

Vliv terapie rakoviny prsu na densitu kostního minerálu

A. SKLADANÁ

Osteocentrum, revmatologicko-rehabilitační oddělení, Thomayerova nemocnice Praha

SOUHRN

Skladaná A.: **Vliv terapie rakoviny prsu na densitu kostního minerálu**

U 75–80 % rakovin prsu jsou přítomny hormonální receptory (estrogenové nebo progesteronové) s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem ovariectomie, blokátorů receptorů, chemoterapie (u premenopauzálních žen navozuje primární ovariální selhání) a léčbou antihormonálními léky (inhibitory aromatázy, agonisti LHRH). Výše uvedené postupy mají potenciál snížit densitu kostního minerálu primárně přes narušení osy estrogen-osteoblast-útlum osteoresorpce. Snížená produkce estrogenů zvyšuje aktivitu osteoklastů. Současná doporučení k prevenci poklesu kostní density při terapii rakoviny prsu zahrnuje adekvátní příjem vápníku a vitamínu D, pravidelnou fyzickou aktivitu, vynechání kouření, redukce příjmu alkoholu a u osteoporotických pacientů i terapii bisfosfonáty.

Klíčová slova: rakovina prsu, estrogeny, hormonální terapie, osteoresorpce

SUMMARY

Skladaná A.: **Effect of breast cancer therapy on bone mineral density**

In 75 % to 80 % of breast cancer cases, estrogen or progesterone hormone receptors are present, with tumor growth progression influenced by estrogens and regression influenced by ovariectomy, receptor blockers, chemotherapy (inducing primary ovarian failure in premenopausal women) and antihormone therapy with drugs (aromatase inhibitors, LHRH agonists). The above procedures have a potential to decrease bone mineral density, primarily by disrupting the estrogen-osteoblast-bone resorption inhibition axis. Lower estrogen production increases the activity of osteoclasts. Current recommendations for preventing bone mineral density decrease in breast cancer therapy include adequate calcium and vitamin D intake, regular physical activity, avoiding smoking, reduced alcohol intake and, in osteoporotic patients, bisphosphonate therapy.

Keywords: breast cancer, estrogens, hormone therapy, bone resorption

Osteologický bulletin 2014;19(4):93–96

Adresa: MUDr. Andrea Skladaná, osteocentrum, revmatologicko-rehabilitační oddělení, Thomayerova nemocnice, Videňská 800, 140 59 Praha 4, e-mail: andrea.skladana@ftn.cz

Došlo do redakce: 15. 9. 2014

Přijato k tisku: 2. 12. 2014

Úvod

Rakovina prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen se stále rostoucí incidencí. Přibližně 60–80 % těchto nádorů vykazuje pozitivitu pro hormonální receptory, tj. estrogenové anebo progesteronové receptory. U žen s časným karcinomem prsu, které mají pozitivní hormonální receptory, je hlavní léčebnou adjuvantní strategií následující ihned po lokální léčbě, systémová endokrinní terapie. Pacientky s karcinomem prsu bez metastáz do skeletu mají až 5× vyšší riziko kostních příhod, včetně kompresivních fraktur obratlových těl ve srovnání s běžnou populací žen podobného věku. Důvodem této morbidit je navození předčasné menopauzy onkologickou terapií, léčbou antihormonálními léky (agonisty LHRH, inhibitory aromatázy) a přímým účinkem chemoterapie. Snížení produkce estrogenů vede ke zvýšení aktivity osteoklastů, výsledkem je pokles density kostního minerálu a zvýšení rizika nízkozátěžových zlomenin. Inhibitory aromatázy (IA) jsou v současnosti první volbou endokrinní léčby karcinomu prsu s expresí hormo-

nálních receptorů u postmenopauzálních žen. Jejich dlouhodobé užívání je spojeno s negativním dopadem na skelet.

Terapie rakoviny prsu

Snížení produkce estrogenů nebo blokádu signálu zprostředkovaného estrogeny lze dosáhnout několika různými způsoby [1].

