Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2011 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 48 • Nº 3

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Impacto óseo en el tratamiento del cáncer de mama

Bone impact in breast cancer treatment

PARTE II

Drnovsek M.[1], *Echin M.*[2], *Ercolano M.*[1], *Rubin Z.*[3]

DEPARTAMENTO DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO CABA DE SAEM (Soc. Argentina de Endocrinol. y Metab.)

Htal. Ramos Mejía[1], *Htal. Rivadavia*[2], *Htal. de Clínicas*[3]. *CABA - Argentina*

RESUMEN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en la mujer. Más del 70 % de estas pacientes presenta en la lesión marcación positiva para receptor de estrógeno, receptor de progesterona o ambos En la última década la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido entre 6-8 %. Ésto podría deberse a la detección temprana de la lesión, al tratamiento coadyuvante con quimioterapia y tratamiento hormonal, ya sea con bloqueo de estrógenos o ablación ovárica. La depleción de estrógenos establece incremento de la resorción ósea, disminución de la masa ósea y aumento en la tasa de fractura por osteoporosis. La introducción de los inhibidores de la aromatasa ofrece resultados promisorios en el tratamiento del estadio temprano del cáncer de mama. Sin embargo varios estudios clínicos han demostrado que la deprivación de estrógenos inducida por los mismos daña seriamente la salud ósea. Debido a esto, la evaluación sistemática de estas pacientes que incluye la medición de la masa ósea, el estudio del metabolismo mineral y la determinación de factores de riesgo para osteoporosis, sería necesaria para introducir medidas de prevención y/o tratamiento. El uso de bifosfonatos podría ser de utilidad ya que aumenta la masa ósea y reduce la remodelación ósea, aunque no ha sido demostrada su utilidad en reducir la tasa de fractura en este grupo de pacientes. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 169-183, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: cáncer de mama, inhibidor de aromatasa, osteoporosis

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most frequent tumors in women. More than 70 % of these patients develop endocrine-responsive disease with estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive tumors or both. In the last decade, breast cancer mortality has decreased by 6-8 %. This could be due to early screening and to adjuvant treatment with chemotherapy as well as hormonal treatment, either with estrogen blockage or ovary ablation. Estrogen depletion implies an increase in bone resorption, bone mass decrease and growth of the osteoporotic fractures The introduction of aromatase inhibitors offers promissory results in the early-stage breast cancer treatment. However, many clinical trials have demonstrated that estrogen deprivation induced by aromatase inhibitors seriously affects bone health. A systematic evaluation of these patients, including bone mass measurement, assessment of mineral metabolism and determination of risk factors for osteoporosis would be necessary to introduce prevention and/or treatment measures. Bisphosphonates may be useful since they increase bone mass and reduce bone remodeling, although their usefulness in reducing the fracture rate has not been demonstrated in this group of patients. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 169-183, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: breast cancer, aromatase inhibitors, osteoporosis

Correspondencia: Mónica Lucía Drnovsek. Cnel. Suárez 225, Temperley, Buenos Aires
Tel.: 4244-5762, e-mail: n.drnovsek@gmail.com
Recibido 04-07-2011 Aprobado: 26-07-2011

INTRODUCCIÓN

La pérdida de la masa ósea es uno de los efectos indeseables más importantes del tratamiento adyuvante antineoplásico de los tumores hormonodependientes. Los tratamientos hormonales y no-hormonales que inducen hipogonadismo favorecen la pérdida de masa ósea. Es de destacar que ésta es más rápida y más severa que la pérdida ósea asociada a la menopausia. Como consecuencia, estos pacientes tienen incrementado el riesgo de desarrollar osteoporosis[1].

En mujeres premenopáusicas con cáncer (Ca) de mama, que son sometidas a terapia de ablación ovárica, ya sea por cirugía, quimioterapia o con el uso de análogos de LHRH (a-LHRH) se observan pérdidas mayores de 13 % de la densidad mineral ósea (DMO) durante el primer año de tratamiento[2].

La falla ovárica primaria es uno de los efectos adversos más frecuente de la quimioterapia adyuvante, presentándose en el 63 % a 85 % de las mujeres tratadas con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (CMF), y en más del 50 % de aquellas que reciben antraciclinas[3]. La edad es uno de los factores determinantes más importantes de la falla ovárica. Las pacientes mayores de 40 años pueden desarrollarla dentro de los primeros meses[4]. Ha sido publicado que aquellas mujeres que desarrollan falla ovárica durante la quimioterapia presentan el mayor descenso de la DMO en columna lumbar (-4 %) y cadera (-2,6 %) en los primeros seis meses de tratamiento, persistiendo en menor grado en los meses subsiguientes. Por el contrario, aquellas que no desarrollan falla ovárica no presentan cambios significativos en la DMO[2].

Los a-LHRH son una forma efectiva de terapia hormonal ablativa en mujeres premenopáusicas con Ca de mama[5]. Actúan produciendo "downregulation" de los receptores de LHRH, induciendo insuficiencia ovárica dentro de los 6 meses de tratamiento en más del 95 % de las mujeres[6].

En un estudio en el que se compara el efecto del tratamiento con a-LHRH durante 2 años con ciclos semestrales de CMF en mujeres premenopáusicas con estadios tempranos de Ca de mama se vio que la pérdida de DMO en columna lumbar fue de -10,5 %, en el grupo tratados con a-LHRH y de -6,5 % en el grupo con CMF ($p<0,001$) y a nivel de cadera la pérdida fue de -6,4 % y -4,5 % respectivamente ($p<0,005$). Al año de suspendido el tratamiento con a-LHRH, en la mayoría de las mujeres se reestableció la función ovárica asociada a la recuperación parcial de la DMO; a diferencia de este grupo, las mujeres tratadas con quimioterapia no presentaron recuperación de su función gonadal con la consecuente pérdida de la DMO[7].

Históricamente el tamoxifeno (TMX) fue la droga de elección utilizada para el tratamiento adyuvante del Ca de mama hormona dependiente. Es conocido que la actividad biológica del TMX, modulador selectivo del receptor de estrógeno, depende del nivel de estrógenos del medio y del tejido en el cual actúa pudiendo, por lo tanto, comportarse como antagonista del estrógeno o agonista parcial. Es así que, en el estado posmenopáusico tiene una acción agonista a nivel esquelético y se asocia a un incremento de la DMO lumbar luego de 2 años de tratamiento[8] y por el contrario en estado de premenopausia el TMX produce pérdida de la DMO.

En un estudio de prevención primaria de Ca de mama, el tratamiento con TMX durante 5 años se acompañó de un incremento anual de la DMO en mujeres posmenopáusicas del orden de +1,17 % ($p<0,005$) en columna lumbar y +1,71 % ($p<0.001$) en cadera, comparado con una pérdida no significativa de la masa ósea en el grupo placebo. En las mujeres premenopáusicas la pérdida anual de DMO en el grupo con TMX fue de -1,44 % en comparación con una ganancia anual de +0,24 % en el grupo placebo ($p<0,001$)[9]. El tratamiento con TMX durante un período de 5 años en mujeres posmenopáusicas se asoció a un descenso del 32 % en la tasa de fractura osteoporótica[10].

