

## Postmenopozal Meme Kanserinde Osteoporoz Genel Yaklaşım General Approach to Osteoporosis in Postmenopausal Breast Cancer

Jale İRDESEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa

### Özet

Meme kanseri özellikle kadın popülasyonda son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşın tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak meme kanseri sonrası sağ kalım süresi daha önceki yıllara göre daha uzundur. Dolayısıyla bir çok kadın bu süre içinde bazı hastalıklarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan osteoporoz (OP) postmenopozal dönemden itibaren özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalıktır. OP aynı zamanda meme kanserli kadınların da sorunudur. Meme kanserli kadınların yarısından fazlası adjuvan kemoterapi aldıkları için prematür over yetmezliğine girerler. Bunun yanı sıra meme kanserli kadınların çoğunluğu, hormon replasman tedavisi (HRT)'nin hastalığın seyri üzerine oluşturduğu yan etki nedeniyle HRT kullanamazlar. Östrojen kullanamayan bu hasta grubu daha uzun süre östrojensiz kalır. Gerek erken menopoz, gerekse östrojen kullanım kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur. Bu derlemede postmenopozal meme kanserli kadınlarda osteoporoz gelişimi ve tedavisi gözden geçirilmiştir. *Türk Fiziksel Tıp Rehab Derg 2005; 51 (1): 25-32*

**Anahtar Kelimeler:** Postmenopozal osteoporoz, meme kanseri, tedavi

### Summary

Breast cancer is a health problem encountered with increasing incidence in recent years especially in female population. However, survival rate after breast cancer is longer today because of improvements in diagnosis and treatment of the disease. Thus, many women may face with some diseases in this period. Osteoporosis (OP), which is one of these diseases, is very often seen in female population from postmenopausal period, especially in the elderly. OP is also an important problem of women who have had breast cancer. More than half of the women will experience premature ovarian failure within a few months of adjuvant chemotherapy treatment. The majority of females who have had breast cancer cannot receive hormone replacement therapy (HRT) because of the adverse effects that HRT may have on the course of the disease. These patient groups that could not use estrogen stay in a longer period of estrogen deprivation. Both early menopause and contraindication of estrogen therapy cause a greater risk for OP. In this compilation, development and treatment of osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer is reviewed. *Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (1): 25-32*

**Key Words:** Postmenopausal osteoporosis, breast cancer, treatment

Osteoporoz (OP) postmenopozal dönemden itibaren özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra, meme kanserli kadınlarda da karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur (1-3). Çünkü meme kanserli kadınların yarısından fazlası adjuvan kemoterapi aldıkları aylar içerisinde prematür over yetmezliğine girerler (3,4). Bunun yanı sıra meme kanserli kadınların büyük çoğunluğu östrojen reseptörü pozitif ya da negatifliğine bakılmaksızın hormon replasman tedavisi (HRT) kullanamazlar (3). Östrojen kullanamayan bu hasta grubunda bu durum daha uzun süreli östrojensiz postmenopozal dönem anlamına gelmektedir. Gerek erken menopoz,

gerekse östrojen kullanım kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur.

Bilindiği gibi menopozda kemik kaybı kemik oluşumundan daha hızlıdır. Östrojensiz postmenopozal ilk 5 yıllık dönemde kadınlar kemik yoğunluğunun %30'unu kaybedebilirler. Zaman içinde kayıp oranı daha yavaşlar. Ancak meme kanserli kadınların yaklaşık %50'sinde kullanılan siklofosfamid, metotreksat, 5-florourasil ve doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlar, prematür menopoza neden olurlar (1) ve meme kanserli kadınlarda çok daha erken yaşta osteoporotik kırık gelişme olasılığı doğar (5).

Meme kanserli hasta grubunun da önemli bir sorunu olan

OP, azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusundaki mikro yapısal bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık riskine duyarlılık olarak tanımlanan bir iskelet sistemi hastalığıdır. OP'nin önemi zaman içinde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak gelişen artan kırık riskidir (6,7). Postmenopozal dönemde karşılaşılan OP çok yaygın bir hastalıktır ve 50 yaş üzerindeki kadınların hemen hemen yarısı yaşamlarının kalan kısmında osteoporotik kırığa maruz kalırlar. Bu dönemde gelişen östrojen eksikliği tüm iskelette kemik kütlelerinin azalmasına neden olur. Sonuçta gelişen vertebral ve vertebra dışı kırıklar OP'li kadınların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler ve sağlık giderleri açısından önemli bir maliyet getirir (8).

## OP Patofizyolojisi

Kadınların kemik kütleleri 30'lu yaşlara kadar artar ve 30 yaşında doruk kemik kütlelerine ulaşılır. Doruk kemik kitlesi oluşumunda genetik etmenler baskın rol oynamakla birlikte fiziksel aktivite, beslenme, eşlik eden hastalıklar ve yaşam biçimi de etkilidir (9). 30'lu yaşlardan perimenopozal döneme kadar doruk kemik kitlesi genellikle sabit kalır ya da hafif azalır. Normal koşullarda osteoklastik (kemik yıkım hücreleri) aktivite ve osteoblastik (kemik yapım hücreleri) aktivite birbirini dengeler ve kemik kütlelerinde kazanç ya da kayıp yoktur. Kemik kaybı postmenopozal ilk 10 yıl içinde hızlanır. Genellikle yılda %1, bazı kadınlarda yılda %5'e kadar kayıp oluşur ve 60 yaşlarında daha yaşayarak devam eder (10,11).

Postmenopozal ilk yıllardaki hızlı kemik kaybının direkt östrojen eksikliği ile ilgili olduğu düşünülmüş, ancak daha ileri yıllardaki kayıp beslenme ve diğer etmenlere bağlıdır (11,12).

