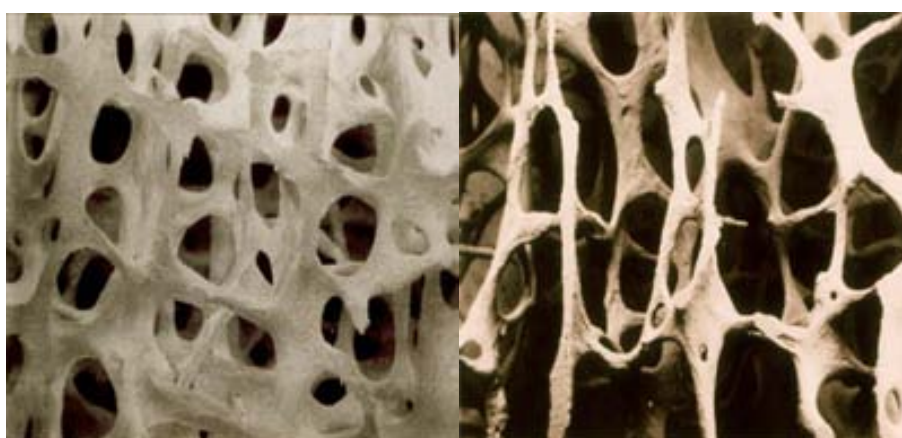


TESI DOCTORAL:
**SALUT ÒSSIA EN DONES
AFECTES DE CÀNCER DE
MAMA EN ESTADIS
INICIALS**



Directors de tesi:

Dr. Francesc Xavier Nogués Solan

Dr. Ignasi Tusquets Trias de Bes

Doctorand: *Sònia Servitja Tormo*

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina. Departament de Medicina
Hospital del Mar – IMIM

Any 2011

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi va dedicada a totes aquelles persones que aprecio i que m'han fet i m'estan fent costat durant tot el procés de la meva formació com a persona i com a metge:

A la meva família, els meus pares i germans, pel suport donat en tot moment i en totes les decisions preses, tot i intentar dissuadir-me de fer medicina.

A l'Ignasi per ser mentor i marit; per orientar-me i seguir al meu costat en els moments bons i no tant bons. A la meva filla Clara, que ha compartit els seus primers mesos de vida amb la finalització d'aquesta tesi.

A en Xavi, per acceptar que fes la tesi sota la seva direcció i per deixar-me col·laborar amb el projecte.

A en Joan Albanell per confiar des del principi en mi, i donar-me totes les oportunitats possibles per seguir creixent com a persona i com a metge.

A l'Edurne, la Maria, la Clara, la Marta i la Laia, per ser part dels pilars, per compartir penes i alegries, feina i amistat.

A en Dani, pel seu suport, sobretot estadístic.

A la Inés, l'Imma, l'Amadeu (a.c.s.), en Vicenç i a la resta de companys de l'Hospital de Reus, pels bons moments passats durant la residència i per tot el que em van ensenyar.

També a la resta de companys que en algun moment de la meva trajectòria laboral hem coincidit i crescut junts.

L'enquadernació d'aquesta tesi ha estat finançada per la Fundació IMIM.

ABREVIATURES

ANAST: Anastrozol

Ca: Calci

C-Tx: C- telopèptid

CV: Coeficient de variació

DMO: Densitometria òssia

DS: Desviació estàndard

EVA: Escala Visual - Analògica

EXE: Exemestà

FAO: Fosfatasa alcalina òssia

IA: Inhibidors de l'aromatasa

IC: Interval de confiança

LET: Letrozol

mg/L: mil·ligrams per litre

MRO: Marcadors de remodelat ossi

ng/ml: nanograms per mil·lilitre

nmol/L: nanomols per litre

N-Tx: N-telopèptid

OC: Osteocalcina

OMS: Organització Mundial de la Salut

pg/ml: picograms/mililitre

PTH: hormona paratiroide

RH: receptors hormonal

SERM: *Selective Estrogen Receptor Modulators*. Moduladors selectius del receptor d'estrogen

TAM: tamoxifè

Ts: T *score*

UI: Unitats internacionals

Vit D: vitamina D

25-OH-vitD: 25-hidroxi-vitamina D

JUSTIFICACIÓ

El càncer de mama és la neoplàsia més freqüent en dones, i la segona causa de mort per càncer. En els darrers anys s'està produint un increment en la incidència del càncer de mama d'un 2.3% anual. Degut als nous tractaments dels que disposem, la mortalitat disminueix cada any. És per aquestes dues raons, l'augment de la incidència i la disminució de la mortalitat, que hi ha "llargues supervivents" de càncer de mama. Aquestes dones es controlaran per diagnosticar la recaiguda, si apareix, i també caldrà fer el seguiment dels efectes secundaris a llarg termini relacionats amb el tractament.

Tenint en compte que un gran nombre de casos de càncer de mama es diagnostiquen a la menopausa, que sabem que implica risc de desenvolupar osteoporosi; i que alguns dels tractaments utilitzats, com els inhibidors de l'aromatasa, afavoreixen la pèrdua de massa òssia; ens trobem davant d'un gran nombre de dones, amb factors de risc per a desenvolupar osteoporosi i a les que els administrem un tractament pel càncer de mama que pot afavorir o accelerar aquest procés. L'osteoporosi evolucionada pot condicionar un detriment de la qualitat de vida de qui la pateix, degut al risc de patir fractures, i els dolors aguts i crònics que es deriven de les mateixes.

La missió com a oncòlegs no és només tractar un càncer de mama, és el tractament integral de les pacients. La nostra labor és donar el millor tractament, provocant els mínims efectes secundaris.

L'estratègia de control i seguiment de les dones que reben tractament amb inhibidors de l'aromatasa no està ben establerta a dia d'avui. És per això que vam decidir iniciar aquest estudi, per establir un protocol de seguiment, tractament i així millorar la salut òssia i qualitat de vida de les pacients afectes de càncer de mama en estadis inicials.

ÍNDEX

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	15
1.1. Epidemiologia del càncer de mama	17
1.2. Càncer de mama hormonosensible	18
1.3. Tractament adjuvant del càncer de mama	19
1.4. Inhibidors de l'aromatasa	21
1.5. Metabolisme ossi	24
1.6. Vitamina D i càncer de mama	29
1.7. Pèrdua de massa òssia associada a inhibidors d'aromatasa ..	32
2. HIPÒTESI	41
3. OBJECTIUS	45
4. MATERIAL I MÈTODES	49
4.1. Pacients: criteris d'inclusió i d'exclusió	51
4.2. Determinació de variables	52
4.3. Seguiment	56
4.4. Anàlisi estadística	59
5. RESULTATS	61
5.1. Descriptiu de la sèrie	63
5.2. Massa òssia. Relació amb els nivells de vitamina D.....	69
5.3. Evolució dels marcadors de remodelatge ossi als 3 mesos ..	73
5.4. Qualitat de vida i dolor associat a ús d'IA	75
5.5. Evolució densitomètrica als 12 mesos	79
6. DISCUSSIÓ	83
7. CONCLUSIONS	109
8. IMPLICACIONS CLÍNiques DELS RESULTATS	115
9. BIBLIOGRAFIA	119

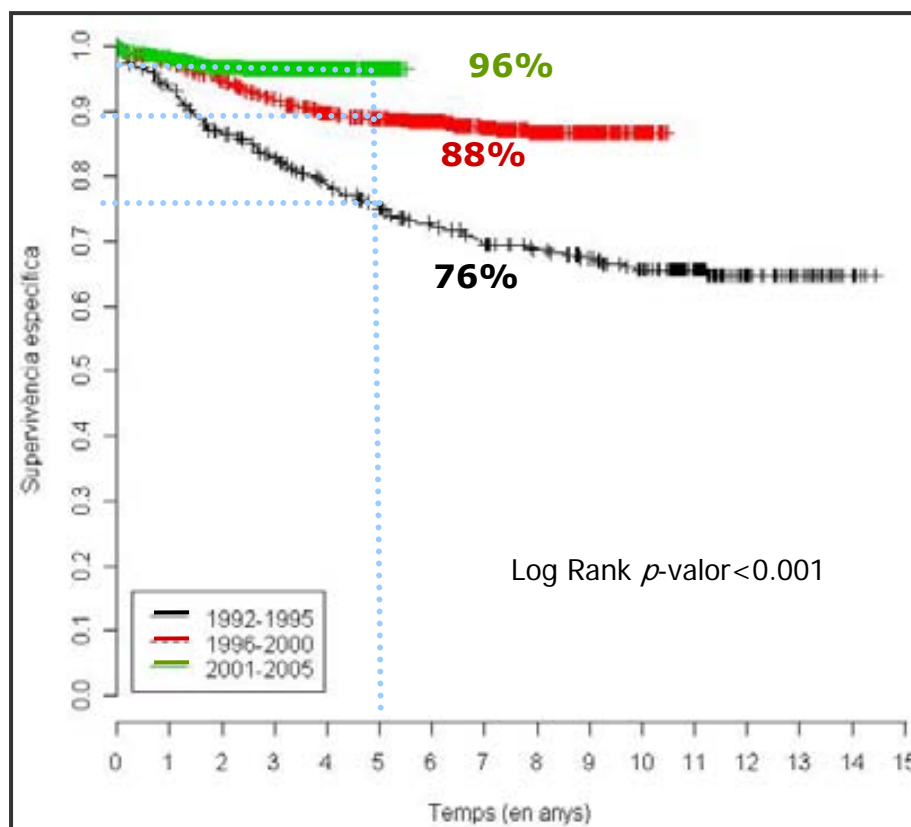
1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Epidemiologia del càncer de mama

El càncer de mama és el càncer més freqüent en dones, amb una incidència anual estimada als Estats Units l'any 2010 de 207.090 dones, representant el 28% dels càncers diagnosticats en dones. La mortalitat per càncer de mama ha experimentat una reducció a partir de l'any 1995, representant el 15% de les morts per càncer i essent la segona causa de mort per càncer en dones, després del càncer de pulmó (Jemal *et al*, 2010). Les dades d'incidència i mortalitat a Catalunya, segons el Registre de Tumors de la província de Tarragona (www.funca.cat), presenten una evolució semblant. En el període comprès entre 1982 i 2001 s'ha experimentat un increment d'incidència anual d'1.9% i una disminució de la mortalitat del 2.6% anual en el període 1988-2001. Disposem de les dades pròpies del Registre Hospitalari de Tumors de l'Hospital del Mar, i també s'observa una disminució de la mortalitat per càncer de mama en els últims anys, així doncs, observem que la supervivència als 5 anys d'una dona diagnosticada de càncer de mama en el període 1992-95 era del 76%, mentre que la supervivència als 5 anys del període 2001-2005 era del 96% [Figura 1].

Figura 1. Supervivència específica per càncer de mama segons any de diagnòstic. *Font: Registre de Tumors de l'Hospital del Mar*



1.2. Càncer de mama hormonosensible

Un dels factors de risc identificat per desenvolupar un càncer de mama és l'estímul hormonal. Una exposició perllongada a estrògens com: 1) menarquia precoç, 2) menopausa tardana, 3) nul·liparitat, 4) tractament hormonal substitutiu perllongat, 5) obesitat, i 6) alts nivells plasmàtics d'estradiol tant en el període pre com postmenopàusic; s'han associat a un augment de la incidència del càncer de mama. Els estrògens, activen senyals autocrines i

paracrines que actuen a nivell dels receptors d'estrògens α nuclears, conduint a l'activació de gens promotors i a la proliferació cel·lular (Clemons & Goss, 2001; Preston-Martin *et al*, 1990). El 75% dels càncer de mama es diagnostiquen en dones postmenopàusiques i, d'aquests, aproximadament el 80% són hormonodepenents (Anderson *et al*, 2002). Ja des del segle XIX, sabem que, amb maniobres terapèutiques dirigides a abolir l'estímul estrogènic, s'obtenen respostes en pacients amb càncer de mama hormonosensible (Jensen & Jordan, 2003).

1.3. Tractament adjuvant del càncer de mama

El tractament sistèmic complementari a la cirurgia, anomenat tractament adjuvant, ha demostrat disminuir el risc de recaiguda i millorar la supervivència global de les dones afectes de càncer de mama, inclús en estadis inicials. La indicació del tractament adjuvant depèn de factors pronòstics i de factors predictius de resposta. Un dels factors pronòstics, i alhora predictiu de resposta a la teràpia endocrina, és l'expressió de receptors hormonals (RH), tant d'estrogen com de progesterona. Així doncs, les pacients amb càncer de mama que expressen RH es beneficien de rebre teràpia adjuvant endocrina amb antiestrògens.

Per les dones amb càncer de mama RH positius, el tamoxifè (TAM), un modulador selectiu del receptor d'estrògens, ha sigut el tractament hormonal adjuvant d'elecció, tant en dones premenopàusiques com en postmenopàusiques. Cinc anys de tractament adjuvant amb TAM s'ha associat a un benefici absolut en supervivència lliure de malaltia de l'11.8% als 15 anys; i d'un 9.2% de benefici absolut als 15 anys en termes de supervivència global. El tractament adjuvant amb 5 anys de TAM redueix la probabilitat de recaiguda als 15 anys del 45 al 33.2% ($p=0.00001$), i disminueix una 40% el risc anual de recaiguda. També disminueix la probabilitat de mort als 15 anys del 34.8% al 25.6% ($p=0.00001$), disminuint el risc anual de mort un 35% (EBCTCG, 2005).

La principal toxicitat associada al TAM és dosi i temps depenent. S'ha descrit com a efectes adversos un potencial tromboembòlic i un augment del risc de desenvolupar càncer d'endometri. Per altra banda, el TAM interfereix en el metabolisme lipídic, disminuint els nivells sèrics de colesterol i es tradueix en un efecte cardioprotector (Bradbury *et al*, 2005). El TAM també té un efecte protector a nivell del metabolisme ossi, incrementant la densitat mineral òssia (Fisher *et al*, 2004) i en un estudi cas-control recent s'associa a una reducció significativa del risc de fractures per osteoporosi (odds ratio ajustat 0.68) i de fractures de maluc (Odds ratio 0.47) (Cooke *et al*, 2008).

1.4. Inhibidors de l'aromatasa

Els inhibidors de l'aromatasa (IA) són un grup de fàrmacs, amb gran efecte antiestrogènic, que actuen inhibint l'enzim aromatasa. L'aromatasa és un dels enzims implicats en la síntesi d'estrògens. En dones premenopàusiques, l'aromatasa és la responsable del pas de testosterona a estradiol a nivell ovàric. En les dones postmenopàusiques la síntesi d'estrògens depèn totalment del pas d'androstendiona a estrona, catalitzat per l'aromatasa, a nivell de teixit gras perifèric, pell, múscul i glàndules suprarrenals (Miller & Dixon, 2002). Addicionalment, a la majoria de tumors de mama s'ha demostrat la presència d'activitat aromatasa, essent una font local d'estrògens per a les cèl·lules tumorals (Bolufer *et al*, 1992).

S'han identificat dos mecanismes d'acció dels IA, diferenciant-los en dos grups (Buzdar *et al*, 2002):

- 1) Agents que interfereixen en el lloc d'unió al substrat (AI tipus I). Són anàlegs dels andrògens i inactiven de forma irreversible l'enzim produint enllaços covalents entre l'IA i les proteïnes enzimàtiques. L'únic IA d'ús clínic d'aquest grup és l'exemestà (EXE).
- 2) Agents que bloquegen la cadena de transferència d'electrons del citocrom P450 (AI tipus II). Aquests, són no esteroïdals i són inhibidors reversibles competitiu del lloc actiu de l'enzim.

Hi ha dos tipus d'IA utilitzats en la pràctica clínica: Letrozol (LET) i Anastrozol (ANAST).

Els IA de tercera generació (LET, ANAST i EXE) tenen major activitat, menys efectes secundaris que els IA de primera i segona generació, i s'han introduït com a part indiscutible del tractament adjuvant pel càncer de mama en dones postmenopàusiques.

La incorporació dels IA en el tractament adjuvant del càncer de mama en dones postmenopàusiques ha demostrat un benefici estadísticament significatiu en supervivència lliure de malaltia en varis estudis multicèntrics amb un gran nombre de dones incloses i llargs períodes de seguiment (Baum *et al*, 2002; Coombes *et al*, 2004; Thurlimann *et al*, 2005; Howell *et al*, 2005; Coates *et al*, 2007; Coombes *et al*, 2007; Forbes *et al*, 2008; Mouridsen *et al*, 2009). Basant-se en els beneficis demostrats en grans estudis aleatoritzats fase III amb IA com a tractament hormonal adjuvant, les guies de pràctica clínica recomanen la introducció dels IA en algun moment de l'estratègia terapèutica pel càncer de mama RH positiu (Winer *et al*, 2005).

La introducció dels IA durant el tractament hormonal adjuvant es pot realitzar en tres estratègies diferents:

- a) IA d'inici durant 5 anys.

- b) Teràpia seqüencial: TAM durant 2 o 3 anys i posteriorment canviar-lo a un IA fins a completar 5 anys de tractament hormonal.
- c) Hormonoteràpia d'extensió: TAM durant 5 anys i estendre el tractament hormonal 3-5 anys amb un IA.

Un metanàlisi recent demostra que el tractament amb IA durant 5 anys comparat amb TAM durant 5 anys aporta un benefici absolut en reducció de risc de recaiguda del 2.9% ($p < 0.00001$) i un benefici absolut en reducció de mort de l'1.1% ($p = 0.1$). Per la seqüència hormonal de TAM seguit d'IA comparat amb TAM 5 anys, el benefici absolut dels IA és del 3.1% ($p < 0.00001$) pel risc de recaiguda i del 0.7% ($p = 0.02$) per la mortalitat per càncer de mama (Dowsett *et al*, 2010).

L'activitat dels tres IA (LET, ANAST i EXE) és equivalent. Tot i que no hi ha cap estudi que els compari directament; LET, ANAST i EXE han demostrat un benefici similar en reducció del risc de recaiguda, comparat amb TAM, en el tractament hormonal adjuvant del càncer de mama en estadis inicials. Efectes secundaris com els fogots, la toxicitat endometrial i els fenòmens tromboembòlics son significativament inferiors als descrits amb el TAM. La toxicitat associada als IA és sobretot a nivell osteoarticular amb artràlgies, miàlgies, osteoporosi i fractures òssies. En un article recent, s'ha

relacionat l'aparició d'artràlgies secundàries a IA amb els nivells sèrics de vit D, disminuint de forma significativa les artràlgies en aquelles dones amb nivells de vit D òptims (Prieto-Alhambra *et al*, 2011).

1.5. Metabolisme ossi

L'esquelet adult està format per un 80% d'os cortical i un 20% d'os trabecular. La proporció d'os cortical respecte el trabecular depèn de cada localització, així per exemple als cossos vertebrals la relació os cortical:trabecular és 25:75, mentre que a coll femoral la relació és 50:50. L'os cortical presenta menor metabolisme que l'os trabecular. En condicions normals, l'os cortical presenta una porositat <5%. Amb l'edat, disminueix la densitat cortical i augmenta la porositat.

