



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

BONE
SUMMIT
今、そして次へ！



メンバー

田口 哲也

京都府立医科大学名誉教授
京都府立医科大学内分・乳腺外科 特任教授

福本 誠二

徳島大学藤井節郎記念医科学センター 分子内分
泌学研究分野 特任教授

松島 常

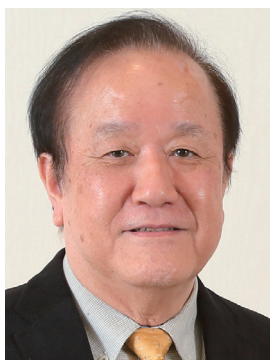
東京警察病院泌尿器科 部長
前立腺がん治療センター センター長

松本 俊夫 (司会)

徳島大学 名誉教授
藤井節郎記念医科学センター 顧問

(五十音順)

癌治療関連骨減少症 (CTIBL, cancer treatment-induced bone loss)



松本 俊夫 先生(司会)



田口 哲也 先生



松島 常 先生



福本 誠二 先生

はじめに

松本 (司会) 本日は「骨・軟骨・筋科学 Update」秋号(第3号)の座談会企画「癌治療関連骨減少症(CTIBL, cancer treatment-induced bone loss)」のためにご参加いただきましてありがとうございます。

乳癌、前立腺癌などのホルモン依存性癌に対しては、乳癌に対するアロマターゼ阻害薬(AI, aromatase inhibitor)、前

立腺癌に対するアンドロゲン遮断(または除去)治療(ADT, androgen deprivation therapy)などで、癌患者の治療成績の大幅な向上が得られています。一方、これらの治療によって、骨密度の低下や骨折の増加が惹起されるということも報告されています。骨折が発生すると、患者さんのQOLを大幅に損なうのみならず、その後の骨折リスクをさらに増加させま

す。同時に、生命予後をも悪化させてしまいます。そこで、CTIBLの患者さんが抱える高い骨折リスクに対して、現行の骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドラインによる治療の限界やCTIBLによる骨折の防止に向けた今後の取組において、その問題点や課題、さらに今後の展望などについてお考えをうかがいたいと思います。どうぞよろしくお願ひします。

1. ホルモン感受性乳癌に対するアジュバント治療について

松本 乳癌の術後アジュバント治療として、GnRHアゴニスト療法による卵巣由来エストロゲンの枯渇治療に加えて、乳癌細胞を含む全身で強力なアロマターゼ阻害作用を発揮するAIが登場し

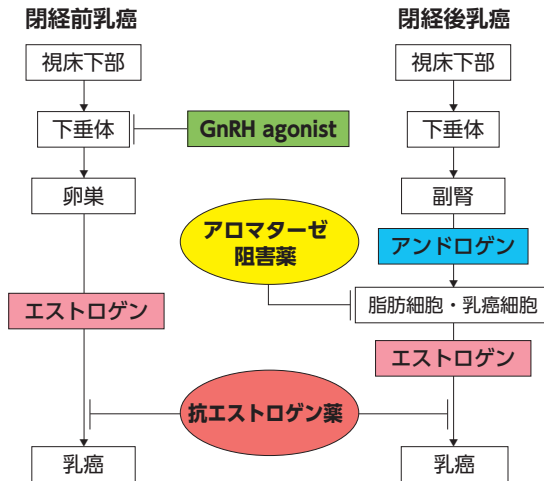
ました。その結果、急速な骨減少、骨折率の増加が短期間で発生することが問題になっています。そこでまず、GnRHアゴニスト療法、それから、AI治療の個々の作用上の特徴や治療上のメリットなど

について議論したいと思います。

まず、田口先生から、ホルモン感受性乳癌に対するアジュバント治療についてご解説いただきたいと思います。よろしくお願ひします。

田口 ありがとうございます。乳癌のホルモン治療の基本は——前立腺癌の場合でも同じかもしれませんが——、性ホルモン、すなわち、エストロゲンの働きをブロックすることです。ただし、女性の場合、閉経前と閉経後でエストロゲンの供給源が異なります(図1)。閉経前は卵巣から供給されますので、それに対してGnRHアゴニストは視床下部・下垂体系のLH, FSHといった卵巣を刺激するホルモンの分泌を抑制するという方法です。もう1つは抗エストロゲン薬により、エストロゲンが乳癌のエストロゲンレセプターと結合してその力を発揮するのを競合的に阻害する方法です。GnRHアゴニストと抗エストロゲン薬(タモキシフェン[TAM]など)は術後補助療法として一緒に使うことになっています。この両者の併用期間は5年間ですが、さらに単独で閉経していなければTAM, 閉経していればAIが術後10年まで5年間追加投与され、術後補助ホルモン療法は標準治療としても長期になっています。

次に、閉経後乳癌ですが、この場合は卵巣が働いていませんので、副腎由来のアンドロゲンがおもに乳腺近くの脂肪細胞や乳癌細胞でエストロゲンに変換されます。その時に働く主要な酵素がアロマターゼです。閉経後の術後補助ホルモン療法はこのアロマターゼを阻害するAIが第1選択の薬剤です。もちろん抗エ



閉経前	術後補助療法	GnRH agonist + 抗エストロゲン薬	GnRH agonist 5年間 / 抗エストロゲン薬 10年間
閉経後	術後補助療法	アロマターゼ阻害薬	10年間

図1 ホルモン依存性乳癌におけるホルモン分泌とホルモン剤の作用点 (田口先生作成)
閉経前と閉経後ではエストロゲンの主要な産生部位が異なるため、ホルモン療法の作用点
が異なる。特にエストロゲン産生を抑制するアロマターゼ阻害薬やGnRH agonistによる
治療は骨代謝に大きく影響する。