## Kemik Üzerine Meme Kanseri Tedavisi Etkileri

### Adjuvan kemoterapinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi:

Adjuvan kemoterapinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerini ortaya çıkaran az sayıda araştırma vardır. Bir çalışmada tedaviye bağlı premenopozal kadınlar olan lenfomali genç kadınların sağlıklı aynı yaşta ki kontrollerden anlamlı olarak daha düşük KMY düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir (13). Benzer bir bulgu Hodgkin hastalığı olan kadınlar için de bildirilmiştir. Over yetmezlikli olanlarda, premenopozal over yetmezliği olmayanlara göre radius, lomber omurga ve femur boynu KMY anlamlı olarak azalmıştır (14). Bu kadınlar HRT almayan normal postmenopozal kadınlarla karşılaştırılmıştır. Kemoterapiyi takiben premenopozal over yetmezliği gelişen kadınlarda KMY, aynı yaşta ki kemoterapi almayan meme kanserli kadınlardan daha düşük bulunmuştur (5). Kemoterapi sonucu premenopozal over yetmezliği olan kadınlar, kemoterapi sonrası menstrüel siklusu devam eden kadınlardan %14 oranında daha düşük KMY'ye sahiptirler (3). Normal kadınlarla yapılan çeşitli çalışmalarda KMY bulguları ile kemoterapi ile tedavi edilen kadınlar karşılaştırıldığında kemoterapi uygulananların 55 yaşında normal bir kadında beklenenden %7 daha düşük KMY'ye sahip oldukları belirlenmiştir. Meme kanserli hasta grubunda kemoterapiye bağlı over yetmezliğinin 12 ayı içinde kalça ve vertebrada kemik kaybı oranının anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (15).

Metotreksat ve doksorubisinin kemik kaybı oluşturma etkileri ratlarda araştırılmıştır (16). Kemik histomorfometrisinde osteoblast yüzeyinde değişiklik olmaksızın total osteoid hacminde azalma görülmüştür ve bunun tedavinin osteoblastlar tarafından üretilen matriks miktarını azaltabileceği düşünülmüştür. Trabeküler kemik hacmi bu ilaçlarla ciddi ölçüde azalır. Köpek-

lerde yapılan son bir çalışma ise doksorubisin, sisplatin ve ifosfamidin kansellöz kemikte mineral appozisyon oranını yavaşlattığını göstermiştir (17). Bu nedenle kemoterapinin kemik döngüsünü özellikle kemik yapımını direkt bozucu etkiye sahip olduğu söylenebilir, ancak bu durum insanlarda kanıtlanmamıştır (18).

### Glukokortikoidler

Onkolojide yaygın olarak kullanılan glukokortikoidlerin ana endikasyonları kemoterapinin oluşturduğu bulantı ve kusmayı azaltmaktır. Hematolojik malignitelerde tedavi amaçlı kemoterapi ile kombine yaygın olarak da kullanılırlar ki, en klasik örnek myelomlu hastalarda kullanılan deksametazondur. Glukokortikoidlerin yüksek doz uygulaması ile doza bağımlı kemik yapım inhibisyonu sonucu hızlı kemik kaybı oluşur. Osteoklastik rezorpsiyon da yüksek doz uygulama ile artabilir (19).

### Meme kanserine hormon tedavisinin etkileri

Overler menopozda östrojen üretmeyi durdururlar ve dolaşan östrojen düzeyleri düşerek kemik kaybı oranında artma olur. Ancak periferik dokuda bulunan bir enzim olan aromataz tarafından adrenal androjenlerin periferik konversiyonu ile düşük düzeylerde östrojen üretilir. Meme kanserinde hormon tedavisi ile östrojenin inhibe edilmesi hem premenopozal, hem de postmenopozal kadınlarda kemik dokusuna olumsuz etki oluşturur. Östrojen inhibisyonu ya periferik dokularda östrojen reseptörleri ile, ya da dolaşımdaki östrojenlerin üretimini bloke edilmesi ile sağlanır.

Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılan sentetik bir östrojen inhibitörüdür. Nüks oranını anlamlı olarak azaltır ve sağ kalım süresini artırır. Premenopozal kadınlarda kemik dokusu üzerine östrojen etkisini inhibe ederek kemik kaybı oluşturur (20). Menopoz sonrası ise kemik dokuda östrojen benzeri etkiye ve meme dokusunda östrojen inhibe edici etkiye sahiptir. Bu nedenle postmenopozal kanserli hastalarda kemik kaybını önler (20-22).

## Epidemiyoloji

Yıllık meme kanseri sıklığı batı dünyasında giderek artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 67'dir. Meme kanseri için tedavi edilen premenopozal kadınlarda premenopozal menopoz sık gelişir. OP da kadın popülasyonun sık karşılaşılan bir sorunudur. Özellikle postmenopozal kadınlarda hem meme kanseri hem de OP son derece sıktır ve benzer yaşlarda oluşurlar. Östrojen eksikliği OP için ana risk faktörü iken menopoz sonrası yüksek östrojene maruz kalma meme kanseri için ana risk faktörü olarak kabul edilir (18).

## OP İçin Risk Faktörleri

Menopoz ovarian aktivitede durmaya bağlı östrojen eksikliğine (serum östrodiol düzeyi <30 pg/ml) ve kemik kaybına neden olur. Serum östrodiol düzeyleri çok düşük (<5 pg/ml) olan kadınlarda görece risk serum östrodiol düzeyleri 5-25 pg/ml aralığında olan kadınlara göre 2,2 kat artmıştır (23,24). Bir başka çalışmada serum östrodiol düzeyleri 5-25 pg/ml olan kadınlarda KMY düzeyleri 5 pg/ml'nin altında değerlere sahip kadınlara göre %5-7 daha yüksek bulunmuştur (25).

Klinik risk faktörlerinin OP için sınırlı prediktif değeri vardır (Tablo 1) (18). Bunların çoğunluğu östrojen eksikliği ile ilgilidir. Meme kanserli kadınlarda da kemik kaybına katkıda bulunan faktörlerin saptanması OP tanısı için yararlıdır.

Bunlardan biri vücut ağırlığıdır. Vücut ağırlığının kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 70 kg'dan daha zayıf kadınlar ve vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybedenler daha hızlı kemik

kaybı gösterirler (26-29). Ancak Kelley'in yaptığı iki randomize çalışmanın metaanalizinde KMY, boy, vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi veya vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (30). KMY üzerine vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinin etkisi ile ilgili çelişkili verilerin olduğu görülmektedir.

