

Persistencia a los inhibidores de la aromatasa en la cohorte SIDIAP: mortalidad e influencia de los bifosfonatos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000300003>

Pineda-Moncusí M¹, Vilalta-Carrera A¹, Ovejero D¹, Aymar I^{1,2}, Servitja S³, Tusquets I³, Prieto-Alhambra D^{4,5}, Díez-Pérez A^{1,2}, García-Giralt N¹, Nogués X^{1,2}

1 Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona (España)

2 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)

3. Departamento de Oncología Médica. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Barcelona (España)

4 Grupo de investigación en Enfermedades Prevalentes del Aparato Locomotor en Atención Primaria (GREMPAL). Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Universidad Autónoma de Barcelona e Instituto de Salud Carlos III. Barcelona (España)

5 Centro de Estadística en Medicina (CSM). Departamento de Ortopedia, Reumatología y Ciencias Musculoesquelética de Nuffield (NDORMS). Universidad de Oxford. Oxford (Reino Unido)

Fecha de recepción: 22/04/2020 - Fecha de aceptación: 27/09/2020

Trabajo enviado como prestación de la beca FEIOMM de Movilidad 2018

Resumen

Objetivo: Evaluar la persistencia a la terapia con inhibidores de la aromatasa (IA), la mortalidad asociada a la discontinuidad al tratamiento y la influencia de los bifosfonatos (BF) orales, en la práctica clínica habitual.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con IA entre enero de 2006 y diciembre de 2015, registradas en la base de datos SIDIAP. Se excluyeron aquellas tratadas previamente con tamoxifeno. Se estudió la persistencia al tratamiento con IA con un análisis de supervivencia: se calculó el estimador de Kaplan-Meier, y se realizó un modelo de los riesgos proporcionales (regresión de Cox) entre usuarias y no usuarias de BF ajustando por edad. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la mortalidad como riesgo competitivo (modelos de Fine y Gray). Se comparó la diferencia de mortalidad entre grupos mediante una prueba Chi cuadrado.

Resultados: Se observó una persistencia a los IA del 87% a 5 años de tratamiento, con una mortalidad global del 19,75%. Se registró un 7,7% menos de mortalidad en aquellas pacientes que completaron los 5 años de tratamiento respecto a las que no. Las pacientes con BF mostraron una disminución de la mortalidad (6,6%) y una disminución del riesgo de abandono de la terapia (SHR ajustado: 0,62 [IC 95%: 0,55 a 0,70]) respecto a las no usuarias.

Conclusiones: La permanencia a los IA y el uso de BF está asociada a una disminución de la mortalidad global. Además, el uso de BF resulta en un aumento de la adherencia al tratamiento con IA.

Palabras clave: inhibidores de la aromatasa, bifosfonatos, cáncer de mama, mortalidad, persistencia.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son la terapia adyuvante recomendada para tratar el cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos^{1,2}. Su efectividad para reducir el riesgo de recidiva y mortalidad es bien conocido³. Sin embargo, los IA también están asociados a diversos efectos secundarios que afectan a la calidad de vida de las pacientes, y, por lo tanto, comprometen la adherencia al tratamiento y la mortalidad asociada⁴.

Se conoce que hasta un 30% de pacientes con IA interrumpen su tratamiento debido a eventos adversos⁵, principalmente musculoesqueléticos^{6,7}. Entre ellos, los más frecuentes son las artralgias⁸ y la pérdida acelerada de masa ósea⁹ asociada a un aumento de la fractura osteoporótica^{10,11}. Para prevenir la pérdida de masa ósea, se recomienda tratar a las pacientes con antirresortivos, donde los más usados son los bifosfonatos (BF)¹²⁻¹⁴.



Correspondencia: Natalia García Giralt (ngarcia@imim.es)

El uso de los BF se ha relacionado con una mejora en la mortalidad asociada a la disminución de metástasis óseas¹³. Así mismo, se publicó un estudio en una población coreana donde se asoció el uso de BF a una mejora de la adherencia¹⁵.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la persistencia a la terapia con IA, la mortalidad asociada a la discontinuidad al tratamiento y la influencia de los BF orales, en una cohorte basada en población con datos obtenidos de la práctica clínica habitual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Base de datos

Datos de más de 7 millones de pacientes, provenientes de más de 350 centros de Atención Primaria de Cataluña, son registrados de forma anónima por el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), cubriendo >80% del total de la población catalana (<http://www.sidiap.org>).