ストロゲン薬も使えますが、AIと抗エストロゲン薬の複数の大規模比較試験の結果、AIの方が無再発生存期間(DFS)も全生存期間(OS)も延長することが証明され、AIが第一選択になっています。そして、AIの投与期間についてもこれまでは5年間でしたが、最近では10年間が標準になりつつあります。

AIと抗エストロゲン薬は、CTIBLとして問題になる2つの代表的なホルモン治療であり、今申し上げた治療は標準治

療で、エストロゲン受容体陽性の乳癌であるホルモン感受性乳癌については術後必ず行う治療選択になっています。

こうした治療における主な副作用は抗癌剤に比べると軽微なものばかりで、更年期障害のようなものがほとんどですが、今後は長期の術後補助療法の結果、長期生存者も増加しますのでCTIBLが大きな問題になると考えられています。

松本 ありがとうございます。

2. 前立腺癌に対する抗アンドロゲン治療について

松本 前立腺癌に対しては、抗アンドロゲン治療として、いくつかの薬剤が用いられてきました。従来、GnRHアゴニストとGnRHアンタゴニストのようなアンドロゲン遮断(または除去)治療(ADT)、第1世代の抗アンドロゲン薬(いわゆるVintage hormone)が用いられてきましたが、その後、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC, castration-resistant-prostate cancer)に対する強力な抗アンドロゲン治療薬が登場しました。これらの抗アンドロゲン治療薬の1つはアンド

ロゲン受容体シグナルの阻害薬で、もう1つはアンドロゲン産生阻害薬でありブレドニゾロンを併用しないと高血圧、低カリウム血症、浮腫などが起こります。こうした薬剤の作用上の特徴や治療上のメリットについて、松島先生にご解説をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

松島 ありがとうございます。前立腺癌患者に対するADTは転移癌、ハイリスク非転移癌での放射線治療との併用、前立腺局所治療後のPSA再発や局

所療法unfitな高齢患者で施行されています。使用薬剤としてはLHRHアゴニスト/アンタゴニストによる精巣由来のアンドロゲンの抑制を基本とし、副腎由来のアンドロゲンの作用を遮断する目的で抗アンドロゲン薬が併用されます。男性の骨代謝は女性とは異なりアンドロゲン受容体(AR)を介する経路の役割が大きく、特にAR経路の抑制は骨皮質骨量の減少を惹起することが明らかになっています¹⁾(図2)。表1に現在使用されている抗アンドロゲン薬(ARI, Androgen

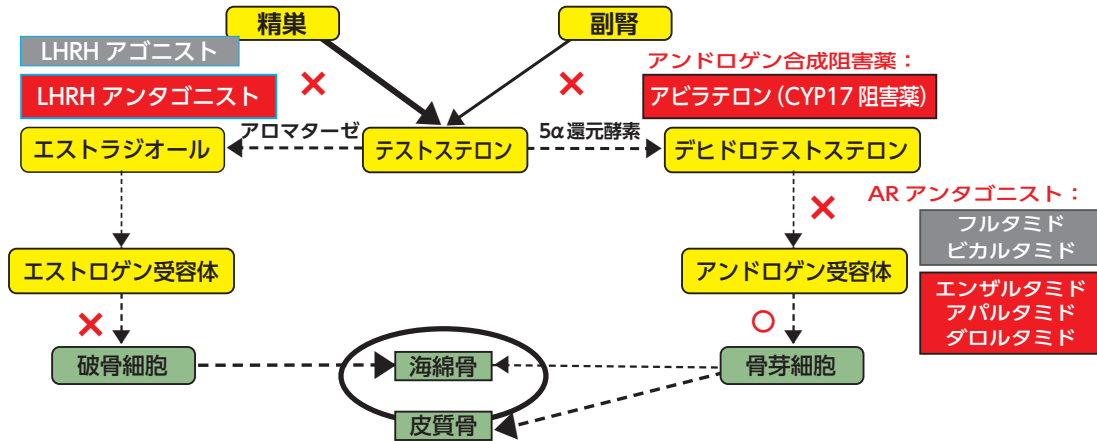


図2 前立腺癌に対する抗アンドロゲン治療¹⁾

Receptor Inhibitor) の一覧を示します。

かつては、第1世代のアンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストとしてフルタミド、ビカルタミドが主に使用されてきましたが、2014年以降は第2世代ARI (エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド) と、第2世代アンドロゲン合成阻害薬であるアビラテロンが使用されるようになりました。泌尿器科領域では、これら新規AR阻害薬を一括してARAT (Androgen Receptor Axis Target) と呼称し、これに対して旧世代の抗アンドロゲン薬を一括してVintage Hormone と呼称しています。

ここでARATの開発経緯についてご説明いたします。第1段階としてはmCRPCに対してドセタキセルによる化学療法後の症例を対象としてアビラテロン (COU-AA301試験²⁾、エンザルタミド (AFFIRM試験³⁾) が実施され、両試験とも有意な全生存期間 (OS) の延長が得られました。第2段階として化学療法未施行のmCRPCを対象とするアビラテロン (COU-AA302試験⁴⁾、エンザルタミド (PREVAIL試験⁵⁾) が実施されOSの有意な延長を認めました。この結果を受けて、本邦では2014年からmCRPC全症例に対してアビラテロン、エンザルタミドが保険適用となりました。治験の第3段階は転移を有しないCRPC (nmCRPC) に対する適応拡大でした。エンザルタミド (PROSPER試験⁶⁾、ア