En mujeres premenopáusicas con Ca de mama avanzado hormonoreceptor positivo, el tratamiento adyuvante de elección es la combinación de a-LHRH con TMX, debido a que ha sido demostrado que mejora la sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con la supresión ovárica solamente[11,12]. Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas con Ca de mama en estadio temprano el efecto de la terapia endocrina adyuvante es aún incierto[13].

La combinación de un a-LHRH con TMX en estas pacientes es tan efectivo como la quimioterapia citotóxica y, además, tiene un mejor perfil de seguridad[14,15].

Las guías de consenso (2007 St. Gallen) recomiendan la supresión ovárica con a-LHRH en mujeres premenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama hormona positivo[16].

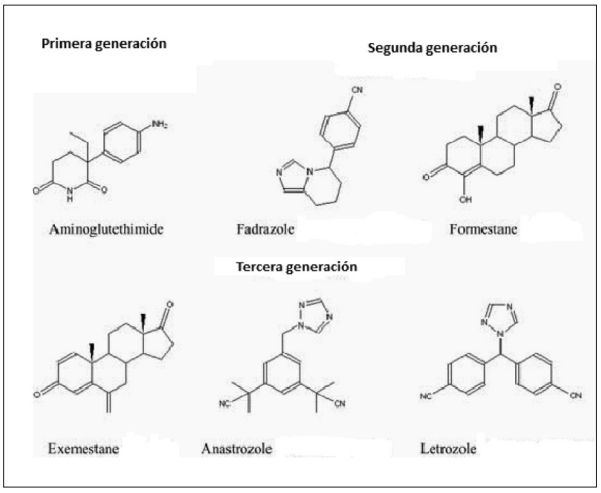
La aromatasa es una enzima citocromo P450 que cataliza tres reacciones consecutivas de hidroxilación convirtiendo andrógenos C19 a estrógenos C18[17].

La sobreexpresión de la aromatasa en el tejido mamario juega un rol importante en el desarrollo del Ca de mama. Por ello, la inhibición de esta enzima es considerada una estrategia terapéutica para reducir el efecto proliferativo de los estrógenos en el tejido mamario ya que reducen los niveles circulantes de los estrógenos[18,19].

En la actualidad existen dos tipos de inhibidores de la aromatasa (IA) que se diferencian por su mecanismo de acción; los IA tipo I son aquellos que interfieren con el sitio de unión del sustrato por la enzima, conocidos como IA esteroideos, análogos a los andrógenos (exemestane) y los IA tipo II o no esteroideos que bloquean la transferencia de la cadena de electrones por el grupo prostético de la citocromo P450 aromatasa (letrozole, anastrazole)[20]. La aminoglutetimida fue el primer IA no-esteroideo desarrollado. Es poco específico ya que inhibe otras enzimas CYP450 que intervienen en la síntesis de cortisol y aldosterona ocasionando insuficiencia adrenal. Su eficacia en inhibir la actividad de la aromatasa estimuló el desarrollo de nuevas moléculas de accionar similar durante la década de 1980 y 1990.

Los inhibidores de segunda generación incluyen el fadrozole, derivado del imidazole y el formestane, análogo esteroideo. El primero, al igual que la aminoglutetimida presenta un efecto inhibidor de la síntesis de aldosterona, progesterona y corticosterona.

El formestane fue el primer IA selectivo efectivo y bien tolerado que fue utilizado en la práctica clínica, pero su uso fue limitado debido a su posología intramuscular. Los IA de tercera generación, anastrazole (ANZ), letrozole (LTZ) y exemestane (EXM) son los que se utilizan actualmente en el tratamiento endocrino del Ca de mama hormonodependiente.



Inhibidores de aromatasa: estructura química.

Si bien, las mujeres posmenopáusicas tienen niveles bajos de estrógenos circulantes, la concentración de estrógeno en tejido mamario de estas mujeres es semejante a la que se encuentra en tejido mamario de mujeres premenopáusicas[21]. En virtud de la conocida producción local de estrógenos en el tejido de Ca de mama humano a través de la aromatización de andrógenos en estrógenos[22], la aromatasa intratumoral ha sido establecida como blanco de acción en la terapia hormonal del Ca de mama en mujeres posmenopáusicas. La aromatasa está presente también en los osteoblastos humanos y en los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos de roedores; su función podría verse comprometida por lo IA[23-25].

Los IA reducen el nivel sérico de estradiol a menos de 0,6 pg/ml; con el uso de bioensayos ultrasensibles los niveles de estradiol detectados fueron de 0,07 pg/ml[26].

En los últimos años varios ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con Ca de mama mostraron evidencias que el tratamiento con IA en estas pacientes mejora los efectos logrados con el TMX, ya que prolonga la sobrevida libre de enfermedad así como el tiempo de recurrencia del Ca de mama[27-32]. Además, ha sido demostrado que los IA producen menos efectos adversos que el TMX, en especial a nivel ginecológico y vascular.

Como resultado de estos ensayos la Sociedad Americana de Oncología (ASCO por sus siglas en inglés) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN por sus siglas en inglés) recomendaron el uso de los IA como tratamiento médico de primera línea en las mujeres posmenopáusicas con Ca de mama receptor positivo[33-35]. Debido a estos resultados, actualmente se plantea su uso en forma inicial o como tratamiento secuencial después del TMX en mujeres posmenopáusicas y en combinación con el tratamiento ablativo de ovario en mujeres premenopáusicas. Por otra parte, extensos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de los IA en la prevención secundaria del Ca de mama. Sin embargo, también ha sido reportado un incremento en el riesgo de fractura.

EFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA Y TASA DE FRACTURA

Los IA producen disminución de 90 % aproximadamente de los niveles séricos de estrógenos. Esto explicaría en gran parte el aumento de la remode-

lación ósea y la pérdida de la masa ósea asociada al tratamiento adyuvante del Ca temprano de mama con estas drogas. Si bien, reportes iniciales sugerían que el EXM tendría menos efectos deletéreos sobre el hueso debido a su propiedad débilmente androgénica, estudios comparativos de IA de tercera generación no encontraron diferencias en los marcadores óseos (MO) de remodelación[36].

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Varios estudios informan reducción de la DMO de columna y cadera en mujeres tratadas con IA (Tabla I). En mujeres premenopáusicas con Ca de mama bajo a-LHRH el tratamiento adyuvante con ANZ durante 3 años demostró ser mucho más deletéreo para la DMO que el TMX, ocasionando una pérdida de la masa ósea total de -17,3 % vs. -11,6 % (p<0,0001)[37]. La combinación de a-LHRH con IA causó mayor supresión del estradiol que el uso de a-LHRH solo. En el ensayo ZIPP (Zoladex in Premenopausal Patients) en el grupo de mujeres que utiliza a-LHRH únicamente, la pérdida ósea corporal total fue solo de -5,0 % a 2 años (<0,001). La combinación de a-LHRH y TMX, así como el uso de TMX solo se acompañó de una menor pérdida de la masa ósea (-1,4 % p=0,02) y (-1,5 p=<0,001)[38].