Esta base de datos contiene información de variables sociodemográficas, factores de riesgo del estilo de vida (consumo de alcohol, obesidad, tabaquismo, etc.), comorbilidades y dispensaciones farmacológicas. Los datos son recogidos por profesionales del sector sanitario, incluyendo los códigos de la clasificación internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados, 10.^a edición (CIE-10), así como formas estructuradas para la reunión de variables clínicas (tabaco, índice de masa corporal, etc.). SIDIAP también tiene registrados los datos de mortalidad, obtenidos del Registro Central de Personas Aseguradas, así como la migración fuera del área de captación¹⁶.

Diseño del estudio y participantes

Estudio prospectivo observacional de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos en tratamiento con IA. Se incluyeron las pacientes tratadas con IA en monoterapia entre enero de 2006 y diciembre de 2015 recogidas en la base de datos SIDIAP. Se identificaron a las usuarias de IA mediante los códigos ATC (sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos): L02BG03 para anastrozol, L02BG04 para letrozol, y L02BG06 para exemestano. Se excluyeron aquellas con historia previa de cáncer (excepto cáncer local de piel no melanoma).

Periodo de seguimiento de las pacientes

Para el estudio de la persistencia, las pacientes fueron seguidas desde el inicio de la terapia con IA hasta el primero de los siguientes acontecimientos: cese o abandono de la terapia con IA, fallecimiento, migración fuera del área de captación, o fin de la disponibilidad de datos en el SIDIAP (31 de diciembre, 2015). En el caso de la mortalidad, las pacientes fueron seguidas desde su entrada en el estudio hasta el 31 de diciembre de 2015.

Variables de estudio

Las principales variables de estudio fueron la persistencia a los IA, y la supervivencia global. Se estudió el uso continuado de los IA mediante los registros de facturación provenientes de las farmacias. Se consideró el cese o abandono del tratamiento en aquellos registros sin dispensación con intervalos de 6 meses o más. Se reportó la supervivencia global, expresada en mortalidad, durante el periodo de seguimiento.

Se estudió el efecto de los BF en la persistencia y la mortalidad estratificando en usuarias y no usuarias: se clasificó como usuarias de BF a las pacientes con registros de BF orales (M05BA) con los códigos M05BA01 (ácido etidróico), M05BA02 (ácido clodróico), M05BA04 (ácido alendróico), M05BA05 (ácido tiludróico), M05BA06 (ácido ibandróico), M05BA07 (ácido risedróico), y M05BB03 (combinación de ácido alendróico y colecalciferol).

Análisis estadístico

Se describieron las características de las pacientes utilizando la media \pm desviación estándar (DE) en las variables cuantitativas con distribución normal, y el número y porcentaje $-n$ (%) para las variables categóricas.

Se estudió la persistencia al tratamiento con IA con un análisis de supervivencia: se calculó el estimador de Kaplan-Meier y se representó mediante modelos de probabilidad acumulada; se realizó un modelo de los riesgos proporcionales (regresión de Cox) entre usuarias y no usuarias de BF ajustando por edad, obteniendo el cociente de riesgo (HR, del inglés *Hazard Ratio*), y se verificó su proporcionalidad. Adicionalmente se llevó a cabo un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la mortalidad como riesgo competitivo (modelos de Fine y Gray), estimando la subdistribución de los cocientes de riesgo (SHR).

Finalmente, se comparó la diferencia de mortalidad entre grupos mediante una prueba Chi cuadrado.

Los análisis se realizaron con R 3.5.3 utilizando los paquetes *foreign*, *compareGroups*, *splines*, *survival*, y *survminer*. Estos se definieron como significativos con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se recogieron 18.455 datos de mujeres tratadas con IA. Sus características basales están descritas en la tabla 1. La persistencia [IC 95%] al tratamiento con IA fue del 99,8% [99,7 a 99,9] a 1 año, 98,3% [98,1 a 98,5] a 2 años, 95,8% [95,5 a 96,2] a 3 años, 92,9% [92,4 a 93,4] a 4 años y 87,0% [86,3 a 87,8] a 5 años de tratamiento (Figura 1).