1. アンドロゲン産生阻害薬	
a) GnRH アゴニスト	投与初期の一過性テストステロン上昇 (テストステロンサージ) による骨・尿路等症状のフレアアップがある リュープロレリン (リュープリン®) ゴセレリン (ゾラデックス®)
b) GnRH アンタゴニスト	テストステロンサージがなくテストステロンは急速に低下 デガレリクス (ゴナックス®)
c) 全身性 CYP17 阻害薬 (図4参照)	アビラテロン (ザイティガ®) …コルチゾール欠乏・アルドステロン産生過剰防止の為、プレドニゾロン 10 mg を併用
2. アンドロゲン受容体拮抗薬	
a) 第一世代	アンドロゲン受容体へのアンドロゲン結合阻害 ビカルタミド (カソデックス®) フルタミド (オダイン®) クロルマジノン (プロスタール®・プロスタット®)
b) 第二世代	アンドロゲン受容体の核内移行阻害・受容体シグナル阻害 エンザルタミド (イクスタンジ®) アパルタミド (アーリーダ®) ダロルタミド (ニューベクオ®)

表1 現在使用されている抗アンドロゲン薬 (松本先生作成)

パルタミド (SPARTAN試験⁷⁾、ダロルタミド (ARAMIS試験⁸⁾) が実施され非転移生存期間 (MFS)、OSでの優位性が示され、2019年以降順次保険適用となりました。さらに第4段階として転移性前立腺癌に対してCRPCになる前からARATを開始する臨床試験が実施され、高リスク転移性前立腺癌の初期治療としてADTに加えアビラテロンを併用するLATITUDE試験⁹⁾、全ての転移性前立

腺癌を対象としADTとアパルタミドを併用するTITAN試験¹⁰⁾、同じくADTとエンザルタミドを併用するARCHES試験¹¹⁾におけるOS延長の試験結果を受けて2020年から順次これらARATのmHSPCに対するUpfront使用が可能となりました。このようにARATの出現と適応拡大により前立腺癌患者のOSの延長が期待できる時代になりましたが、これらARATによる強力なAR経路の

抑制が長期化することで骨折のリスクの増大が懸念されます(図3)。

松本 ありがとうございます。アピラテロンに関してはプレドニゾロン併用に関連する副作用の問題もありますね。

松島 CYP-17阻害薬であるアピラテロンはステロイドの併用が必要なため、他のARATよりも骨量減少作用が強いことが予想されます。

このように強力なAR遮断作用を有するARATが転移性前立腺癌では早期から使用がされるようになったのですが、内臓転移を有するようなハイリスク転移性前立腺癌ではタキサン系制癌剤ドセタキセルを初回治療からLHRHアゴニスト/アンタゴニスト、ARATと併用するTriplet治療^{12),13)}の有益性を示す臨床試験結果が報告されており、近い将来我が国においても保険適用となると思われます。そうなる今以上にCTIBL対策が重要になってまいります。具体的には、骨転移症例では骨関連事象(病的骨折、放射線治療、外科治療)の予防を目的とする高用量・高頻度のデノスマブ(ランマーク[®])を、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者ではCTIBL/骨折を予防する目的での低用量・低頻度のデノスマブ(プラリア[®])といった使い分けが必要となります。

福本 細かい質問になりますが、アピラテロンで併用するプレドニゾロンは普通、10 mgが推奨されていると思いますが、日本でも一般的に皆さん10 mgで使われていますか。

松島 はい。プレドニゾロン10 mg/分2が標準です。

福本 ありがとうございます。

松本 アピラテロンは17-水酸化酵素を阻害するのでコルチゾールが欠乏する

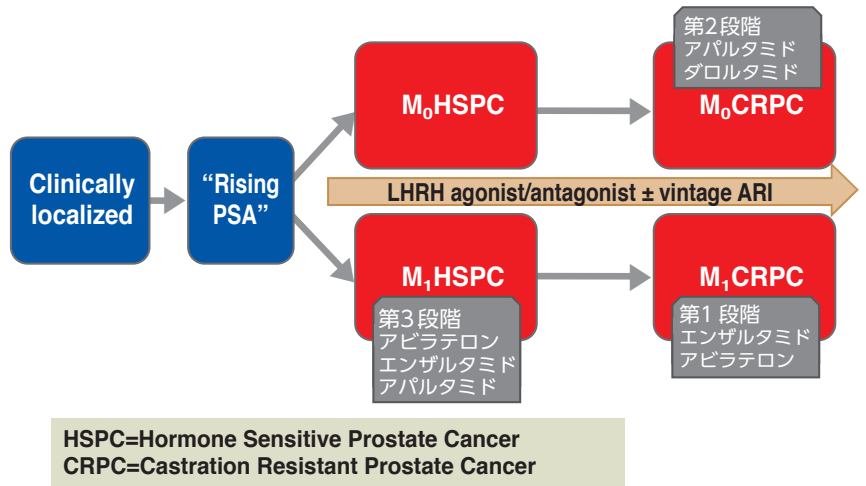


図3 前立腺癌の自然史とアンドロゲン遮断療法の変遷 (松島先生作成)

