de las fracturas comparado con el visto en la terapia con tamoxifeno.⁶⁰ A pesar de que los mecanismos de acción entre los esteroideos (que se unen irreversiblemente a la aromatasa como el exemestano) y los no esteroideos (inhibidores competitivos que se unen a la mitad hemo del complejo citocromo p450 ejemplo anastrozol y letrozol).⁶¹ Los inhibidores son de alguna manera distintos, los efectos adversos en la salud ósea se han observado en todos los inhibidores de la aromatasa en uso actual.

Estudio	Tipo de terapia adyuvante	Inhibidor de la aromatasa	Comparado con	Definición de eventos adversos	Inhibidores de la aromatasa vs el comparativo	Valor de P
ATAC (68 meses)	Adyuvante inicial	Anastrozol	Tamoxifeno	Tasas globales de fracturas Osteopenia y osteoporosis	11% vs 7.7%	<0.0001 <0.0001
BIG 1-98 (60.3 meses)	Adyuvante inicial	Letrozol	Tamoxifeno	Tasas globales de fracturas	9.3 vs 6.5%	<0.001
IES (55.7 meses)	Cambio de adyuvante	Exemestano	Tamoxifeno	Tasas globales de fracturas Osteoporosis	7% vs 4.9%	0.003 0.01

($P < 0.001$).¹⁸ A los 5 años de seguimiento la incidencia de fracturas óseas permaneció alta entre los pacientes tratados con letrozol (9.3% versus tamoxifeno 6.5%) sin P reportada.⁶² La muñeca fue el sitio más común de fractura en cada grupo de tratamiento.

Exemestano

En el estudio IES los pacientes se aleatorizaron por 5 años de tamoxifeno ($n=2372$) o una terapia de exemestano seguida de 2-3 años de tratamiento de tamoxifeno ($n=2352$) para un total de 5 años. A los 6 meses del cambio la densidad mineral ósea bajó 2.7% a nivel lumbar y 1.4% en cadera comparado con los valores basales ($P < 0.0001$ en ambos sitios).⁶³ Considerándolo todo, 162 (7%) del brazo de exemestano y 115 (5%) del brazo de tamoxifeno tenían fracturas con un seguimiento de 58 meses ($P=0.01$). En el estudio TEAM, el tratamiento con tamoxifeno resultó en 0.5% de incremento de la densidad mineral ósea basal en la columna vertebral, el cual se mantuvo hasta los 12 meses de seguimiento ($n=83$). En contraste, el tratamiento con exemestano resultó en un incremento de la pérdida ósea a 6 meses (disminución del 2.6% en la densidad mineral ósea de columna vertebral) y un decrecimiento posterior del 0.2% a 12 meses ($n=78$).³⁶ En un reciente subanálisis del estudio TEAM, el exemestano resultó en un incremento de todos los marcadores óseos (FA, osteocalcina, procolágena) en cualquier punto del estudio.⁶⁴ En cambio los mismos niveles mencionados disminuyeron con el tratamiento con tamoxifeno.

GUIAS PARA EL MANEJO DE PÉRDIDA ÓSEA

El tamizaje y tratamiento para osteoporosis son componentes estándar para la mantención de la salud en mujeres posmenopáusicas, de cualquier manera, el tratamiento actual y las guías de prevención no son adecuados para prevenir las fracturas en mujeres con cáncer de mama y osteopenia, especialmente en aquellas que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa.^{65,66} Un mayor conocimiento de los factores de riesgo relevantes para fracturas, ayudará a calcular el riesgo global de fracturas y proveer guías prácticas para la prevención y tratamiento de la pérdida ósea en esta población.³⁴