Diyet ve destek tedavisi ile kalsiyum ve D vitamini alımının eksikliği OP'nin diğer risk faktörleri arasındadır. Kontrollü çalışmalar kalsiyum tedavisinin kadınlarda kemik kaybını azalttığını göstermiştir (31). Bu özellikle postmenopozal kadınlarda gösterilmiştir (32).

Kemik kaybı fiziksel aktivite ile en aza indirilebilir veya yenidoğan sağlanabilir. Sistemik derlemeler ve çalışmaların meta-analizlerinden alınan sonuçlarda kuvvet ve ağırlık eğitimi ile yoğun egzersizlerin en yararlı olduğu düşünülür (33,34). Postmenopozal kadınlarda bölgeye özgü kuvvet ve ağırlık eğitimi ile distal radius, ön kol, lomber vertebra ve kalça KMY'de artışlar bildirilmiştir (35).

Çeşitli majör risk faktörleri (yaş, 45 yaşından sonra kırık öyküsü ve annede kalça kırığı öyküsü gibi) KMY'den bağımsız faktörlerdir (18).

#### Menopoz sonrası meme kanseri için risk faktörleri

Östrojenler meme kanseri oluşum ve ilerlemesinde anahtar rol oynarlar. Östrojene bağımlı görece meme kanseri riski (östrojen reseptörleri ile) serum östradiol düzeyleri üst düzeydeki kadınlarda 2,8 kat artmıştır (36-38). Meme kanserinin klinik risk faktörleri erken menarş, puberte sonrası düzenli menstrüel siklus, geç menopoz yaşı (55 yaşından sonra menopoza girenlerde 45 yaşından önce menopoza girenlerden 2 kat daha fazla meme kanseri riski vardır), ilk gebeliğin geç yaşta olması, postmenopozal obezitedir ve bunlardan en dikkatli çekici android obezitedir (39).

#### Klinik

Osteoporotik kırıklar her kemikte oluşabilir, fakat düşük kemik kütlesi olan bölgelerde oluşması daha olasıdır. Genellikle düşme veya travma ile olur ancak ciddi bir travma olmaksızın gelişebilir (8,9). Vertebra kırıkları en sıktır. Bunu el bileği ve kalça kırıkları izler ki kalça kırıkları morbidite, mortalite ve hastalık

giderleri açısından önemli kırıklardır (40). Ancak omurga ve ön kol kırıkları da ciddi morbidite oluştururlar. Omurga kırıkları boy kısalması, kifoz, akut ve/veya kronik ağrı ve uzun süreli disabiliteye neden olurlar (9,41).

#### Tanı ve değerlendirme

Son yıllara kadar OP bir hastalık olarak değerlendirilmiyor, yaşlılığın kaçınılmaz bir süreci olarak kabul ediliyordu. Ancak global bir problem olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önlem, tedavi ve izleme odaklanarak OP'nin kontrolünü ilgilendiren global bir strateji üzerinde durmaktadır (40). Şimdi KMY ölçümlerine dayanarak postmenopozal OP'un önlem, tanı ve tedavisi için algoritmeler geliştirilmektedir.

İdeal olarak tüm postmenopozal kadınlar daha sonraki kırık riski için değerlendirilmelidir. Burada hastanın öyküsü (değiştirilebilir risk etmenleri), fizik muayene (kırık arama) ve tanısal testler (örneğin KMY ölçümü) üzerinde durulmalıdır (42). 2,5-4 cm'ye kadar boy kısalığı yaşlanma süreci içinde gelişir ki vertebra çökme kırığını gösterir. Çoklu vertebra kırığı sonucu kifoz gelişir. Vertebra kırığı olan kadınlar vücudunun herhangi bir iskelet bölgesinde daha sonra oluşacak kırık yönünden risktedirler. Bu nedenle vertebral kırığın belirlenmesi büyük önem taşır (42).

OP KMY ölçümleri ile tanınır ve DEXA bugün için altın standart bir tekniktir (43,44). Yüksek doğruluk, minimal iyonize radyasyon ve hızlı çekim süresi gibi özelliklerinin yanı sıra, appendiküler ve aksiyal kemik bölgelerinde kortikal ve trabeküler kemik kitlesini verir (43). DSÖ genç erişkin değerlerinden 2,5 standart sapmanın altındaki değerleri OP olarak tanımlar (t skoru <2,5). t skoru -1'e kadar olanlar normal, -1 ile -2,5 arasındaki değerler osteopenik olarak kabul edilir.

## TEDAVİ

#### Önlem ve destek tedavileri

Farmakolojik olmayan tedaviler bağımsız olarak kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileriyle veya kombinasyon biçiminde OP'li hastalarda kırığın önlenmesi için eklenmelidirler. Tüm postmenopozal kadınlara OP riski açısından kemik kaybı ve kırık

Tablo 1: OP ve meme kanseri için risklerin karşılaştırılması.

Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri	Meme kanseri için risk faktörleri
Östrojen azalması ile ilgili faktörler	Aşırı östrojene maruz kalma ile ilgili faktörler
Geç menarş	Erken menarş
	Menarş sonrası düzenli menstrual siklus
Uzamsız sekonder amenore	İlk gebeliğin geç yaşta olması
Erken menopoz (<45 yaş)	Geç menopoz (>55 yaş)
Menopozda vücut ağırlığı <55 kg	Menopoz sonrası obezite
Düşük vücut kitle indeksi <19 kg/m <sup>2</sup>	
Annede kırık öyküsü	Ailesel meme kanseri öyküsü (ER-)
45 yaş öncesi hastada kırık varlığı	
Çevresel faktörler	
Uzun süreli glukokortikoid tedavisi	
Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar	
Minör faktörler (sigara gibi)	
Yüksek düşme riski	
Düşük kemik mineral yoğunluğu	
Yaş (ortalama ilk kırık yaşı 69)	Postmenopozal kadınlarda ortalama kanser tanı yaşı: 67

rıkları önlemek için yaşam biçimi değişiklikleri önerilmelidir. OP'nin tedavisinde kemik kütlelerini korumak onu tekrar oluşturmaktan daha kolay olduğu için kemik kaybını önlemenin primer önemi vardır. Meme kanserli kadınlarda da osteopeni gelişmeden önce kemik kaybını önlemek, KMY'yi korumak gerekir. Bu bağlamda meme kanserli kadınlarda OP ve kırık riskini arttırabilen faktörleri belirlemek ve bunlara yönelik önlemlerin alınmasında büyük yarar vardır. Bunlardan bazıları değiştirilebilir. Bazıları ise değiştirilemez.

Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, gerekirse destek tedavi, kafein alımını azaltma, alkol ve sigara alışkanlığını önleme, düzenli yük binme egzersizleri önerilebilir (45).

Postmenopozal dönemdeki meme kanserli kadınların her gün ve tercihen günlük besinlerle elementer kalsiyum (1000-1500 mg/gün) almaları uygundur.

D vitamini desteğinin 65 yaş altı aktif insanlarda gerektiği konusunda kanıt yoktur. Ancak 65 yaş üstü her birey günlük 10 ng (400 IU) D vitamini almalıdır. D vitamini eksikliği olasılığı var veya kanıtlanmış ise (eve bağımlı bireylerde) önerilen doz 20 mikrogram (800 IU) D vitamini desteğidir (46,47).

Alkol veya kafein içeren karbonatlı içecekler veya meşrubatların kemik sağlığına zararlı oldukları ileri sürülmektedir. Düşük kemik yoğunluğu veya OP'li hastalar tarafından alımları ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte aşırı alkol, sigara ve kafein tüketiminden kaçınılmalıdır.

Düzenli yük binme egzersizleri ve kas güçlendirme egzersizleri kas gücü ve dengeyi düzelterek kırık riskini azaltır ve postmenopozal OP'li kadınların kemik kitlesini korur. Sistemik derleme ve meta-analizler, düşük yoğunluklu yük binme egzersizleri ile kombine egzersiz programının ve yüksek yoğunluklu güçlendirme eğitiminin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda KMY'yi arttırdığını göstermiştir (48-50). Özellikle yaşlı hastalara egzersizler düşmeleri önlemek açısından da yarar sağlar.

Programlar hasta için uygun olan düşük düzeyden başlatılmalıdır. Tüm hastalar kemik sağlığını ve genel sağlığı korumak ve iyileştirmek için yürüme gibi düzenli yapılabilecek sporlara özendirilmelidir.

#### Medikal tedavi

Kadınlar menopoza sonrası ortalama 30 yıl yaşarlar ve OP'li kadın sayısı giderek artmaktadır. OP tedavisinde esas amaç kırık sıklığını azaltmaktır. Önceden kırık öyküsü olan hastaların herhangi bir iskelet bölgesinde yeni kırık olma olasılığı 2-8 kat fazladır. Bu hastalar belirlenmeli ve öncelikle tedavi edilmelidir.

OP tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar kemik yapımını arttırma veya kemik yıkımını azaltma veya her ikisi üzerine karışık etki göstererek kemik yoğunluğunu arttırır ve kırık riskini azaltırlar. En iyi tedavinin seçimi sırasında ilaçların kontrendikasyonlarının yanısıra kemik ve diğer dokular üzerine yararlı etkilerini beklenildiği ölçüde yapması esasına göre karar verilmelidir. Postmenopozal meme kanserli kadınlarda kısıtlılıklar nedeniyle bazı ilaçların kullanımından kaçınılır.

#### Hormon replasman tedavisi

Meme kanseri tedavisindeki birçok kadın menopoza semptomlarına sahiptirler. Ortalama menopoza yaşı 50'dir (51). Fakat meme kanseri gelişen kadınların %25'inde premenopozal olarak veya adjuvan tedavi alanlarda 10 yıl erken menopoza gelişir (52).

#### Östrojenlerin kemik üzerine etkileri:

Östrojenin kemik üzerine etki mekanizması karışıktır (53) fakat esas olarak kemik rezorpsiyonunu sağlayan sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF) inhibisyonunu sağlayarak immün sistem üzerinden etkilidir. Östrojenler kemik metabolizmasını etkileyen hormonların (1,25 Vit D3, parathormon ve kalsitonin) üretimini de uyarır. Sonuç olarak östrojenler osteoblastlarla osteoprotogeri-

ni üretimini arttırırlar (18).

#### Östrojenlerin meme dokusu üzerine etkileri:

Meme dokusu üzerine şüpheli genlerle etkilidirler. En az iki fonksiyonel östrojen ER a ve ER b belirlenmiştir. Östrojen reseptörlerini karakterize eden genetik polimorfizm ve mutasyon varlığı, östrojen metabolizması ve meme kanseri riskindeki bireysel farklılıkları açıklayabilir (18).

#### OP tedavisinde HRT kullanımı

Teorik olarak HRT OP'de etkili olmalıdır. Östrojen eksikliği kemik kaybının ana nedenidir. Serum östrodiol oranını 40-60 pg/ml arasında tutan dozlarda östrojen desteği kemik yıkımını inhibe ederek kemik kayıp oranını azaltır (18).

Sağlıklı kadınlarda menopoza semptomlarının tedavisi için HRT yaygın olarak önerilmektedir. HRT'nin KMY'yi arttırdığı da iyi bilinmektedir. Östrojen tedavisi ile 1-3 yıl içinde KMY'de %5-10 artışlar bildirilmiştir (54,55). Ancak meme kanserli kadınlar nüks ve kontralateral meme kanseri riskine sahiptirler. Meme kanseri olmayan kadınlarda HRT'nin meme kanseri riskini arttırdığı gösterildiği için meme kanserli kadınlarda da HRT'nin de nüks ve kontralateral meme kanseri riskini arttırma olasılığı vardır. Bu nedenle önceden meme kanseri tanısı konmuş ancak HRT gereken postmenopozal kadınlara HRT'nin alternatifleri önerilmelidir (56). Sıcak basması, vajinal kuruluk ve östrojen eksikliğinin uzun süreli etkileri gibi menopozal semptomlar özellikle adjuvan kemoterapinin sonucu olarak erken menopoza gelişen kadınlarda sorun oluştururlar. Menopozal semptomlar ciddi ve alternatif yaklaşımlara yanıt vermiyorsa hasta ve doktoru riskleri konusunda tartıştıktan sonra bu semptomları kontrol etmek için bazı hastalarda HRT kullanılabilir. Bu koşullarda tedavi dozu ve süresi en az düzeyde tutulmalıdır. HRT kullanılması gerekiyorsa karar verme sürecinde dikkate alınması gereken faktörler düşük hastalık riski ve uzun hastaliksız süredir (57).