El remodelat ossi és un procés amb el qual l'os es renova constantment per mantenir la seva qualitat, reparar les parts danyades anomenades *microcracks* i a més a més preservar l'homeòstasi mineral del calci. La unitat de remodelat ossi està formada per cèl·lules amb acció ressortiva anomenades osteoclasts, i cèl·lules formadores d'os anomenades osteoblasts i ostocits. L'osteoclast és el responsable de la resorció de l'os que s'ha de reparar i l'osteoblast és el responsable de la substitució per matriu òssia nova que es mineralitza i forma l'os nou. La taula 1 mostra

alguns dels factors moduladors del metabolisme ossi. El metabolisme ossi augmenta en el període perimenopàusic i al principi de la menopausa en les dones (Clarke, 2008). El metabolisme ossi es pot veure afectat per diferents patologies com l'hiperparatiroidisme primari (Ubara *et al*, 2003), hepatopaties cròniques, insuficiència renal (Ubara *et al*, 2005), diabetis mellitus i estats d'hipercorticisme com la Síndrome de Cushing o el tractament crònic amb corticoids, i també per tractament amb dicumarínics.

Vitamina D i metabolisme ossi

La vitamina D (vit D) té un paper molt important en el metabolisme ossi, l'homeòstasi del calci i amb altres funcions cel·lulars com la diferenciació, la inhibició del creixement i la regulació de l'apoptosi [Figura 2] (Holick, 1998; Abbas *et al*, 2008).

Quant els nivells sèrics de vit D són normals, l'absorció intestinal de calci és d'un 30-40%. Quant hi ha dèficit de vit D l'absorció intestinal de calci disminueix a només un 10-15%. Els nivells sèrics de calci baixos i el dèficit de vit D estimulen l'alliberació de la hormona paratiroide (PTH). La PTH actua a dos nivells per incrementar els nivells plasmàtics de calci:

- a nivell renal: disminueix l'excreció i augmenta la reabsorció al túbul distal de calci i fòsfor;
- a nivell ossi: activa els osteoclasts i la reabsorció de calci ossi, disminuint en conseqüència la densitat mineral òssia.

Taula 1. Variables relacionades amb la modulació del metabolisme ossi

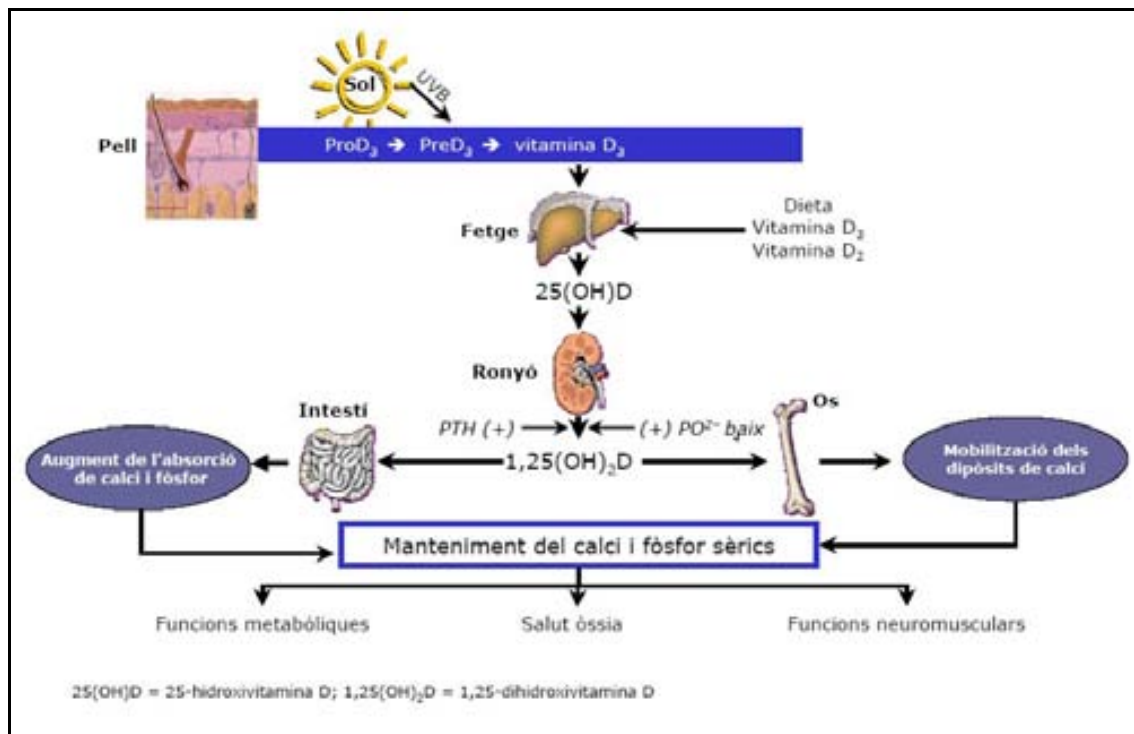
FORMACIÓ ÒSSIA		RESSORCIÓ ÒSSIA	
ACTIVADORS	INHIBIDORS	ACTIVADORS	INHIBIDORS
FACTORS ENDOCRINS			
Andrògens	Leptina	Dèficit estrògens Dèficit calci PTH	
FÀRMACS			
PTH intermitent	β -adrenèrgics	Corticoids crònics	Calcitonina Calci + Vit D Estrògens SERM Bisfosfonats
FACTORS MECÀNICS			
Càrrega mecànica	Immobilització	Immobilització	
ALTRES			
	Edat	Tabaquisme Alcohol	

A nivell ossi, la vit D també juga un paper important en la mineralització de l'osteòide a partir dels nivells de calci i fòsfor que formen cristalls d'hidroxiapatita càlcica. Quant existeix un dèficit de

vit D, es produeix una alteració del metabolisme fosfo-càlcic, provocant un detriment en la mineralització d'os nou.

A nivell clínic, la mesura de les concentracions plasmàtiques de 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitD) permet l'avaluació de l'estat òptim per a evitar l'activació de la PTH, la pèrdua de massa òssia i les fractures per osteoporosi, es consideren al voltant dels 30 ng/ml (75 nmol/L) (Bischoff-Ferrari *et al*, 2006). Valors sèrics de 25-OH-vitD entre 20 i 30 ng/ml es consideren insuficients, quant són <20 ng/ml es consideren deficients, i quant els valors són <10 ng/ml es considera que hi ha una deficiència severa de vit D. Els requeriments diaris de calci per a dones de >50 anys es situarien entre 1200 mg/dia i de vit D de 800UI.

Mantenir els nivells de vit D òptims és important, no únicament per a assegurar una bona salut òssia, si no també per evitar problemes musculars o dentals, així com reduir el risc de desenvolupar càncer de mama i de còlon (Vieth *et al*, 2007).

Figura 2. Metabolisme de la Vitamina D

Marcadors de remodelat ossi

A nivell sèric i urinari podem determinar el metabolisme ossi mesurant marcadors bioquímics del remodelat ossi. Relacionats amb el procés de formació podem determinar la fosfatasa alcalina òssia (FAO) sèrica, la osteocalcina (OC) i el propèptid del colàgen N-terminal (P1NP). Com a metabòlits relacionats amb resorció podem determinar el N-telopèptid en orina (N-Tx) o C-telopèptid en sang (C-Tx).

Els marcadors de remodelat ossi, augmenten quant s'activa el metabolisme ossi. Per tant, quant hi ha un augment del metabolisme ossi s'observa un augment dels valors dels marcadors, tant els de reabsorció com els de formació.

1.6. Vitamina D i càncer de mama

Existeixen nombrosos estudis epidemiològics que correlacionen nivells de vit D i risc de desenvolupar càncer de mama. Els resultats, a dia d'avui, no són conclouents però hi ha varies línies d'evidència que suggereixen que la vit D i els nivells de calci poden estar involucrats en el desenvolupament de càncer de mama (Cui & Rohan, 2006):

1. La vit D i el calci han demostrat tenir propietats anticarcinogèniques en estudis experimentals (Welsh, 2004; Mantell *et al*, 2000; Colston *et al*, 1989; Saez *et al*, 1993).
2. Alguns estudis epidemiològics han suggerit que existeix una associació inversa entre nivells sèrics de vit D i els seus metabòlits, consum de calci i risc de càncer de mama. (McCullough *et al*, 2005; Levi *et al*, 2001; Shin *et al*, 2002)
3. Una adequada exposició solar condiona un increment de la síntesi cutània de vit D, i aquest fet s'ha associat a una disminució del risc de desenvolupar càncer de mama. (John *et al*, 1999)
4. Certs polimorfismes del receptor de la vit D poden modificar la susceptibilitat a desenvolupar un càncer de mama (Lowe *et al*, 2005; Chen *et al*, 2005; Guy *et al*, 2004; Bretherton-Watt *et al*, 2001; Ingles *et al*, 2000; Curran *et al*, 1999; Sillanpaa *et al*, 2004) (Buyru *et al*, 2003) (Newcomb *et al*, 2002; Hou

et al, 2002; Dunning *et al*, 1999; Lundin *et al*, 1999; Ruggiero *et al*, 1998).

L'associació entre vit D i càncer de mama sembla més forta en dones premenopàusiques, basant-se en interaccions biològiques existents entre el receptor de la vit D, els estrògens i el factor de creixement relacionat amb la insulina tipus 1 (IGFR-1) (Xie *et al*, 1999; Welsh *et al*, 2002; Lowe *et al*, 2003).

Fins a l'actualitat, quatre estudis cas-control han avaluat l'associació dels nivells plasmàtics dels metabòlits de la vit D i el risc de càncer de mama amb resultats divergents. A l'estudi de Lowe i cols. (Lowe *et al*, 2005), s'estableix una associació inversa entre els nivells de vit D i càncer de mama. Els autors comparen nivells de vit D i genotipats del receptor de la Vit D de 179 dones afectes de càncer de mama amb 179 dones sense càncer de mama (controls). Les dones amb nivells de vit D <50 nmol/L i genotip *bb BsmI* del receptor de la vit D tenien 6.82 vegades més risc de tenir un càncer de mama que les dones amb nivells de vit D >50 nmol/L o genotip *BB BsmI* o *Bb BsmI* (Interval de confiança 95% 2.31-14.7, $p < 0.001$). Janowsky i cols. (Janowsky *et al*, 1999) comparen 156 dones diagnosticades de càncer de mama amb 184 controls sanes. No s'observa associació amb els nivells de 25-OH-vitD, però sí una associació inversa entre els nivells de 1,25-dihidroxitamina D i càncer de mama. A l'anàlisi

ajustat (ajustat per l'edat, el mes de l'any en què es va realitzar la determinació de la vit D i el temps de processat de la mostra) només hi van haver diferències entre afectades per càncer de mama i sanes en nivells de 1,25-dihidroxitamina D (Odds ratio: 5.2), però no per nivells de 25-OH-vitD. A l'estudi realitzat en voluntàries sanes, Hiatt i cols. (Hiatt *et al*, 1998) descriuen que no hi ha relació entre els nivells de 1,25-dihidroxitamina D i risc de càncer de mama (diferència 0.47 entre casos i controls, IC 95% -2.66 3.6). A l'estudi Nurses' Health Study (Bertone-Johnson *et al*, 2005) s'observen nivells discretament més baixos de vit D en dones afectes de càncer de mama (31.5ng/mL) comparat amb els controls (33.1ng/ml) essent aquestes diferències estadísticament significatives ($p=0.01$). També observen una disminució, però no significativa, del risc de desenvolupar un càncer de mama en aquelles dones menopàusiques amb nivells alts de 1,25-dihidroxitamina D i de 25-OH-vitD (Risc relatiu 0.75 per dones al quintil superior).

Recentment s'ha publicat un altra estudi cas-control on descriuen una associació inversa entre els nivells de Vit D i risc de desenvolupar càncer de mama en dones postmenopàusiques (Abbas *et al*, 2008). L'efecte dels nivells de vit D sobre el risc de desenvolupar el càncer de mama es veia modificat per l'ús d'hormonoteràpia i el nombre d'embarassos. L'associació era més forta en dones que mai haguessin prè tractaments hormonals comparant-les amb aquelles dones que havien prè o estaven

prenent hormonoteràpia, o bé en les dones amb major nombre d'embarassos. Això es podria explicar per la interacció entre la vit D i el metabolisme estrogènic, però es requereixen més estudis per poder treure'n conclusions.

Darrerament, també s'han relacionat els nivells plasmàtics de vit D amb el pronòstic del càncer de mama. En un estudi retrospectiu americà (Goodwin *et al*, 2009) amb 512 dones amb càncer de mama incloses, el 40% presentaven nivells de vit D <20 ng/ml, que corresponen a deficiència i deficiència severa. Existia una correlació entre els nivells de vit D i el risc de recaiguda i mort per càncer de mama als 5 i 10 anys. Els resultats d'aquest estudi demostren que la deficiència de vit D s'associa a major risc de recaiguda a distància (HR: 1.94; p=0.02) i major risc de mort (HR: 1.73; p=0.02).

Encara que calen més estudis per corroborar aquests resultats, totes aquestes dades ens orienten a considerar la importància de fer un seguiment i també un tractament corrector dels nivells de vit D de les pacients.

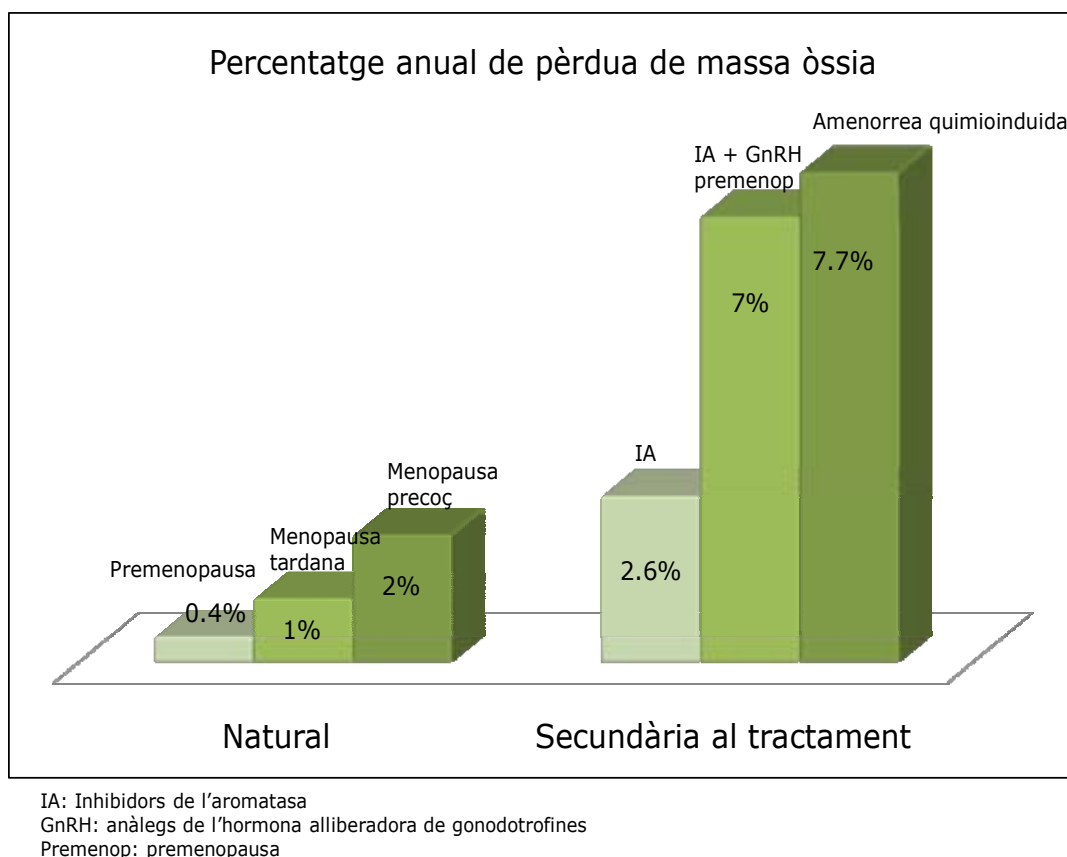
1.7. Pèrdua de massa òssia associada als IA

Els IA produeixen una reducció dels estrògens circulants del 96-99% en 3 setmanes (Geisler *et al*, 1998; Geisler *et al*, 2002). Com a

conseqüència es produeix un increment de la resorció amb la consegüent pèrdua de massa òssia. Encara que la pèrdua inicialment és molt ràpida, la severitat d'aquesta s'incrementa durant el tractament, i es manté durant tot el temps que la dona rep IA. La pèrdua de massa òssia, ràpida i perllongada, que s'esdevé durant el tractament amb IA es pot evidenciar per una disminució de la densitat mineral òssia (mesurat per densitometria òssia), i aquesta pèrdua s'associa a un increment del risc de fractures que pot afectar la qualitat de vida de les dones. Totes les dones afectes de càncer de mama, tenen major risc de pèrdua de massa òssia i de fractures, degut a l'edat i als tractaments rebuts que, directa o indirectament, condicionen una disminució dels nivells d'estrògens.

Les dades dels diferents estudis de tractament amb IA en estadis inicials descriuen canvis del metabolisme ossi, mesurat per marcadors de remodelat ossi (telopèptids del col·lagen tipus I, osteocalcina i fosfatasa alcalina òssia), que condicionen una pèrdua de massa òssia anual que varia de l'1.7% al 5.8%. Aquests valors superen a la pèrdua gradual d'un 1% anual que es produeix en dones postmenopàusiques sanes [Figura 3] (Warming *et al*, 2002; Eastell *et al*, 2006; Hadji, 2009; Folkestad *et al*, 2009).

Figura 3. Pèrdua de massa òssia anual natural i associada a tractament per càncer de mama (Kanis, 1997) (Gnant *et al*, 2008; Shapiro *et al*, 2001).



Si comparem l'efecte dels IA i el TAM sobre l'òs, a partir de les dades publicades de subestudis de les grans cohorts de dones tractades amb IA, la pèrdua de massa òssia associada a IA es tradueix en un increment de la taxa de fractures (Howell *et al*, 2005), [Taula 2]. La taxa de fractures al finalitzar el tractament amb IA s'equipara a l'observada amb el tractament amb TAM (Forbes *et al*, 2008), però no es té prou seguiment per determinar l'impacte que tindrà a llarg plaç la pèrdua de massa òssia acumulada durant el tractament amb IA. És important tenir en compte que en aquests estudis, la taxa de

fractures es recull com a efecte advers, no de forma activa prospectiva.

Taula 2. Taxa de fractures dels principals estudis de tractament del càncer de mama en estadis inicials amb IA

Estudi	Seguiment (mesos)	Braç control	Event esquelètic	IA	Control	Valor p
ATAC (Forbes et al, 2008; Howell et al, 2005)	68 100	TMX	Fractures Taxa anual	11% 2.9%	7.7% 1.9%	<0.0001 <0.0001
BIG 1-98 (Coates et al, 2007)	51	TMX	Fractures	8.6%	5.8%	<0.001
IES (Coombes et al, 2007)	55.7	TMX	Fractures Osteoporosi	4.3% 7.3%	3.1% 5.5%	0.03 0.01
ABCSG/ARNO (Jakesz et al, 2005)	28	TMX	Fractures	2%	1%	0.015
ITA (Boccardo et al, 2006)	36	TMX	Fractures	1%	1.3%	0.6
MA. 17(Goss et al, 2005)	30	Placebo	Fractures Osteoporosi	5.3% 8.1%	4.6% 6%	0.25 0.003

En els últims anys s'ha introduït en el tractament de l'osteoporosi l'àcid zoledrònic (Black *et al*, 2007), un bisfosfonat endovenós àmpliament utilitzat en càncer de mama amb afectació òssia per reduir els events esquelètics. La publicació dels resultats dels estudis Z-FAST (estudi americà) (Brufsky *et al*, 2007; Brufsky *et al*, 2009), ZO-FAST (estudi europeu) (Bundred *et al*, 2008; Eidtmann *et al*, 2010) i el subestudi d'os de l'ABCSG-12 (Gnant *et al*, 2008) ha

obert la possibilitat d'incorporar l'àcid zoledrònic com a tractament de la pèrdua de massa òssia associada a IA. Els estudis Z-FAST i ZO-FAST tenen el mateix disseny: dones postmenopàusiques diagnosticades de càncer de mama en estadis inicials que rebien tractament amb LET s'aleatoritzaven a rebre àcid zoledrònic (4 mg cada 6 mesos) des del inici o quant s'evidenciava disminució dels valors de la densitometria òssia (DMO). L'objectiu primari de l'estudi era el percentatge de canvi en la DMO de columna lumbar a un any. Les pacients que van rebre l'àcid zoledrònic des de l'inici, la DMO va disminuir un 2% a columna lumbar. Les pacients a les que se'ls va introduir l'àcid zoledrònic tardanament, la reducció va ser del 2.6%.