La mortalidad se cuantificó mediante estratificación de las pacientes teniendo en cuenta las que finalizaron los 5 años de tratamiento, y, por otro lado, las que no. Se observó una mortalidad global del 19,75% (3.644/18.455): con un 21,2% (3.165/14.908) en las pacientes que no completaron 5 años de tratamiento con IA, y del 13,5% (479/3.547) en aquellas tratadas durante 5 años o más ($p < 0,001$).

Influencia de los BF

De las 18.455 pacientes incluidas en el estudio, el 21,7% ($n=4.009$) fueron tratadas con BF orales (Tabla 2). Estas mostraron una mejor persistencia a los IA que aquellas no tratadas con BF: 99,9% [99,8 a 100] vs. 99,7% [99,6 a 99,8] a 1 año; 99,8% [99,6 a 99,9] vs. 97,8% [97,5 a 98,1] a 2 años; 98,5% [98,1 a 98,9] vs. 94,9% [94,4 a 95,3] a 3 años; 97,2% [96,6 a 97,8] vs. 91,2% [90,5 a 91,8] a 4 años; y 93,3% [92,2 a 94,4] vs. 84,5% [83,5 a 85,5] a 5 años de tratamiento, respectivamente (Figura 2). De esta manera, el cociente de riesgo de abandonar los IA en usuarias de BF respecto las no usuarias fue el siguiente: HR ajustado: 0,53 [IC 95%: 0,47 a 0,60], y SHR ajustado: 0,62 [IC 95%: 0,55 - 0,70].

Por otro lado, la mortalidad en las pacientes con BF fue de un 14,6% (587/4.009), mientras que en las no usuarias fue de un 21,2% (3.507/14.446) ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Este estudio se ha centrado en evaluar la persistencia a la terapia con IA en una cohorte de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, así como la mortalidad y el efecto de los bifosfonatos, en la práctica clínica habitual. Se observó que la persistencia global a 5 años fue del 87% con una mortalidad global del 19,75%. La mortalidad en aquellas pacientes que completaron 5 años de terapia fue un 7,7% menor que aquellas que no. Por otro lado, las usuarias de BF mostraron una mejor persistencia al tratamiento con IA, con un 47% menos de riesgo de abandono de la terapia, y un 6,6% menos de mortalidad que las no usuarias.

Se ha descrito que los efectos secundarios de los IA influyen negativamente en la adherencia al tratamiento⁵. Diversos ensayos controlados aleatorios (ECA) han publicado tasas de persistencia que varían entre 76-90%^{17,18}. Sin embargo, la fiabilidad de estos porcentajes puede ser cuestionada por la falta de resultados de discontinuidad de algunos ECA. Varios estudios de adherencia en bases de datos poblacionales muestran valores alrededor de 69-88% en periodos de observación cortos (un año de adherencia)¹⁹⁻²¹, y de 61-79% en tiempos de seguimiento más largos (3-4,5 años)^{20,22}. Hershman y cols. (2010)²² observaron una tasa de discontinuación del 30% en pacientes con IA a 4,5 años de seguimiento, mientras que Hadji y cols. (2013)²³ describieron una discontinuación entre el 44-55% a 3 años. Entre otros factores, la edad de las pacientes (a menor edad, menor adherencia), y el coste de los medicamentos y/o gastos médicos derivados –especialmente en sistemas sanitarios privados–, han sido descritos como variables asociadas a una mayor discontinuidad²¹. La alta persistencia observada en nuestra población podría ser explicada por una media de edad alta (media ± DE: 67,6 ± 11,6) respecto a la reportada en los ECA (media ± DE: 64,1±9,0 en el estudio ATAC²⁴, y 64,3±8,1 en el estudio IES²⁵; mediana [rango]: 61 [38-89] en el estudio BIG 1-98²⁶; y mediana de 63,9 y 64,3 en pacientes con exemestano y anastrozol en el estudio MA.27²⁷) y un sistema sanitario público, donde el coste del tratamiento es prácticamente despreciable.