Ancak prensip olarak menopoza semptomlarını hafifletmek ve osteoporozu önlemek için önceden meme kanseri tanısı konan hastalarda HRT kullanımının alternatifleri önerilmelidir (57).

#### Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kemik üzerine güçlü etkiye sahiptirler.

Etidronat en eski bifosfonattır. Düşük dozlarda (her 3 ayda 14 gün) sıklık olarak kullanımını takiben trabeküler kemik kaybının durduğu gösterilmiştir (58).

Alendronat kemik rezorpsiyonunu inhibe etme gücü etidronattan yaklaşık 700 kere daha güçlü olan bir aminobifosfonattır. OP'nin önlem ve tedavisinde A.B.D.'de onaylıdır. 10 mg günlük ve 70 mg haftalık alendronat uygulaması KMY'ye benzer ölçüde etkilidir (59). Bifosfonatların osteoklast etkisini inhibe ederek kemik kaybını ve vertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir (60,61). Üç yıllık alendronatı takiben KMY'de artışlar lomber omurgada %9, kalçada %5'tir (62). Alendronat tedavisinden 1-2 yıl sonra tüm tedavi gruplarında lomber vertebra ve kalça KMY'de anlamlı artışlar görülmüş, ancak tedavi kesilmesinden 1 yıl sonra lomber ve total kalça KMY değişiklikleri plasebo grubundaki değişikliklere benzer bulunmuştur (63). Bir başka çalışmada alendronatla tedavi edilen postmenopozal kadınlarda 1. ve 2. yılda total kalça ve vertebra KMY'de kazanç elde edilmiştir (64). Üstelik alendronatın ilk yılı sırasında KMY kaybı görülmüş, 2. yılda genellikle artışla sonuçlanmıştır. Alendronatın 10 yıllık dönemde terapötik etkilerinin devam ettiği ve ilacın iyi tolere edildiği gösterilmiştir. İlacın kesilmesi, etkilerinin yavaş yavaş kaybolmasına neden olmuştur (65).

Risedronat menopoza sonraki dönemde OP'li kadınlarda ver-

tebral ve vertebra dışı kırıkların oluşum riskini azalttığı (66,67) ve klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (68-70). Günlük 5 mg ve haftalık 35 mg/lık formları vardır.

Bifosfonat tedavisinin meme kanseri üzerine yararlı etkileri olup olmadığı büyük, randomize çalışmalarda araştırılmamıştır. Objektif veri bifosfonat tedavisi ile oluşan kırık riski azalmasının ölçümüdür. Ancak bu çalışmalarda meme kanseri öyküsü genellikle dışlama ölçütüdür. Ancak bifosfonat tedavisi meme kanserine bağlı metastatik hastalığı olanlarda yararlıdır. Meme kanseri sonucu oluşan kemik metastazlarına bağlı belirtilerde üç ajanla (klodronat, pamidronat ve zoledronat) azalmalar bildirilmiştir (71-73). Özgül olarak meme kanserli kadınlarda alendronat ve risdedronatla yapılmış az sayıda çalışma olmasına karşın (74) postmenopozal kadınlarda ilgili çalışmalarda KMY'yi arttırmaları, vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azaltmaları nedeniyle bu ajanlar meme kanserli kadınlarda kullanılabilirler.

Oral bifosfonatlar kullanılırken dikkate alınması gereken iki önemli konu vardır:

Bifosfonatların emilimleri zayıftır. Optimal emilim için bifosfonatlar boş mideye alınmalıdır. Ya gece boyunca aç kaldıktan sonra sabah aç karnına ya da 4 saat aç kaldıktan sonra gün içinde büyük bir bardak su ile alınmalı ve ardından 30 dakika yemek yenilmemelidir.

Tüm bifosfonatlar potansiyel olarak gastrointestinal yan etkiye sahiptirler. Bu semptomların riski alımdan sonraki 30 dakika içinde sırt üstü yatmaktan kaçınarak veya haftalık preparatları kullanarak azaltılabilir.

## Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) HRT'nin olası olumsuz etkilerine karşı geliştirilen, meme ve uterus üzerine stimülatör etki oluşturmayan, buna karşılık diğer dokularda östrojen reseptörlerine güçlü afiniteleri ile bağlanarak östrojen benzeri etki gösteren ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içinde klinik kullanımda ilk bilinen tamoksifen ve klomifendir. Daha sonra geliştirilen raloksifen öncelikle postmenopozal OP tedavisine yöneliktir (45).

### Tamoksifen

Steroid hormonların özellikle östrojenlerin meme kanseri etyolojisinde majör bir rol oynadığına inanılmaktadır (75). Meme kanseri hücreleri üzerine östrojenlerin etkisi östrojen reseptörleri olarak bilinen nükleer reseptörler aracılığıyla olur. Tanı sırasında meme kanserlilerin çoğunluğu (yaklaşık üçte ikisi) östrojen reseptörleri ve/veya progesteron reseptörlerine sahiptirler. Gerçekten de bazı araştırmacılar tüm meme kanserlilerin kanser gelişiminde hormona bağımlı olduklarını ileri sürmüşlerdir (76).

Tamoksifen yaklaşık 5 yıl süreyle meme kanseri tedavisinde adjuvan hormon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar tamoksifenle tedavi edilen kadınların %51'inin 10 yıl sonra hastalıktan arınmış olduğunu göstermiştir (77). Tamoksifenin kemikte östrojen agonisti etkilerine bağlı olarak postmenopozal kadınlarda OP ve osteoporotik kırıkları önlediği de gösterilmiştir (20,78). Lomber vertebra ve femur boynu KMY'yi korumaktadır (79-83). Bir başka klinik çalışma tamoksifenle tedavi edilen premenopozal kadınlarda KMY'de anlamlı kayıp olurken postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önlediğini göstermiştir (20). Az sayıda çalışma tamoksifenin kemikte remodeling üzerine uzun süreli etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu etkileri ve özellikle KMY üzerine koruyucu etkileri zayıftır (1,80).