L'estudi ABCSG-12 (Gnant *et al*, 2008) fou dissenyat per dones premenopàusiques, on es comparava l'efecte del TAM + Goserelina *versus* TAM + Goserelina + Àcid zoledrònic *versus* ANAST + Goserelina *versus* ANAST + Goserelina + Àcid zoledrònic. Els resultats del subestudi d'os van posar de manifest una disminució de la DMO del 11.3% en els grups que no van rebre àcid zoledrònic, mantenint-se una pèrdua de massa òssia de 6.3% a columna lumbar als 2 anys de finalitzar el tractament. Les dones que van rebre àcid zoledrònic van presentar un augment de la DMO d'un 0.4% a columna lumbar, mantinguda després de finalitzar el tractament.

Recentment també s'han publicat els resultats de l'estudi SABRE (Van Poznak *et al*, 2010), en el qual s'utilitzava el risedronat,

un bisfosfonat d'administració per via oral, per tractar la pèrdua de massa òssia associada a l'ús d'anastrozol. Les dones postmenopàusiques que rebien tractament amb ANAST i que tenien elevat risc de fractures se'ls associava risedronat. Les de risc moderat de fractures s'aleatoritzaven a rebre risedronat o placebo, i les de baix risc de fractures no se'ls associava bisfosfonat. Totes les dones incloses rebien suplementes de calci i vit D. Amb un seguiment de dos anys, en el grup de risc moderat de fractures, el tractament amb risedronat produïa un increment significatiu de la densitat mineral òssia a columna lumbar i maluc total comparat amb les que rebien placebo (2.2% vs -1.8%, $p < 0.0001$ a columna lumbar; i 1.8% vs -1.1%, $p < 0.0001$ a maluc total). En el subgrup d'alt risc de fractures, que rebien totes risedronat, s'observava un increment significatiu de densitat mineral òssia tant a columna lumbar (3.0%, $p = 0.0006$) com a maluc total (2.0%, $p = 0.0104$). Les dones amb baix risc de fractures que no rebien bisfosfonats experimentaren una reducció significativa de la densitat mineral òssia a columna lumbar (-2.1%, $p = 0.011$) i una reducció numèrica no significativa a maluc total (-0.4%, $p = 0.598$).

Per revertir l'efecte deleteri dels IA sobre la massa òssia, les diferents societats científiques han desenvolupat guies de maneig de la pèrdua de massa òssia associada a IA (Hillner *et al*, 2003; Hadji *et al*, 2008; Chien & Goss, 2006; Reid *et al*, 2008). Les recomanacions es podrien resumir d'aquesta manera:

1) Associar Calci i vit D a totes les dones que reben tractament amb IA.

2) Realitzar controls anuals de DMO.

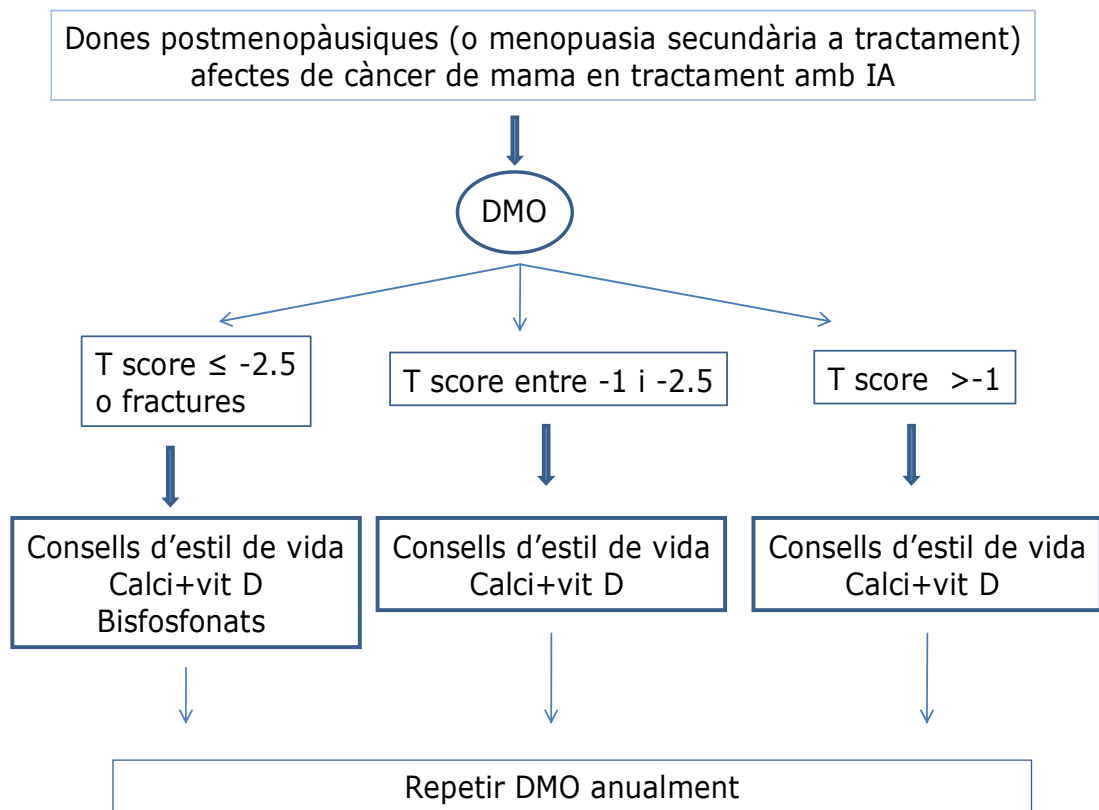
Si els valors de la DMO son normals, es segueix el mateix tractament i la mateixa cadència de controls.

Si la DMO mostra osteoporosi s'inicia tractament amb bisfosfonats orals (risedronat o alendronat) o endovenosos (àcid zoledrònic).

[Figura 4].

És important realitzar una avaluació individualitzada de les dones que iniciaran tractament amb IA, tenint en compte factors de risc de pèrdua de massa òssia i de fractures (tals com l'edat, tabaquisme, ús de tractament hormonal, factors de risc familiar, índex massa corporal, etc.), i paràmetres relacionats amb pèrdua de massa òssia (marcadors de remodelat ossi, DMO i vit D).

Figura 4. Recomanacions de maneig de la pèrdua de massa òssia associada a IA segons guies internacionals de pràctica clínica.



2. HIPÒTESI

2. HIPÒTESI

Les dones amb càncer de mama hormonodepenent que reben IA com a tractament adjuvant tenen un efecte de pèrdua de massa òssia que cal avaluar de forma individualitzada, tenint en compte factors de risc de fractures. Aquesta avaluació ha de permetre una classificació de risc i una actuació preventiva específica.

Les dones tractades amb IA, tenen major risc de fractures per pèrdua de massa òssia.

Els nivells de vit D influeixen en el deteriorament de la massa òssia de les dones amb càncer de mama hormonodepenent.

El tractament amb IA condiona un augment del dolor articular i un detriment en la qualitat de vida de les dones. Hi ha factors, com els nivells de Vit D, que poden influenciar en l'aparició d'artràlgies secundàries als IA.

L'establiment d'un programa de salut òssia en les dones sotmeses a tractament amb IA disminuiria el desenvolupament d'osteoporosi, la disminució de massa òssia, l'aparició de fractures i permetria corregir factors associats al metabolisme ossi.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

1. Establir un protocol d'avaluació de salut òssia per dones postmenopàusiques que segueixen tractament adjuvant amb IA per càncer de mama estadis inicials.

1.1. Determinar de nivells de vitamina D i avaluar la relació amb massa òssia.

1.2. Determinar l'efecte dels IA en els marcadors de remodelatge ossi i analitzar el seu comportament respecte la pèrdua de massa òssia i l'efecte dels bisfosfonats orals.

2. Determinar la taxa de fractures prevalents per fragilitat.

Determinar de forma prospectiva l'efecte sobre la incidència de fractures vertebrals clíniques i morfomètriques, i no vertebrals, als 12 mesos de tractament amb IA.

3. Determinar de forma prospectiva l'efecte deleteri sobre la massa òssia, a partir de densitometria òssia, als 12 mesos de tractament amb IA.

4. Analitzar l'efecte dels IA sobre qualitat de vida, avaluat per l'escala ECOS16; i l'aparició d'artràlgies, avaluat a partir de l'escala visual analògica (EVA).

5. Comprovar que l'efecte deleteri sobre la massa òssia i les fractures dels IA es reverteix amb el tractament amb bisfosfonats orals.

4. MATERIAL I MÈTODES

4. MATERIAL I MÈTODES

Estudi prospectiu, iniciat a l'Hospital del Mar el maig del 2006 conjuntament amb la Unitat de Recerca de Fisiopatologia Òssia i Articular del Servei de Medicina Interna, que avalua la salut òssia de les dones postmenopàusiques diagnosticades de càncer de mama que reben tractament adjuvant amb IA.

Per a la redacció d'aquesta tesi disposem de dades basals de 381 dones i de 230 dones per els anàlisi als 3 i 12 mesos.

4.1. Pacients: criteris d'inclusió i d'exclusió

Criteris d'inclusió:

Dones postmenopàusiques afectes de càncer de mama hormonodepenent en estadis inicials (estadis I, II i III) tributàries a rebre tractament amb IA d'inici o després de rebre tractament amb TAM.

Definim menopausa com l'amenorrea durant >12 mesos per dones de >55 anys; o amenorrea durant >24 mesos i valors de FSH i LH dins del rang de menopausa per dones de <55 anys.

Criteris d'exclusió:

Dones amb antecedents de malalties que poden afectar el metabolisme mineral i ossi com són: malaltia de Paget òssia,

hiperparatiroidisme, insuficiència renal, hepatopatia crònica, mieloma múltiple, hipertiroïdisme, diabetis mellitus o la hipercalciúria familiar. Dones que ja reben tractament amb bisfosfonats o altres fàrmacs que poden afectar el metabolisme ossi (antiepilèptics, heparina, acenocumarol, liti, corticoides).

Les dones incloses a la cohort prospectiva es classifiquen conceptualment en tres grups, que corresponen a les tres possibles indicacions de tractament amb IA en càncer de mama hormonodepenent en estadis inicials:

- 1) IA d'inici: 5 anys de tractament amb LET o ANAST.
- 2) Seqüència curta: 2 o 3 anys de TAM seguits de 3 o 2 anys d'EXE (5 anys de teràpia endocrina).
- 3) Extensió: després de completar 5 anys de tractament amb TAM, es continuen 2-3 anys amb LET (7 o 8 anys de teràpia endocrina).

4.2. Determinació de variables

Es recullen de forma prospectiva variables:

- pròpies de la dona: edat, pes i talla, menarquia i menopausa, mesos de lactància materna als fills, hàbits tòxics;
- variables relacionades amb la dieta: ingesta de calci;

- variables relacionades amb el càncer de mama: data diagnòstic, estadificació, tractaments rebuts (quimioteràpia, radioteràpia, agents biològics);
- variables analítiques relacionades amb la salut òssia a la visita basal (inclusió a l'estudi), als 3 mesos, 12 mesos i cada 12 mesos: nivells de 25-OH-vitD, PTH, marcadors de remodelat ossi (MRO) [N-telopèptid (N-Tx), osteocalcina (OC), fosfatassa alcalina òssia (FAO)].

La ingesta diària de calci s'estima a partir de qüestionaris de freqüència setmanal d'ingesta alimentària, validats per població espanyola (Orozco, 2004).

Els nivells plasmàtics de 25-OH-vitD es determinen per assaig immunoluminomètric competitiu directe amb micropartícules magnètiques (DiaSorin Iberia SA, Madrid). El llindar de detecció és 4.0 ng/ml, el coeficient de variació (CV) intra-assaig és 5.7%, i inter-assaig és 9.9%. Es defineixen les concentracions de 25-OH-vitD (Holick, 2005):

- normals: ≥ 30 ng/ml
- insuficiència: < 30 a ≥ 20 ng/ml
- deficiència: < 20 a ≥ 10 ng/ml
- deficiència severa: < 10 ng/ml

L'hormona paratiroide (PTH) es mesura per assaig quimioluminiscent (IMMULITE 2000, Siemens, Los Angeles, CA, USA). El llindar de detecció és 3.0 pg/ml. El CV intra-assaig és 5.7% i inter-assaig és 8.8%. Definim hiperparatiroidisme secundari quant els valors de PTH són >70pg/ml.

Determinem els següents MRO: N-Tx per quimioluminiscència (Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA), OC per quimioluminiscència en fase sòlida (IMMULITE 2000, Siemens, Los Angeles, CA, USA) i la FAO per *Access Ostase* immunoassaig enzimàtic (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA).

Es realitza densitometria òssia a la visita basal i cada 12 mesos, segons la tècnica d'absorció dual fotònica amb font de Raig-X HOLOGIC QDR 4500 SL® (Hologic, Waltham, Mass, USA) per mesurar la massa òssia a columna lumbar L2-L4 (DMO-CL), coll del fèmur (DMO-CF) i maluc total (DMO-MT). En el nostre centre, la tècnica té un CV de l'1% per DMO-CL, 1.65% per DMO-CF i 1.6% per DMO-CT.

A la visita basal i anualment es realitzen radiografies simples de columna dorsal i lumbo-sacra amb la finalitat d'identificar fractures prevalents silents (Genant *et al*, 1993). Fractures produïdes per traumatismes de baixa intensitat o caigudes d'una alçada igual o

inferior a l'alçada de l'individu, es consideren fractures osteoporòtiques no vertebrals quant afecten maluc, pelvis, fèmur distal, tibia proximal, costelles, avantbraç i húmer proximal (Center *et al*, 1999). S'exclouen les fractures de dits de la mà o del peus.

S'avalua l'efecte del tractament amb IA a nivell de qualitat de vida i artràlgies a la visita basal, als 3 mesos, als 12 mesos i cada 12 mesos. Es realitzen qüestionaris validats de qualitat de vida sobre impacte de l'osteoporosi i fractures (ECOS16) (Badia *et al*, 2004) i es valora la intensitat de les artràlgies amb una escala visual-analògica (EVA).

Per a un subestudi previst al protocol, però que no forma part de l'anàlisi actual d'aquesta tesi, es recull, previ consentiment informat específic per material genètic aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital del Mar-IMIM, dos tubs d'EDTA per a la determinació posterior dels següents polimorfismes:

- Xba I i Pvu II del gen del receptor d'estrogen α (ESR1),
- Sp1 de l'intró 1, -1997G/T i -1663Ins/DelT del gen que codifica la cadena α 1 del col·lagen tipus I (COLIA1),
- ARO-1, ARO-2, canvi C/G del promotor I.2, canvi Arg264Cys, dos polimorfismes silenciosos (exó III i exó X del gen de l'aromatasa (CYP19),

- rs 4242592, rs1385504, rs7463176, rs2073617, rs1032129, rs6469788, rs10505346, rs1032129, rs4319131, rs 11573896 del gen de la osteoprotegerina,
- rs 9594738, rs9594759, rs9562415 del 3' del gen del RANKL.

El genotipat es durà a terme a la plataforma de genotipat CEGEN situada al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, mitjançant la tecnologia Veracode (Illumina) que permet el genotipat de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) a mitjana-gran escala a baix cost.

4.3. Seguiment

Les dones incloses a l'estudi segueixen els controls habituals al servei d'oncologia mèdica i també són visitades a la Unitat de Metabolisme Ossi.

Es realitza la visita basal, als 3 mesos, als 12 mesos i anualment. La retirada de l'estudi es produeix 1 any després de finalitzar el tractament hormonal adjuvant.

A la visita basal, abans d'iniciar el tractament amb IA, es realitza la primera visita on es determinen les variables demogràfiques, personals, d'ingesta de calci i es passen els qüestionaris de qualitat de vida i dolor. S'avaluen els resultats de la

determinació basal dels MRO, la DMO i les radiografies de columna per detectar fractures.

A la visita dels 3 mesos de tractament: es determinen de nou els MRO i els qüestionaris de qualitat de vida i dolor.

A la vista dels 12 mesos i anualment: es repeteixen MRO, la DMO, les radiografies simples i els qüestionaris de qualitat de vida i dolor.

Totes les dones reben tractament amb calci 1000 mg + vitamina D 800 UI al dia.

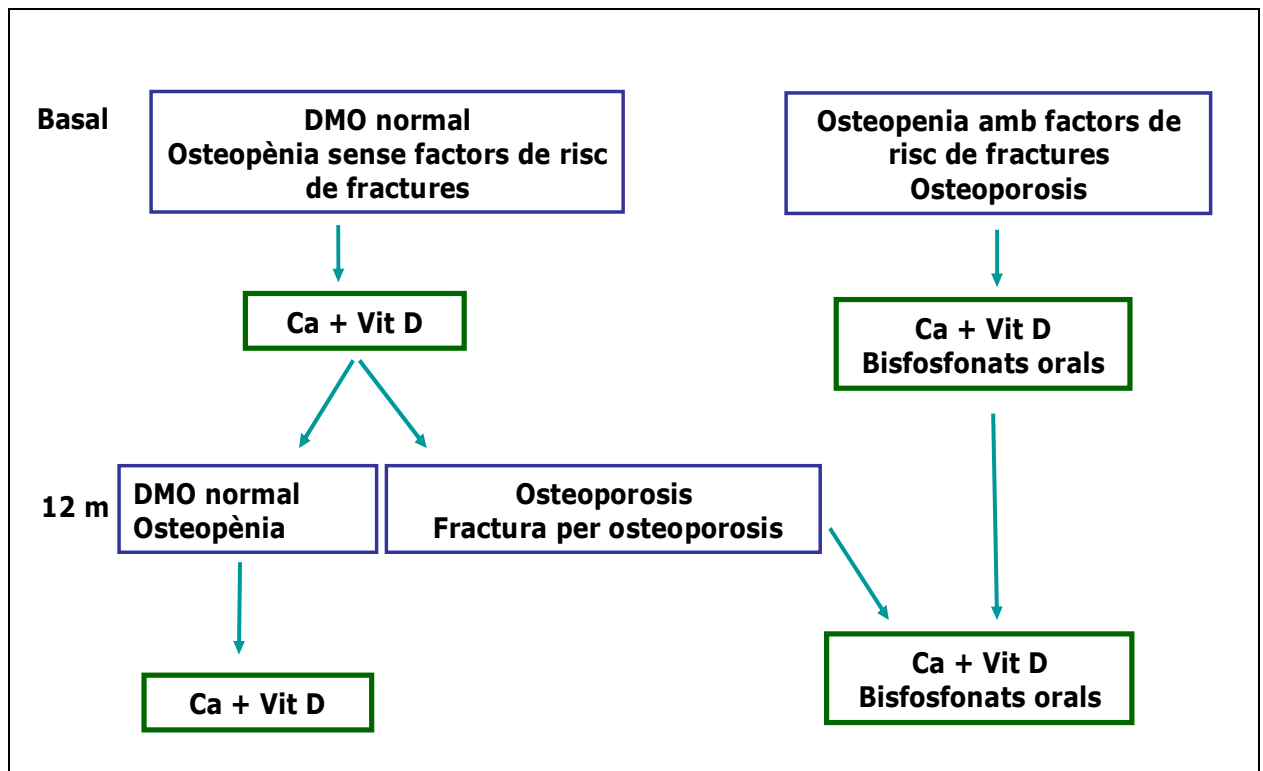
Les dones que a la determinació basal presenten dèficit de vit D, definit per nivells plasmàtics de Vit D ≤ 30 ng/ml, reben suplementes extres amb 16000 UI de colecalcifediol cada dues setmanes, per tal de normalitzar els nivells (ampolles d'Hidroferol®).