1. **Ablativní způsob** znamená odstranění orgánu produkujícího estrogeny (chirurgická a radiační ovariectomie) nebo odstranění orgánu ovlivňujícího jejich produkci (hypofyzektomie – dnes obsolentní). Stejný účinek má vyřazení orgánu z funkce jiným způsobem – medikamentózní vyřazení funkce vaječníků (analoga LHRH-gonadoliberinu). Zatímco chirurgická a radiační kastrace jsou ireverzibilní, medikamentózní zásah je vratný a po vysazení léku je funkce obnovena. Tyto výkony se provádějí u premenopauzálních žen [1].

2. **Kompetitivní inhibice** znamená nemožnost přenosu signálu na vazební místo – estrogenový receptor – buď obsazením vazebního místa, nebo jeho degradací. Látky, které jsou schopné vazbou na ER antagonizovat jeho funkci, se jmenují selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM). Patří sem především tamoxifen. Čisté steroidní antiestrogeny (fulvestrant) nejen antagonizují ER, ale způsobují též jeho degradaci (SERD- selektivní-degradátory estrogenních receptorů) [1].
3. **Inhibice syntézy estrogenů** se provádí bloádou enzymů, které jsou rozhodující pro syntézu estrogenů v nadledvinách a tukové tkáni u žen po menopauze. K tomu se používají inhibitory aromatáz – látky, jež snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen ve vlastní nádorové tkáni. Nepoužívají se u žen před menopauzou [1].

Patofyziologie kostních ztrát při terapii rakoviny prsu

Centrální role deficitu estrogenů v patogenezi osteoporózy u postmenopauzálních žen je známa již několik let. Estrogeny účinkují přes estrogenní receptory (ER), které jsou exprimovány v některých kostních buňkách. Stimulují osteoblasty k produkci osteoprotegerinu „návnadě“ pro ligand receptoru aktivovaného nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Osteoprotegerin tak blokuje vazbu RANKL na receptor aktivovaného nukleárního faktoru kappa B (RANK) v osteoklastech, poškozují osteoklastickou aktivitu a vede k poklesu kostní resorpce. Souhrnně tedy u premenopauzálních žen estrogeny inhibují kostní remodelaci a suprimují kostní resorpci a přispívají k pevnosti kosti [2].

U 60–80 % případů rakoviny prsu jsou přítomné estrogenní hormonální receptory s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem blokátorů receptorů (tamoxifen), chemoterapie (způsobuje ovariální selhání), ovariectomie, inhibitorů aromatáz (IA), GnRH agonistů, nebo kombinací IA a GnRH agonistů. Každá z výše zmíněných terapií má efekt na množství a kvalitu kostní hmoty. Ovariectomie, chemoterapie, agonisti GnRH a inhibitory aromatázy snižují endogenní hladiny estrogenů a způsobují pokles denzity kostního minerálu a zvyšují riziko zlomeniny [3–9]. Čím rychlejší a výraznější je estrogenní nedostatek, tím větší je kostní ztráta [4,5,10,11].

Farmakoterapie rakoviny prsu

Chemoterapie – incidence primárního ovariálního selhání u žen s rakovinou prsu užívajících chemoterapii se pohybuje v rozmezí 20–90 %, v závislosti na věku a léčebném režimu [12–14]. Primární ovariální selhání vede k náhlému poklesu estrogenní produkce a časné menopauze [15,16]. Tento pokles způsobí také zvýšené přežívání a aktivitu osteoklastů [17,18,19]. Následkem toho se u žen vyvine osteopenie a zvyšuje se jim riziko vzniku osteoporózy

Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Tamoxifen je selektivní modulátor estrogenních receptorů (ER), který se váže na ER a v prsní tkáni funguje jako estrogenní antagonist. V jiných tkáních má účinky agonisty: v krvi snižuje koncentraci cholesterolu, v kostech má tamoxifen oba – pozitivní i negativní účinky v závislosti od

menopauzálního statusu ženy. U premenopauzálních žen může docházet ke kostním ztrátám, zatím co u postmenopauzálních žen má tamoxifen na kost agonistický efekt [20,21]. Tamoxifen má taky estrogenní účinek na dělohu, což vede ke zvýšenému riziku karcinomu endometria u žen, které jsou dlouhodobě léčeny tamoxifenem.

Inhibitory aromatázy představují zlatý standard v adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen s rakovinou prsu s pozitivními estrogenními receptory [22,23].