En el caso de la mortalidad global, existe una cierta diversidad de resultados en función del diseño del ECA. En el estudio BIG 1-98, se observó una mortalidad del 12,3%²⁸. El estudio de seguridad del ATAC, detectó una mortalidad del 23,5% en todas las usuarias de IA en monoterapia, y del 21,5% en la subpoblación de mujeres con el estado tumoral conocido de receptores hormonales positivos²⁹. En contraste, el estudio MA.27, publicado por Goss y cols. (2013), mostró una mortalidad del 5,7% a los 5 años²⁷. A diferencia de los ECA, nuestro estudio utiliza datos de población general visitada en la asistencia primaria, consiguiendo una población más representativa de la clínica habitual. De manera interesante, los valores de mortalidad de nuestra población de estudio se asemejan a los descritos en el estudio ATAC. Este hecho podría deberse a que ambos reportan resultados de mortalidad de hasta 10 años de seguimiento.

Tabla 1. Características basales de las participantes incluidas en el estudio

Variable	Usuarías IA (N=18.455)
Edad (media años ± DE)	67,6 ± 11,6
IMC (media kg/m² ± DE)	29,7 ± 5,36
<i>No disponible [n (%)]</i>	13.555 (73,45%)
Fumadores [n (%)]	
No fumadores	10.269 (81,44%)
Fumadores	1.343 (10,65%)
Exfumadores	997 (7,91%)
<i>No disponible [n (%)]</i>	5.846 (31,68%)
Riesgo de alcoholismo [n (%)]	
Sin/Bajo	2.410 (85,58%)
Moderado	390 (13,85%)
Alto/Alcoholismo	16 (0,57%)
<i>No disponible [n (%)]</i>	15.639 (84,74%)
Índice de comorbilidad de Charlson [n (%)]	
0	2.315 (12,54%)
1	704 (3,81%)
2	9.840 (53,32%)
3	3.553 (19,25%)
≥4	2.043 (11,07%)
Índice de privación MEDEA [n (%)]	
Área rural	3.450 (20,28%)
Área urbana 1	3.498 (20,56%)
Área urbana 2	2.960 (17,40%)
Área urbana 3	2.692 (15,83%)
Área urbana 4	2.399 (14,10%)
Área urbana 5	2.012 (11,83%)
<i>No disponible [n (%)]</i>	1.444 (7,82%)
Usuarías BF [n (%)]	4.009 (21,7%)

BF: bifosfonatos; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; MEDEA: mortalidad en áreas pequeñas españolas y desigualdades socio-económicas y ambientales.

Figura 1. Persistencia al tratamiento con IA. El gráfico presenta una curva de Kaplan-Meier que muestra el riesgo de abandono de los IA en términos acumulativos. Abreviaturas: IA: inhibidores de la aromatasa

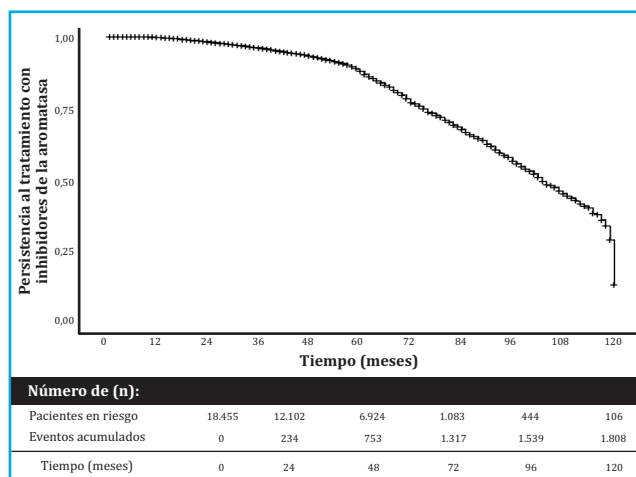
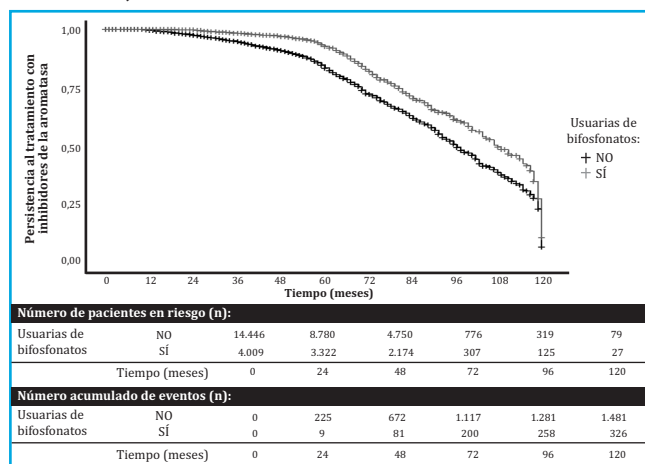