Les pacients reben bisfosfonats orals (risedronat 35 mg setmanals o alendronat 70 mg setmanals) si presenten valors densitomètrics d'osteoporosi (segons classificació de la OMS), o si presenten osteopènia (valors de T-score -2.0 a qualsevol de les localitzacions) amb algun factor de risc major d'osteoporosi o antecedent de fractura o fractura prevalent.

La figura 5 representa l'esquema de tractament rebut en funció dels valors de DMO:

- Si presenten valors de DMO compatibles amb osteoporosi segons els criteris de la Organització Mundial de la Salut ($T_s \leq -2.5$) o fractures prèvies osteoporòtiques se'ls inicia tractament amb bisfosfonats orals (risedronat o alendronat). Com el tipus de bisfosfonat no formava part del objectiu del estudi, això significaria la necessitat d'una mostra de pacients molt gran, es va optar per la prescripció arbitrària d'un o altre bisfosfonat sense esperar diferències entre ells en la seva acció antiressortiva.
- Les dones que presenten valors per DMO compatibles amb osteopènia (T_s entre -1 i -2.0) reben únicament calci+vit D. Les dones amb T_s entre -2.0 i -2.5 que presenten factors de risc de fractures osteoporòtiques (tabaquisme, baix pes, antecedents familiars d'osteoporosi, antecedent personal de fractures) que se'ls inicia també bisfosfonats orals.
- Les dones amb DMO normal només reben calci+vit D.

A l'avaluació als 12 mesos, les dones que experimenten empitjorament de la densitat mineral òssia valorat per densitometria i compleixen criteris d'osteoporosi, se'ls afegixen els bisfosfonats si no els rebien.

Figura 5. Esquema de tractament de les dones incloses a l'estudi

4.4 Anàlisi estadística

La mostra estimada per detectar diferències entre les dones que han rebut bisfosfonats i les que no, assumint un risc alfa de 0.05 i un risc beta de 0.20, seria de 106 dones en el grup de tractament amb bisfosfonats i 318 en el grup no tractades amb bisfosfonats.

S'ha realitzat l'anàlisi estadístic amb el paquet estadístic SPSSv13.0. Tots els anàlisis són de dos cues, amb un valor de p que es considera significatiu si és <0.05 . Per l'anàlisi de variables quantitatives s'utilitzarà l'anàlisi de mostres repetides ANCOVA.

L'associació entre la pèrdua de massa òssia per DMO i les concentracions de vit D als 3 mesos; l'associació entre pèrdua de massa òssia i el increment dels nivells de vit D que s'han aconseguit amb la suplementació (concentració de Vit D als 3 mesos menys concentració de Vit D basal) s'han calculat utilitzant la pèrdua de massa òssia com a variable continua en un anàlisi de regressió lineal uni i multivariat. Els models multivariats s'han ajustat per: edat, anys de menopausa, índex de massa corporal, ingesta de calci i tipus de tractament amb IA (exemestà vs letrozol).

Per comparar el qüestionari ECOS16 basal, als 3 i 12 mesos s'ha utilitzat el test de Wilcoxon per dades aparellades. L'anàlisi uni i multivariat amb models de regressió lineal s'han utilitzat per determinar predictors de canvi en l'ECOS16 (definites com 3 o 12 mesos menys basal, en relació a l'empitjorament en qualitat de vida). Els models s'han ajustat per anys des de la menopausa i nivells basals de vit D.

Per l'anàlisi de l'evolució de la DMO a l'any de tractament amb IA s'han calculat models de regressió lineal diferenciant si rebien o no tractament amb bisfosfonats per tal d'ajustar-ho a potencials factors confusors com la ingesta de calci, anys des de la menopausa, tractament previ amb TAM, índex de massa corporal, DMO basal i nivells de Vit D basals.

5. RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. Descriptiu de la sèrie

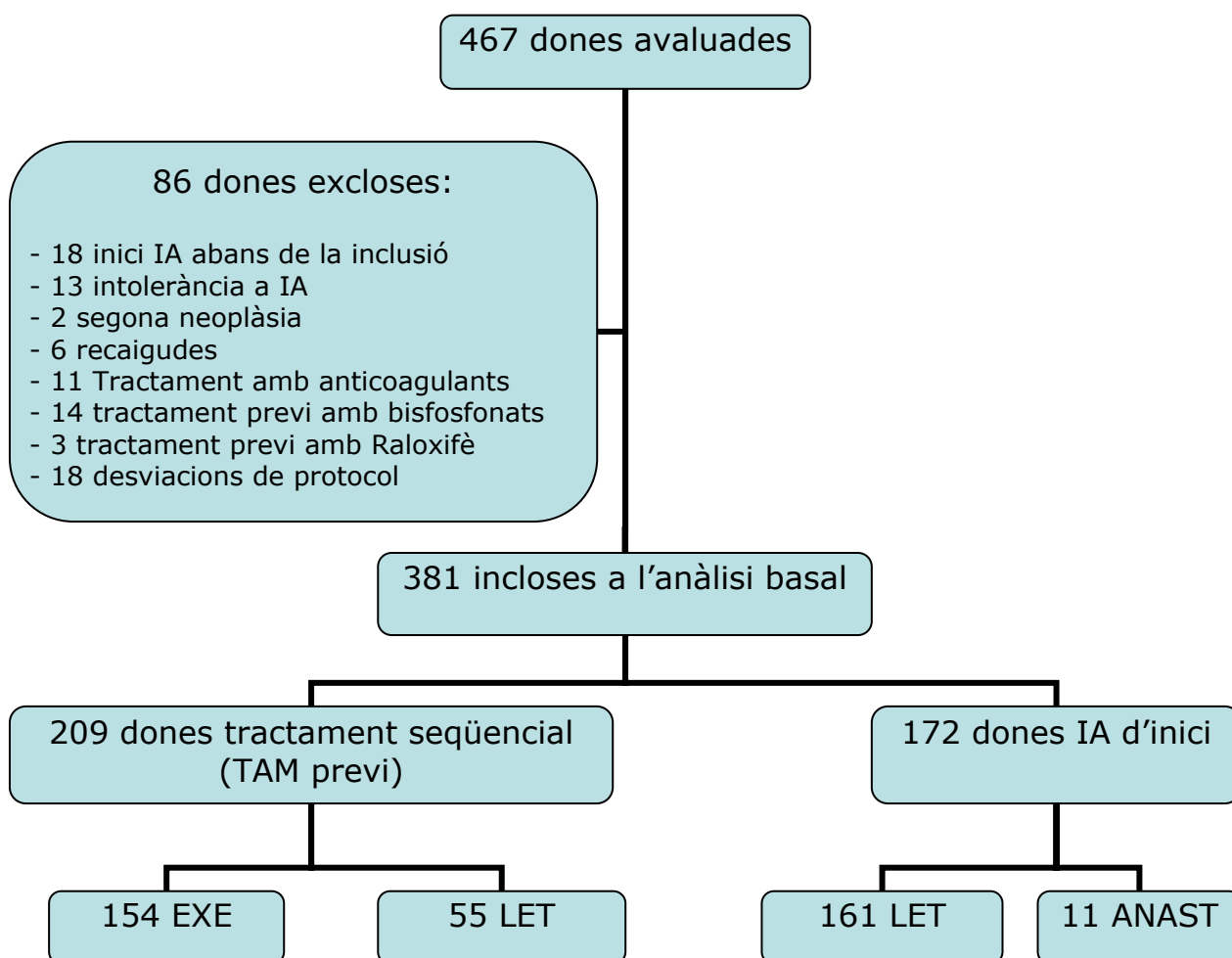
Des de l'1 de maig de 2006 fins 30 de novembre del 2010 s'han inclòs 381 dones (Figura 6). Les característiques de les dones incloses es mostren a la taula 3.

Dues-centes nou dones (64.8%) havien rebut prèviament tractament amb TAM. D'aquestes, cent cinquanta-quatre (73.7%) rep tractament amb seqüència curta (TAM seguit d'EXE) i cinquanta-cinc (26.3%) hormonoteràpia d'extensió amb LET (TAM seguit de LET). Cent setanta-dues dones (45.2%) reben IA com a tractament hormonal d'inici. D'aquestes, la majoria (90.6%) reben LET i un 9.4% reben ANAST.

La mitjana d'edat és de 61.7 anys. Les dones del grup de seqüència són més joves (mitjana d'edat 60.5 anys) respecte les dones del grup d'IA d'inici (mitjana d'edat 63.3 anys) ja que les que inicien tamoxifè, moltes vegades són pre- o perimenopàusiques quant s'indica el tractament hormonal adjuvant.

Un 20.3% de les dones son fumadores. Les dones del grup de seqüència tenen menor pes i l'edat de menopausa més precoç que les dones del grup d'inici. Només l'1.3% de les dones incloses tenen baix pes, definit per índex de massa corporal <18 segons criteris de la OMS.

Figura 6. Distribució de dones avaluades, incloses i excloses.



Taula 3. Característiques de la població.

Es mostren mitjanes (desviació estàndard)

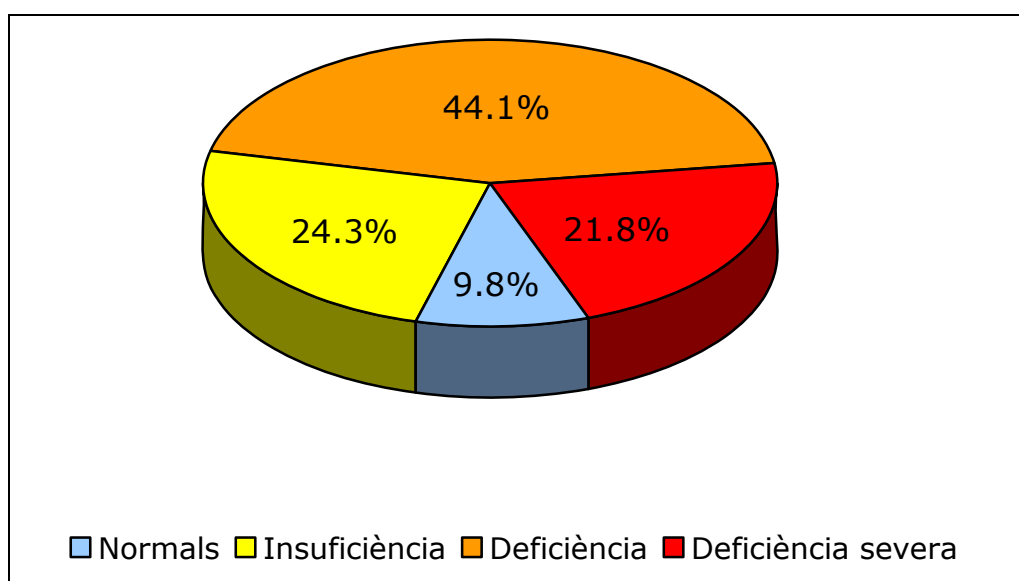
Variabls	TOTAL POBLACIÓ (n=381)	GRUP SEQÜÈNCIA [TAM previ] (n=197)	GRUP INICI [No TAM] (n=146)	Diferència entre grups (valor p)
Edat (anys)	61.70 (8.99)	60.53 (9.44)	63.26 (8.17)	0.003
Pes (Kg)	70.31 (12.66)	68.65 (12.21)	72.35 (12.95)	0.005
Alçada (cm)	155.88 (9.58)	156.60 (6.11)	155.04 (12.57)	0.124
Lactància materna (mesos)	8.89 (15.14)	8.32 (13.52)	9.59 (16.93)	0.413
Edat de menopausa (anys)	49.29 (4.35)	48.73 (4.16)	49.95 (4.49)	0.007
Paritat	2.05 (1.28)	2.01 (1.18)	2.10 (1.40)	0.474
Ingesta Calci (mg/dia)	820.92 (329.2)	838.73 (333.57)	799.15 (323.43)	0.244
25-OH-Vit D (ng/ml)	18.10 (10.31)	19.26 (11.41)	16.7 (8.63)	0.017
ECOS16	1.71 (0.79)	1.71 (0.79)	1.72 (0.79)	0.902
EVA	2.69 (2.50)	2.52 (2.42)	2.90 (2.59)	0.147
NTx (nM BCE/mM Cr)	46.88 (20.92)	40.49 (14.12)	55.69 (25.17)	<0.0001
OC (ng/ml)	6.48 (6.08)	4.69 (2.69)	8.70 (8.08)	<0.0001
FAO (µg/L)	13.37 (6.03)	12.68 (6.51)	14.21 (5.29)	0.016
DMO-CL (gr/cm²)	0.907 (0.129)	0.900 (0.119)	0.915 (0.139)	0.25
DMO-CF (gr/cm²)	0.715 (0.103)	0.718 (0.097)	0.711 (0.110)	0.461
DMO-MT (gr/cm²)	0.857 (0.112)	0.862 (0.111)	0.852 (0.115)	0.429

25-OH-vit D: 25-hidroxivitamina; NTx: N-Telopèptid; OC: Osteocalcina; FAO: Fosfatassa Alcalina Òssia; DMO-CL: Densitat mineral òssia de la columna lumbar; DMO-CF: Densitat mineral òssia del coll del fèmur; DMO-MT: Densitat mineral òssia maluc total

La mitjana d'ingesta de calci és de 823.75 mg/dia (rang 123-2259 mg), inferior a les quantitats diàries recomanades que són 1200mg/dia. Només 40 dones (10.5%) ingereixen les quantitats recomanades.

Els nivells basals de vit D de les dones incloses són clarament baixos [Figura 7]. Només 37 dones tenen nivells normals (≥ 30 ng/ml) de vit D; 93 dones tenen nivells que es consideren insuficients; i 251 dones nivells plasmàtics < 20 ng/ml, de les quals 83 presenten valors considerats de deficiència severa. S'observa una diferència estadísticament significativa en els nivells basals de vit D entre el grup de seqüència (19.26 ng/ml) respecte el grup d'IA d'inici, que presenta nivells més baixos de Vit D (16.7 ng/ml).

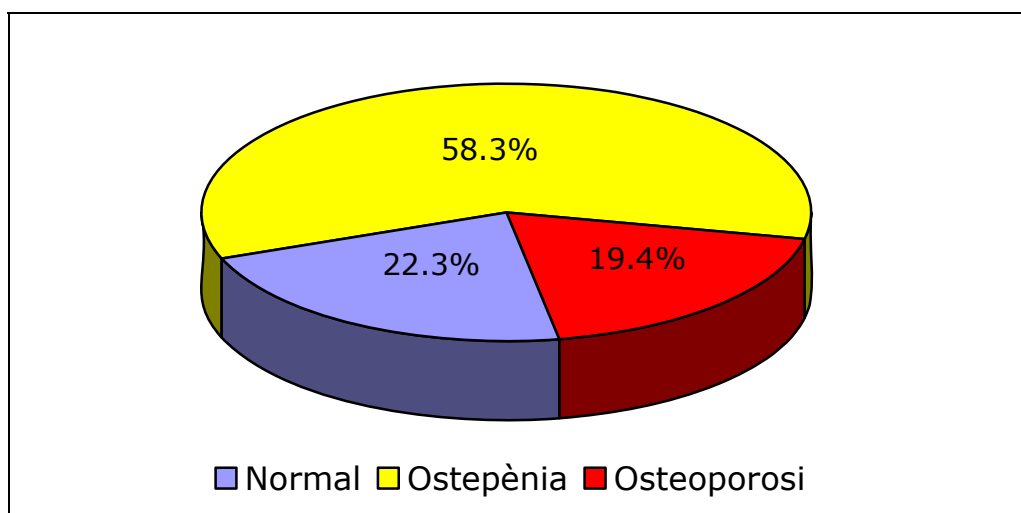
Figura 7. Nivells basals de Vit D



Els valors dels MRO són significativament inferiors al grup de seqüència (que han rebut tamoxifè prèviament) que les dones del grup d'IA d'inici, i aquestes diferències són estadísticament significatives.

Vuitanta-cinc (22.3%) dones tenen la DMO basal normal, dues-centes vint-i-dos (58.3%) presenten criteris densitomètrics d'osteopènia i setanta-quatre (19.4%) tenen osteoporosi [Figura 8]. No s'observen diferències entre la proporció normal-osteopènia-osteoporosi entre les dones del grup de seqüència que han rebut tractament previ amb TAM i les dones del grup d'inici.

Figura 8. Densitometria òssia basal



A aquelles dones amb DMO basal compatible amb osteoporosi o amb osteopènia amb fractures o factors de risc de fractures se'ls inicia tractament amb bisfosfonats. Cent quinze dones (29.13%) reben indicació de tractament amb bisfosfonats: 57 àcid alendrònic i 58 àcid risedrònic.

A la visita inicial, es van diagnosticar 45 fractures prevalents (11.8%), 17 vertebrals i 28 no vertebrals, la majoria (80%) asimptomàtiques. Si analitzem el subgrup de dones que van rebre bisfosfonats, la taxa de fractures és del 32%, mentre que la taxa de fractures en el subgrup de dones que no rebien bisfosfonats, és del 3.7%. Les fractures prevalents diagnosticades al subgrup que no rebien bisfosfonats corresponen a fractures de colles o fractures costals en dones amb densitometria òssia normal.

No hi ha diferències entre el grup de dones que havien rebut TAM prèviament respecte les que rebien IA d'inici.

A la taula 4 es mostra la distribució de fractures en funció de l'edat. En dones de <60 anys, no es diagnostiquen fractures clàssicament associades a fragilitat com són les vertebrals o les de fèmur.

Abans d'iniciar el tractament amb IA, el 67.3% de les dones presenten algun tipus de dolor ossi i articular. La mediana de dolor

valorat per EVA és de 2.69, i la mitjana de valoració de qualitat de vida és de 1.71 [Taula 3]. No s'observen diferències estadísticament significatives entre les dones que han rebut prèviament TAM i les que reben IA d'inici.

Taula 4. Distribució de fractures segons edat

Edat (anys)	Fractura Vertebral	Fractura Fèmur	Fractura Colles	Altres fractures
≤ 55	0 (0%)	0 (0%)	2 (18.2%)	3 (18.75%)
56-60	0 (0%)	0 (0%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)
61-65	5 (29.5%)	0 (0%)	2 (18.2%)	2 (12.5%)
66-70	4 (23.5%)	0 (0%)	2 (18.2%)	5 (31.25%)
71-75	4 (23.5%)	1 (100%)	1 (9.1%)	1 (6.25%)
> 75	4 (23.5%)	0 (0%)	3 (27.3%)	3 (18.75%)
TOTAL	17	1	11	16

Altres fractures inclou: fractures costals, húmer, falanges

5.2. Massa òssia. Relació amb els nivells de vitamina D

En el moment de l'anàlisi, 230 dones tenien un any complert de seguiment. Seguint les indicacions de tractament establertes pel protocol 74 dones (32.2%) havien iniciat tractament amb Calci+vit D i bisfosfonats. Les 156 restants (67.8%) només rebien calci+vit D. Analitzarem les 156 dones que no seguien tractament amb bisfosfonats i únicament rebien calci+vit D per estudiar l'impacte de la vit D en la

pèrdua de massa òssia sense tenir en compte l'efecte protector dels bisfosfonats.