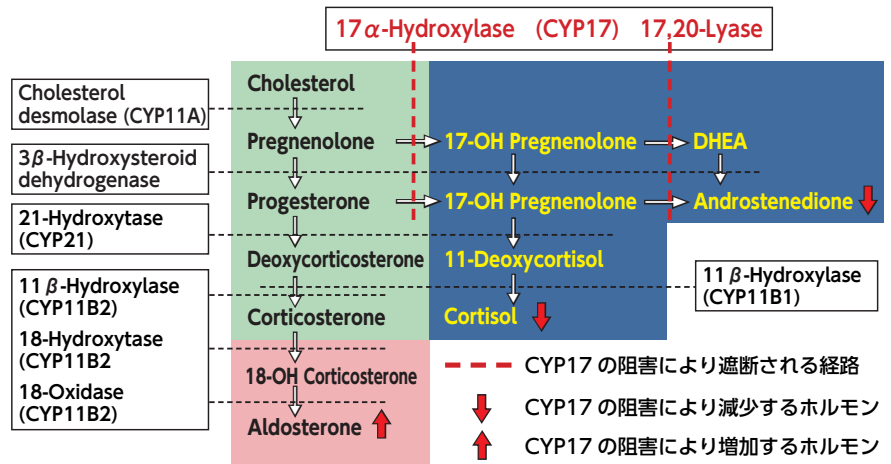


図4 副腎皮質ステロイドの合成経路 (松本先生作成)

結果、ACTHが上昇しアルドステロンの過剰産生により高血圧などの副作用が出てしまうということですね(図4)。例えば日本人で小柄な人では、プレドニゾロン5mgで補充量としては十分なので、ACTHとレニン抑制、Na、K、Clなどを見ながら量を調整してもいいように思うのですが、いかがですか。

松島 低カリウム血症という問題がありますので、5 mgでは低カリウム血症になる例もありますから、多くは10 mgです。10 mgから開始し、場合によっては5 mgにスイッチするケースもあると思います。

松本 わかりました。ありがとうございました。

3. 乳癌や前立腺癌のホルモン枯渇治療等に伴うCTIBLへの対応

松本 それでは本日のメインテーマである乳癌や前立腺癌のホルモン枯渇治療等に伴うCTIBLへの対応について議論したいと思います。骨代謝学会では、強力

な内分泌治療に伴うCTIBLによる急速な骨減少や骨折率の増加に対応するための診療マニュアルを2020年に作成しました。それについて福本先生からご紹介

いただきたいと思います。よろしくお願ひします。

福本 ありがとうございます。日本骨代謝学会の臨床プログラム推進委員会で

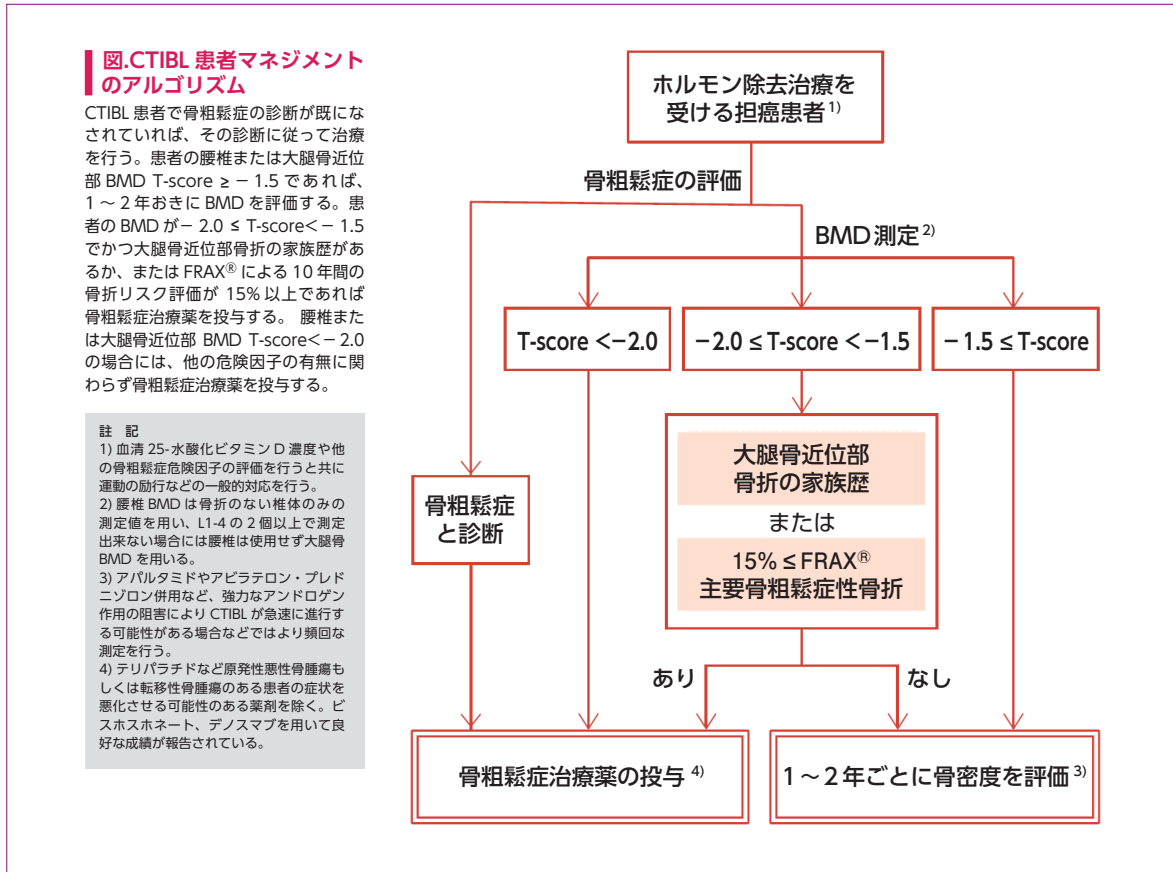


図5 CTIBL 患者マネジメントのアルゴリズム (日本骨代謝学会「癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアル」より)