Charakteristika inhibitorů aromatáz

V období menopauzy ustává vaječnicková produkce estrogenů, dochází k poklesu jejich koncentrace a hlavním zdrojem estrogenů je proces aromatizace. Postmenopauzální ženy si zachovávají nízkou hladinu cirkulujících estrogenů díky aromatizaci androgenů na estrogeny, ve tkáních jako tuková a svalová, enzymem cytochrom P450 aromatázou. Působením inhibitorů aromatáz dochází k supresi tvorby estrogenů. Z tohoto důvodu léčba inhibitory aromatázy vede ke ztrátě kostního minerálu na podkladě estrogenního deficitu [24]. Existují dvě hlavní skupiny inhibitorů aromatáz: nesteroidní, reverzibilní inhibitory jako anastrozol a letrozol a steroidní, ireverzibilní inhibitory, a to exemestan [25]. Inhibice aromatázy vede k poklesu konverze androgenů na estrogeny – letrozol 98,9 %, exemestan 97,9 %, anastrozol 96,7 %. Inhibitory aromatázy jsou většinou podávány postmenopauzálním ženám s rakovinou prsu s pozitivními ER.

Vliv inhibitorů aromatáz na denzitu kostního minerálu

U zdravé postmenopauzální ženy je meziroční pokles denzity kostního minerálu kolem 1–2 % ročně [26]. Roční pokles denzity u postmenopauzální ženy léčené inhibitory aromatázy je přibližně 2,5% [27]. I když inhibitory aromatázy nepředstavují standardní léčbu u premenopauzálních žen, studie s kombinační léčbou anastrozolem a GnRH agonistou ukázaly roční pokles denzity kostního minerálu o 7 %. Předčasně navozená menopauza u mladých žen následovaná adjuvantní chemoterapií vede k akcelerovanému ročnímu poklesu denzity do 8 % [28].

Byl prokázán rozdílný vliv jednotlivých inhibitorů aromatáz na denzitu kostního minerálu. Pokles BMD o 2–4 % v bederní páteři po roční léčbě anastrozolem byl pozorován ve studiích ATAC, IES a MA-17 [29], zatímco v jiných studiích byl popisován nižší pokles BMD po léčbě letrozolem (3 % za 7 let) [30] a exemestanem (2 % za 5 let) [31]. Pokles BMD byl evidentně nižší u pacientek léčených exemestanem, pravděpodobně pro jeho steroidní strukturu [32]. Riziko zlomenin u pacientek léčených inhibitory aromatázy je vyšší na periferním skeletu v porovnání s páteří a kyčlemi [33].

Management pacientek léčených terapií inhibitory aromatázy

Navzdory současným zvyšujícím se poznatkům ohledně frekvence a dopadů léčby inhibitorů aromatáz na kost, neexistuje doporučený postup k jejich prevenci. ESCEO (European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis) skupina doporučuje u všech žen začínajících

léčbu inhibitory aromatáz individuální zhodnocení rizika osteoporotické zlomeniny, a to cestou denzitometrického vyšetření a celkovým zhodnocením klinických rizikových faktorů (zahrnujících věk, rodinnou anamnézu zlomeniny krčku femuru, BMI méně 20 kg/m², kouření, léčbu systémovými kortikoidy, nedostatečný dietní příjem kalcia a tendence k pádům). Biochemické vyšetření by mělo zahrnovat stanovení kalcémie, PTH a hladiny vitamínu D k vyloučení primární hyperparatyreózy a insuficience nebo deficitu vitamínu D [34–36]. Stanovením markerů kostního obrátu lze pak do určité míry předpovědět kostní ztráty. Laboratorní vyšetření může identifikovat další příčiny poklesu denzity kostního minerálu jako renální nebo jaterní onemocnění a hypertyreózu. Obecné doporučení v prevenci a léčbě poklesu denzity kostního minerálu indukovaného terapií inhibitorů aromatázy zahrnuje změnu životního stylu (zvýšení fyzické aktivity, snížení nebo ukončení kouření) a u většiny pacientek suplementaci vitamínem D (týdenní dávka do 10 000 IU) a vápníkem, aby byl dosažen celkový denní příjem nejméně 1 000 mg. U žen s nízkými hladinami vitamínu D (25-OH vit. D méně 20 ng/ml) by suplementace vitamínem D měla předcházet léčbu bisfosfonáty. Nasazení bisfosfonátů v terénu vitamín D deficitu zvyšuje riziko hypokalcémie. Sekundární hyperparatyreóza rezultující z nízkých hladin vitamínu D může oslabit antiresorpční účinek bisfosfonátů, a tím pádem vést ke zvýšenému riziku zlomenin ve srovnání s pacientkami s normálními hladinami vitamínu D [37,38]. Na základě současných mezinárodních guidelines se doporučuje u žen s rakovinou prsu dávkování cholekalciferolu 10 000 IU týdně (20 kapek Vigantolu) [39].