Només 19 dones (12.2%) tenien concentracions basals de Vit D ≥ 30 ng/ml, i per tant van rebre tractament diari amb Calci 1000 mg + 800 UI de Vitamina D3. Les 137 (87.8%) dones restants presentaven diferents graus de deficiència de Vit D, i rebien suplementes de 16.000 UI de Vitamina D3 oral cada dos setmanes. Després de 3 mesos de suplementació extra amb Vitamina D3 quinzenal, el 81.4% de les dones assoleixen nivells de vit D ≥ 30 ng/ml.

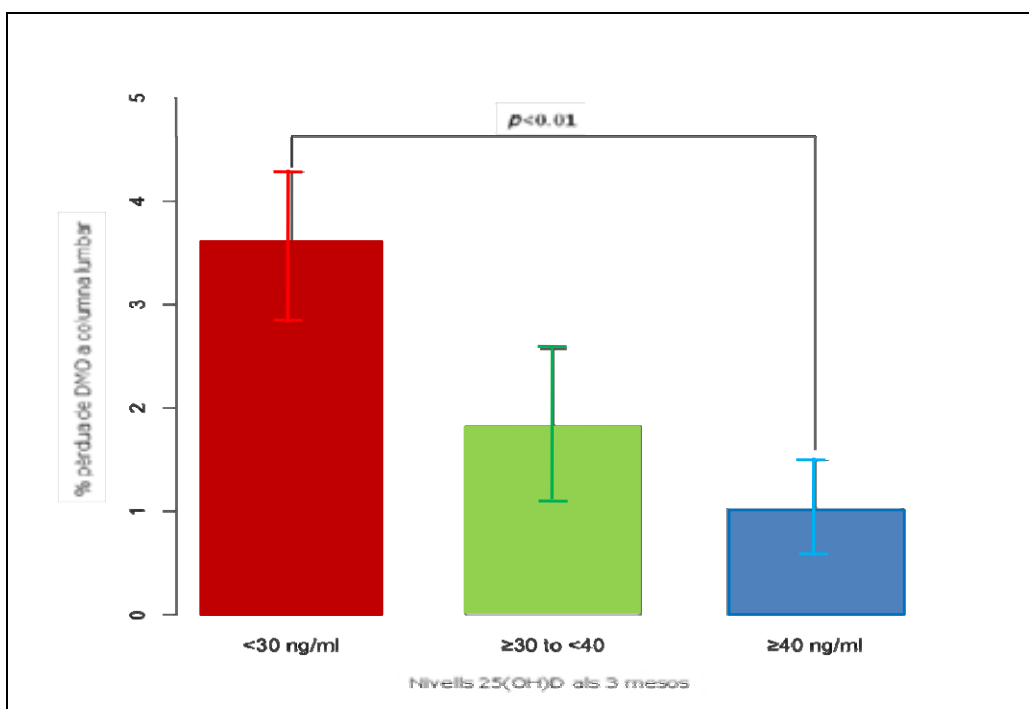
Després d'un any de tractament amb IA, les dones presenten una disminució significativa de densitat mineral òssia, comparat amb la DMO basal: columna lumbar (0.017 g/cm² [-1.77%]; $p < 0.001$), a maluc total (0.008 g/cm² [-0.89%]; $p = 0.007$), i a coll femoral (0.012 g/cm² [-1.60%]; $p < 0.001$).

Les concentracions de vit D després de 3 mesos de suplementació estan associades inversament amb la pèrdua de massa òssia a nivell de columna lumbar: per cada increment de 10 ng/ml de la concentració de Vit D es perd un 0.55% menys de massa òssia [Interval Confiança (IC) 95%: 0.27 a 0.82; $p < 0.001$]. Aquesta associació es manté estadísticament significativa en aquelles dones que parteixen de valors basals de Vit D insuficients (per cada increment de 10 ng/ml de Vit D es perd un 0.52% menys de massa òssia [IC 95%: 0.23 a 0.80; $p < 0.001$] i també després d'ajustar-ho per estació de l'any en que es realitza la

determinació de Vit D, índex de massa corporal, ingesta de calci, tipus d'IA (EXE vs LET) i anys de menopausa ($p=0.005$) [Taula 5].

Les 91 dones (58.3%) que aconseguen nivells de vit D >40 ng/ml després dels 3 mesos de suplementació presenten un 2.54% [IC 95%: 1.38 a 5.35; $p=0.007$] menys de reducció de la DMO a columna lumbar respecte aquelles dones que mantenen nivells <30 ng/ml. Aquesta diferència es manté estadísticament significativa després de l'anàlisi multivariat ($p=0.03$) [Taula 5 i figura 9].

Figura 9. Nivells de Vit D als 3 mesos i relació de pèrdua de DMO a columna lumbar



Taula 5. Concentracions de Vit D als 3 mesos i percentatge de canvi de DMO a columna lumbar.

		Coeficient Beta cru [IC95%]		Coeficient Beta ajustat [IC95%]	
		Població general (n=156)	Dones amb suplementació Vit D (n=137)	Població general [‡] (n=156)	Dones amb suplementació Vit D [‡] (n=137)
Increment de 10 ng/ml dels nivells de Vit D als 3 mesos		0.55 *** [0.27 a 0.82]	0.52 *** [0.23 a 0.80]	0.41 ** [0.13 a 0.68]	0.36 * [0.07 a 0.66]
Nivells de Vit D (ng/ml) assolits després de 3 mesos de suplement	<30 (n=29)	0 [grup referència]	0 [grup referència]	0 [grup referència]	0 [grup referència]
	≥30 a	1.74	1.18	1.44	0.89
	<40 (n=36)	[-0.42 a 3.89]	[-1.14 a 3.51]	[-0.71 a 3.60]	[-1.39 a 3.17]
	≥40 (n=91)	2.54 ** [1.38 a 5.35]	2.31 * [0.25 a 4.36]	2.10 * [0.26 a 3.93]	1.67 [□] [-0.34 a 3.68]

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05, [□]p<0.1

[‡] Ajustat per: estació, índex massa corporal, ingesta calci, IA (EXE vs LET), anys menopausa

[‡] Ajustat a més a més per Vit D basal

5.3. Evolució dels marcadors de remodelatge ossi als 3 mesos

Per a l'anàlisi de l'evolució dels MRO disposem les dades complertes basals i als 3 mesos de 230 dones.

A la taula 6 es representa l'evolució dels MRO en el global de la cohort i en els subgrup que reben bisfosfonats i el que no. En el global de la cohort es produeix una disminució no significativa dels valors de N-Tx i FAO, i un augment de l'OC de forma estadísticament significativa. En el subgrup de dones que no reben bisfosfonats, es produeix un augment de tots els MRO, indicant una activació del remodelat ossi induïda per l'acció dels IA. Contràriament, i com era esperat, en el subgrup de dones que reben bisfosfonats, es produeix una disminució significativa de tots els MRO, anul·lant l'efecte d'augment de remodelat ossi produït per l'ús d'IA.

Quant analitzem la diferència dels MRO als 3 mesos (respecte el basal) hi ha un impacte estadísticament significatiu en el grup que ha rebut bisfosfonats respecte el que no els ha rebut [Taula 7], mentre que no s'observen diferències en funció de l'IA utilitzat [Taula 8].

Taula 6. Evolució dels MRO als 3 mesos a la població global, el subgrup tractat amb bisfosfonats (BF) i el subgrup que no ha rebut bisfosfonats. Es mostra mitjana \pm desviació estàndard.

MRO	GLOBAL	P	No BF	P	Si BF	p
N-Tx basal	45.87 \pm 20.15	0.97	44.47 \pm 18.43	0.032	49.03 \pm 23.38	<0.001
N-Tx 3 mesos	43.91 \pm 22.18		47.2 \pm 23.21		36.53 \pm 17.69	
OC basal	6.5 \pm 6.23	0.001	6.29 \pm 6.59	<0.001	7.0 \pm 5.29	0.464
OC 3 mesos	7.54 \pm 5.33		7.9 \pm 5.45		6.7 \pm 4.99	
FAO basal	13.45 \pm 6.19	0.187	13.47 \pm 6.42	0.731	13.37 \pm 5.14	<0.001
FAO 3 mesos	13.04 \pm 5.04		13.61 \pm 5.27		11.66 \pm 4.18	

Taula 7. Diferència dels MRO als 3 mesos en el subgrup que rep tractament amb bisfosfonats (BF) i el que no els rep. (Valor amb signe [+] fa referència a increment, amb signe [-] fa referència a disminució).

MRO	No Bisfosfonats		Si Bisfosfonats		P	IC 95%
	Mitjana	DS	Mitjana	DS		
NTx	+2.73	17.5	-12.5	-20.18	<0.001	[-19.93 a -10.54]
OC	+1.6	6.06	-2.99	-3.99	0.005	[-3.23 a -0.57]
FAO	+0.13	6.15	-1.71	-3.84	0.006	[-3.16 a -0.54]

Taula 8. Diferència dels MRO als 3 mesos en el subgrup que rep tractament amb bisfosfonats (BF) i el que no els rep, tenint en compte el tipus d'IA. (Valor amb signe [+] fa referència a increment, amb signe [-] fa referència a disminució).

MRO	IA	No Bisfosfonats			Si Bisfosfonats		
		Mitjana	DS	<i>p</i>	Mitjana	DS	<i>p</i>
NTx	LET	+2.27	17.36	0.649	-7.46	14.98	0.066
	EXE	+3.45	17.17		-15.74	24.08	
OC	LET	+2.81	3.31	0.005	-0.46	2.25	0.019
	EXE	+1.18	5.07		-1.19	4.13	
FAO	LET	+0.93	8.09	0.034	-1.29	2.86	0.44
	EXE	+0.81	4.34		-1.89	4.41	

5.4. Qualitat de vida i dolor associat a ús d'IA

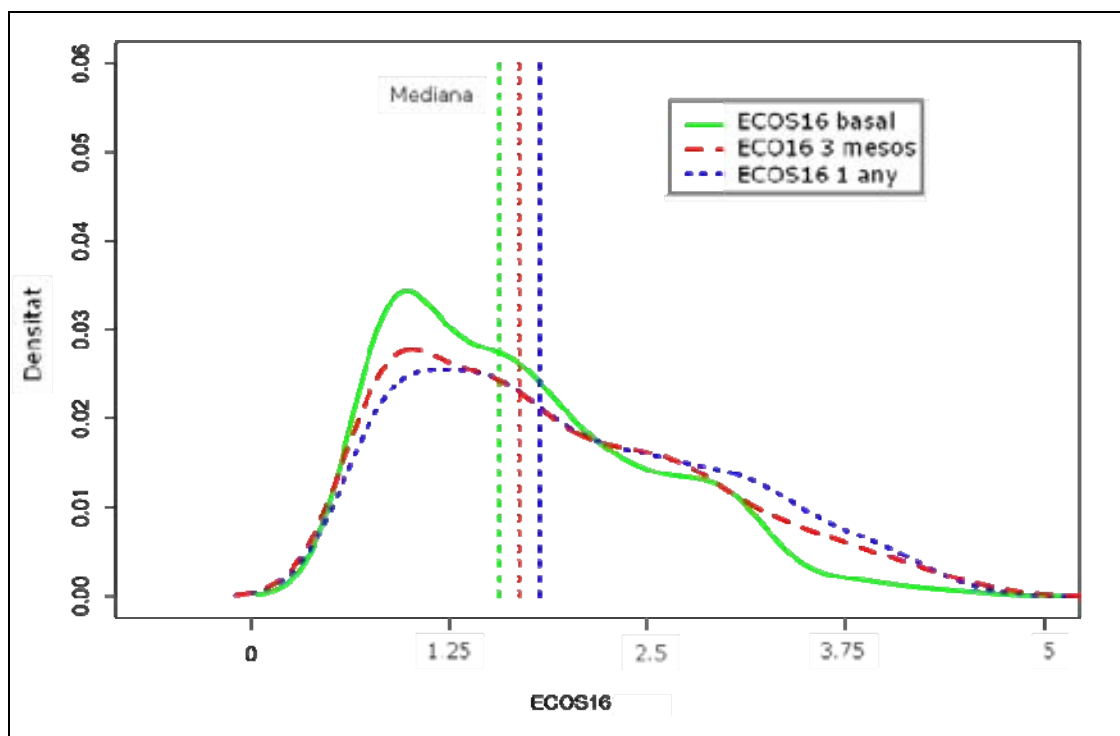
Un dels principals efectes secundaris dels IA són les artràlgies. Hem analitzat el comportament i possibles determinants de canvis en la qualitat de vida relacionada amb salut òssia en tres temps: basal (abans d'iniciar el tractament amb IA), als 3 mesos i a l'any de tractament amb IA. Avaluem la qualitat de vida a través del qüestionari ECOS16 i les artràlgies mitjançant escala visual analògica (EVA).

Tenim complerts el qüestionari ECOS16 i l'EVA basal, als 3 i 12 mesos de 230 dones.

Els valors de l'ECOS16 basal són significativament menors que els obtinguts als 3 mesos de tractament (mitjana de diferència entre basal i 3 mesos: 3.35 [IC 95% 2.19 a 4.50], $p < 0.001$) i als 12 mesos (mitjana de diferència entre basal i 12 mesos: 4.50 [IC 95% 3.20 a 5.81], $p < 0.001$) [Figura 10]. Els valors de l'ECOS16 als 3 i 12 mesos no són estadísticament diferents ($p = 0.13$).

Els principals predictius de canvi en els valor de l'ECOS16 als 3 mesos [Taula 9] són el tractament previ amb TAM [Figura 11], canvis en l'escala visual analògica de les artràlgies i l'índex de massa corporal. Als 12 mesos [Taula 9], els predictius de canvi en l'ECOS16 són Vit D a l'any ≥ 30 ng/ml [Figura 12] i el canvi en l'escala visual analògica de les artràlgies. És a dir, les dones que havien rebut TAM prèviament presenten menys detriment de qualitat de vida als 3 mesos, valorat per qüestionari ECOS16, que les dones que no havien rebut tractament amb TAM. I als 12 mesos, les dones que mantenen nivells normals de vit D tenen millor qualitat de vida comparat amb les que tenen nivells insuficients de vit D.

Figura 10. Mitjana d'ECOS16 basal, als 3 i 12 mesos de tractament amb IA.



Taula 9. Predictius de canvi en l'ECOS16 a 3 i 12 mesos.

	Coeficient β ajustat	IC 95%	p
3 mesos			
TAM previ	-3.8	-6.49 a -1.5	0.006
Canvis EVA	0.5	0.001 a 0.02	0.049
IMC	0.22	-0.03 a 0.49	0.09
12 mesos			
VitD \geq 30 ng/ml	-6.6	-10.67 a -2.51	0.002
Canvis EVA	1.6	0.92 a 2.29	<0.001

EVA: escala visual analògica per valorar artràlgies; IMC: índex massa corporal

Figura 11. Canvis d'ECOS16 als 3 mesos en funció de tractament previ amb TAM.

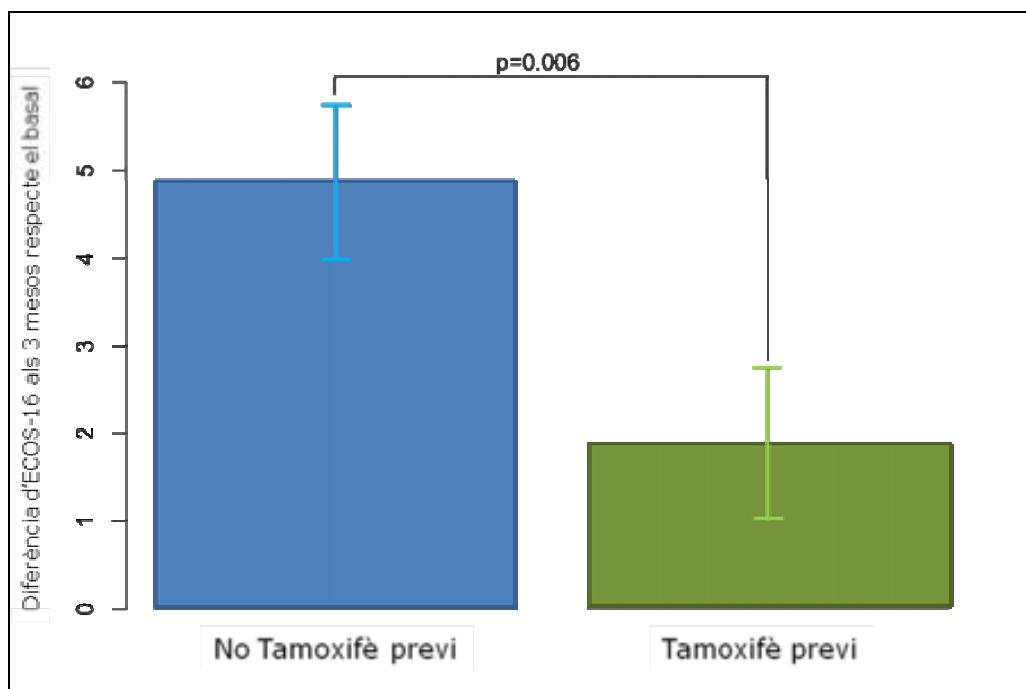
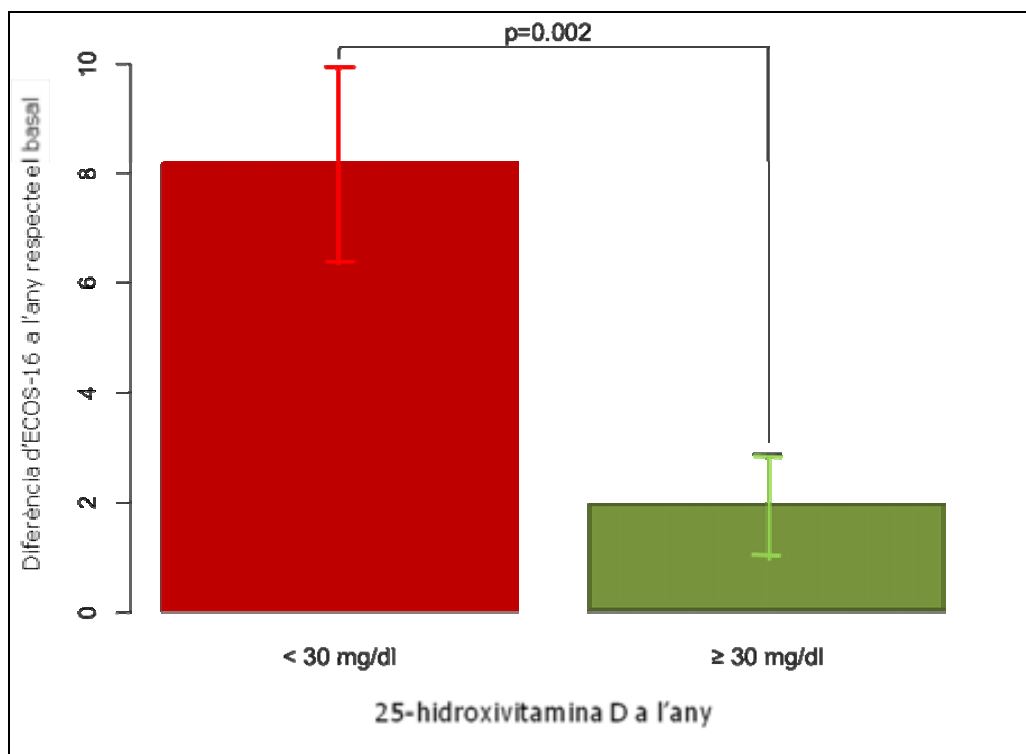


Figura 12. Canvis d'ECOS16 a l'any en funció de nivells de Vit D.