はこれまで臨床的諸問題について検討してきました。その中で、松本俊夫先生から、日本にはCTIBLについて全く指針がないので臨床プログラム検討委員会あるいは別の委員会で検討したらどうかのご提案がありました。そこで、当時臨床プログラム推進委員会委員長だった杉本利嗣先生(故人)のご協力の下、日本骨代謝学会の臨床プログラム推進委員会の中の小委員会として、CTIBL検討小委員会が発足し、本日ご出席の田口先生、松島先生はじめ各先生のご協力をいただいて「癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアル」の作成に至りました。これは論文としてJBMMに発表し¹⁴⁾、日本語の簡易版も刊行しております。

ADTでは部位により異なるものの2～3倍の骨折リスクの増加があり、AIではタモキシフェンでの治療と比較して約2倍の骨折リスク増加があると報告されています。このように、前立腺癌や乳癌に対するホルモン治療では確実に骨量が

減少し骨折が増えるだろうと予想されます。そこで、本邦のデータが少ないこともあり、海外の種々のガイドラインも参考にして [International Osteoporosis Foundation (IOF), Cancer and Bone Society (CABS), European Calcified Tissue Society (ECTS) 等々] CTIBL患者に対する診療マニュアルを作成しました。基本的には骨密度とリスクファクターにより対応を決めるというアルゴリズムになっています。

日本骨代謝学会から出したアルゴリズム(図5)では、骨粗鬆症の評価をして骨粗鬆症と診断すれば通常の骨粗鬆症の治療を行う、骨密度を測定して-2.0未満なら骨粗鬆症の治療、-2.0以上～-1.5未満の場合は大腿骨近位部の骨折の家族歴、またはFRAX[®]15%以上の主要骨粗鬆症骨折リスクで薬物治療、それ以外の場合は1～2年ごとに骨密度を評価するという形になっています。

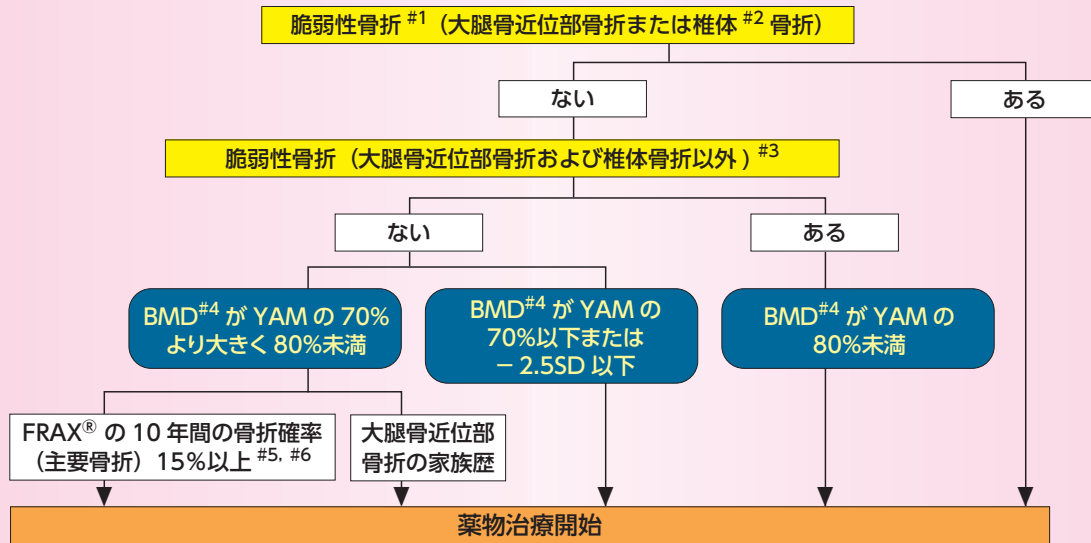
ちなみに、大腿骨近位部骨折の家族歴

またはFRAX[®]主要骨折15%というのは現状での原発性骨粗鬆症に対する薬物治療開始基準(図6)と同様です。

松本 ありがとうございます。この診療マニュアルの発表後、問題点や課題などの指摘はありましたでしょうか。これでは漏れが多いとか…。

福本 この診療マニュアルは日本骨代謝学会として発表していますので、日本骨代謝学会会員の先生方はご存じかと思いますが、実際に乳癌あるいは前立腺癌などの治療に携わっておられる先生方どこまで浸透しているか正直申して把握できておりません。エビデンスがなかなか出にくい分野ですし、必ずしもエビデンスに基づいて作ったものではありませんので、この診療マニュアルの適切性についての検討がまだできていないのが現状です。

松本 必ずしもエビデンスに基づいていないことからガイドラインではなくマニュアルとした訳ですが、現在、先生方と一緒に臨床診療データベースを利



- #1: 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
- #2: 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎エックス線像を確認することが望ましい。
- #3: その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。
- #4: 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。
- #5: 75歳未満で適用する。また、50歳代を中心とする世代においては、より低いカットオフ値を用いた場合でも、現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- #6: この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。

図6 骨粗鬆症の薬物治療開始基準 (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」より)

用して、骨折との関係、薬剤との関係などを解析しようという試みが進んでいま す。それがCTIBL診療のより良いエビデンスとなり、治療に応用できるもの できるかどうか今後の重要な課題ではないかと思ひます。

4. 乳癌に対するアジュバント治療とCTIBL

松本 次に、乳癌のアジュバント治療に伴って起こってくるCTIBLについて、そのメカニズム、頻度、各種治療薬を用いた臨床試験成績、治療開始時期の骨減少への影響などについて、ビスホスホネートを用いた主要な臨床試験成績、あるいはデノスマブを用いた最近の治療成績などについて、田口先生に解説していただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