Del estudio ATAC (ensayo randomizado doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y tolerabilidad del ANZ, TMX o la combinación de ambas drogas en mujeres con Ca de mama) se desprende un subanálisis de estudio de impacto óseo, que incluye 247 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama invasivo y 39 controles no randomizados, todas con una DMO en rango de osteopenia. En el grupo ANZ hubo una pérdida significativa (p<0,001) de la masa ósea lumbar y en cadera total a los 12 y 24 meses, mientras que el grupo con TMX presentó una ganancia significativa de la DMO a los 12 y 24 meses de tratamiento en ambas regiones exploradas (p<0,05). En el grupo control los cambios observados en la DMO a lo largo de los 2 años fueron muy pequeños y no significativos. Además la DMO fue significativamente diferente entre los dos grupos (ANZ vs. TMX) en ambas regiones, tanto a los 12 como 24 meses, (p<0,001). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo combinado (ANZ y TMX) vs. el grupo con TMX solo, en ninguna de las regiones evaluadas tanto a los 12 como a los 24 meses. Además, la combinación del TMX con el ANZ ha demostrado ser menos efectivo en el control de la sobrevida libre de enfermedad que el uso del ANZ solo, por lo que no se recomienda esta combinación de drogas como tratamiento adyuvante del Ca de mama en mujeres posmenopáusicas[39].

Es de destacar que los cambios de DMO tanto a nivel de cadera total como en columna fueron

Tabla I. Densidad mineral ósea en mujeres tratadas durante 2-3 años con tamoxifeno, inhibidor de la aromatasa sólo o asociado a a-LHRA

Estudio	n		DMO	Total (%)		p	
Gnant (37)	401	a-LHRA +	ANZ	a-LHRH +	TMX	<0,0001	
		- 17.3		- 11,6			
		L	(%)	C	(%)		
ATAC (39)	286	TAM	ANZ	TAM	ANZ	* 0,001	
		+2,2**	- 4,1*	+1,2**	- 3.9*	** <0,05	
Ma-17 (41)	226	Placebo	LTZ	Placebo	LTZ	L 0,008	P vs. LTZ
		- 0,70	- 5,35	- 0,71	- 3.60	C 0,04	P vs. LTZ
Lønning (42)	147	Placebo	EXM	Placebo	EXM	L ns	P vs. EXM
		- 1,84	- 2,17	- 1,4	- 2.7	C 0,024	P vs. EXM
TEAM (43)	163	TMX	EXM	TMX	EXM	L 0,02	TMX vs. EXM
		- 0,38	- 3,00	- 0,70	- 2.53	C 0,46	TMX vs. EXM
Gonnelli (44)	70	TMX	EXM	TMX	EXM	L <0,05	vs. basal
		sin cambio	- 2,99	sin cambio	- 1.92	C <0,05	vs. basal
IES (45)	206	TMX	EXM	TMX	EXM	L 0,002	vs. basal
		sin cambio	- 4,0	sin cambio	- 2.2	C 0,003	vs. basal

DMO: densisad mineral ósea; L: lumbar; C: cadera; P: placebo; TAM: Tamoxifeno; ANZ: anastrazole; LTZ: letrozole; EXM: exemestane; a-LHRH: análogo de LHRH; P:placebo
**ANZ vs. basal **TMX vs. basal*

Tabla II. Marcadores óseos de remodelación en mujeres tratadas durante 1-2 años con inhibidor de aromatasa o tamoxifeno

Estudio	n		CTXs (%)	NTXu (%)	TPCI (%)	PINP (%)	FAL (%)
ATAC (39)	286	ANZ	+26	+15		+18	+20
		TAM	- 56	- 52		- 72	- 16
		p	sin datos	estadísticos			
Ma-17 (41)	226	LTZ		+ 79,4			+ 25,1
		Placebo		+ 43,8			+ 10,7
		p		<0,001			0,016
Lønning (42)	147	EXM	+ 35	+ 14		+ 44	+ 52
		Placebo	- 5	- 28		- 4	+ 25
		p	<0.001	<0,001		<0,001	0,002
TEAM (50)	161	EXM			+ 29		+ 27
		TMX			- 26		- 23
		p			0,0001		0,0001
Geisler (53)	147	EXM	+ 35				+ 50
		Placebo	- 5				+ 25
		p	sin datos	estadísticos			

CTXs: carboxitelopéptido sérico; NTXu: n-telopéptido urinario; TPCI:telopéptido carboxiterminal de colágeno I; PINP: péptido aminoterminal de procolágeno I; FAL: fosfatasa alcalina ósea; ANZ: anastrazole; TMX: tamoxifeno; LTZ: letrozole; EXM: examestane

mayores en el grupo de mujeres que cursaban menos de 4 años de menopausia. Luego de 5 años de tratamiento persistió la pérdida significativa de la DMO en columna y cadera total en el grupo con ANZ vs. TMX[39].

En el grupo con ANZ la mayor pérdida de DMO en columna lumbar se produjo en el primer año de tratamiento, mientras que a nivel de cadera total la tasa de pérdida de masa ósea fue sostenida a lo largo de los 5 años de tratamiento. Ésto refleja la mayor vulnerabilidad del hueso trabecular a la terapia antiestrogénica. En el grupo con TMX la ganancia de DMO en ambas regiones se produjo en los dos primeros años. Otro dato importante que surgió de este trabajo es que ninguna de las pacientes con DMO basal T-score >-1 desarrolló osteoporosis luego de 5 años de tratamiento, tanto en el grupo de ANZ como en el grupo de tratamiento con TMX[40].

Perez y col.[41] evaluaron el efecto del LTZ sobre la masa ósea en un estudio doble ciego, randomizado (MA17) en el que 226 mujeres (edad: mediana 60,7 y rango 38-83) con estadio temprano de Ca de mama y niveles de DMO con al menos 2 desvíos estandar por debajo del pico de masa ósea en algunas de las regiones evaluadas, fueron asignadas en forma randomizada a LTZ (n: 122) o placebo (n:104) luego de haber recibido durante 5 años terapia adyuvante con TMX. En relación al grupo placebo, las mujeres tratadas con LTZ presentaron descenso de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses de –3,3 % vs. –2,52 % (p=ns) y –5,35 % vs. –0,70 % (p=0,008) respectivamente. En cadera total el descenso fue de -1,43 vs. -2,37 (p=ns) en el primer año y de –3,60 vs. –0,71% (p=0,044) en el segundo año de seguimiento. Los autores realizaron luego el análisis del impacto del LTZ sobre la DMO dividiendo a la población según T-score basal <-1,0 y T-score >-1,0. En el grupo de mujeres con osteopenia el tratamiento con LTZ se asoció a un descenso significativo de la DMO lumbar (-4,08 vs. 1,03; p=:0,009) y de cadera total (-3,38 vs. 2,00; p=0,011) a los 24 meses de tratamiento. Es decir, que aquellas mujeres que ya se encontraban osteopénicas al momento de iniciar el tratamiento con LTZ tuvieron una mayor predisposición a presentar disminución de la masa ósea.

Lønning y col. analizaron el efecto del EXM sobra la masa ósea mediante un estudio randomizado, doble ciego, con seguimiento a dos años, que incluyó 147 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama temprano. Las pacientes fueron asignadas a tratamiento con EXM 25mg/d o placebo. El grupo con EXM presentó una pérdida de DMO en cuello de fémur de -2,7 % vs. -1,4 % en el grupo placebo (p=0,024).La pérdida a nivel de columna lumbar no fue significativa (-2,17 % vs. -1,84 %)[42].