5.5. Evolució densitomètrica als 12 mesos

Per l'anàlisi de l'evolució de DMO a l'any de tractament amb IA disposem de les dades completes de 230 dones. Noranta-cinc dones (41.3%) segueixen tractament amb EXE i 135 (58.7%) amb LET. Setanta-quatre dones (32.2%) rebien tractament amb bisfosfonats per presentar criteris d'osteoporosi o osteopènia amb factors de risc de fractures. Cent trenta-una dones (56.9%) havien rebut tractament previ amb TAM (95/95 dones que segueixen tractament amb EXE i 40/135 dones que segueixen tractament amb LET).

En el grup de 156 dones (67.8%) que no segueixen tractament amb bisfosfonats s'observa una pèrdua significativa de massa òssia a l'any de tractament amb IA a columna lumbar ($p < 0.001$), coll fèmur ($p < 0.001$) i maluc total ($p = 0.02$). [Taula 10].

Contràriament, i com era esperat, les dones que rebien tractament amb bisfosfonats ($n = 74$), experimentaren un guany significatiu en DMO tant a coll femoral ($p = 0.002$) com a maluc total ($p = 0.009$), i un guany marginal a columna lumbar ($p = 0.08$).

Si comparem l'efecte dels diferents IA (EXE i LET), hi ha diferències significatives en l'efecte produït sobre massa òssia. En el grup de dones que no van rebre tractament amb bisfosfonats, les que rebien LET experimentaven una major pèrdua absoluta, de 0.027 gr/cm^2 ($p = 0.004$) a columna lumbar respecte les que rebien EXE

[Taula 11, figura 13]. No s'observen diferències en DMO a coll femoral ($p=0.25$) ni a maluc total ($p=0.76$). En el grup de dones que rebien bisfosfonats, no s'observen diferències entre IA en cap de les localitzacions (columna lumbar $p=0.57$, coll femoral $p=0.29$ i maluc total $p=0.53$), tot i que l'anàlisi pot tenir poc poder estadístic per petit nombre de dones.

Taula 10. Canvi en DMO (absolut i percentatge) a l'any de tractament amb IA, diferències entre tractament o no amb bisfosfonats.

	DMO Basal (gr/cm ²) [mitjana(DS)]	DMO 1 any (gr/cm ²) [mitjana(DS)]	Canvi absolut [‡] (gr/cm ²) [mitjana(IC 95%)]	% Canvi [‡] [mitjana (IC 95%)]
NO TRACTAMENT AMB BISFOSFONATS (n=156)				
Columna Lumbar	0.967 (0.110)	0.949 (0.114)	-0.018 *** (-0.012 a -0.024)	-1.84% (-1.23 a -2.44)
Coll Femoral	0.754 (0.094)	0.744 (0.100)	-0.010 *** (-0.005 a -0.015)	-1.31% (-0.63 a -1.99)
Maluc total	0.901 (0.094)	0.896 (0.097)	-0.005 * (-0.001 a -0.010)	-0.59% (-0.10 a -1.09)
TRACTAMENT AMB BISFOSFONATS(n=74)				
Columna Lumbar	0.791 (0.102)	0.802 (0.097)	0.010 (-0.001 a 0.022)	1.48% (-0.1 a 2.86%)
Coll Femoral	0.632 (0.078)	0.648 (0.084)	0.015 ** (0.006 a 0.024)	2.40% (0.95 a 3.80%)
Maluc total	0.773 (0.099)	0.790 (0.096)	0.018 ** (0.005 a 0.031)	2.30% (0.65 a 4.04%)

[‡]Definit com DMO a l'any - DMO basal

[‡] Definit com canvi absolut / DMO basal

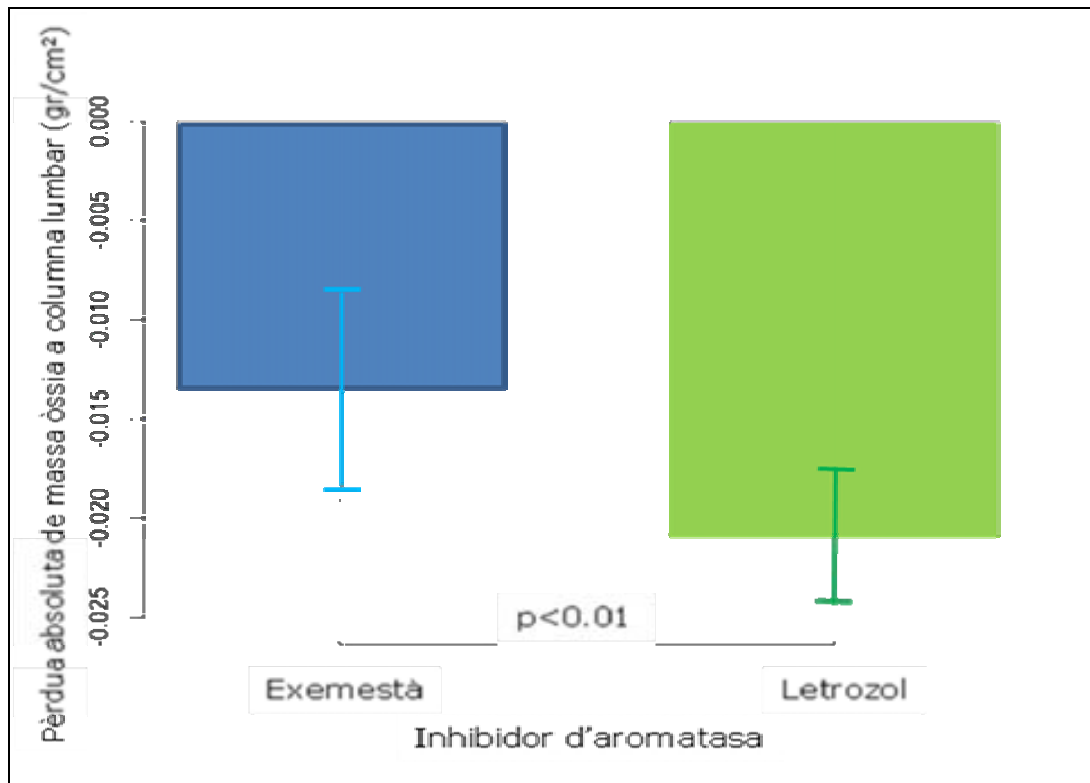
* $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$

Taula 11. Diferències en pèrdua de massa òssia a columna lumbar entre tractament amb EXE (grup de referència) i LET.

		Coefficient beta cru [IC 95%]	Ajustat beta multivariant [‡] [IC 95%]
No tractament bisfosfonats (n=156)	EXE (n=62)	[REF]	[REF]
	LET (n=94)	0.007 (p=0.24) [-0.012 to 0.027]	0.027 (p=0.004) [0.008 to 0.045]
Tractament amb bisfosfonats (n=74)	EXE (n=33)	[REF]	[REF]
	LET (n=41)	-0.009 (p=0.45) [-0.033 to 0.015]	0.008 (p=0.57) [-0.020 to 0.037]

[‡] Ajustat per: tractament previ amb TAM (si/on), ingesta de calci (mg/dia), anys de menopausa, quimioteràpia prèvia (si/no), índex massa corporal.

Figura 13. Pèrdua absoluta (gr/cm²) de massa òssia a columna lumbar en el subgrup de dones que no rebien bisfosfonats: comparació entre tractament amb EXE i LET.



6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

6.1. Anàlisi descriptiu de la sèrie

L'estudi de salut òssia que hem desenvolupat és una cohort prospectiva, amb reclutament actiu, amb 487 dones avaluades a data 1 de febrer de 2011. L'anàlisi de resultats per a l'elaboració de la present tesi, s'ha realitzat amb el tall a data d'1 de desembre 2010 amb 381 dones incloses. El 45.2% de les dones reben IA d'inici (majoritàriament LET, 9.4% reben ANAST) i 64.8% reben IA en seqüència després de tractament amb TAM (73.7% seqüència curta després de 2 o 3 anys de TAM i 26.3% seqüència llarga després de 5 anys de TAM). La indicació de l'IA d'inici o en seqüència està basada en les guies internacionals i nacionals d'ús de tractament hormonal en càncer de mama en estadis inicials. La diferència en la distribució d'ús dels IA en el tractament d'inici (90.6% LET) correspon a la indicació segons la guia de tractament del Servei d'Oncologia de l'Hospital del Mar.

La mitjana d'edat de les dones a l'entrada al protocol és de 61.7 anys, discretament inferior en el grup de seqüència (60.5 anys) respecte el d'IA d'inici (63.2 anys). L'edat de la menopausa també és discretament inferior en el grup de seqüència que en el grup d'inici.

Aquestes diferències s'expliquen perquè hi ha dones que al planificar l'estratègia de tractament hormonal són pre- o perimenopàusiques. En aquests casos l'ús d'IA està contraindicat i s'inicia tractament amb TAM. Quant esdevenen menopàusiques es pot realitzar el canvi a IA. Les dones més joves al diagnòstic, se'ls indica més freqüentment tractament quimioteràpic adjuvant, fet que indueix menopausa precoç en la majoria dels casos, per això també s'explica la menor edat de la menopausa en les dones del grup de seqüència.

6.1.1. Ingesta de calci

La majoria de la població té una ingesta de calci a través de la dieta bastant inferior als 1200 mg/dia recomanats per la *National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide* (National Osteoporosis Foundation, 2009).

S'ha demostrat el paper de l'adequada ingesta de calci en la salut òssia, tant en el desenvolupament de la massa òssia com en la prevenció de pèrdua de massa òssia (Silverman, 2010). Cal augmentar els aportos de calci en aquestes dones per tal de minimitzar el risc d'osteoporosi.

6.1.2. Vitamina D

La vit D és un dels factors de risc major per a l'osteoporosi (Silverman, 2010). La nostra població presenta nivells baixos o molt baixos de vit D. Només el 9.8% de les dones incloses tenen nivells de

vit D normals (>30 ng/ml). El 90.2% presenten nivells inferiors als recomanats, essent en el 21.8% dels casos nivells d'insuficiència severa (<10 ng/ml).

Aquests resultats són semblants als obtinguts en altres estudis realitzats a Espanya en dones postmenopàusiques amb alt risc de pèrdua de massa òssia o d'osteoporosi (Aguado *et al*, 2000).

La mitjana de vit D trobada en el nostre estudi és inferior a la reportada en un estudi realitzat a Barcelona en dones més grans que havien patit fractura de maluc, essent en aquest estudi els nivells de vit D de 22 ± 18 ng/ml (Larrosa *et al*, 2008; Larrosa *et al*, 2011).

És important tenir en compte que nivells de vit D <29.8 ng/ml poden condicionar un increment de les concentracions de PTH (Holick *et al*, 2005). Hi ha un consens general que els nivells òptims de vit D són >30 ng/ml, mentre que nivells entre 20 i <30 ng/ml es consideren deficients, entre 10 i <20 ng/ml es consideren insuficients i els <10 ng/ml insuficiència severa. Amb nivells baixos de vit D es pot produir un hiperparatiroidisme secundari, aspecte rellevant ja que l'augment de PTH estimula la resorció òssia (Peterlik & Cross, 2005; Dawson-Hughes *et al*, 1997).

La prevalença de nivells baixos de vit D en una població com la nostra, dones postmenopàusiques en tractament amb IA per càncer de mama en estadis inicials, ha estat avaluada en petites series de dones americanes, on descriuen nivells vit D <30 ng/ml en el 63-86% de la població estudiada (Khan *et al*, 2010). Un altre estudi americà

(Crew *et al*, 2009), amb 103 dones postmenopàusiques que havien rebut quimioteràpia adjuvant per càncer de mama en estadis I-III reporten un 74% de les dones amb nivells de vit D <20 ng/ml.

Basant-se amb l'estudi NORA (Nieves *et al*, 2008) que determina la influència de la vit D en el risc de desenvolupar osteoporosi en més de 36000 dones postmenopàusiques, i amb altres estudis amb resultats similars (Boonen *et al*, 2007), les guies de maneig de la pèrdua de massa òssia associada a l'ús d'IA (Hadji *et al*, 2008) recomanen suplementes de calci+Vit D a dosis de 1000 mg calci associat a 800 UI de vit D, i no consideren la necessitat d'avaluar els nivells de vit D per determinar si existeix una deficiència de vit D que calgui complementar de forma especial.

Amb les dades del nostre estudi considerem que la determinació dels nivells basals de vit D és un factor important per poder realitzar una correcta suplementació i així corregir un dels factors de risc importants per desenvolupar osteoporosi.

La vit D sembla que també té un paper important en el pronòstic de les dones afectes de càncer de mama. En un estudi retrospectiu de 512 dones amb càncer de mama (Goodwin *et al*, 2009), la mitjana de vit D fou de 58.1 nmol/L (22 ng/ml), i un 37.5% de les dones tenien nivells <50 nmol/L (20 ng/ml). Van trobar una correlació significativa entre els nivells de vit D i el risc de recaiguda a distància i de mort als 5 i 10 anys. Els resultats d'aquest estudi demostren que nivells de vit D deficients (<50 nmol/L o 20 ng/ml) s'associen a un increment del

risc de recaiguda a distància (HR: 1.94; IC95%: 1.16–3.25; $p = 0.02$) i un increment del risc de mort per càncer de mama (HR: 1.73; IC95%: 1.05–2.88; $p = 0.02$). Aquest aspecte podrà ser avaluat en el seguiment prospectiu de la cohort que es va realitzant.

6.1.3. Marcadors de remodelat ossi

Els MRO determinats (FAO i OC per formació i NTx per resorció) mostren una diferència estadísticament significativa entre el grup tractat amb IA d'inici respecte el grup tractat amb TAM. El tractament previ amb TAM es correlaciona amb valors dels MRO més baixos, i es correspon als resultats reportats per altres autors (Hadji *et al*, 2009a; Hadji *et al*, 2009b): les dones que reben tractament amb seqüència tenen valors significativament inferiors de MRO que les que reben IA d'inici.

Estudis previs demostren que el tractament amb TAM redueix l'activació del metabolisme ossi (Resch *et al*, 1998; Tiitinen *et al*, 2004; Vogel, 2009; Ward *et al*, 1993; Zidan *et al*, 2004). El TAM és un modulador selectiu del receptor d'estrògens i té efecte agonista estrogènic parcial sobre ós i el sistema cardiovascular; i té un efecte antagonista estrogènic a nivell de la mama. A nivell ossi hi ha receptors d'estrògens i aquests són altament sensibles als estrògens circulants. El TAM disminueix el metabolisme ossi i augmenta la DMO perquè té un efecte estrogènic sobre l'ós.

6.1.4. Densitometria òssia

La majoria de les dones incloses a l'estudi presenten criteris densitomètrics d'osteopènia (58.3%) o osteoporosi (19.4%), abans d'iniciar un tractament que activarà el metabolisme ossi, la pèrdua de massa òssia i el risc de fractures. Només un 22.3% de les dones presenten DMO normal. L'avaluació de la densitat mineral òssia abans d'iniciar el tractament amb IA és important per tal de determinar quines dones poden beneficiar-se del tractament amb bisfosfonats seguint les guies de pràctica clínica (Aapro *et al*, 2008; Reid *et al*, 2008).

En els estudis ATAC (Howell *et al*, 2005), IES (Coleman *et al*, 2007) o BIG1-98 (Rabaglio *et al*, 2009) que van portar a l'aprovació dels IA en el tractament adjuvant del càncer de mama, no s'avaluava la densitat mineral òssia de les pacients incloses abans d'iniciar el tractament amb IA, i la proporció de dones amb osteopènia o osteoporosi reportada és molt baixa. Només un 4.3% (105/2448) de les dones que van iniciar tractament amb LET en l'estudi BIG1-98 tenien osteoporosi. El diagnòstic d'osteoporosi era reportat per les pacients, no se'ls realitzava densitometria òssia abans de la inclusió a l'estudi. Al subestudi d'os de l'assaig IES (Coleman *et al*, 2007), el 46.11% de les dones tenien osteopènia, un percentatge inferior al trobat a la nostra població, i no s'incloueren dones amb osteoporosi, per tant no hi ha dades prospectives de l'efecte dels bisfosfonats en

dones amb osteoporosi. Això suggereix que les pacients incloses en els grans estudis clínics són diferents a les pacients que veiem a la pràctica habitual de les nostres consultes. És per això que considerem important aquest estudi d'avaluació de salut òssia en pacients fora d'assaig clínic, per poder obtenir resultats aplicables a la població general.

El tractament amb TAM s'ha associat a una preservació de la densitat mineral òssia i a un efecte protector en fractures per osteoporosi (Cooke *et al*, 2008). Aquest benefici esperat del TAM sobre la densitat mineral òssia no es veu reflectit a la nostra cohort. Tot i que les dones del grup de seqüència han rebut 2-3 anys o 5 anys de TAM abans d'iniciar el tractament amb IA, no presenten valors densitomètrics superiors als del grup d'IA d'inici. Per aquesta raó considerem important fer una avaluació de la densitat mineral òssia prèvia a l'inici del tractament amb IA, independentment del tractament hormonal previ rebut. Una de les limitacions del nostre estudi és que no es disposa de la densitometria prèvia a l'inici del tractament amb TAM i no es pot avaluar del tot l'efecte del TAM sobre la massa òssia d'aquestes dones

6.1.5. Fractures

La prevalença de fractures a la nostra cohort de dones és de l'11.8%, xifra considerable si tenim en compte que la pràctica

totalitat d'elles són asimptomàtiques i el diagnòstic és per la radiologia simple de columna realitzada a la visita basal de l'estudi.

En els grans estudis de tractament amb IA, BIG, ATAC, IES i MA.17, no s'avaluava la presència de fractures a la inclusió als estudis, per tant no hi ha dades de la taxa de fractures prevalents abans de l'inici del tractament amb IA. En aquests estudis, la taxa de fractures incidents durant el tractament amb IA fou superior (7-11%) que l'observada amb el tractament amb TAM (5-7.7%) (Baum *et al*, 2002; Coleman *et al*, 2007; Coombes *et al*, 2004; Goss *et al*, 2003; Howell *et al*, 2005). [Taula 2]

Un aspecte important del nostre estudi és l'avaluació inicial de la presència de fractures silents, abans d'iniciar el tractament amb IA. Això ens permet diferenciar les dones que requeriran intervencions específiques, com l'inici de tractament amb bisfosfonats, ja que sabem que la presència d'una fractura és el factor de risc més important per desenvolupar-ne de posteriors (Lindsay *et al*, 2001), i més tenint en compte que iniciarem un tractament amb IA que incrementa la pèrdua de massa òssia i el risc de fractures (Reid, 2009; Shapiro, 2005). A la nostra cohort, les dones que presenten fractures per fragilitat (associades a osteoporosi) com són les vertebrals, de maluc i d'húmer se'ls inicia tractament amb bisfosfonats. Les dones que presenten fractura de Colles o costals amb densitometria normal o osteopènia no se'ls inicia tractament amb bisfosfonats.