Terapie poklesu BMD indukovaného hormonální terapií u žen s rakovinou prsu

Raloxifen – selektivní modulátor estrogenních receptorů, nesmí být nasazen ženám s rakovinou prsu. I když lidský rekombinantní parathormon je vhodný k léčbě postmenopauzální osteoporózy, všeobecně se u pacientek s rakovinou prsu neužívá. Ve studiích na zvířatech vysoké dávky **parathormonu** způsobily sarkom. Protože radiace je rizikový faktor vzniku kostního sarkomu, parathormon je kontraindikován u pacientek, které absolvovaly RTG ozaření. Léky vhodné k prevenci a léčbě ztrát denzity kostního minerálu indukovaného terapií inhibitory aromatázy jsou **bisfosfonáty** a **denosumab**.

Bisfosfonáty jsou specifické inhibitory osteoklasty mediované kostní resorpce [40]. Jsou to léky první volby léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen. **Denosumab** je lidská monoklonální protilátka proti RANKL, která redukuje osteoklastogenezi, a tím zvyšuje denzitu kostního minerálu u postmenopauzálních žen. Neexistují porovnávací studie mezi bisfosfonáty a denosumabem z hlediska prevence zlomenin a kostních ztrát u pacientek užívajících inhibitory aromatáz.

Účinnost antiresorpční léčby v prevenci kostních ztrát indukovaných inhibitory aromatázy

V současnosti máme omezené údaje stanovující efektivitu jednotlivých bisfosfonátů. Pokud nejsou dostupná další

doplňující data, výběr bisfosfonátu závisí na reálných nákladech. Doporučuje se p.o. alendronát nebo risedronát týdně jako iniciační terapie, kyselina zoledronová 5 mg i.v. 1× ročně pak představuje alternativu u pacientek netolerujících p.o. bisfosfonáty (i když v současnosti není publikována žádná studie s touto dávkou). Pro pacientky, které neodpovídají na léčbu bisfosfonáty, nebo léčba bisfosfonáty je u nich kontraindikována, je další možností léčby denosumab (postmenopauzální ženy).

Kandidátky na antiresorpční léčbu

Ne všechny ženy léčené inhibitory aromatázy vyžadují antiresorpční léčbu. Stratifikace rizika zlomeniny na základě vstupního BMD a klinických rizikových faktorů mohou identifikovat ty pacientky, které by více či méně profitovaly z antiresorpční léčby.

U žen zahajujících terapii inhibitory aromatázy s BMD v pásmu osteoporózy nebo s anamnézou nízkozátěžové zlomeniny se doporučuje antiresorpční léčba.

Pacientky s BMD v pásmu osteopenie by dle ASCO (American Society of Clinical Oncology) měly být posuzovány individuálně [41] s možností nasazení bisfosfonátů po individuálním zhodnocení rizika a benefitu [42]. Neexistují jednotná doporučení, ovšem antiresorpční léčba je často doporučována ženám s BMD v pásmu osteopenie, které mají další rizikové faktory zlomeniny jiné než inhibitory aromatázy (věk nad 65 let, BMI méně než 20 kg/m², rodinná anamnéza zlomeniny krčku femuru, terapie perorálními kortikoidy v délce více jak 6 měsíců a kouření [43]). (Zde je nutno upozornit, že v ČR toto doporučení nesplňuje podmínky úhrady antiresorpční léčby stanovené SUKLeM).

- Pacientky, které nesplňují výše uvedená kritéria, se suplementují vápníkem a vitamínem D a denzitometricky vyšetřují každé 2 roky. Antiresorpční léčba je indikována po splnění výše uvedených kritérií nebo při signifikantním poklesu denzity.
- Britská expertní skupina dále doporučuje, že starší ženy (více než 75 let) s přítomností nejméně 1 rizikového faktoru, by měly být léčeny bisfosfonáty bez ohledu na BMD [44].