Para valorar la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo en el contexto que permita identificar a las mujeres con cáncer de mama que están con riesgo de fractura, y que son candidatas a recibir tratamiento preventivo, un panel de expertos recientemente evaluó datos de estudios clínicos grandes en mujeres posmenopáusicas y mujeres con cáncer de mama para desarrollar las guías de consenso internacional para uso de factores de riesgo para fractura por mediciones de la densidad mineral ósea.⁶⁷ Ocho factores de riesgo fueron validados en las mujeres con cáncer de mama incluyendo terapia con inhibidores de la aromatasa, t score <-1.5, edad >65 años, IMC <20, historia familiar de fractura de cadera, historia personal de fracturas por fragilidad después de los 50 años, uso de corticoesteroides orales por más de 6 meses y tabaquismo.⁶⁸ Las guías actuales subrayan la importancia de la medición comprensiva del riesgo de fractura y solicitan la medición de la densidad mineral ósea en todas las pacientes que toman inhibidores de la aromatasa con uso selectivo de terapia antiresortiva en mujeres osteoporóticas (t score <-2.5).^{68,69} Evaluar ambos, tanto la densidad mineral ósea, como los factores de riesgo clínicos puede ayudar a la más efectiva identificación de pacientes con cáncer de mama con riesgo de fractura así como el uso de terapias preventivas.⁷⁰

Estudios de sinergia para terapia adyuvante con Zometa-Femara.

La evidencia actual sugiere que el tratamiento con bifosfonatos (ejemplo ácido zoledrónico) puede ayudar y potencialmente prevenir la pérdida ósea asociada a inhibidores de la aromatasa.^{71,72} Debido al aumento de pérdida ósea por el uso de inhibidores de la aromatasa, tres estudios internacionales aleatorizados (Z-FAST, ZO-FAST y E-ZO-FAST) se realizaron para evaluar los efectos protectores del ácido zoledrónico durante el tratamiento endocrino con letrozol. El desenlace primario de estos estudios era determinar el impacto de dar de inicio o retrasado (Si tenían un t score < -2.0 o en la presencia de fractura) de ácido zoledrónico en densidad mineral ósea en columna lumbar a 12 meses en mujeres posmenopáusicas (n=2194) con cáncer de mama hormono sensible en tratamiento con letrozol. Los desenlaces secundarios incluyeron tasas de fractura, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia de la enfermedad. Todos estos estudios han demostrado que la pérdida ósea asociada a inhibidores de la aromatasa puede ser prevenida efectivamente con tratamiento adyuvante con ácido zoledrónico. Las guías vigentes recomiendan que cualquier paciente que inicie o reciba inhibidores de la aromatasa con dos factores de riesgo identificados debe recibir terapia con bifosfonatos.³⁴

Los resultados del estudio Z-FAST demostraron un incremento continuo anual de densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cadera en pacientes que recibieron de inicio ácido zoledrónico (n = 301) contra el tratamiento retrasado (n = 301).⁷² El seguimiento a largo plazo de 5 años confirmó que comparado con el inicio tardío, el ácido zoledrónico de inicio (4mg IV cada 6 meses) de manera efectiva previene/trata la pérdida ósea con mujeres posmenopáusicas, independientemente del t score, de si están recibiendo quimioterapia o número de factores de riesgo para osteoporosis. Los resultados muestran un progresivo y significativo aumento en la densidad mineral ósea en columna lumbar y de cadera desde el basal hasta los 61 meses: 6.19% y 2.57%, respectivamente (P <0.0001).⁷² De igual manera en el estudio ZO-FAST (n = 1065) hubo un aumento significativo en la densidad mineral ósea en favor

de él ácido zoledrónico de inicio en comparación con el tardío al final de los 5 años de seguimiento (columna lumbar 10%, $P < 0.001$).⁷³ De cualquier manera se debe destacar que no hubo diferencia en tasas de fracturas entre estos dos grupos (de inicio o tardío). A lo largo de la duración de los 5 años del estudio, la osteonecrosis de la mandíbula se encontró en 6/669 pacientes que recibieron ácido zoledrónico (0.6%). Los demás efectos adversos conocidos en el ácido zoledrónico fueron consistentes en el estudio.⁷³

POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCER DE LOS BIFOSFONATOS

El principal efecto biológico de los bifosfonatos es inhibir la resorción ósea, estos agentes podrían impedir el desarrollo de metástasis óseas y la supervivencia de células cancerosas latentes en el microambiente de la médula ósea.⁷⁴⁻⁷⁶ Adicionalmente a su efecto primario sobre la densidad mineral ósea, los bifosfonatos también pueden conferir beneficios adicionales anticancerígenos. Existen muchos mecanismos directos o indirectos que pueden contribuir a esta actividad anticancerígena, incluyendo apoptosis de las células cancerígenas, inhibición de la proliferación y migración, reducción de la angiogénesis, activación del sistema inmune contra células cancerígenas y efectos sinérgicos con otros tratamientos para cáncer como terapia endócrina y quimioterapéuticos.^{76,77} Por lo tanto los bifosfonatos pueden proveer otros beneficios clínicos a pacientes con cáncer de mama al reducir el riesgo de metástasis a distancia y óseas e incrementar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.⁷⁸