Tamoksifenin yararlı etkilerinden biri de yaklaşık %15 oranında serum kolesterolünü azaltmasıdır. Bu etki yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) üzerine anlamlı etkisi olmaksızın baskın

olarak düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)'in azalmasına bağlıdır. Ancak tamoksifenin uzun süreli kullanımı ile ilgili de belirgin bir azalma gösterilememiştir (78,84-86).

Sıcak basması ise özellikle genç kadınlarda en sık görülen yan etkisidir. Ancak tamoksifenin uzun süreli kullanımı ile ilgili en önemli yan etki artan endometrial kanser sıklığıdır (Rölatif risk 2-7 kat). Bu çok sayıda, büyük, prospektif, randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (78,87). Diğer ciddi yan etki tromboembolik komplikasyonlardır (derin ven trombozu, pulmoner emboli ve olası kardiyovasküler olaylar) (78,88). Tamoksifen katarakt sıklığını da artırır (özellikle arka subkapsüler kataraktlarda) (78,89).

### Raloksifen

Tamoksifenden sağlanan yararlara rağmen yüksek riskli hastalarda kabul edilemeyecek ciddi ve rahatsız edici toksisite-lerinin olması araştırmacıları daha kabul edilebilir risk/yarar oranına sahip kanser önlem ajanı arayışına yönlendirmiştir. Meme kanseri önlem ilacının çıkış noktası daha kabul edilebilir bir hedef organ profilidir ve meme ve uterusu östrojen antagonisti, kemik/lipid profili ve kardiyovasküler sistem üzerine östrojen agonisti olarak etki eden bir SERM bulmaya yönelmiştir. Bu özelliklere sahip olan SERM raloksifendir ve primer olarak OP önleminde geliştirilmiş bir benzotiofen türevidir. Preklinik (90,91) ve klinik (92-95) çalışmalar raloksifenin kemik üzerinde yararlı bir etkiye sahip olan östrojene benzer biçimde etkili olduğunu göstermiştir. Majör toksisitesi tromboembolik hastalık sıklığındaki artıştır (95).

Raloksifen OP'nin tedavisinde ve önlenmesinde son yıllarda onaylanmış bir ilaçtır. Menopoz semptomlarını iyileştirmez. OP tedavi ve önlemleri için bugüne kadar klinik çalışmalarda 10.000'den fazla kadında en geniş ölçüde test edilen SERM'dir. Postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunu koruduğu gösterilmiştir (92). Kemik yoğunluğu üzerine etkisi bir hayli düşüktür. Bifosfonatlar veya östrojenle karşılaştırılırsa yaklaşık yarısı kadardır. Ancak kırık riski üzerine etkisi daha fazladır. 500 mg/gün Ca ve 400-600U D vitamini ile birlikte 60 mg/gün raloksifenin düşük KMY olan kadınlarda morfometrik vertebral kırık sıklığını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Daha önce vertebral kırığı olan ve olmayan osteoporotik kadınlarda yeni vertebral kırık sıklığını sırasıyla %30 ve %50 azaltır (95). Kemik yoğunluğu üzerine bifosfonatlar daha büyük oranda etkili olmalarına rağmen raloksifenin kırık üzerine etkisi bifosfonatlarla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Büyük olgu sayılı klinik çalışmalara rağmen raloksifenin vertebra dışı kırık sıklığı üzerine etkisi gösterilememiştir.

Raloksifen SERM olduğu için meme kanseri nüksüne potansiyel olarak etkili olabilir ancak bu etkinin boyutu tam olarak bilinmemektedir. Raloksifenin OP çalışmalarında elde edilen önemli bir gözlem daha düşük meme kanseri sıklığıdır. MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışması meme kanseri önlem çalışmaları içinde raloksifenin iyi bir aday olduğu hipotezini doğuran en önemli çalışmadır. Bu çalışmada OP'li 7704 postmenopozal kadın çift kör olarak raloksifen 60 mg/gün, 120 mg/gün veya plasebo alacak şekilde rastgele seçilmiştir (95,96). Raloksifen primer sonlanım olarak OP sıklığını azaltmıştır (örneğin kemik döngüsü, KMY ve vertebral kırıklar). Bu çalışmanın sekonder sonlanım noktası invaziv meme kanseri sıklığıdır ve raloksifenle invaziv meme kanseri sıklığı azalmıştır. Buradan hareketle MORE çalışması gözlemleri raloksifenin meme kanserinde önlem ajanı olduğu hipotezini doğrulamıştır. Raloksifenin bu bağlamda dünya çapında kabul edilebilirliği "Study of Tamoxifen and Raloxifene" (STAR) çalışmasına bağlıdır. Çalışma 2005 ve 2007 arasında tamamlanacaktır. Temmuz

1999'da başlanan bu çalışmanın birincil amacı uzun süreli raloksifen tedavisinin yüksek riskli postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri önlemi için tamoksifen kadar etkili olup olmadığını araştırmaktır. İkincil amacı bu ilaçların kardiyovasküler hastalık, kırık sıklığı ve genel toksisitetleri açısından etkilerini karşılaştırmaktır (75). STAR çalışmasının ön bilgileri raloksifenin daha az toksik profili ile birlikte meme kanseri önlemini sağladığı biçimindedir.

#### Diğer tedaviler

Bugün için OP'de kemik döngü oranını azaltarak etki eden tüm ilaçlara ek olarak bazı anabolik ajanlar mekanik özellikleri olumsuz olarak etkilemeksizin oluşan kemik matriks miktarını arttırmaları. Bu yaklaşım OP tedavisinde önemli bir adımdır. Bu ajanlar parathormon (PTH) ve stronsiyumdur. Diğer bazı ajanların ise hem kemik dokusu, hem de meme dokusu üzerine etkili olmalarına karşın kırık riskini azaltmada etkinlikleri kanıtlanmamıştır (18).

#### Dihidroepiandrosteron (DHEA)

Adrenal bezler ve overlerden üretilen bir androjen prekürsördür. Kemik üzerine etkili olan östrodiol ve testosteron aromatisasyonunu sağlar. Bu durum DHEA tedavisinin kemik üzerine yararlı etkisi olacağını düşündürmüştür.