El análisis del subestudio de impacto sobre DMO desprendido del TEAM (Tamoxifen Exemestane,

Adjuvant Multicentre Trial por sus siglas en inglés) donde el EXM y el TMX fueron implementados como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas, muestra que el promedio de cambio de la DMO lumbar y de cadera luego de 24 meses de tratamiento fue de -0,38 y -0,70 para el grupo con TMX y de -3,00 y -2,53 para el grupo con EXM respectivamente (p=0,02 y 0,46). Durante el segundo año de tratamiento las mujeres que recibían EXM tuvieron una reducción de la tasa de pérdida ósea, mientras que por el contrario, las que recibían TMX presentaron pérdida de la masa ósea[43].

El estudio de Gonnelli y col. incluyó 70 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama tratadas con TMX durante 2-3 años y que luego fueron asignadas, en forma randomizada, a continuar con TMX (n=36) o rotar a EXM (n=34). En el grupo de mujeres tratadas con EXM el porcentaje de cambio de la DMO lumbar fue de -2,99 (p=<0,05 vs. basal) y de -1,92 en cuello de fémur (p=<0,05 vs. basal). El grupo con TMX no mostró cambios significativos de la DMO[44].

El estudio IES (Intergroup Exemestane Study por sus siglas en inglés) evaluó el compromiso óseo en 206 mujeres posmenopáusicas libres de enfermedad. Luego de haber recibido TMX durante 2-3 años fueron rotadas un grupo a EXM y otro grupo continuó con TMX hasta completar 5 años de tratamiento. En los primeros 6 meses hubo un rápido descenso de la DMO lumbar y de cadera. (-2.7 % p<0,0001) y (-1,4 %; p<0,0001) respectivamente comparado con DMO basal. Durante el segundo año hubo una menor tasa de pérdida de la masa ósea. No obstante, el grupo de mujeres tratado con EXM presentaron un descenso de la DMO lumbar de -4,0 % (p=0,002) y de la DMO de cadera de -2,2 % (p=0,003)[45].

La pérdida de la masa ósea asociada al uso de IA duplica al menos la pérdida de masa ósea que ocurre en una población de mujeres posmenopáusicas normales[46]. Mincey y col. compararon la pérdida ósea en mujeres tratadas con IA con la pérdida de la masa ósea que normalmente ocurre en la posmenopausia. La prevalencia de la pérdida ósea fue de 8,7 % en el grupo tratado con IA y 7,1 % en el grupo control y un RR de 1,3 % (95 %IC, 1,1-1,6; p= 0,001). El riesgo se mantuvo elevado luego de ajustar por edad y otras comorbilidades (27 %; 95 % CI, 4 %-55 %; p = 0,02)[47].

El ensayo que evalúa el efecto de EXM versus placebo sobre la masa ósea, muestra que durante el tratamiento la tasa promedio anual de pérdida de DMO lumbar fue de 2,2 % en el grupo con EXM versus 1,8 % en el grupo placebo (p=ns) y de 2,7 % vs. 1,5 % en el cuello femoral (p=0,02)[48].

MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA

Los cambios en los marcadores de remodelación ósea (MO) se muestran en la Tabla II. En el ensayo ATAC, el grupo con ANZ luego de un año de tratamiento presentó aumento de los marcadores de resorción C-telopéptidos séricos (CTXs) y N-telopéptidos urinarios (NTXu) en el orden de +26 % y +15 % respectivamente y de los marcadores de formación péptido aminoterminal de procolágeno tipo I (PINP) y fosfatasa alcalina ósea (FALo) en el orden de +18 % y +20 % respectivamente. El tratamiento con TMX se asoció a disminución tanto de los marcadores de resorción como de los de formación ósea (CTXs: -56 %; NTXu: -52 %; deoxipiridinolina libre (DPDL): -42 %, PINP: -72 %, FAL: -16 %). En el grupo de tratamiento combinado las modificaciones en los MO fueron similares a lo observado en el grupo con TMX solo. Las pacientes del grupo control presentaron al año de seguimiento pequeños cambios en los marcadores óseos (CTXs: -22 %, NTXu: -13 %, DPDL: -9 %, FALo: +2 %). Esto demuestra que, aún los niveles bajos de estrógenos presentes en la mujer posmenopáusica son importantes para la preservación de la masa ósea y para la regulación de la remodelación ósea. Hay estudios que demuestran que la tasa de fractura es mayor en mujeres con niveles séricos de estradiol menores de 5 pg/ml versus aquellas mujeres que presentan estradiol mayor de 5 pg/ml[49].

En el estudio MA17, en el grupo con LTZ se observó un aumento significativo de los niveles de NTXu a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento, persistiendo a los 12 y 24 meses vs. placebo con un porcentaje de cambio respecto al valor basal a los 6,12 y 24 meses en grupo con LTZ vs. placebo: +67,7 % vs. +43,5 % (p = 0,054), +79,4 % vs. +43,8 % (p=<0,001) y +55,6 % vs. +23,9 % (p= 0,016) respectivamente. Respecto a los MO de formación se observó un aumento significativo de la FALo a los 12 meses de tratamiento en el grupo con LTZ (+25,1 % vs. +10,7 % p=0,016). El análisis del impacto del LTZ sobre los MO dividiendo a la población según T-score basal <-1,0 y T-score >-1,0 reveló que el grupo de mujeres con osteopenia en relación a aquellas que tenían DMO normal tuvieron aumento significativo de NTXu a los 12 y 24 meses (+78,1 % vs. +44,4 % p=0,029 y +57,6 % vs. +16,1.% p=0,04 respectivamente), de la FALo a los 12 meses (+32,7 % vs. +11,4 %

p=0,018) y de CTXs a los 24 meses (+17,2 % vs. –12,6 % p=0,01). Si bien, este ensayo compara el efecto del LTZ con el efecto de la suspensión del TMX sobre el metabolismo óseo debido a que todas las pacientes habían recibido previamente TMX durante 5 años, el efecto del LTZ sobre la resorción ósea fue mayor[41].

Lønning y col. observaron que el grupo con EXM en relación al grupo placebo presentó aumento significativo en los MO de resorción (CTXs: +35 % vs. -5 % p=<0,001 y NTX: +14 % vs. -28 % p=<0,001) y de los MO de formación (FALo: +52 % vs. +25 % p=0,002 y PINP: 44 % vs. -4 % p=<0,001)[42].

En el estudio TEAM, luego de 12 meses de tratamiento el grupo de mujeres tratadas con EXM presentó aumento del MO de resorción y formación del telopéptido carboxiterminal de colágeno I (TPCI) en el orden de +29 % y de FALo +27 % p=0,0001) mientras que el grupo que recibió TMX presentó disminución de los mismos (TPCI -26 % y FAL –23 % p=0,0001)[50].

Hallazgos similares han sido descriptos por otros autores, quienes informaron aumento de CTXs mayores a +100 % y de FALo entre +30 % y +40 % en las mujeres tratadas con EXM durante 12 meses[51,52].