Debido al potencial de la actividad anticancerígena de los bifosfonatos, el estudio de sinergismo de la terapia adyuvante Zometa – femara incluyó supervivencia libre de enfermedad como desenlace secundario, aunque los estudios no tenían el poder suficiente para detectar diferencias entre los brazos de tratamiento para esta variable y los resultados deben ser interpretados con precaución.

En un análisis reciente a 5 años de seguimiento de estudio ZO-FAST el ácido zoledrónico de inicio, se asoció a una reducción del 34% significativa en el riesgo de recurrencia comparado con el uso tardío del mismo ($P = 0.034$).^{73,79} De cualquier manera datos publicados por el estudio AZURE que examinó el uso adyuvante de bifosfonatos en reducir las tasas de recurrencia y muerte en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano no encontraron una diferencia significativa entre grupos en la supervivencia libre de enfermedad (Desenlace primario de este estudio) en pacientes con terapia sistémica adyuvante estándar con o sin ácido zoledrónico.⁸⁰

El uso de guías de internacionales para iniciar el uso de bifosfonatos como una estrategia de intervención temprana puede ayudar a prevenir un alto porcentaje de todas las potenciales fracturas en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama recibiendo terapia con inhibidores de la aromatasa. ^{34,70}

Debido al beneficio significativo en el tratamiento de cáncer de mama, (por ejemplo, en la reducción de metástasis a distancia) la terapia con inhibidores de la aromatasa se debe mantener con un manejo efectivo de los efectos adversos para maximizar el beneficio al paciente. Se debe considerar el máximo beneficio del control de la enfermedad al mismo tiempo que se manejan los efectos adversos. El manejo de la pérdida ósea con terapia adyuvante con bifosfonatos ha sido demostrada, al tiempo que se mantiene la terapia con inhibidores de la aromatasa.⁸¹ La pérdida de la densidad mineral ósea vista en los pacientes puede ser mitigada con la intervención temprana de terapia adyuvante con ácido zoledrónico. Otras estrategias se pueden combinar con la terapia de bifosfonatos para el manejo efectivo de la pérdida de densidad ósea asociada a inhibidores de la aromatasa. Estas estrategias pueden incluir varias modificaciones del estilo de vida como ejercicios de fuerza muscular, reducir el consumo de alcohol, dejar de fumar, suplementación alimenticia con calcio y vitamina D.⁸²⁻⁸⁶

El tamizaje y manejo médico para complicaciones óseas en pacientes con cáncer de mama que se tratan con inhibidores de la aromatasa es por lo tanto un área importante de intervención clínica. La presencia de factores de riesgo (por ejemplo: edad, t score, IMC, historial familiar y personal, tabaquismo) puede ser usada para una estratificación apropiada de los pacientes, así como determinar un plan de tratamiento óptimo para preservar la integridad ósea. Muchos estudios han demostrado la eficacia de agentes antiresortivos (por ejemplo, bifosfonatos) para la prevención de pérdida de densidad mineral ósea, los pacientes con alto riesgo de pérdida ósea pueden beneficiarse de terapia temprana y sostenida intravenosa de bifosfonatos. La adecuada suplementación de calcio y vitamina D, así como un estilo de vida saludable puede tener impacto positivo en la salud ósea a largo plazo.

III. OBJETIVOS

A) Objetivo primario:

Determinar el apego a guías, en donde los pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa cuenten con densitometría ósea basal para conocer su salud ósea, en el Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur.

B) Objetivos secundarios:

Conocer T-Score basal de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa

Cuáles son los inhibidores de la aromatasa más utilizados en el Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur.