DHEA postmenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağıdır ve düzeyi yaşla azalır. Çok ciddi östrojen eksikliği olan kadınlarda kemik üzerine DHEA tedavisinin etkileri en fazla olabilir (97,98). Ancak kırık üzerine olumlu etkisi ile ilgili veri yoktur.

Plazma DHEA düzeyleri ve meme kanseri oranları bazı çalışmalarda uyumlu bulunmuştur. DHEA'nın meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kontrendike olması beklenir. Bu nedenle kullanımı tartışmalıdır.

#### Tibolon

Sentetik bir steroid olup metabolitlerinden ikisi kemik, klinik semptomlar ve vajen üzerine östrojen benzeri etkiye sahiptir. Meme dokusu üzerine etkisi östrojenden farklıdır. Östrodiol üretimini sınırlar. Klinik olarak meme duyarlılığı sıklığı daha düşüktür ve mamografide meme yoğunluğunda artışa neden olmaz.

KMY üzerine olumlu etkileri olmasına karşın kırığı önlemedeki etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Uzun süreli randomize, plasebo kontrollü çalışmaları olmaması nedeniyle tibolon meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kullanılmamalıdır (18).

#### Fitoöstrojenler

Fitoöstrojen ve soya ürünleri postmenopozal semptomları azaltmak için artan oranlarda kullanılmaktadır. Kemik kaybını azaltmakla birlikte kırık riski üzerine etkisi yoktur.

#### Sonuç

Postmenopozal meme kanserli kadınlarda OP izlem ve tedavisinde pratik öneriler şöyle özetlenebilir (18,99):

Tüm meme kanserli hastalar OP riski açısından değerlendirilmelidir. Meme kanserli hastalar erken menopoza girerler ve daima yakın tıbbi izlem altında bulunmalıdırlar.

OP tedavisi yapan klinisyenlerin bir çok meme kanseri hastası görme olasılığı vardır.

Hastaların kontrollerde boy ölçümü yapılmalı ve kemoterapi öncesindeki değerle karşılaştırılması vertebral kırık veya vertebral trabeküler kemik kaybını belirlemek açısından yararlıdır.

Düşük KMY olan kadınları belirlemek ve tedavinin erken döneminde önlem stratejilerinin alınması gerekir.

Hastaların OP riskinden haberdar olmaları, sağlık kalitelerini arttırmak için alabilecekleri önlemleri bilmeleri gerekmektedir.

OP eğitim programları tüm meme kanseri hastalarına uygu-

lanmalıdır.

Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımına dikkat edilmelidir.

Yük binme, aerobik ve kuvvet eğitimi egzersizleri kemik kaybını tersine döndürebilir, enerji ve dengeyi düzeltebilir. Bu nedenle hastaların ek hastalıkları da göz önüne alınarak egzersiz izlenceleri planlanmalı, düzenli biçimde egzersiz yapmaları sağlanmalıdır.

OP ile ilişkili erken morbidite ve mortalite için dizabiliteye neden olucu etki ve potansiyeli önlemek için onkologlar meme kanserli kadınları ilgili branş hekimine yönlendirmeli ve meme kanserli hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.

Postmenopozal meme kanserli hastalarda HRT kullanımı önerilmemektedir. Meme kanserli hastaların kısa süreli HRT gözlem çalışmalarında erken meme kanseri nüksleri görülmemiştir (100) ancak bu çalışmaların hiçbiri HRT'nin bu hasta grubunda uzun süreli güvenli olduğunu kanıtlanmaz.

HRT ve güvenlik kanıtı olmayan diğer hormon tedavileri açısından kontrendikasyon olmadığında tedavi stratejisi olarak yaş, KMY, kırık öyküsü, diğer ek risk faktörleri ve kontrendikasyonlar göz önüne alınmalıdır.

HRT'nin risk/yarar oranı her hasta için ayrı değerlendirilmelidir ve bunlar zaman içinde değişebileceği için düzenli olarak tekrar gözden geçirilmelidir.

Meme kanserinin başarıyla tedavi edilmesinde pratik olarak SERM'ler OP varlığında doğru bir seçimdir ve meme dokusu üzerine potansiyel olarak kabul edilebilir etkilere sahiptir.

SERM'lerin yanısıra bifosfonatlar da bu hasta grubunda güvenle kullanılabilir.

#### Kaynaklar

1. Mahon SM. Osteoporosis: A concern for cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25(5): 843-51.
2. Lappe JM, Tinley ST. Prevention of osteoporosis in women treated for hereditary breast and ovarian cancer. *Cancer* 1998; 83: 830-4.
3. Headley JA, Theriault RL, Le Blanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1998; 16(1): 6-11.
4. Ali NS, Twibell R. Barriers to osteoporosis prevention in perimenopausal and elderly women. *Geriatr Nurs* 1994; 15(4): 201-6.
5. Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, Van der Ende A, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61(2): 308-10.
6. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000; 54(Suppl): 58-63.
7. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94(6): 646-50.
8. Delmas PD, Froser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? *Bull World Health Organ* 1999; 77(5): 416-22.
9. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Pract* 2001; 7(14): 293-312.
10. Golden BD. The prevention and treatment of osteoporosis. *Arthritis Care Res* 1998; 11(2): 124-34.
11. Rosen CJ, Kessnich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis: an evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(2): 295-311.
12. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 327-34.
13. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol* 1992; 10(3-4): 181-7.
14. Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, McDermott D, et al. Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 1998; 85(1): 65-72.
15. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant che-

- motherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3306-11.
16. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kinkwood JM, et al. Effects of chemotherapeutic agents on bone. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66-A: 602-7.
  17. Virolainen P, Inove N, Frassica FG, Chao EY. The effects of a doxorubicin, cisplatin and ifosfamide combination chemotherapy on bone turnover. *Anticancer Res* 2002; 22: 1971-5.
  18. Fontanges E, Fontana A, Delmas PD. Osteoporosis and breast cancer. *J Bone Spine* 2004; 71: 102-10.
  19. Lukert BP. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. Favus MJ ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 278-82.
  20. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, et al. Effect of tamoxifen on bone density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 78-84.
  21. Kristensen B, Ejlersten B, Dalgaard P, Larsen L, et al. Tamoxifen and bone metabolism in post-menopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 992-7.
  22. Love RR, Mazess RB, Borden HS, Epstein S, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(13): 852-6.
  23. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-36.
  24. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture risk in elderly women. The EPI-DOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-8.
  25. Ettinger B, Pressman A, Sklar P, Bouer DC, et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-43.
  26. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *South Africa Med J* 1996; 86(9): 1081-4.
  27. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: Selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6: 120-6.
  28. Nyugan RV, Sambrock PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: The Dobbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9): 1458-67.
  29. Ribot C, Pauilles JM, Banneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of post-menopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 225-8.
  30. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women. A meta-analytic review of randomized trials. Exercise and regional bone mineral density. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77(1): 76-87.
  31. Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D nutritional needs of elderly women. *J Nutr* 1996; 126:1165s-1167s.
  32. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Ann Rev Nutr* 1993; 13: 287-316.
  33. Layne JE, Nelson ME. The effects of progressive resistance training on bone density: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(1): 25-30.
  34. Wolff I, Van Crooneberg JJ, Kemper HC, Kostense RJ, et al. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9(1): 1-12.
  35. Nelson ME, Fiatorone MA, Morganti CM, Trice I, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized trial. *JAMA* 1994; 272(24): 1909-14.
  36. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1404-8.
  37. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 611-7.
  38. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-7.
  39. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(6): 747-53.
  40. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(4): 259-64.
  41. Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, et al. Exercise effect on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(12): 2115-23.
  42. North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9(2): 84-101.
  43. Committee on Gynecologic Practice. Bone density screening for osteoporosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(3): 299-301.
  44. Osteoporosis; review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl(4): S7-80.
  45. Wellington K, Plosker GL. Management of postmenopausal osteoporosis: Defining the role of raloxifene. *Dis Manage Health Outcomes* 2003; 11(10): 673-92.
  46. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
  47. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
  48. Emst E. Exercise for female osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Sports Med* 1998; 25: 359-68.
  49. Kelley GA. Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 143-52.
  50. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 65-77.
  51. Thomas JM, Fitzharris BM, Reddin WH, Williams JE, et al. Clinical examination, xeromammography and fine-needle aspiration cytology in diagnosis of breast tumours. *BMJ* 1978; 2: 1139-41.
  52. Theriault RL, Sellin RV. Estrogen replacement therapy in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 149-52.
  53. Russell G. Bone metabolism and its regulation. Eastell R ed. *Bone markers, biochemical and clinical perspectives*. London: Martin Dunitz, 2001: 15-6.
  54. Delmas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7(Suppl 1): S3-7.
  55. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-26.
  56. Canney PA, Hatton MQ. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol* 1994; 6: 297-9.
  57. Pritchard KI, Khan H, Levine M. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer *CMAJ*. 2002; 166(8): 1017-22.
  58. Storm T, Thamsborg G, Steinicke T, Genant HK, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
  59. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12.
  60. Devgelaer JP, Broil H, Correa-Rotter R, Comming DC, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18(2): 141-50.
  61. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-82.
  62. Meunier PJ, Boivin E. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: Therapeutic implications. *Bone* 1997; 21(5): 373-7.

63. Stock JL, Bell NH, Chestnut CH, Ensrud KE, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103: 291-7.
64. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone-densitometry-misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283(10): 1318-21.
65. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350: 1189-99.
66. Reginster JY. Risedronate increases bone mineral density and reduces the vertebral fracture incidence in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(2): 121-2.
67. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-52.
68. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2309-18.
69. Reid IR, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1006-13.
70. Lanza FL, Rack MF, Li Z, Krajewski SA, et al. Placebo-controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs aspirin in healthy postmenopausal women. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1663-70.
71. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, Mc Closkey E, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastasis from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
72. Hortobagyi GN, Theriault R, Porter L, Blayney D, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
73. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 372-87.
74. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 955-63.
75. Bentrem DJ, Gaiha P, Jordan VC. Oestrogens, oestrogens receptors and breast cancer. *EJC Suppl* 2003; 1(1): 1-12.
76. Dhingra K. Selective estrogen receptor modulation: The search for a hormonal therapy for breast cancer. *Cancer Invest* 2001; 19: 649-59.
77. 'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
78. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371-88.
79. Neal AJ, Evans K, Hoskin PJ. Measurement of the effect of tamoxifen on bone mineral density. *Br J Radiol* 1993; 66 (congress suppl): 49-50.
80. Neal AJ, Evans K, Hoskin PJ. Does long-term administration of tamoxifen affect bone mineral density? *Eur J Cancer* 1993; 29A(14): 1971-3.
81. Fornander T, Rutqvist LE, Wilking N, Carlstrom K, et al. Oestrogenic effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(4): 497-500.
82. Marttunen MB, Hietanen P, Titinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1158-62.
83. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy use rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
84. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
85. Constantino JP, Kuller LH, Ives DG, Fisher B, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(11): 776-82.
86. Rutqvist LE, Mattsson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1398-406.
87. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *Natl Cancer Inst* 1994; 86(7): 527-37.
88. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer: effect on intercurrent morbidity and mortality. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1740-8.
89. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1018-26.
90. Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator. *J Bone Miner Metab* 1994; 12(Suppl): S9-S20.
91. Sato M, Kim J, Short LL, Slemenda CW, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of raloxifene effects on tibiae from ovariectomized aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 272: 1252-9.
92. Delmas PD, Bjarnson NH, Mitlak BH, Ravoux AC, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
93. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical review: clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 431-9.
94. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, et al. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCL: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-42.
95. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
96. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
97. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WN. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 561-8.
98. Beaulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lalhoun N, et al. DHEA sulphate and aging: contribution of DHEA age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4279-84.
99. Twiss JJ, Waltman N, Ott CD, Gross GJ, et al. Bone mineral density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Am Acad Nurse Pract* 2001; 13(6): 276-84.
100. Spider DV, Pike MC. Hormonal replacement after breast cancer. *Lancet* 1993; 342: 183-4.