Problém optimální délky trvání antiresorpční léčby byl v roce 2008 přednesen mezinárodní skupině expertů [94], která navrhla délku léčby na nejméně 2 roky, nebo v délce trvání terapie inhibitory aromatáz (do 5 let).

Závěr

U 75–80 % případů rakoviny prsu jsou přítomny hormonální receptory s progresí růstu nádoru vlivem estrogenů a regresí vlivem blokátorů receptorů, chemoterapie, ovariectomie, IA, nebo GnRH. Všechny z výše uváděných postupů mají potenciál způsobit signifikantní ztrátu kostní denzity primárně přes narušení osy estrogen – osteoblast – útlum osteoresorpce. Je velice důležité identifikovat ženy s vysokým rizikem zlomenin [45], u těch pak zavést preventivní terapii. Současná doporučení k zabránění kostním ztrátám resultujícím z terapie rakoviny prsu zahrnují adekvátní pří-

jem kalcia a vitamínu D, pravidelnou fyzickou aktivitu, vynechání kouření, omezení alkoholu a léčbu bisfosfonáty u osteoporotických pacientek [12,46]. Antiresorpční léčba by měla být taky zahájena u všech žen s přítomnou nízkozátěžovou zlomeninou (bez ohledu na BMD). Guidelines pro antiresorpční léčbu u postmenopauzálních žen s rakovinou prsu užívajících hormonální léčbu nemají jednotná doporučení. Terapie bisfosfonáty je doporučována nejen u osteoporotických pacientek, ale také u osteopenických, pokud jsou přítomné některé z výše jmenovaných rizikových faktorů zlomenin. **Je potřeba ovšem zdůraznit, že v ČR postmenopauzální pacientky s osteopenií, které neprodělaly nízkozátěžovou zlomeninu, nesplňují podmínky úhrady antiresorpční léčby stanovené SUKLeM.**

Literatura:

1. Abrahámová J. Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. *Onkologická péče* 2008;2:6–7.
2. Hirbe A, Morgn EA, Ulackan O, Weilbaecher K. Skeletal complications of breast cancer therapies. *J Clin Cancer res* 2006; 12:6309.
3. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zolendronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820.
4. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306.
5. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1341.
6. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006;42:1044.
7. Perez EA. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res treat* 2007;105 Suppl 1:75.
8. Eastell R. Aromatase inhibitors and bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106:157.
9. Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5465.
10. Eastell R, Adams JE, Coleman RE et al. Effect of anastrozole on bone mineral density 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051.
11. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2002;13:105.
12. Ramaswamy B, Shapiro C. Osteopenia and osteoporosis in women in breast cancer. *Semin oncol* 2003;763–775.
13. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365–2370.
14. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 1718–1729.
15. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, Coleman R. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005;31:115–142.
16. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–3311.
17. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat Med* 1996;2:1132–1136.
18. Kameda T, Mano H, Yuasa T et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 1997;186: 489–495.
19. Saad F, Olsson C, Schulman CC. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality of life considerations through the continuum of care. *Eur Urol* 2004;46: 731–739; discussion 739–740.
20. Cosman F. Selective estrogen receptor modulators. *Clin Geriatr Med* 2003;19: 371–379.
21. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78–84.
22. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736–1747.
23. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28: 509–518.
24. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346.
25. Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:317–338.
26. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C 3rd et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
27. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006;21:1215–1223.
28. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–3311.
29. Coleman RE, Banks LM, Giris SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–127.
30. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262–1271.
31. Eastell R, Adams JE, Coleman RE et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–1057.
32. Tang SC. Women and bone health: maximizing the benefits of aromatase inhibitor therapy. *Oncology* 2010;79:13–26.
33. Rabaglio M, Sun Z, Price KN et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489–1498.
34. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int* 2010;21:1121–1132.
35. Peterlik M, Grant WB, Cross HS et al. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer res* 2007;29:3687–3698.
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
37. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009;20:239–244.
38. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004;108:104–108.
39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
40. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int* 2008;19:733.
41. Hillner B, Inge J, Berenson J et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042–4057.
42. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011.
43. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407–1416.
44. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34:S3–S18.
45. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917.
46. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60:79–85, discussion 86.