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado estudios retrospectivos en los que se ha buscado en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa el porcentaje de pacientes a los que se les realiza densitometría ósea basal, en el estudio Womens Health del 2013 se encontró que un año después de inicio de terapia con inhibidores de la aromatasa, solo el 16% de las mujeres habían sido sometidas a una densitometría ósea basal; también se documentó que el 56% no tenían densitometría ósea basal a los 14 meses después del inicio de la terapéutica, después de por lo menos 9 meses de uso continuo de inhibidores de la aromatasa. Las guías establecen la necesidad de realizar una densitometría basal ósea para conocer la salud ósea de la paciente, previo al inicio de la terapéutica, esta conducta es de suma importancia debido al manejo multidisciplinario y de salud integral que debe tener el paciente con cáncer. En México no existen estudios que evalúen objetivamente la relación entre pacientes con cáncer

de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa y la adecuada realización de una densitometría ósea previo al inicio de tratamiento. Siendo la Fundación Clínica Médica Sur un hospital con los más altos estándares en calidad de atención y apego a guías internacionales, es importante determinar la relación de apego a dichas conductas que pronostican un mejor desenlace para la patología de base de las pacientes.

IV. HIPÓTESIS

Existe un alto porcentaje de apego en cuanto a pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa y densitometría ósea basal en el centro oncológico de la fundación clínica Médica Sur.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A) Universo del estudio

Pacientes con cáncer de mama y expediente dentro del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur.

B) Criterios de inclusión

Pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa

C) Criterios de exclusión

Pacientes con cáncer de mama en cualquier otro tipo de terapéutica

D) Definición de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Edad	Cualitativa
TNM	Cualitativa

Estadio clínico	Cualitativa
Receptores de progesterona	Cualitativa
Receptores estrógeno	Cualitativa
HER	Cualitativa
Ki	Cualitativa
Inhibidor de la aromatasa	Cualitativa
Densitometría osea basal	Cualitativa
T score	Cualitativa

METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una base de datos de 91 expedientes de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico en el centro oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur, posteriormente se hizo una revisión de los expedientes de estos 91 pacientes para recabar datos como edad, TNM, estadio clínico, estado de receptores hormonales, Ki, uso de inhibidores de la aromatasa, en caso de positividad en este último tópico se procedía a investigar sobre la realización de una densitometría ósea basal y cuál era su T score inicial.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De manera aleatoria se eligieron 91 pacientes durante la consulta externa en el centro oncológico de la fundación clínica médica sur, de pacientes que cumplieran con el diagnóstico de cáncer de mama no metatásico. Posteriormente se revisó cada uno de los expedientes en búsqueda de los datos mencionados.

Se calcularon medias para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Por medio del programa SSS 20 se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson para variables categóricas. Se considero una p significativa aquella con valor <0.01 .

VIII. RESULTADOS

Noventa y un pacientes fueron reclutados durante la consulta externa del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur, todos ellos con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico, de estos 24 tienen tratamiento con algún inhibidor de la aromatasa



Tabla 2

Se analizaron 24 pacientes del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur de los cuales el 100% pertenecía al género femenino y la media de edad fue 55.7 años. De las 24 pacientes se repartieron en estadios clínicos de la siguiente manera: 33.3% de la población fueron estadio IA, el 41.66% fueron estadio IIB, 20.83% fueron estadio IIIA y solamente el 4.16% estadio IIIC. En cuanto al tipo de Inhibidor de la aromatasa; anastrozol fue el elegido n 33.33% de las pacientes, siendo letrozol el mayormente utilizado con 66.66% de los casos. Si no dirigimos a la densitometría ósea basal, el 54.16% contaban con una mientras que el 45.83% no les fue realizado al inicio del tratamiento; en cuanto al resultado del estudio, se encontró 23.07% en osteoporosis al inicio del tratamiento, osteopenia en un 46.15% de manera basal y finalmente el 30.76% con una densitometría ósea reportada como normal.