Tabla 2. Características basales de las mujeres tratadas con IA según su uso de BF

Variable	No usuarias BF (N=14.446)	Usuarias BF (N=4.009)
Edad (media años ± DE)	67,5 ± 12,0	68,0 ± 10,1
IMC (media kg/m² ± DE)	29,9 ± 5,45	29,0 ± 4,94
No disponible [n (%)]	10.602 (73,4%)	2.953 (73,7%)
Fumadores [n (%)]		
No fumadores	8.006 (80,7%)	2.263 (84,2%)
Fumadores	1.088 (11,0%)	255 (9,48%)
Exfumadores	826 (8,33%)	171 (6,36%)
No disponible [n (%)]	4.526 (31,3%)	1.320 (32,9%)
Riesgo de alcoholismo [n (%)]		
Sin/Bajo	1.901 (85,4%)	509 (86,1%)
Moderado	313 (14,1%)	77 (13,0%)
Alto/Alcoholismo	11 (0,49%)	5 (0,85%)
No disponible [n (%)]	12.221 (84,6%)	3.418 (85,3%)
Índice de comorbilidad de Charlson [n (%)]		
0	1.753 (12,13%)	562 (14,02%)
1	552 (3,82%)	152 (3,79%)
2	7.573 (52,42%)	2.267 (56,55%)
3	2.847 (19,71%)	706 (17,61%)
≥4	1.721 (11,91%)	322 (8,03%)
Índice de privación MEDEA [n (%)]		
Área rural	2.809 (21,13%)	641 (17,25%)
Área urbana 1	2.680 (20,16%)	818 (22,01%)
Área urbana 2	2.304 (17,33%)	656 (17,65%)
Área urbana 3	2.040 (15,35%)	652 (17,54%)
Área urbana 4	1.890 (14,22%)	509 (13,69%)
Área urbana 5	1.571 (11,82%)	441 (11,86%)
No disponible [n (%)]	1.152 (7,97%)	292 (7,28%)

BF: bifosfonatos; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; MEDEA: mortalidad en áreas pequeñas españolas y desigualdades socio-económicas y ambientales.

Figura 2. Persistencia al tratamiento con IA entre usuarias y no usuarias de BF. El gráfico presenta una curva de Kaplan-Meier que muestra el riesgo de abandono de los IA en términos acumulativos entre los grupos de estudio: usuarias y no usuarias de BF. Abreviaturas: IA: inhibidores de la aromatasa; BF: bifosfonatos



Por otro lado, y en concordancia con nuestros resultados, el uso de BF fue reportado por Lee y cols. (2014)¹⁵ como un factor que mejora la adherencia al tratamiento con IA. Así mismo, el uso de BF fue asociado a una disminución de la incidencia de metástasis óseas del 34% y una reducción de la mortalidad del 17%¹³. En general, el uso de BF disminuye la mortalidad global, aumenta la esperanza de vida y previene la aparición de varios cánceres en población general³⁰. Esta mejora de la esperanza de vida no solo se atribuye a la disminución de fracturas³¹, sino a una posible prevención de la fragilidad y una mayor capacidad del individuo de hacer frente a diferentes patologías³².