Geisler y col. compararon el efecto del EXM con placebo y luego de 2 años de tratamiento observaron aumento de FALo y CTXs en el orden de +50 % y +35 % respectivamente. En el grupo placebo los cambios fueron de +25 % para FAL y -5 % para CTXs[53].

FRACTURA

Varios autores han demostrado incremento en la tasa de fractura osteoporótica con el uso de los IA como terapia adyuvante. (Tabla III)

El estudio ATAC realizado en 9366 mujeres posmenopáusicas con Ca invasivo de mama, luego de 5 años de tratamiento mostró una tasa de fractura de 11 % en el grupo de mujeres tratadas con ANZ solo vs. el 7,7 % en el grupo tratado con TMX solo (p<0,0001)[54]. El estudio combinado ARNO 95/ ABCSG incluyó 3.224 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama que recibieron inicialmente dos años de TMX y luego fueron divididas en forma randomizada, en un grupo destinado a recibir ANZ y otro grupo a continuar con TMX. Luego de 28 meses, 2 % de las mujeres del el grupo con ANZ presentaron fractura vs. el 1 % en el grupo con TMX (p=0,015)[55]. En el IES (Intergroup Exemestane Study por sus siglas en inglés) realizado en 4742 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama, luego de haber recibido TMX durante 2-3 años, un grupo continuó con TMX y otro grupo recibió EXM durante 56 meses; la tasa de fractura fue de 7 % en el grupo de EXM vs. el 4,9 % en el grupo de TMX (p 0,01)[56]. Los primeros resultados del estudio BIG (Breast International Group por sus siglas en inglés) que incluyó 8010 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama mostraron que la incidencia de fractura en el grupo de mujeres tratadas con TMX fue de 4,0 % vs. 5,7 % en el grupo tratado con LTZ (p<0,001). Esta diferencia se mantuvo luego de 5 años de seguimiento (5,8 % vs. 8,6 % p=<0,001)[57,58].

Tabla III. Tasa de fractura en mujeres tratadas con inhibidor de aromatasa o tamoxifeno

Estudio		n	Grupo tratamiento	Fractura (%)	p
ATAC	(54)	9366	ANZ	11	<0,0001
			TMX	7,7	
ARNO-95	(55)	3224	ANZ	2	0,015
			TMX	1	
IES	(56)	4742	EXM	7	0,01
			TMX	4,9	
BIG	(57)	8010	LTZ	5,7	<0,001
			TMX	4,0	
MA-17	(59)	5187	LTZ	5,9	0,61
			Placebo	5,5	
Mincey	(47)	12368	IA	13,5	0,001
			Control	10,3	

ANZ: anastrazole; TMX: tamoxifeno; EXM: exemestane; LTZ: letrozole; IA: inhibidor aromatasa

En la revisión de los datos del ensayo Ma.17 que incorporó 5187 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama que fueron randomizadas a recibir LTZ o placebo (P) luego de haber completado 5 años de tratamiento con TMX, si bien no hubo diferencia en la frecuencia de fractura entre ambos grupos (LTZ: 5,9 % vs. P: 5,5 % p=0,61), la incidencia de diagnóstico nuevo de osteoporosis fue de 6,4 % vs. 4,9 % (p=0,02 para el grupo con LTZ y P respectivamente[59]. Estos datos muestran que los tres tipos de IA llevan a un incremento en el riesgo de fractura. La mayor diferencia observada, cuando se compara con el grupo tratado con TMX, podría deberse al leve efecto positivo de éste sobre el hueso.

En relación a aquellos trabajos que comparan el TMX o IA con placebo, el National Surgical Adjuvan Breast and Bowel P1, mostró reducción de 32 % de fracturas osteoporóticas en las mujeres tratadas con TMX[60].

Gail y col. informaron que el tratamiento con TMX durante 5 años puede reducir el riesgo de fractura de antebrazo y de cadera en un 39 % y 26 % respectivamente[61].

Con los IA (ANZ, LTZ o EXM) en un estudio que incluyó 12368 mujeres se observó una tasa de fractura de 13,5 % en el grupo tratado con IA vs. 10,3 % en el grupo control (p=0,001)[47].

TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA INDUCIDA POR LA TERAPIA ADYUVANTE EN ESTADIO TEMPRANO DE CARCINOMA DE MAMA

Debido a que la pérdida ósea inducida por el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama es más rápida y severa que la pérdida ósea etaria , los bifosfonatos se proponen como agentes promisorios para la prevención de osteoporosis en este grupo de pacientes. (Tabla IV).

PREMENOPAUSIA

El tratamiento con clodronato 1600 mg por día durante dos años, en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante (CMF) para Ca de mama, redujo la pérdida ósea a nivel de columna lumbar y la previno en cadera[62].

El tratamiento cíclico con risedronato (RZD) versus placebo durante 2 años, en mujeres con Ca de mama tratadas con quimioterapia ovárica ablativa, previno la pérdida de DMO a nivel de columna y cadera. A dos años del estudio, la diferencia promedio entre ambos grupos fue de 2,5 % para la columna y de 2,6 % para el cuello femoral[63].

Greenspan y col. evaluaron el efecto del RZD en un estudio realizado en 87 mujeres portadoras de Ca de mama con menopausia postquimioterapia. Solo el 2 % de la población presentaba osteoporosis, el resto tenía osteopenia o DMO normal. Las pacientes fueron divididas en cuatro grupos según recibieran placebo con o sin IA y RZD con o sin IA. Luego de 24 meses de tratamiento se observó que las mujeres del grupo placebo con IA tuvieron un descenso de la masa ósea de -4,8 % ± 0,8 % (p<0,01) en columna lumbar y de -2,8 % ± 0,5 % (p<0,001) en cadera total. Por el contrario, en el grupo RZD con IA la DMO de columna lumbar disminuyó -2,4 % ± 1,1 % (p<0,05) y a nivel de cadera se mantuvo estable. La diferencia de la DMO de columna entre los grupos con IA fue de 2,4 % ± 1,0 % (p<0,025) En el grupo de RZD sin IA la DMO de columna lumbar aumentó +2,4 % ± 0,8 % (p<0,01) y a nivel de cadera un +2,2 % ± 0,9 % (p<0,05); en el grupo placebo sin IA no hubo cambios significativos a nivel de columna lumbar

Tabla IV. Efecto del tratamiento con bifosfonatos (2-3 años) sobre la densidad mineral ósea

	n	DMO Lumbar		DMO Cadera		
		IA+ B	IA+P	IA+ B	IA+P	p
Greenspan (64)	87	-2,4 %*	-4,8 %**	estable	-2,8 %**	**<0,01 *<0,05 vs. basal
SABRE (69)	234	+2,2 %	-1,8 %	+1,8 %	-1,1 %	<0,0001 B vs. P
ARBI (70)	213	+5,7 %*	-1,5 %	+1,6 %	-3,9 %	*0,006 vs. P**0,03 B vs. P
ARIBON (71)	50	+3,0 %	-3,2 %	+0,6 %	-3,9 %	<0,01 vs. P
Z-FAST (73)	602	+3,5 %	-3,1 %	+1,5 %	-4,0 %	<0,001 vs. P

DMO: densidad mineral ósea; IA: inhibidor aromatasa; B: bifosfonato; P: placebo.

mientras que a nivel de cadera hubo una ganancia de +2,6 % + 0,6 % mayor versus el grupo placebo con IA. Si bien la mayor parte de la población estudiada presentaba basalmente DMO normal o con osteopenia, es llamativa la pérdida importante de la masa ósea inducida por los IA[64].