Variable	Frecuencia/Media %	
Edad		
	55.70	-
Estadio clínico		
IA	8	33.33
IIB	10	41.66
IIIA	5	20.83
IIIC	1	4.16

Inhibidor de la aromatasa		
Anastrozol	8	33.33
Letrozol	16	66.66
Densitometría ósea basal		
Si	13	54.16
No	11	45.83
T Score		
Osteoporosis	3	23.07
Osteopenia	6	46.15
Normal	4	30.76

Tabla 3

IX. DISCUSIÓN

Es importante destacar que hoy en día existe un esfuerzo internacional por normar las conductas tanto terapéuticas en los diferentes tipos de cáncer, así como por tener una atención integral que abarque todos los aspectos alrededor del paciente con cáncer, las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer son:

Referir a todas las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama postmenopáusicas a una densitometría ósea para tener un basal, después repetir la densitometría cada 2 años para mujeres que están en tratamiento de inhibidor de la aromatasa, mujeres premenopáusicas que toman agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y/o tamoxifeno y mujeres en menopausia prematura inducida por quimioterapia.

La magnitud y el ritmo de pérdida ósea causada por la terapia de cáncer son significativamente mayores comparados con un paciente sano. Nos mencionan que cerca del 80% de los pacientes con cáncer de mama experimentan pérdida ósea.

Los factores de riesgo para osteoporosis en pacientes con cáncer incluyen: Menopausia temprana inducida por quimioterapia, supresión de la función gonadal y de la GnRH, terapias antiestrógeno y uso de esteroides. Estos factores de riesgo son acumulativos con otros factores de riesgo conocidos como la edad, historial de fracturas previa e historial familiar de fractura. Los factores relacionados al estilo de vida tales como tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, ejercicio inadecuado, hipocalcemia, deficiencia de vitamina D son comunes en esta población e incrementan el riesgo de osteoporosis. Los médicos de primer contacto deben manejar los síntomas de la forma en que lo harían con la población general.

Las mujeres posmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa tienen riesgo incrementado de osteoporosis y deben tener tamizaje inicial y periódico (cada 2 años) con densitometría ósea. Si existe algún cambio en los factores de riesgo mayores, es razonable considerar repetir la densitometría anualmente. Todas las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas en tratamiento con agonistas de la GnRH tienen

riesgo de desarrollar osteoporosis y debe realizarse tamizaje de acuerdo a las recomendaciones de la US Preventive Services Task Force y a la guía de la American Association of Clinical Endocrinologists.

Las estrategias iniciales para reducir la morbilidad asociada a la pérdida ósea incluyen educación acerca de los factores de riesgo y estilos de vida saludables. Esto debe incluir actividad física, ejercicio, suprimir tabaquismo, limitar la ingesta de alcohol, considerar suplementación con calcio (para una ingesta diaria de 1200mg/dl) y vitamina D3 (600-1000 UI/día) en todos los adultos mayores de 50 años.

Adicionalmente al estilo de vida y a las intervenciones en la nutrición, se deben tomar en cuenta las opciones farmacológicas en pacientes de alto riesgo para pérdida ósea y/o fractura. Los bifosfonatos y el denosumab pueden prevenir pérdida ósea y/o tratar osteoporosis. Estas drogas pueden tener efectos adversos, de tal manera que se deben evaluar los beneficios y los riesgos antes de iniciar un tratamiento. Los moduladores de los receptores de estrógeno (raloxifeno o tamoxifeno) también tienen propiedades antiresortivas. Sin embargo, se ha demostrado que los moduladores de los receptores de estrógeno utilizados junto a inhibidores de la aromatasa disminuyeron la reducción en recurrencia comparado con inhibidor de la aromatasa solo. Por lo tanto, los moduladores de los receptores de estrógeno no deben ser utilizados para prevención de osteoporosis en mujeres que toman inhibidores de la aromatasa.

En la bibliografía consultada no fue posible hallar un estudio en México que realizara una relación entre sus pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa y densitometrías óseas.

En este estudio, aunque no se logró observar una p significativa en ninguno de los objetivos, podemos pensar que el número de la muestra no era lo suficientemente grande como para alcanzar un peso estadísticamente significativo, de tal manera que

se necesitan mayores estudios, probablemente de mayor tamaño para lograr una adecuada revisión.

Sin embargo, es destacable el bajo apego a las recomendaciones de las diferentes asociaciones internacionales, aunque también se debe mencionar que en muchas ocasiones debido a diferentes situaciones, el estudio se pudo haber realizado y no necesariamente haberse visto reflejado en el expediente, aunque si en la terapéutica del paciente.