田口 ありがとうございます。CTIBLとしては、臨床的にはアロマトーゼ阻害薬関連による骨減少(AIBL)が一番大きな問題になるかと思ひます。皆さんの方がご専門ですのでご承知と思ひますが、エストロゲンが破骨細胞と骨芽細胞の

両方を抑えたり活性化したりすることはいろいろ解明されてきています。エストロゲンが骨の細胞に働くことで、骨吸収と骨形成の平衡が維持されていますが、AIによるエストロゲンの枯渇により大幅にRANKLシグナルが亢進し骨吸収優位に傾いてしまうわけです。そこで、まずはビスホスホネートの効果が検討されましたが、最近ではRANKLシグナルを阻害するデノスマブが特に重要な薬剤として注目されています。

AIBLに対する代表的な術後補助療法のメガトライアル「ATAC試験」を紹介したいと思います。片群が3,000例はあったと思ひます。閉経後の術後乳癌では現在の日本での患者数の6割か6割5分に相

当するぐらい巨大な患者数を対象とした術後補助療法の開発の基になった国際的なメガトライアルです。安全性に対する解析の中でタモキシフェン群とアナストロゾール群の骨密度を比較すると、アナストロゾール群の方が1年、2年、5年と有意に低下していません。完全に閉経した後はタモキシフェン自体は骨に対してエストロゲン様の作用を発現するのではないかと考えられています。事実、骨密度は徐々に上昇することが報告されています^{15), 16)}。この試験の年次骨折率を調べた報告によれば、術後5年間の投与期間中は明らかにアナストロゾール群の方が骨折のエピソードが多く見られており、投与終了後はほぼ同等の骨折率と

なっていました¹⁷⁾。

AIには3薬あり、それぞれにいくつかのメカニズムが行われており、そのいずれにおいても骨折リスクは増大することが示されました¹⁸⁾。薬の投与の組合せとか対照群の違いとかの関係から、有意差があるものとならないものがあります

ビスホスホネートを用いた治療と主要な臨床試験成績

田口 次に、CTIBLに対して閉経後乳癌のアジュバント療法において有効性が報告されている薬剤として、まずはビスホスホネートの併用について紹介したいと思います。

乳癌患者のほとんどは発見された時点で手術(根治切除)が可能ですので予後の改善(転移再発の予防)目的で術後補助ホルモン療法や化学療法に移行します。そこにおける新しい展開として、骨修飾薬(BMA; bone modifying agent)を併用して骨量減少や骨折を予防し、かつ、骨吸収を制御して骨からの増殖因子などの遊離を抑え、骨髄に飛んだ播種乳癌細胞の増殖増悪にブレーキを掛け予後が改善できるのではないかと評価検討されました。欧米を中心として臨床試験が始められ、日本でも少数ながら行われています。ゾレドロネートに関しては主に予後改善効果を主要評価項目としてRCT(randomized controlled trial)が行われています。

閉経前の患者を対象とした試験ではABCSC-12(Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group-12)が有名です。そこでは閉経前の患者全員にGnRHアゴニストを投与して人工閉経状態にしてから補助療法としてタモキシフェンとアナストロゾールのいずれかにゾレドロネートを併用投与するかしないかで、ゾレドロネートの併用効果を比較検討しています。その結果、ゾレドロネートは無病生存期間(DFS; disease-free survival)を中央値62ヵ月の解析で有意に改善したことが示されています²⁰⁾。

閉経後乳癌のCTIBL対策としては、AIのレトロゾールによる術後補助療法

が、単純に骨折リスクが増大するかと問われたら、増大すると答えてもいいのではないかと考えています。

報告によると閉経後乳癌に対するAI単独の術後補助療法によるCTIBLでは腰椎骨密度の減少率が年間2.6%と言われていいます。また、欧米では認可されている閉

を行う患者を対象としてゾレドロネート4 mg、6ヵ月毎の投与の有効性が比較検討されました。世界三極ではほぼ同時に進行し、欧州ではZO-FAST、北米ではZ-FAST、そして、日本ではZ-FAST JAPANと呼ばれました。レトロゾール投与開始時からゾレドロネートを併用する群(先行投与群)と、骨量減少または病的骨折といったイベントが認められてから併用する群(後行投与群)に無作為に割り付け、AI治療に伴う骨量減少の抑制効果を60ヵ月間比較した試験です。その結果、先行投与群では骨密度が増加し、DFS改善効果もゾレドロネート非投与群に対して認められました。一方、後行投与群では骨密度は開始時よりも減少したことが報告されています²¹⁾。日本でおこなわれた同様の試験でも、主要評価項目である12ヵ月後の骨密度では、先行投与群が後行投与群に比較して有意に高値であったと報告されています²²⁾。

閉経前後で予後改善効果を見たRCTとしてAZURE、NEOZOTAC、JONIE 1といった試験が知られています。この3試験の対象は、最初のスタート時は完全な閉経状態になっておらず、閉経前も閉経後も混在していて、ホルモン治療を行っていく中でゾレドロネートが投与されていました。ちなみにJONIE 1は日本の試験です。

この3試験ではいろいろな評価項目があり、AZUREに関しては術前の化学療法を行ってからゾレドロネートを投与してDFSつまり再発までの期間を見ています。術前化学療法をすることによっておそらく半数ほどの症例で確実に閉経状態になっていますが、残りの例について