Otros autores demostraron que luego de un año de tratamiento la pérdida ósea en columna y cadera fue similar en el grupo con RZD 35 mg semanal versus el grupo placebo[65].

El grupo de estudio de Ca de mama y cáncer de colon de Austria (ABCSG por sus siglas en inglés) evaluó el ácido zoledrónico para la prevención de la pérdida ósea asociada a la terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama, siendo excluidas aquellas con osteoporosis preexistente. Fueron publicados los hallazgos encontrados sobre la DMO luego de tres años de tratamiento adyuvante y dos años después de la suspensión del mismo. El ensayo consta de 4 brazos que compara el efecto del TMX (20mg/día oral) y a-LHRH (3,6 mg subcutáneo c/28 días) versus ANZ (1 mg/día oral) y a-LHRH (3,6 mg subcutáneo c/28 días), ambos con y sin ácido zoledrónico (4mg endovenosos cada 6 meses) durante 3 años. Luego de tres años de tratamiento el grupo total de terapia endocrina sola presentó una pérdida significativa de la DMO lumbar (-11.3 % p<0,0001) y de trocánter (-7.3 % p<0,0001). En aquellas pacientes que no recibieron ácido zoledrónico, el ANZ causó mayor pérdida de DMO en columna lumbar que el TMX (-13,6 % vs.-9,0 % p<0.0001) y, además, aproximadamente la mitad de las mujeres de este grupo desarrollaron osteopenia y el 17 % osteoporosis. Luego de 2 años de suspendido el tratamiento adyuvante las pacientes que no recibieron ácido zoledrónico, permanecieron con DMO baja en ambas regiones comparado con la DMO basal (L2-L4 -6,3 %, diferencia promedio -0,067 g/cm^2 (95 % IC: -0,106 a -0,027) p=0,001; trocánter -4,1 %, diferencia promedio -0.03 g/cm^2 (95 % IC: -0,062 a 0,001) p=0,058). Aquellas pacientes que recibieron ácido zoledrónico tuvieron una DMO estable a los 36 meses (L2-L4 +0,4 %, trocánter +0,8 %) y aumentaron la masa ósea en ambas regiones luego de 60 meses (L2-L4 +4,0 % p=0,02, trocánter +3,9 % p=0,07) comparado con DMO basal[66].

El uso de pamidronato (PMD) en forma cíclica (60 mg en infusión endovenosa cada 3 meses) mostró ser seguro y eficaz en reducir la pérdida ósea inducida por quimioterapia en mujeres premenopáusicas con Ca de mama no metastático. En un estudio prospectivo, randomizado, placebo control que incluyó 40 mujeres premenopáusicas con Ca de mama no metastásico que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia, la diferencia media en el porcentaje de cambio de la DMO a 12 meses entre los dos grupos de análisis fue de 5,1 % a nivel de columna lumbar (95 % IC -2.0 a 8,2 p=0,002)[67].

POSMENOPAUSIA

El efecto del RZD sobre la DMO y la remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama tratadas con ANZ fue analizado en un estudio en el que las pacientes fueron estratificadas en tres grupos de riesgo de fractura según el T-score de la DMO de columna lumbar y cadera: a) riesgo elevado: mujeres con T-score menor a -2 o historia de fractura o ambos, b) riesgo moderado: pacientes con T-score menor a -1 pero mayor o igual a -2 y c) bajo riesgo: mujeres con T score mayor o igual a -1. El grupo de alto riego recibió ANZ más RZD 35 mg por semana, las pacientes con riesgo moderado recibieron en forma randomizada doble ciego ANZ más RZD o placebo y las de bajo riego recibieron ANZ únicamente. A 6 meses de iniciado el tratamiento las mujeres de bajo riesgo presentaron un incremento significativo en los niveles séricos de CTX (p = 0,05) y no presentaron cambios en los niveles de PINP y FAL ósea. En las pacientes de riesgo elevado hubo un descenso significativo en todos los MO de remodelación (p<0,0001). En las mujeres de riesgo moderado que recibieron ANZ y RZD todos los MO disminuyeron significativamente versus el grupo de ANZ y placebo (p<0,0001)[68]. En conclusión, el RZD produjo una reducción de los MO de remodelación en las mujeres posmenopáusicas con Ca de mama tratadas con ANZ que presentaban moderado o elevado riesgo de fractura.

Luego de 2 años de tratamiento las mujeres con riesgo moderado que recibieron tratamiento con ANZ y RZD presentaron incremento significativo de la DMO lumbar y en cadera total comparado con las mujeres del mismo grupo que recibieron ANZ y placebo (+2,2 % vs.-1,8 % p<0,0001 y +1,8 % vs. -1,1 % p<0.0001). En el grupo de riesgo elevado la DMO lumbar y de cadera total aumentaron significativamente (+3,0 % p= 0,0006 y +2,0 % p=0.0104 respectivamente). En el grupo de mujeres con bajo riesgo de fractura hubo un descenso significativo en la DMO lumbar (-2.1 % p=0,0109)[69].

En el estudio prospectivo ARBI (Aremidox Bone Mass Index and Oral Bisphosphonates) fueron incluidas 213 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama hormono positivo que recibían tratamiento con ANZ (1mg/día). Las pacientes fueron categorizadas y recibieron tratamiento de acuerdo a la DMO basal: a) bajo riesgo (T-score ≥ -1,0), tratadas con ANZ únicamente b) riesgo moderado (T-score <-1,0 y > -2), fueron randomizadas a ANZ con o sin RZD 35 mg/semana y c) riesgo elevado (T-score ≤-2,0), tratadas con ANZ y RZD 35 mg/semana. Todas estaban suplementadas con calcio 1000 mg/día y vitamina D 400U/día. A los dos años de seguimiento el grupo de riesgo moderado tratado con ANZ y RZD presentó un incremento significativo de la DMO lumbar y cadera total comparado con el grupo tratado con ANZ únicamente (+5,7 % vs. -1,5 %, p = 0,006 y +1,6 % vs. -3,9 % p = 0,037, respectivamente); 24,3 % normalizaron la DMO. En el grupo de riesgo elevado hubo un incremento significativo de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses (6,3 % y 6,6 %, p < 0,001). Además, 14 % de las pacientes mejoraron su DMO pasando a osteopenia. El grupo de bajo riesgo, presentó descenso significativo de la DMO lumbar y cadera total a los 12 meses (-5,3 % p < 0,001 y -2,4 % p<0,001, respectivamente). A los 2 años el descenso fue significativo solo en columna lumbar (-2,5 %, p < 0,001). No obstante 22 % de las pacientes pasaron a tener osteopenia y 4 % osteoporosis[70].