Utilizando este estudio como base todavía quedan muchas interrogantes por resolver y que posteriormente se pueden responder mediante una serie nueva de estudios, por ejemplo, a cuantos pacientes se les realizó una segunda densitometría ósea a los dos años, cuantos pacientes con tamoxifeno también fueron sometidos al escrutinio de una densitometría ósea basal, a cuantos pacientes se les inició tratamiento en caso de haber sido positivos para osteoporosis y en cuantos de los mismos se dio seguimiento cercano al problema diagnosticado al momento.

En fin, existe una innumerable lista de estudios que se pueden realizar aún, que nos ayudarán a comprender mejor la enfermedad y por sobre todas las cosas mejorar la calidad de la atención del paciente con cáncer.

X. CONCLUSIONES

- Existe un bajo apego a las guías internacionales que sugieren la realización de densitometría ósea basal en pacientes con tratamiento en base a inhibidores de la aromatasa.
- A pesar de que el apego es bajo, es casi dos veces mayor al reportado en estudios americanos en cuanto a pacientes de su población.
- El 54% de los pacientes contaban con una densitometría ósea basal al iniciar tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

- No se observó diferencia estadísticamente significativa entre el uso de letrozol o anastrozol como inhibidor de la aromatasa y la realización de la densitometría ósea basal
- El estadio del cáncer de mama no tuvo significancia estadística entre el haber realizado o no densitometría ósea basal.
- Existe una amplia gama de estudios que se pueden adicionar a este, con mayor número de pacientes y un mayor número de variables.

XI. BIBLIOGRAFÍA:

1. Mortimer JE. Managing the toxicities of the aromatase inhibitors. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:56–60.
2. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev OncolHematol.* 2009;69:73–82.
3. Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K. The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;104:3–10.
4. Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, et al. Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *Oncologist.* 2008;13:829–837.
5. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:249–261.
6. Conte P, Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: putting safety into perspective. *Breast J.* 2007;13:28–35.
7. Ozair S, Iqbal S. Efficacy and safety of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:547–558.
8. Macedo LF, Sabnis G, Brodie A. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1155:162–173.
9. Geisler J. Aromatase inhibitors: from bench to bedside and back. *Breast Cancer.* 2008;15:17–26.

10. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:1286–1291.
11. Geisler J, King N, Anker G, et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2089–2093.
12. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol*. 2002;20:751–757.
13. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1511–1515.
14. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3784–3796.
15. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20:1319–1329.
16. 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.

17. Thürlimann 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.
18. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486–492.
19. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;361:766–776.
20. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5138–5147.
21. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081–1092. Erratum in: *New Engl J Med.* 2004;351:2461.
22. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a Randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:559–570. Erratum in: *Lancet.* 2007;369:906.
23. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III

trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69 Suppl 2:67S. Abstract 15.

24. Chlebowski R, Cuzick J, Amakye D, et al. Clinical perspectives on the utility of aromatase inhibitors for the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast.* 2009;18 Suppl 2:S1–S11.

25. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14: 2738–2746.

26. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:91–98.

27. Lamerato L, Havstad S, Gandhi S, Jones D, Chlebowski R. Breast cancer recurrence and related mortality in US pts with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23 Suppl 16:62S. Abstract 738.

28. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer.* 2003;98:1802–1810.

29. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomised trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1262–1271.

30. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant

tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455–462.

31. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:45–53.

32. Jonat W, Hilpert F, Kaufmann M. Aromatase inhibitors: a safety comparison. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:165–174.

33. Rea D, Hasenbarg A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to tamoxifen followed by exemestane for five years: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase iii trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res*. 2009;69 Suppl:S24.

34. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008;19:1407–1416.

35. Clunie GP, Clark A, Mortimer CJ, et al. Evaluating bone health in women with oestrogen receptor positive breast cancer (ERBC) starting aromatase inhibitors. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:475–480.

36. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bonehealth within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol*. 2009;20:1203–1209.

37. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194 Suppl 2:S12–S23.