El grup de dones de tractament seqüencial que havien rebut prèviament TAM presenten taxes de fractures similars al grup de dones que reben IA d'inici. El número de fractures diagnosticat és petit per observar diferències entre aquests dos grups, i poder treure conclusions si el TAM i el seu efecte protector sobre metabolisme ossi té un impacte en prevenció de fractures.

Estudis realitzats en població d'alt risc de fractures (edat 65-75 anys) han demostrat que els nivells baixos de vit D s'associen a un elevat risc de fractures als 6 anys (van Schoor *et al*, 2008). El seguiment de les dones incloses a l'estudi ens permetrà obtenir conclusions sobre si les dones afectes de càncer de mama tenen més risc de fractures que les dones postmenopàusiques sanes (Chen *et al*, 2009).

La valoració de la taxa de fractures incidents als llarg del tractament ens donarà més informació, de forma acurada i prospectiva de la taxa real de fractures associades a l'ús d'IA. A diferència dels grans estudis d'IA, a la nostra cohort no seran avaluades únicament les fractures reportades per les dones, si no que també es diagnosticaran fractures silents perquè es fa radiologia cada any per diagnosticar-les.

6.2. Relació dels nivells de vit D i massa òssia

Els nivells basals de vit D no estan relacionades amb la pèrdua de massa òssia associada al tractament amb IA, però sí que hi ha una correlació inversa entre els nivells de vit D als 3 mesos i la pèrdua de massa òssia a nivell de columna lumbar observada a l'any de tractament amb IA. Aquelles dones que als 3 mesos assoleixen o mantenen nivells de vit D ≥ 40 ng/ml presenten menor pèrdua de massa òssia (un 2.54% menys de disminució de massa òssia) respecte les dones que tenen nivells de vit D < 30 ng/ml, i aquest benefici es manté estadísticament significatiu a l'anàlisi multivariant. La variació entre els nivells basals de vit D respecte els nivells als 3 mesos també presenten una correlació inversa amb la pèrdua de massa òssia. Així doncs, per cada increment de 10 ng/ml dels nivells de vit D respecte els basals, la pèrdua de massa òssia és 0.56% menor respecte les dones que no incrementen els nivells de vit D als 3 mesos.

La majoria dels grans estudis d'IA avaluen la pèrdua de massa òssia com a principal efecte secundari dels IA. Les taxes de canvi de massa òssia a l'any de tractament varien del -1.66% (Hines *et al*, 2009) al -7.4% (Gnant *et al*, 2008) amb una àmplia variació depenent de les característiques de les pacients incloses als estudis. Hi ha dos estudis que han reportat pèrdua significativa de massa òssia després de canviar de TAM a un IA: Hines SL i col. (Hines *et al*,

2009) van observar una pèrdua de massa òssia a columna lumbar de -1.6% a l'any de tractament amb LET després del tractament amb TAM. Coleman i col. (Coleman *et al*, 2007) van observar major pèrdua de massa òssia, un -2.7% a columna lumbar en aquelles dones que feia un any que seguien tractament amb EXE després de TAM. A la nostra cohort de dones, la taxa global de pèrdua a columna lumbar és -1.77%, es podria considerar entre els intervals baixos de pèrdua.

Hi ha dades sobre l'eficàcia dels bisfosfonats (Bundred *et al*, 2008; Markopoulos *et al*; Van Poznak *et al*, 2010) i del denosumab (Ellis *et al*, 2009) per prevenir la pèrdua de massa òssia en pacients amb osteoporosi o amb risc de fractures. Ja s'han publicat també guies clíniques (Reid *et al*, 2008) on es recomana l'ús d'agents antiressortius si existeix elevat risc de fractures, i únicament complements de calci i vit D en casos de baix risc de fractures. Probablement les dosis de calci (1g/dia) i vit D (400-800 mg/dia) suplementàries recomanades són massa baixes per assolir nivells de vit D òptims (Nogues *et al*, 2010). A la nostra cohort, quasi un 20% de les dones no assoleixen augments dels nivells de vit D fins a valors que es consideren normals (>30 ng/ml) després de 3 mesos de suplementes extres de vit D (16.000UI cada 15 dies, a part de les 800 UI diàries).

Fins ara, no hi ha evidència en l'eficàcia d'assolir nivells òptims de vit D per prevenir la pèrdua de massa òssia associada als IA.

Només en models animals, s'ha demostrat que els anàlegs de vit D poden prevenir la pèrdua de massa òssia induïda per IA (Mohamed & Yeh, 2009), però no hi ha cap estudi clínic que s'hagi portat a terme en humans que rebin tractament amb IA. Les nostres dades, demostren per primera vegada, que la optimització dels nivells de vit D tenen un efecte protector en la pèrdua de massa òssia en dones amb baix risc de fractures que no requereixen tractament amb bisfosfonats: per cada 10 ng/ml que s'augmenten els nivells de vit D es produeix un 0.55% menys pèrdua de massa òssia, que representa un terç del promig de pèrdua de massa òssia (1,77%) que experimenta la nostra població. Segons les dades obtingudes, els nivells de vit D òptims a assolir, després de 3 mesos de suplementes extres, serien > 40 ng/ml ja que són els que es correlacionen amb un descens del 2.54% de la pèrdua de massa òssia, comparat amb les dones que segueixen amb nivells d'insuficiència/deficiència. Les nostres dades també demostren que per cada quintil que incrementa la vit D es redueix 1% la pèrdua de massa òssia a columna lumbar. Aquestes dades suporten la hipòtesi que la normalització i millora dels nivells de vit D juga un paper important com a efecte protector de la pèrdua de massa òssia associada a IA.

Hi ha dades a la literatura que són congruents amb els nostres resultats. Hi ha estudis que relacionen la vit D amb la densitat mineral òssia (Bischoff-Ferrari *et al*, 2009a), i molts dels estudis i meta-anàlisis han demostrat que la suplementació amb vit D té un

efecte protector en vers a fractures (Bischoff-Ferrari *et al*, 2009b; Nieves *et al*, 2008). Una limitació de les nostres dades és que es tracta d'un estudi prospectiu obert no aleatoritzat, i per tant, l'efecte de la relació observada entre vit D i pèrdua de massa òssia no es pot descartar que sigui deguda a l'atzar. La plausibilitat biològica i la força d'associació observada donen suport a les nostres dades.

6.3. Evolució dels marcadors de remodelat ossi als 3 mesos

El que s'observa és que l'ús d'IA condiona una activació del metabolisme ossi, ja valorable als 3 mesos de l'inici del tractament. Existeix un increment dels MRO de formació i de resorció òssia en el subgrup de dones que no reben tractament amb bisfosfonats, per tant s'activa el metabolisme ossi. Mentre que en el subgrup de dones que reben tractament amb bisfosfonats es produeix una inhibició del metabolisme ossi observant-se una disminució dels valors de tots els MRO.

Aquestes dades són congruents amb les publicades a la literatura dels estudis d'IA i efecte sobre els MRO. A l'estudi MA.17 (Perez *et al*, 2006), les dones que havien rebut LET presentaven un increment dels valors de N-Tx als 6, 12 i 24 mesos de forma estadísticament significativa ($p=0.054$, $p<0.001$ i $p=0.016$ respectivament) quant es comparava amb les que havien rebut

placebo. Pel que fa a la FAO, només s'observaren diferències estadísticament significatives als 12 mesos. A l'estudi ATAC (Eastell *et al*, 2006) no observen diferències en els valors basals de les dones que reben ANAST respecte les que reben TAM. Tots els pacients que rebien ANAST s'incrementaven els marcadors de remodelat ossi, mentre que els que rebien TAM experimentaven un descens. A l'estudi IES (Coleman *et al*, 2007) els marcadors de resorció i formació augmenten en les dones que reben EXE respecte les que reben TAM ($p < 0.001$) i els canvis més importants els observen en els primers 6 mesos.

L'efecte dels bisfosfonats en els marcadors de remodelat ossi està ben establert. A l'estudi Z-FAST (Brufsky *et al*, 2007) (Brufsky *et al*, 2009) i ZO-FAST (Bundred *et al*, 2008; Eidtmann *et al*, 2010) s'analitza la pèrdua de massa òssia i la variació dels MRO entre el grup que rep l'àcid zoledrònic d'entrada i el grup que s'incorpora quant hi ha un detriment de la densitat mineral òssia. En els dos estudis, els MRO experimenten un increment en el subgrup de pacients que reben el Zoledrònic de forma retardada i una disminució dels MRO en el subgrup de dones que reben el bisfosfonat d'inici.

Amb bisfosfonats orals, Greenspan i cols. (Greenspan *et al*, 2008) avaluaren l'efecte del risedronat comparat amb placebo en 87 dones postmeopàusiques que havien finalitzat tractament amb quimioteràpia per un càncer de mama. El 13% rebien ANAST com a tractament hormonal adjuvant. N-Tx va augmentar un $99\% \pm 24\%$

($p < 0.001$) en el grup de dones que seguien tractament amb ANAST i placebo, comparat amb les que rebien risedronat. No hi havia canvis en els MRO en les dones que no rebien ANAST i estaven amb placebo.

Totes aquestes dades són congruents amb els resultats obtinguts en el nostre estudi. Seria important poder determinar la relació que hi ha entre la variació dels MRO els 3 primers mesos i l'efecte sobre densitat mineral òssia a llarg plaç. Si s'aconsegüís, els MRO serien uns predictors de pèrdua de massa òssia que ens permetria introduir tractament antiresortiu de forma precoç i evitar l'efecte dels IA sobre massa òssia. Amb les dades de les que disposem actualment aquesta relació no es pot determinar.

Fins avui, no hi ha dades clíniques concloents sobre l'impacte diferencial dels diferents IA sobre el metabolisme ossi. En un estudi realitzat en dones sanes (Goss *et al*, 2007), se'ls administrava LET, EXE, ANAST o placebo durant 24 setmanes per determinar les diferències en els MRO. EXE va ser l'únic IA que incrementava el percentatge de canvi respecte la valoració basal del marcador propèptid N-terminal del procol·lagen tipus I (marcador de ressortició). A la nostra població, en el subgrup que no rep tractament amb bisfosfonats, els MRO es veuen més incrementats amb l'ús de LET comparat amb l'ús d'EXE. De totes maneres, el tamany mostral de cada grup és massa petit per poder-ne treure conclusions.

6.4. Qualitat de vida i dolor associat a IA

Les dones tractades amb IA presenten un detriment en qualitat de vida. La majoria de les dones incloses al protocol ja presenten artràlgies i valors d'ECOS16 elevats abans d'iniciar el tractament amb IA. La pèrdua de qualitat de vida es produeix sobretot els 3 primers mesos de tractament. El tractament previ amb TAM i els nivells de vit D normals ($\geq 30\text{ng/ml}$) protegeixen de l'empitjorament de la qualitat de vida.

No hi ha dades a la literatura de qualitat de vida de les dones que reben tractament amb IA. Les dades publicades fan referència únicament a artràlgies, símptomes musculo-esquelètics i pèrdua de massa òssia.

La taxa reportada de símptomes musculo-esquelètics ens els estudis fase III d'IA oscil·la entre el 5 i el 36% [Taula 12]. A l'estudi ATAC, es descriuen artràlgies en el 35.6% de les dones que reben ANAST, comparat amb el 29.4% de les dones que prenen TAM (Howell *et al*, 2005). A l'estudi IES (Coombes *et al*, 2004) es confirma l'associació entre artràlgies i tractament amb EXE, comparat amb TAM (5.4% vs 3.6%). També a l'estudi MA.17 (Goss *et al*, 2003) la taxa d'artràlgies és superior amb LET (25%) que amb placebo (21%). Encara que les artràlgies no són invalidants, condicionen la discontinuació del tractament en un 5% dels casos, amb la consegüent resolució de les

artràlgies amb la retirada de l'IA (Donnellan *et al*, 2001; Hadji *et al*, 2009a).

Les nostres dades recolzen cert efecte predictiu de menor impacte negatiu de la qualitat de vida el tractament previ amb TAM i els nivells normals de vit D.

Taula 12. Incidència de símptomes musculoesquelètics en els estudis d'IA.

Estudi	Síntoma	IA	TAM/Placebo	<i>p</i>
ATAC	Artràlgia	35.6%	29.4%	<0.0001
	Túnel carpià	3%	1%	<0.0001
TEAM	Artràlgia	17.9%	9.2%	<0.001
BIG 1-98	Artràlgia	20%	13.5%	<0.001
	Miàlgia	7.1%	6.1%	0.19
IES	Artràlgia	18.6%	11.8%	<0.0001
	Túnel carpià	2.8%	0.3%	<0.0001
	Dolor muscular	21%	16%	<0.0001
MA-17	Artràlgia	25%	21%	<0.001
	Miàlgia	15%	12%	0.004
	Dolor ossi	5%	6%	0.67

La deficiència estrogènica sembla que pot ser una de les causes associades al desenvolupament del dolor articular a partir de l'efecte directe local en els teixits articulars, i també per via inflamatòria mediat per Interleuquina-6 (Felson & Cummings, 2005). Els estrògens disminueixen la degradació de la col·làgena i per tant s'han associat a un efecte protector del cartílag.

Un altre mecanisme relacionat amb el dolor és l'efecte dels estrògens en la nocicepció central i perifèrica, i s'ha postulat que el dèficit d'estrògens incrementa la sensació de dolor (Felson & Cummings, 2005). El mecanisme de les artràlgies associades a IA sembla que té involucrat un component inflamatori, evidenciat per un risc incrementat de vessaments articulars (sobretot a canell) en les dones que presenten artràlgies (prevalença 50%) comparat amb les que no presenten artràlgies (25%) (Dizdar *et al*, 2009; Morales *et al*, 2008). Com que els IA produeixen major disminució dels nivells d'estrògens que el TAM és lògic que presentin amb major freqüència artràlgies les dones que reben IA.

A partir d'un anàlisi retrospectiu de l'estudi ATAC (Sestak *et al*, 2008) on només es van incloure dones que no tenien dolor articular, es van identificar potencials factors de risc per desenvolupar artràlgies, com són: tractament hormonal previ, receptors hormonals positius, tractament previ amb quimioteràpia, obesitat i tractament amb ANAST. No s'han avaluat quins són els factors que condicionen un empitjorament de les artràlgies en dones que ja en tenen de base.

Pel que fa a la vit D, ja hem comentat que mantenir nivells de vit D >40 ng/ml produeix menor pèrdua de massa òssia. A més a més, el nostre grup ha publicat els resultats de la relació entre nivells de vit D i presència d'artràlgies (Prieto-Alhambra *et al*, 2011). Els nostres resultats conclouen que nivells de vit D >40 ng/ml als tres mesos, eviten l'empitjorament de les artràlgies identificades a la visita basal (mesurades per escala visual-analògica) de forma estadísticament significativa.

El paper de la deficiència de vit D en les artràlgies induïdes per IA és controvertida (Chlebowski, 2009), alguns treballs que demostren una associació entre el dèficit de vit D i la clínica (Waltman *et al*, 2009). El mecanisme d'aquesta associació no està clar. S'ha proposat que la reducció dels nivells d'estrògens produïda pels IA podria emascarar una osteomalàcia subclínica (Khan *et al*, 2010), induïda per l'activació, a través dels estrògens, de l'1-alfa-hidroxi-lasa (Ash & Goldin, 1988), els receptor de la vit D (Nashold *et al*, 2009; Liel *et al*, 1999) i/o de la proteïna d'unió de la vit D. La vit D té efectes immuno-moduladors potents (Holick, 2007), afectant tant la immunitat innata (evidenciat per la producció de catelicina) (Wang *et al*, 2004), com immunitat adaptativa (a través de la proliferació dels limfòcits T) (Tsoukas *et al*, 1984). La vit D pot modular els processos de dolor perifèric i central (Plotnikoff & Quigley, 2003), i incrementar l'expressió de transcrits específics de l'aromatasa a nivell de teixit glial, suggerint rescat del teixit neural dels efectes dels IA (Yague *et al*, 2009).

L'avaluació prospectiva de les artràlgies i de la qualitat de vida basal, als 3 mesos i de forma anual durant tot el tractament amb els IA, aportarà noves dades dels efectes musculo-esquelètics dels IA. Un valor afegit que té el nostre protocol, és que no només valorem les artràlgies, si no que afegim un qüestionari de qualitat de vida que és més real de la vivència i l'impacte en el dia a dia dels efectes secundaris del tractament, i com poden condicionar el compliment del tractament.

6.5. Evolució densitomètrica als 12 mesos

Les dades obtingudes en relació a l'evolució de la densitometria òssia a l'any d'inclusió al protocol, tant pel subgrup de dones que reben bisfosfonats, com el subgrup que no rep tractament amb bisfosfonats són les esperades per les dades d'estudis previs i per l'efecte dels bisfosfonats en la densitat mineral òssia.

En el subgrup de dones que no reben bisfosfonats es produeix una pèrdua de massa òssia significativa a tots els nivells (columna lumbar -1.84%, coll femoral -1.31% i maluc total -0.59%). Aquestes dades són similars a les obtingudes en els grans estudis d'IA i en els subestudis específics de salut òssia, analitzant el grup de dones incloses que no rebien bisfosfonats, tractades amb IA. No van ser

avaluades les que rebien tamoxifè (en el cas de l'estudi ATAC, IES i TEAM) ni placebo (en l'estudi MA.17-B). [Taula 13].

Així, per exemple al subestudi d'os de l'estudi IES (Coleman *et al*, 2007) es produeix una pèrdua de massa òssia a columna lumbar amb EXE comparat amb TAM de 0.051 gr/cm^3 , q correspon a un -2.7% als 6 mesos ($p < 0.0001$). A l'estudi global de l'IES la pèrdua a columna lumbar de densitat mineral òssia és de -2.9% als 6 mesos, -3.6% als 12 mesos i -4% als 24 mesos.

En el subestudi d'os de l'ATAC (Eastell *et al*, 2008) la pèrdua de massa òssia a columna lumbar als 12 mesos és de -2.26% i a maluc total de -1.51%. Les dones que eren menopàusiques de ≤ 4 anys tenien una major pèrdua a columna lumbar (-5.31%) comparat amb dones que feia > 4 anys q eren menopàusiques (-1.88%). L'efecte deleteri de l'ANAST a nivell de massa òssia és reversible al retirar-se el tractament, s'acaba recuperant massa òssia al deixar l'ANAST. Així doncs, als 7 anys la densitat mineral òssia a columna lumbar augmenta un 4.02% (Eastell *et al*, 2010).

Els resultats de l'estudi TEAM, mostren una pèrdua de massa òssia similar, però presentant un petit guany (+0.3%) a nivell de coll femoral als 12 mesos (Hadji *et al*, 2009a).

A l'estudi MA-17 (Perez *et al*, 2006) d'extensió del tractament hormonal amb dos anys de LET vs placebo, es produeix una pèrdua del -3% a columna lumbar als 12 mesos en el grup de placebo amb una recuperació del +1% als 24 mesos. En el grup de LET es

produeix una disminució de densitat mineral òssia als 12 mesos de -2.9% i als 24 mesos de -5.4%.

No hi ha dades específiques d'evolució densitomètrica de les dones incloses a l'estudi BIG 1-98.

Taula 13. Percentatge de pèrdua de massa òssia a l'any dels estudis amb IA, sense rebre tractament amb bisfosfonats.