Teniendo todo eso en cuenta, la mayor adherencia a los IA en pacientes tratadas con BF podría ser explicada por una mejoría en el tratamiento de los eventos adversos que impactaría positivamente en la paciente, mientras que la disminución en la mortalidad global derivada del uso de los BF podría atribuirse tanto a una disminución de las metástasis óseas como a la mayor adherencia a los IA.

Una limitación del estudio es que la base de datos del SIDIAP no dispone de los datos que hacen referencia a la causa de mortalidad ni el motivo de discontinuación del tratamiento. Debido a esto, en este estudio solo tenemos en cuenta la mortalidad global, pero existe un riesgo de sesgo en que la mortalidad antes de los 5 años no sea consecuencia del abandono de la terapia. Se necesitan estudios adicionales para comprobar que la diferencia observada en la mortalidad no es debida a un sesgo en las poblaciones estudiadas (entre aquellas pacientes que completaron 5 años vs. las que no, y entre usuarias y no usuarias de BF). Sin embargo, nuestro estudio corrobora los resultados observados en los estudios previos.

En conclusión, se ha observado una persistencia a los IA del 87% a 5 años en la práctica clínica habitual, la cual mejora con el uso de BF. Por otro lado, completar 5 años de terapia con IA y el uso de BF estarían asociadas a una disminución de la mortalidad.

Declaración de ética: Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) del IDIAP Jordi Gol y el Comité Científico del SIDIAP (P16/031). Los datos provenientes de la base SIDIAP fueron anonimizados, con un riesgo de identificación nulo, de acuerdo con la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. Por consiguiente, no se requirió la firma de un consentimiento informado por parte de las pacientes.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por la Beca FEIOMM de Movilidad 2018, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES; CB16/10/00245), el FIS (PI16/00818) del ISCIII y los fondos FEDER.

Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
- Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomsen C, Muller V, Janni W, et al. AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(3):196-208.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
- Ryden L, Heibert Arnlin M, Vitols S, Hoistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast*. 2016;26:106-14.
- Kadakia KC, Snyder CF, Kidwell KM, Seewald NJ, Flockhart DA, Skaar TC, et al. Patient-reported outcomes and early discontinuation in aromatase inhibitor-treated postmenopausal women with early stage breast cancer. *Oncologist*. 2016;21(5):539-46.
- Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):936-42.
- Pineda-Moncusi M, Servitja S, Tusquets I, Diez-Perez A, Rial A, Cos ML, et al. Assessment of early therapy discontinuation and health-related quality of life in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors: B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(1):53-60.
- Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1443-9.
- Pineda-Moncusi M, Servitja S, Casamayor G, Cos ML, Rial A, Rodriguez-Morera J, et al. Bone health evaluation one year after aromatase inhibitors completion. *Bone*. 2018;117:54-9.
- Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocana A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: A Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1):31-9.
- Pineda-Moncusi M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased fracture risk in women treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen: beneficial effect of bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2019;35(2):291-7.
- Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clezardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol*. 2016;27(3):379-90.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017;7:1-12.
- Tremollieres FA, Ceausu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;95:65-71.
- Lee HS, Lee JY, Ah YM, Kim HS, Im SA, Noh DY, et al. Low adherence to upfront and extended adjuvant letrozole therapy among early breast cancer patients in a clinical practice setting. *Oncology*. 2014;86(5-6):340-9.
- Bolibar B, Fina Aviles F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermsilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clinica informatizada de Atencion Primaria como fuente de informacion para la investigacion epidemiologica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617-21.
- Verma S, Madarnas Y, Sehdev S, Martin G, Bajcar J. Patient adherence to aromatase inhibitor treatment in the adjuvant setting. *Curr Oncol*. 2011;18 Suppl 1:S3-9.
- Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology*. 2006;71(1-2):1-9.
- Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauser W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(3):431-6.
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):556-62.
- Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):191-200.
- Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8.
- Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):185-91.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Kljin JG, et al. 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*. 2002;359(9324):2131-9.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1081-92.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1398-404.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):766-76.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
- Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3289-300.
- Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, Pieper CF, Boonen S, Delmas P, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91-7.