38. Gibson K, O'Bryant CL. Screening and management of osteoporosis in breast cancer patients on aromatase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14:139–145.
39. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 3: S1–S32, S33–S35.
40. Geisler J, Lonning PE. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;118: 294–299.
41. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S. Emerging drugs for the management of cancer treatment induced bone loss. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2010;15:323–342.
42. Yamamoto DS, Viale PH. Update on identifying and managing osteoporosis in women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2009;13: E18–E29.
43. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2008;19: 16–27.
44. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE. Effect of anastrozole on bone density and bone turn over: results of the 'Arimidex' (anastrozole), Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) study. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 1:S165.
45. Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H. Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserelin (+/- zoledronate as adjuvant treatment for hormone receptor- positive premenopausal breast cancer: results of a randomized multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76 Suppl 1:S31. Abstract 12.

46. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, et al. A randomised study of the effects of anastrozole (A), letrozole (L) and exemestane (E) on bone turnover. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;119:643–651.
47. McCloskey E, Hannon R, Lakner G, Clack G, Miyamoto A, Eastell R. Interaction between body mass index and bone turnover during aromatase inhibition: evidence from the letrozole (L), exemestane (E), and anastrozole (A) pharmacodynamics (LEAP) trial. *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl 18:17S. Abstract 560.
48. Reid DM. Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas.* 2009;64:4–8.
49. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A. Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S31–S42.
50. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer.* 2008;112:1001–1010.
51. Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:595–605.
52. Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5465–5476.
53. Chapurlat RD, Bauer DC, Cummings SR. Association between endogenous hormones and sex hormone-binding globulin and bone turnover in older women: study of osteoporotic fractures. *Bone.* 2001;29:381–387.

54. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1526–1536.
55. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4470–4475.
56. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2239–2243.
57. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339:733–738.
58. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum estradiol and sex hormone-binding globulin and the risk of hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1835–1841.
59. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 8:viii26–viii35.
60. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (182332030). *J Bone Miner Res.* 2006;21:1215–1223.

61. Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther.* 2005;27:1671–1684.
62. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2009;20:1489–1498.
63. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8:119–127.
64. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Breast.* 2009;18:159–164.
65. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. *Drugs.* 2008;68:2591–2600.
66. Yamamoto Y, Iwase H. Safety profiles of aromatase inhibitors and selective estrogen-receptor modulators in the treatment of early breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:384–394.
67. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22:2546–2555.
68. Bundred NJ. Aromatase inhibitors and bone health. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:60–67.

69. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420–432.
70. Hadji P, Ziller M, Albert US, Kalder M. Assessment of fracture risk in women with breast cancer using current vs emerging guidelines. *Br J Cancer*. 2010;102:645–650.
71. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009;9:77–85.
72. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 5-year final follow up. Presented at the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), San Antonio, TX; December 9–13, 2009. Abstract 4083.
73. DeBoer R, Bundred N, Eidmann H, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the ZO-FAST study 5-year final follow-up. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), San Antonio, TX; December 8–12, 2010. Abstract P5-11-01.
74. Coleman R, Gnant M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3: 213–218.
75. Johnston SR, Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:821–831.

76. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev.* October 7, 2011.

77. Gnant M, Eidtmann H. The anti-tumour effect of bisphosphonates ABCSG-12, ZO-FAST and more... *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 74 Suppl 1:S2–S6.

78. Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, et al. Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial. *Oncologist.* 2006;11:841–848.

79. Abraham J. Zoledronic acid improves disease-free survival in hormoneresponsive early breast cancer. *Community Oncol.* 2009;6:11–13.

80. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al; AZURE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365:1396–1405.

81. Coleman R, Bundred N, de Boer R, et al. Impact of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST, ZO-FAST, and E-ZO-FAST. Presented at the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), San Antonio, TX; December 9–13, 2009. Abstract 4082.

82. Hines SL, Sloan JA, Atherton PJ, et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Breast.* 2010; 19:92–96.

83. Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, et al. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporosis Int.* 2008;19:673–679.

84. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:1415–1423.
85. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354: 669–683. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;354:1102.
86. Kemmler W, Engelke K, von Stengel S, Weineck J, Lauber D, Kalender WA. Long-term four-year exercise has a positive effect on menopausal risk factors: the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study. *J Strength Cond Res.* 2007;21:232–239.
87. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2009;73:277–285.
88. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997;7 Suppl 3:S108–S116.
89. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3306–3311.
90. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996;14:78–84.