En el ensayo ARIBON, aquellas pacientes bajo tratamiento con ANZ que fueron asignadas en forma randomizada a recibir ibandronato oral 150 mg por mes presentaron incremento de su masa ósea lumbar y de cadera total en el orden de +3 % y +0,6 % respectivamente, mientras que el grupo que recibía ANZ solo perdió -3,2 % y -3,9 % en iguales regiones luego de 2 años[71].

En otro estudio realizado en 301 mujeres posmenopáusicas bajo terapia adyuvante con LTZ, las pacientes fueron asignadas en forma randomizada a recibir tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg endovenoso cada 6 meses) en forma temprana o tardía. El grupo de inicio tardío del tratamiento recibió el ácido zoledrónico cuando presentaba una caída del T score de la DMO de columna o cadera por debajo de -2, o bien presentaba una fractura clínica osteoporótica. Todas las pacientes estaban suplementadas con calcio y vitamina D. A 12 meses de tratamiento la DMO de columna lumbar y de cadera total fue 4,4 % y 3,3 % mayores en el grupo de inicio temprano versus el grupo de inicio tardío (p<0,0001). Es de destacar que en el grupo de intervención tardía, 12,6 % de las pacientes que tenían DMO basal normal desarrollaron osteopenia a los 12 meses de seguimiento y el 14,8 % de las pacientes que presentaban osteopenia basalmente desarrollaron osteoporosis. En el grupo de intervención temprana 3,4 % de las pacientes con DMO basal normal desarrollaron osteopenia y el 1,4 % de las que tenían osteopenia basal desarrollaron osteoporosis. Respecto a los MO de remodelación, el N–telopéptido y la FAL ósea disminuyeron 15,1 % (p= 0,0001) y 8,8 % (p= 0,0006) respectivamente en el grupo de inicio temprano mientras que aumentaron significativamente en el grupo de inicio tardío de ácido zoledrónico, 19,9 % (p= 0,013) y 24,3 % (p < 0,0001) respectivamente[72]. La extensión a 36 meses de dicho estudio también mostró que la intervención temprana con ácido zoledrónico es más efectiva que el inicio tardío del tratamiento, para la prevención de la pérdida ósea inducida por el tratamiento adyuvante en el Ca de mama[73].

El análisis integrado del Z-FAST y Z-FOST confirma que el inicio temprano de tratamiento con ácido zoledrónico previene la pérdida ósea inducida por los IA, más efectivamente que el inicio tardío[74].

Recientemente ha sido investigado el uso del Denosumab, un anticuerpo monoclonal humano contra el ligando del activador del receptor del factor nuclear Kappa (RANKL), en un estudio randomizado controlado en mujeres con Ca de mama no metastático tratadas con IA. La DMO de columna lumbar se incrementó 5,5 % y 7,6 % a los 12 y 24 meses respectivamente en el grupo Denosumab vs. placebo. El aumento de la masa ósea fue también observado en cadera total, corporal total, cuello femoral y en radio medio. Con Denosumab hubo un descenso de los CTXs entre -63 % - 80 % y de PINP entre -71 % - 73 % a lo largo de 6 a 24 meses[75,76].

Si bien, estos estudios demuestran que los bifosfonatos disminuyen la pérdida ósea inducida por los IA, ninguno de ellos ha mostrado hasta ahora ser efectivo en reducir la tasa de fractura[77].

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pfeischifter J, Diel IJ l.** Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management J Clin Oncol 8: 1570-1593, 2002.
2. **Shapiro CL, Manola J, Leboff L.** Ovarian failure

after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 19: 3306-11, 2001.
3. **Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA.** Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 14 1718-29, 1996.
4. **Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N.** Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 17: 2365-70, 1999.
5. **Buzdar AU, Hortobagyi G.** Update on endocrine therapy for breast cancer. Clin Cancer Res 4: 527-534, 1998.
6. **Garrett TJ, Vahdat LT, Kinne DW.** Systemic adjuvant therapy of breast cancer. J Surg Oncol 64: 167-72, 1997.
7. **Fogelman I, Blake GN, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, serin D, Stewart A,Wilpshaar W.** Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). Osteoporos Int 14: 1001-1006, 2003.
8. **Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL.** Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 326: 852-856, 1992.
9. **Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S.** Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absortiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women J Clin Oncol 14: 78-84, 1996.
10. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N.** Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 97: 1652-1662, 2005.
11. **Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, Eiermann W, Jänicke F, Njordenskold B, Forbes JF, y col.** A randomised study to compare de effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre and postmenopausal patients with advanced breast cáncer. Eur J Cancer 31: 137-142, 1995.
12. **Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer.** Combined tamoxifen and luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cáncer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 19: 343-53, 2001.
13. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, **Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R.** Use of luteinising hormone releasing hormone agonists and adjuvant treatment in premenopausel patients with hormone receptor positive breast cancer a meta-analysis of individual patient data of randomized adjuvant trials. Lancet 369: 1711-23, 2007.
14. **Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, Giai M, Genta F, Pacini P, Distante V, Bolognesi A, Aldrighetti D, Farris A.** Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 18: 2718-27, 2000.
15. **Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, Seifert M, Haider K, Mlineritsch B, Steindorfer P, Kwasny W, Fridrik M, Steger G, Wette V, Samonigg H**; **Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5.** Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J Clin Oncol 20: 4621-27, 2002.
16. **Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference.**Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 18: 1133-44, 2007.
17. **YanYan Hong and Shwan Chen.** Aromatase Inhibitors Structural Features and Biochemical Characterization Ann NY Acad Sci 1098: 237-251, 2006.
18. **Esteban JM, Warsi Z, Haniu M, Hall P, Shively JE, Chen S.** Detection of intratumoral aromatase in breast carcinomas. An immunohistochemical study with clinicopathologic correlation. Am J Pathol 140: 337-343, 1992.
19. **Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R, Leclercq G, Roy F, Heuson JC.** Aromatase, 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and intratissular sex hormone concentrations in cancerous and normal glandular breast tissue in postmenopausal women. Eur J Cancer Clin Oncol 22: 515-525, 1986.
20. **Miki Y, Suzuki T, Sasano H.** Aromatase Inhibitor and bone. Biomedicine and pharmacotherapy 61: 540-542, 2007.
21. **Van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH.** Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue Cancer Res 45: 4900-2906, 1985.
22. **Sasano H, Harada N.** Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and ovarian malignancies Endoc Rev 19: 593-607, 1998.
23. **Van der Eerden BC, Lo¨ wik CW, Wit JM, Karperien M.** Expression of estrogen receptors and

enzymes involved in sex steroid metabolism in the rat tibia during sexual maturation. J Endocrinol 180: 457-467, 2004.