閉経前患者をGnRHで人工閉経状態にしておいてAIを投与するAIとGnRHの併用療法では減少率が年間7%と言われていいます¹⁹⁾。さらに、化学療法で閉経前の患者が卵巣機能不全になると非常に強いCTIBLを起こすため、大きな問題とされています。

は完全には閉経状態になっていないだろうとご理解いただいていると思います。データの的には閉経後の症例の方が閉経前よりも少し良かったということですが、比較試験としての有意差は出ていなかったということ²³⁾。

NEOZOTACとJONIE 1に関しては術前に化学療法を行うと共にゾレドロネートを上乗せし、この中には人工閉経となった患者もいます。術後のホルモン治療の際にもゾレドロネートを上乗せ投与しています。そして、術前化学療法をして手術をするのですが、そのときにpCR(pathological complete response) rateが評価項目になっています。pCRとは、先に術前化学療法を行って手術をし、切除乳腺を調べると組織学的に癌が全て死滅しているか消えていることをpathologicalに証明したということです。実はpCRは強力な予後因子になっていて、術前化学療法により、組織学的に乳癌細胞が原発巣あるいは腋窩リンパ節から消えてしまうと予後が有意に改善するということが、以前から多くの臨床試験で証明されています。2つの試験はそれについてゾレドロネートの上乗せ効果を調べたものですが、残念ながら有意差が出るまでには至っていません^{24), 25)}。

これらはゾレドロネートの主要な臨床試験ですが骨折の予防効果については明確ではありません。ただ、それはCTIBLに対するゾレドロネートの介入試験で骨折を主要評価項目にしていなかったため、イベント数に関わる症例数や観察期間の問題が影響しているのかもしれませんが。

筆頭著者	補助療法	介入	観察期間	骨への効果	予後への効果 (予定解析のみ)
Coleman R. ZO-FAST 欧州 2013	レトロゾール	ゾレドロン酸 4mg/6 ヶ月	60 ヶ月	骨密度変化率の介入と非介入の差：腰 椎 9.7%・大腿骨近位部 5.8% ・骨密度の改善効果あり	再発危険率 0.66 に低下 ・有意差あり
Takahashi S. Z-FAST 日本 2012	レトロゾール	ゾレドロン酸 4mg/6 ヶ月	1 年	骨密度変化率の介入と非介入の差 = 腰椎 4.9%・大腿骨近位部 4.4% ・骨密度の改善効果あり	—
Gnant M. ABCSG-12 2011	ゴセレリン+ アナストロゾール	ゾレドロン酸 4mg/6 ヶ月	中央値 62 ヶ月	骨折率：介入あり/なし=1%/2% ・骨折の予防効果なし	無再発生存率介入あり/なし： 92%/88% ・有意差あり
Ellis GK. HALT-BC 2008	アナストロゾール レトロゾール エキセメスタン	デノスマブ 60mg/6 ヶ月	2 年	骨密度変化率の介入と非介入の差： 腰椎 2 年 7.6%・大腿骨近位部 2 年 4.7% ・骨密度の改善効果あり	—
Nakatsukasa K. JBCS-BHSG 2019	アナストロゾール レトロゾール	デノスマブ 60mg/6 ヶ月	2 年	開始時骨密度に対する増加率：腰椎 7.0%、大腿骨頸部 3.5% ・骨密度の改善効果あり	—
Gnant M. ABCSG-18 2019	アナストロゾール レトロゾール	デノスマブ 60mg/6 ヶ月	73 ヶ月	骨折危険率 0.5 に低下 ・骨折の予防に効果あり	無再発生存率： 介入あり/なし=86%/83.2%、 再発危険率 18% 低下 ・有意差あり
Coleman R. D-CARE 2020	化学療法・ ホルモン療法 etc.	デノスマブ 120mg/ q3w*6 → q3m to 54m	治療期間 60 ヶ月	・骨関連事象は低下	・Survival は延長しない ・骨転移を遅らせる

表 2 乳癌の CTIBL に対する介入効果 (2020) (田口先生作成)

定期的に乳癌の世界的臨床試験のメ
タ解析を行っている The Early Breast
Cancer Trialists' Collaborative Group
(EBCTCG) という会が英国のオック

スフォード大学にあります。この会が約
18,700人のメタ解析データを集めた報告に
よると、ほんの少しですが予後に有意差が
出ました²⁶⁾。ハザード比0.91で、10%も改

善していませんが、とにかく多数の症例を集
めて評価すると統計的に予後に差が出た
ということです。

CTIBL 治療とデノスマブ

田口 デノスマブでは ABCSG-18 試
験、D-CARE 試験を紹介したいと思います。

ABCSG-18 試験は、AI 治療中の閉経
後ホルモン受容体陽性早期乳癌患者で、
プラセボと比較した無作為化二重盲検試
験です。この試験では最初の骨折が起こ
るまでのタイミングに差があるかどうか
ということが評価されました。これも非
常に大きなスタディです。プラセボの方
が明らかに早く骨折が増えていくという
結果でした²⁷⁾。リスク減少率は約 50%
ですから、かなり大きいように思います。
さらに3年後に報告された予後の解析で
は²⁸⁾、73 ヶ月まで観察すると統計学上
有意差が出たということでした。この試
験にエントリーされた患者さんの骨密度
はさまざま、正常な骨密度の人から骨
粗鬆症の人まで全て含まれていました。