	IES (Coleman,2007)	ATAC (Eastell, 2008)	TEAM (Hadji, 2009)	MA.17-B (Pérez, 2006)
N	101	81	182	122
DMO-CL	-3.6%	-2.26%	-2.8%	-2.9%
DMO-CF	NR	NR	0.3%	NR
DMO-MT	-1.4%	-1.51%	-2.2%	-1.4%

DMO-CL: Densitat mineral òssia de la columna lumbar; DMO-CF: Densitat mineral òssia del coll del fèmur; DMO-MT: Densitat mineral òssia maluc total; NR: dades no reportades

A la nostra cohort de dones, la magnitud de la pèrdua de massa òssia a columna lumbar i maluc total és inferior a la reportada a la resta d'estudis d'IA. Aquest fet podria explicar-se per el tractament previ amb TAM durant 2-3 o 5 anys i que podria tenir cert efecte protector en la velocitat de pèrdua de massa òssia al introduir l'IA, tot i que les diferències no són estadísticament significatives.

Una altra explicació possible a la menor pèrdua de massa òssia podria ser la normalització dels nivells de vit D que aconseguim amb els

suplements extrems en el 81.4% de les dones. Hem comprovat que la normalització dels nivells de vit D es relacionen amb menor pèrdua de massa òssia.

En el subgrup de dones que reben bisfosfonats, es produeix un increment de la massa òssia als 12 mesos de tractament. Aquestes dades són congruents amb les publicades en els estudis Z-FAST, ZO-FAST i ABCSG-12 que incorporen bisfosfonats, concretament àcid zoledrònic, com a prevenció de pèrdua de massa òssia. A l'estudi Z-FAST i ZO-FAST la incorporació de zoledrònic des de l'inici del tractament amb LET condiciona un guany de la massa òssia als 12 mesos de tractament (+4.3% a columna lumbar i +3.2% a coll femoral a l'estudi Z-FAST; +5.7% a columna lumbar i +3.6% a coll femoral a l'estudi ZO-FAST) (Brufsky *et al*, 2009; Bundred *et al*, 2008). La població de l'estudi ABCSG-12 és diferent ja que totes les dones incloses són premenopàusiques, però la meitat reben, a part del tractament hormonal, goserelina (anàleg de la LHRH) que condiciona un risc incrementat de massa òssia. Les dones que no van rebre àcid zoledrònic van experimentar un detriment de la densitat mineral òssia a columna lumbar als 36 mesos de -14.4% si només rebien ANAST, i de -17.4% si rebien ANAST i goserelina. El subgrup de dones que van rebre el mateix tractament associant a més a més àcid zoledrònic no van experimentar canvis en la densitat mineral òssia als 36 mesos (Gnant *et al*, 2008).

Recentment s'han publicat les dades de l'estudi ABRI (Markopoulos *et al*, 2010) que introduïa tractament amb risedronat (bisfosfonat oral) a dones amb risc moderat o alt d'osteoporosi que rebien ANAST per càncer de mama en estadis inicials. Els autors no troben diferències, als 12 mesos de tractament, entre el grup de dones tractades amb bisfosfonats i les que no. Si que existeixen diferències als 24 mesos, amb un guany de massa òssia a columna lumbar en el subgrup que van rebre risedronat del +5.7% respecte el -1.5% observat en el subgrup que només rebia ANAST ($p=0.006$); i a maluc total de +1.6% respecte -3.9% ($p=0.037$).

És clar doncs, l'efecte estabilitzador dels bisfosfonats (ja siguin orals, com endovenosos) en el metabolisme ossi, inhibint l'activació induïda pel tractament amb IA.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

1. La majoria de les dones que iniciaran tractament adjuvant amb IA presenten valors de DMO compatibles amb osteopènia o osteoporosi.
 - 1.1. El tractament adjuvant amb IA produeix un empitjorament dels valors de la DMO entre un 0.6 i 2.36% als 12 mesos, encara que s'administri tractament amb calci i vit D segons les guies de pràctica clínica.

2. L'avaluació prospectiva de fractures, posa de manifest una prevalença de fractures per fragilitat asimptomàtiques de l'11.8% en el moment d'iniciar els IA.

3. Les dones menopàusiques que han de rebre tractament adjuvant amb IA per un càncer de mama en estadis inicials tenen nivells de vit D, a l'avaluació basal, més baixos que els recomanats.
 - 3.1. Existeix relació directa entre nivells basals de vit D i els valors densitomètrics basals. Concentracions deficientes de vit D impliquen més probabilitat de valors de DMO baixos.

- 3.2. Per les dones amb nivells basals insuficients de vit D, es requereix un programa de suplementació addicional de vit D per normalitzar els nivells als 3 mesos.
 - 3.3. Existeix una relació inversa entre els nivells de vit D als 3 mesos de suplementació i la pèrdua de massa òssia als 12 mesos.
 - 3.4. Mantenir nivells alts de vit D als 3 mesos té un efecte protector en la pèrdua de massa òssia associada als IA en pacients no tributàries de tractament amb bisfosfonats. Qualsevol increment de vit D es correspon amb menor taxa de pèrdua de massa òssia.
 - 3.5. El valor de 40 ng/ml es podria considerar el nivell òptim de vit D per tal d'obtenir el major benefici en protecció de pèrdua de massa òssia.
-
4. Existeix una modificació significativa dels marcadors de remodelat ossi entre la lectura basal i els 3 mesos després d'haver iniciat el tractament adjuvant amb IA.
 - 4.1. Els IA augmenten dels marcadors de reabsorció òssia.
 - 4.2. Les dones que prèviament han rebut tractament adjuvant amb TAM parteixen de nivells de marcadors de remodelat ossi més baixos, i tenen menor activació del remodelatge ossi que aquelles dones que no han rebut TAM en el seu esquema de tractament adjuvant.

- 4.3. No hi ha diferències estadísticament significatives en els valors dels marcadors de remodelat ossi en quant als diferents IA (LET o EXE) administrats en adjuvència.

5. Les artràlgies representen l'efecte advers dels IA amb major impacte en la qualitat de vida de les dones que els reben com a tractament adjuvant.
 - 5.1. El detriment en qualitat de vida, avaluat per escala visual-analògica i ECOS16, s'experimenta tant als 3 com als 12 mesos, i és independent del tipus d'IA utilitzat en el tractament adjuvant.

 - 5.2. L'aparició d'artràlgies induïdes per IA està associada als nivells basals de vit D. Per tal de prevenir les artràlgies associades al tractament adjuvant amb IA cal assolir nivells de vitamina D ≥ 40 ng/ml.

6. Les dones amb criteris d'osteoporosi o osteopènia amb factors de risc de fractura a l'avaluació basal que reben bisfosfonats orals durant el tractament amb IA no presenten pèrdua de massa òssia als 12 mesos.

8. IMPLICACIONS CLÍNiques DELS RESULTATS

8. IMPLICACIONS CLÍNiques DELS RESULTATS

Les troballes de l'avaluació exhaustiva de salut òssia que hem desenvolupat en dones que tenen la indicació d'IA com a tractament adjuvant de càncer de mama hormonodepenent en estadis inicials, ens permeten establir unes indicacions d'estudi i seguiment de salut òssia:

- Atesa l'elevada taxa de fractures per fragilitat observades a la valoració basal de l'estudi, considerem necessari recomanar la cerca sistemàtica de fractures abans d'iniciar el tractament adjuvant amb IA. Aquesta avaluació basal ens permet classificar i quantificar el risc de fractures per tal d'establir recomanacions de tractament amb agents antiressortius dirigides a minimitzar aquests events.
- És necessari adaptar la suplementació de vitamina D a les condicions basals de cada pacient per minimitzar la pèrdua de massa òssia en dones tractades amb IA en adjuvència, tot i que cal esperar a tenir seguiment a llarg plaç per determinar l'impacte clínic a nivell de fractures i densitat mineral òssia (osteoporosis).
- Importància de la monitorització de vitamina D si en un futur els IA s'utilitzen com a quimioprofilaxis en càncer de mama.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crino L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thurlimann B (2008) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 19: 420-32

Abbas S, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 29: 93-9

Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos J, Martin Mola E, Torrijos A, Martinez ME (2000) Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 11: 739-44

Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW (2002) Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 76: 27-36

Ash SL, Goldin BR (1988) Effects of age and estrogen on renal vitamin D metabolism in the female rat. *Am J Clin Nutr* 47: 694-9

Badia X, Diez-Perez A, Lahoz R, Lizan L, Nogues X, Iborra J (2004) The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2: 41

Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359: 2131-9

Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE (2005) Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1991-7

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-

hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84: 18-28

Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC (2009a) Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 24: 935-42

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J (2009b) Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 169: 551-61

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356: 1809-22

Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P (2006) Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 17 Suppl 7: vii10-4

Bolufer P, Ricart E, Lluçh A, Vazquez C, Rodriguez A, Ruiz A, Llopis F, Garcia-Conde J, Romero R (1992) Aromatase activity and estradiol in human breast cancer: its relationship to estradiol and epidermal growth factor receptors and to tumor-node-metastasis staging. *J Clin Oncol* 10: 438-46

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P (2007) 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 Metab* 92: 1415-23

Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, Jick SS (2005) Tamoxifen-treated breast carcinoma patients and the risk of acute myocardial infarction and newly-diagnosed angina. *Cancer* 103: 1114-21

Bretherton-Watt D, Given-Wilson R, Mansi JL, Thomas V, Carter N, Colston KW (2001) Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br J Cancer* 85: 171-5

Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, Hohneker J, Lacerna L, Petrone S, Perez EA (2007) Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 829-36

Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA (2009) 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: 77-85

Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, Neven P, von Minckwitz G, Miller JC, Schenk NL, Coleman RE (2008) 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* 112:1001-10

Buyru N, Tezol A, Yosunkaya-Fenerci E, Dalay N (2003) Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast cancer. *Exp Mol Med* 35: 550-5

Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95: 2006-16

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353: 878-82

Clarke B (2008) Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 3: S131-9

Clemons M, Goss, P. (2001) Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 344: 276-85

Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A (2007) 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: 486-92

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC (2007) 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 randomised controlled study. *Lancet Oncol* 8: 119-27

Colston KW, Berger U, Coombes RC (1989) Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet* 1: 188-91

Cooke AL, Metge C, Lix L, Prior HJ, Leslie WD (2008) Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis. *J Clin Oncol* 26: 5227-32

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, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C (2004) A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-92

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, Lonning 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 (2007) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 559-70

Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL (2009) High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 27: 2151-6

Cui Y, Rohan TE (2006) Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1427-37

Curran JE, Vaughan T, Lea RA, Weinstein SR, Morrison NA, Griffiths LR (1999) Association of A vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer* 83: 723-6

Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE (2005) Associations between polymorphisms in the vitamin D

receptor and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 2335-9

Chen Z, Maricic M, Aragaki AK, Mouton C, Arendell L, Lopez AM, Bassford T, Chlebowski RT (2009) Fracture risk increases after diagnosis of breast or other cancers in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Osteoporos Int* 20: 527-36

Chien AJ, Goss PE (2006) Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 5305-12

Chlebowski RT (2009) Aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol* 27: 4932-4

Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE (1997) Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 65: 67-71

Dizdar O, Ozcakar L, Malas FU, Harputluoglu H, Bulut N, Aksoy S, Ozisik Y, Altundag K (2009) Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. *J Clin Oncol* 27: 4955-60

Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, Leonard RC (2001) Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 19: 2767

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28: 509-18

Dunning AM, McBride S, Gregory J, Durocher F, Foster NA, Healey CS, Smith N, Pharoah PD, Luben RN, Easton DF, Ponder BA (1999) No association between androgen or vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 20: 2131-5

Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J, Beckmann MW, Coleman RE (2010) Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Ann Oncol* 22: 857-62

Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G (2008) Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 26: 1051-7

Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE (2006) Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21: 1215-23

EBCTCG (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717

Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, von Minckwitz G, Miller J, Schenk N, Coleman R (2010) Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 21: 2188-94

Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, Kim D (2009) 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: 81-7

Felson DT, Cummings SR (2005) Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 52: 2594-8

Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N (2004) Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 364: 858-68

Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K (2009) The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104: 3-10

Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45-53

Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE (2002) 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* 20: 751-7

Geisler J, King N, Anker G, Ornati G, Di Salle E, Lonning PE, Dowsett M (1998) In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel

irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 4: 2089-93

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8: 1137-48

Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-Solkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlbock M, Jakesz R (2008) 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: 840-9

Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N (2009) Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 3757-63

Goss PE, Hadji P, Subar M, Abreu P, Thomsen T, Banke-Bochita J (2007) Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 9: R52

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, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL (2005) Randomized 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* 97: 1262-71

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 (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349: 1793-802

Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujevich KT, Perera S, Sereika SM, Vogel VG (2008) Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 26: 2644-52

Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, Wilson RG, Thomas V, Colston KW (2004) Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 10: 5472-81

Hadji P (2009) Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 69: 73-82

Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M (2008) Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 19: 1407-16

Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Dornoff W, Tessen HW, Menschik T, Kuck J, Melchert F, Hasenburg A (2009a) Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 20: 1203-9

Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J, Hasenburg A (2009b) 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: 159-64

Hiatt RA, Krieger N, Lobaugh B, Drezner MK, Vogelmann JH, Orentreich N (1998) Prediagnostic serum vitamin D and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 461-3

Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 4042-57

Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, Schaefer PL, Alberts S, Liu H, Kahanic S, Mazurczak MA, Nikcevich DA, Loprinzi CL (2009) Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 117: 603-9

Holick MF (1998) Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 8 Suppl 2: S24-9

Holick MF (2005) Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 98: 1024-7

Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-81

Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE (2005) Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3215-24

Hou MF, Tien YC, Lin GT, Chen CJ, Liu CS, Lin SY, Huang TJ (2002) Association of vitamin D receptor gene polymorphism with sporadic breast cancer in Taiwanese patients. *Breast Cancer Res Treat* 74: 1-7

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtboes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-2

Ingles SA, Garcia DG, Wang W, Nieters A, Henderson BE, Kolonel LN, Haile RW, Coetzee GA (2000) Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control* 11: 25-30

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 (2005) 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* 366: 455-62

Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA, Hulka BS (1999) Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutr* 2: 283-91

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60: 277-300

Jensen EV, Jordan VC (2003) The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 9: 1980-9

John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J (1999) Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 399-406

Kanis JA (1997) Diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7 Suppl 3: S108-16

Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, Klemp JR, Fabian CJ (2010) Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women

starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119: 111-8

Larrosa M, Casado E, Gomez A, Moreno M, Berlanga E, Ramon J, Gratacos J (2008) Vitamin D deficiency and related factors in patients with osteoporotic hip fracture. *Med Clin (Barc)* 130: 6-9

Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vazquez I, Orellana C, Berlanga E, Ramon J, Gratacos J (2011) Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int* Mar 11. [Epub ahead of print]

Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C (2001) Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 91: 260-3

Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B (1999) Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 140: 280-5

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama* 285: 320-3

Lowe L, Hansen CM, Senaratne S, Colston KW (2003) Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D compounds in breast cancer cells. *Recent Results Cancer Res* 164: 99-110

Lowe LC, Guy M, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, Wilson RG, Colston KW (2005) Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer* 41: 1164-9

Lundin AC, Soderkvist P, Eriksson B, Bergman-Jungstrom M, Wingren S (1999) Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Cancer Res* 59: 2332-4

Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE (2000) 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 87: 214-20

Markopoulos C, 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, Gogas H (2010) Management of

anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 12: R24

McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, Calle EE (2005) Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 2898-904

Miller WR, Dixon JM (2002) Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 9: 9-15

Mohamed I, Yeh JK (2009) Alfacalcidol prevents aromatase inhibitor (Letrozole)-induced bone mineral loss in young growing female rats. *J Endocrinol* 202: 317-25

Morales L, Pans S, Verschueren K, Van Calster B, Paridaens R, Westhovens R, Timmerman D, De Smet L, Vergote I, Christiaens MR, Neven P (2008) Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 26: 3147-52

Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS (2009) Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361: 766-76

Nashold FE, Spach KM, Spanier JA, Hayes CE (2009) Estrogen controls vitamin D3-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D3 metabolism and receptor expression. *J Immunol* 183: 3672-81

National Osteoporosis Foundation (2009) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.

Newcomb PA, Kim H, Trentham-Dietz A, Farin F, Hunter D, Egan KM (2002) Vitamin D receptor polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1503-4

Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT (2008) 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. *Osteoporos Int* 19: 673-9

Nogues X, Servitja S, Pena MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, Albanell J, Diez-Perez A, Tusquets I (2010) Vitamin D

deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 66: 291-7

Orozco P (2004) Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 19: 1105-12

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 (2006) Effect of letrozole versus placebo 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: 3629-35

Peterlik M, Cross HS (2005) Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 35: 290-304

Plotnikoff GA, Quigley JM (2003) Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 78: 1463-70

Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE (1990) Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 50: 7415-21

Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martinez-Garcia M, Diez-Perez A, Albanell J, Tusquets I, Nogues X (2011). Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 125: 869-78

Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thurlimann B, Mouridsen H, Campone M, Forbes JF, Paridaens RJ, Colleoni M, Pienkowski T, Nogaret JM, Lang I, Smith I, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS (2009) 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* 20: 1489-98

Reid DM (2009) Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas* 64: 4-8

Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE (2008) Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 34 Suppl 1: S3-18

Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H (1998) Evidence that tamoxifen preserves bone density in late postmenopausal women with breast cancer. *Acta Oncol* 37: 661-4

Ruggiero M, Pacini S, Aterini S, Fallai C, Ruggiero C, Pacini P (1998) Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with metastatic breast cancer. *Oncol Res* 10: 43-6

Saez S, Falette N, Guillot C, Meggouh F, Lefebvre MF, Crepin M (1993) William L. McGuire Memorial Symposium. 1,25(OH)₂D₃ modulation of mammary tumor cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 27: 69-81

Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR, Buzdar AU (2008) Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 9: 866-72

Shapiro CL (2005) Aromatase inhibitors and bone loss: risks in perspective. *J Clin Oncol* 23: 4847-9

Shapiro CL, Manola J, Leboff M (2001) Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3306-11

Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC (2002) Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 1301-11

Silverman SLBSTHDLKMRMaSL (2010) Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 17: 25-54; quiz 55-6

Sillanpaa P, Hirvonen A, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Uusitupa M, Vainio H, Mitrunen K (2004) Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 14: 239-45

Thurlimann 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 (2005) A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-57

Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, Metsa-Heikkila M, Ylikorkala O (2004) Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas* 48: 321-7

Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC (1984) 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 224: 1438-40

Ubara Y, Fushimi T, Tagami T, Sawa N, Hoshino J, Yokota M, Katori H, Takemoto F, Hara S (2003) Histomorphometric features of bone in patients with primary and secondary hypoparathyroidism. *Kidney Int* 63: 1809-16

Ubara Y, Tagami T, Nakanishi S, Sawa N, Hoshino J, Suwabe T, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K (2005) Significance of minimodeling in dialysis patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 68: 833-9

Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, Barlow D, Makris A, Eastell R (2010) Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 28: 967-75

van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P (2008) Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 42: 260-6

Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A (2007) The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 85: 649-50

Vogel VG (2009) Altering the propensity for density: the benefits and risks of selective estrogen receptor modulators. *Menopause* 16: 1079-82

Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM (2009) Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Cancer Nurs* 32: 143-50

Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH (2004) Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 173: 2909-12

Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ (1993) Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 22: 87-94

Warming L, Hassager C, Christiansen C (2002) Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 13: 105-12

Welsh J (2004) Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 80: 1721S-4S

Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Smyczek S, Romu S, Tribble E, Welsh JC, Byrne B, Narvaez CJ (2002) Impact of the Vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 83: 85-92

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 (2005) 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

Xie SP, Pirianov G, Colston KW (1999) Vitamin D analogues suppress IGF-I signalling and promote apoptosis in breast cancer cells. *Eur J Cancer* 35: 1717-23

Yague JG, Garcia-Segura LM, Azcoitia I (2009) Selective transcriptional regulation of aromatase gene by vitamin D, dexamethasone, and mifepristone in human glioma cells. *Endocrine* 35: 252-61

Zidan J, Keidar Z, Basher W, Israel O (2004) Effects of tamoxifen on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Med Oncol* 21: 117-21