24. **Janssen JM, Bland R, Hewison M, Coughtrie MW, Sharp S, Arts J, Pols HA, van Leeuwen JP.** Estradiol formation by human osteoblasts via multiple pathways: relation with osteoblast function. J Cell Biochem 75: 528-537, 1999.
25. **Yanase T, Suzuki S, Goto K, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H.** Aromatase in bone: roles of vitamin D3 and androgens. J Steroid Biochem Mol Biol 86: 393-397, 2003.
26. **Klein KO, Demers LM, Santner SJ, Baron J, Cutler Jr GB, Santen RJ.** Use of ultrasensitive recombinant cell bioassay to measure estrogen levels in women with breast cancer receiving the aromatase inhibitor, letrozole. J Clin Endocrinol Metab 80: 2658-2660, 1995.
27. **Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T;** ATAC Trialists' Group. Anastrazole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 359: 2131-2139, 2002.
28. **Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL.** A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-steage breast cancer. N Engl J Med 349: 1793 -1802, 2003.
29. **Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Caroti C, Farris A, Cruciani G, Villa E, Schieppati G, Mustacchi G; Italian Breast Cancer Cooperative Group.** Secuential tomoxifen and aminoglutethimide versus tomoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian Cooperative Study. J Clin Oncol 19: 4209 -4215, 2001.
30. **Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C;** Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemetane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 350: 1081-1092, 2004.
31. **Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, Greenwood M, Jakesz R.** Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol [Erratum (2007) 8:6] 7: 991-996, 2006.
32. **Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A, Mustacchi G, Porpiglia M, Schieppati G, Sismondi P.** Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. Cancer 109: 1060-1067, 2007.
33. **Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR.** American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor - positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 23: 619-29, 2005.
34. Invasive Breast cancer Practice Guidelines in Oncology –v-2-2006 National Comprehensive cancer Network, Inc. 2005.
35. **Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ.** American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 28: 3784-3796, 2010.
36. **McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R.** Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. Eur J Cancer 43: 2523-2531, 2007.
37. **Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, Menzel C, Piswanger-Soelkner JC, Galid A, Mittlboeck M, Hausmaninger H, Jakesz R;** Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Zoledronic acid prevents cancer treatment induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer. A report for the Austrian Breast and Colorectal Cancer study Group J Clin Oncol 25: 820-828, 2007.
38. **Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE.** Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. J Clin Oncol 22: 3694-3699, 2004.
39. **Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE;** ATAC Trialists' group. Effect of an Aromatase Inhibitor on bone mineral density and bone turnover markers: 2 year results of the anastrazole, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial (18233230) J Bone Miner Res 21 (8): 1215-1223, 2006.
40. **Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G.** Effect of anastrazole on bone mineral density: 5- year results from the anastrazole, tamoxifen, alone or in combination trial18233230. J Clin Oncol 26 (7): 1051-1058, 2008.

41. **Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE.** Effect of letrozole versus pacebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 24(72): 3629-3635, 2006.
42. **Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G.** Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 23: 5126-5137, 2005.
43. **Jones S, Stokoe C, Sborov M, Braun M, Ethirajan S, Kutteh L,Pippen J, Patel M, Paul D, Blum JL, Holmes FA, Myron MC,Cantrell J, Hartung NL, Look RM, Di Salle E, Davis JC, Ilegbodu D,Asmar L.** The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Clin Breast Cancer 8: 527-532, 2008.
44. **Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R.** Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 40: 205-210, 2007.
45. **Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC,** Intergroup. Exemestane Study group 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 Oncology 8: 119-127,2007.
46. **Hadji P.** Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. Crit Rev Oncol Hematol; 69: 73-82, 2009.
47. **Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchencko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA.** Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 7: 127-132, 2006.
48. **Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J.** Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. Eur J Cancer 42: 2968-2975, 2006.
49. **Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B.** Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 339: 733-738, 1998.
50. **P. Hadjia, M. Zillera, D.G. Kiebackb, T. Menschikc, M. Kaldera, J. Kuckd.** 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 18: 159-164, 2009.
51. **Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R.** Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 40: 205-210, 2007.
52. **Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM,** Coombes RC Intergroup. Exemestane Study group 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 Oncology 8: 119-127, 2007.
53. **Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J.** Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. Eur J Cancer 42: 2968-2975, 2006.
54. **Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hoctin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS**; ATAC Trialists' Group Results of de ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion 5 years of adyuvant treatment for breast cancer. Lancet 365: 60-62, 2005.
55. **Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J;** ABCSG and the GABG Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anstrazole after 2 years adjuvant tomoxifen: Combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366: 455-462, 2005.
56. **Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM;** Intergroup Exemestane Study Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet [Erratum (2007) 369:906] 369: 559-570, 2007.
57. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, **Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS,**

Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparation of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 353: 2747-2757, 2005.

58. **Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, La´ng I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A.** Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol, 25: 486-492, 2007.
59. **Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R.** Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 11(16): 5671-7, 2005.
60. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, CroninWM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N.** Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 97: 1652-1662, 2005.
61. **Gail MH.** The estimation and use of absolute risk for weighing the risks and benefits of selective estrogen receptor modulators for preventing breast cancer. Ann NY Acad Sci 949: 286-291, 2001.
62. **Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I.** Chemical castration induced by adjuvant ciclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotheraphy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate:a randomized study in premenopausal breast cancer patients. J CLin Oncol 15: 1341-1347, 1997.
63. **Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A.** Biphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 15: 955-962, 1997.
64. **Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujevich KT, Perera S, Sereika SM, Vogel VG.** Risendronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2 years randomized, double-blind, placebo-controled clinical trial. J Clin Oncol 26: 2644-2652, 2008.
65. **Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M, Perez EA**. Phase III randomized, placebo controlled double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer, J Clin Oncol 27: 1047-1053, 2009.
66. **Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsky P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R;** Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol 9: 840-49, 2008.
67. **Fuleihan Gel-H, Salamoun M, Mourad YA, Chehal A, Salem Z, Mahfoud Z, Shamseddine A.** Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cáncer: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 90: 3209-3214, 2005.
68. **Van Poznak C, Hannon RA, Clack G y col.** The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: the effects of risedronate on BMD and bone metabolism in postmenopausal women using anastrozole as adjuvant therapy for hormone receptor-positive early breast cancer-first results [abstract 021S]. Bone; 40 (suppl 2) 2007.
69. **Catherine Van Poznak, Rosemary A. Hannon, John R. Mackey, Mario Campone, Justus P. Apffelstaedt,Glen Clack, David Barlow, Andreas Makris y Richard Eastell.** Prevention of Aromatase Inhibitor-Induced Bone Loss Using Risedronate:The SABRE Trial. J Clin Oncol 28: 967-975, 2010.
70. **Markopoulos CH, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, Dafni U, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Zobolas V, Misitzis J, Kalogerakos K,Sarantopoulou A, Siasos N, Koukouras D, Antonopoulou Z, Lazarou S y Gogas H.** Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patientswith oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Research 12: R24, 2010.
71. **Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, Horsman JM, Brown JE, Hannon RA, Coleman RE.** Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. Clin Cancer Res 14 (19): 6336-42,2008.
72. **Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, Hohneker J, Lacerna L, Petrone S, Perez EA.** Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol; 25: 829-36, 2007.
73. **Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA.** 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 9 (2): 77-85, 2009.
74. **Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R,MenaR, Hadji P, Jin L, Schenk N, Er-**

icson S, Perez EA; Z-FAST y ZO-FAST Study Groups. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. Oncologist 13: 503-514, 2008.

75. **Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S.** Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. Clin Oncol 26 (30): 4875-82, 2008.
76. **Ellis GK, BoneHG,Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, FanM, Kim D.** Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. Breast Cancer Res Treat 118: 81-87, 2009.
77. **Valachis A, Polyzos NP, Georgoulias V, Mavroudis D, Mauri D.** 2010 Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis. Gynecol Oncol 117: 139-145, 2010.