後解析で、正常骨密度だった人の方がデ
ノスマブの補助療法の効果が高かった
ことも報告されています。

D-CARE 試験は、標準的な術前もし
くは術後補助療法を受けている再発リス
クの高い手術可能乳癌患者 4,509 名をデ
ノスマブとプラセボで比較した国際共同
多施設無作為化二重盲検試験です。ご承
知のようにデノスマブは骨転移症例では
第1選択であり、ゾレドロン酸と比較
しても有意に骨関連事象を抑えることが
分かっています。ただし、骨転移症例の
サバイバルに関して差は出ていません。
そこで、デノスマブ高用量 120 mg を最
初 3~4 週に 1 回 6 ヶ月間、以降 3 ヶ月
に 1 回、54 ヶ月までずっと皮下投与し、
手術可能乳癌の予後がどう改善されるか
を検討されたのがこの試験です。癌関連
骨病変のリーダーである英国の Robert

Coleman 先生が中心となって大規模に
実施され、最終的に 2020 年に発表され
ました²⁹⁾。愛知県がんセンター中央病院
乳腺科部長 岩田広治先生も共著者に含
まれており、日本の症例も入っている点
で注目に値する検討と思われる。

主要評価項目の無骨転移生存期間
(BMFS; bone metastasis-free survival)
と全生存率 (OS) には有意差は出ません
でしたが、骨関連事象や初再発部位とし
ての骨転移の抑制については有意差が出
ています。エントリーされた患者さんは
非常に進行した乳癌症例が多く、95%
に術後化学療法が行われており、その
95%の殆どで手術時の腋窩リンパ節転移
が陽性でした。乳癌で腋窩リンパ節転移
の有無は非常に強力な予後因子であり、
腋窩リンパ節転移陽性は陰性の人に比
べると圧倒的に術後再発しやすく、予後

も不良であるということがわかっています。BMFSはイベントのカウント方法にも問題があったりして、この臨床試験では再発高リスク乳癌を対象にした再発予防効果を検証する主要評価項目としては不適切だったかもしれないと指摘しています。いずれにしてもこの試験でも補助化学療法とかホルモン療法は標準治療がきっちり行われていますが、そこに上乘せされたデノスマブはかなり高用量と言わざるを得ません。しかしながら、最初の無骨転移再発、すなわち骨転移による再発までの期間を延長させることはできなかったということでした。

以上ABCSC-12試験、ZO-FAST試験、Z-FAST試験、ABCSC-18試験、D-CARE試験に他の試験も含めた乳癌のCTIBLに対する介入効果を表2にまとめました。デノスマブではCTIBLそのものに関しては、ほとんどの試験で骨密度の改善はもちろんのこと骨折の予防にも効果があることが示されています。骨関連事象の低下もD-CAREでは証明されていますし、骨への効果は非常に優れているといえます。ゾレドロン酸に関しては、骨密度の改善はあるものの、骨折の予防効果に関してはABCSC-12では認められないということでした。予後に関してビスホスホネートでは臨床試験の報告も多く、先に述べたようにメタ解析の結果、有意に改善すると報告されています²⁶⁾。一方、デノスマブでは有意差が出ているものと出していないものと両方あり何とも

言えません。私見ですが、骨転移から更に生命予後に関わる肝転移や肺転移に進展するという病状悪化を考えると強力に骨吸収を抑えるデノスマブは乳癌術後の予後改善にも働くのではないかと考えています。

松本 ありがとうございます。結論から言いますと、骨転移に対するときと同じように、デノスマブが優れているということではないかと思えます。CTIBLに対する用量については、予防的に使うか、あるいはより進行した人に骨転移に対する量と同じような量から始めるかが問題になるでしょう。田口先生は、基本的には骨粗鬆症用量で予防的に早くから使った方が良くとお考えですか。

田口 はい。保険上の問題はあるにせよ、60 mgの半年1回で積極的に使っていくと私は思います。

松本 保険の問題をクリアするために、やはりCTIBLガイドライン的な指針が必要ですね。

田口 はい。私も同感です。

松本 1つお尋ねしますが、AIのうちエキセメスタンはステロイド性で、他は非ステロイド性ですね。その点で効果の優劣や特性はあるのですか。

田口 今のところは、骨密度に対する効果も含め、直接比較をした前向きな報告はありません。しかも最近の傾向として、術後のアジュバントに関しては、非ステロイド性を先行して使うということになっています。といいますのも、もし再

発した場合、エキセメスタンと分子標的薬の併用による治療が第1選択に上がって来た経緯があります。しかも非ステロイド性AIには2種類ありますから、一方を使っている、もう一方を再発後にもう1回使うことも可能です。ですから実際、現場ではステロイド性AIは補助療法に使わないことが多くなっています。

ステロイド性と非ステロイド性で差があるとするきっちりとしたデータはありませんが、例えばタモキシフェン2～3年からエキセメスタンに変更しただけでも骨密度が急激に減少するというぐらいです¹⁸⁾。これだけではまだきっぱり申せませんが、骨に対してはより強いと思われる。

松本 先生は最初に、閉経前の人にはGnRH+エストロゲン拮抗薬と言われましたが、タモキシフェンとした場合に、子宮癌をどの程度懸念しておくべきでしょうか。

田口 まずは欧米の5年間投与で子宮体癌が約0.5%です。子宮体癌は好発年齢が60歳代以上です。タモキシフェンは、ご紹介したように閉経前への投与ですから少し年齢層が若く、実際はかなり子宮体癌の頻度は低いように思います。ただ、欧米の検討では5年間投与で0.5～1%くらいですが10年間投与するとその倍ぐらいにまで跳ね上がってくるということがわかっています。

松本 ありがとうございます。

5. 前立腺癌に対する抗アンドロゲン治療とCTIBL

松本 つづいて前立腺癌に対する抗アンドロゲン治療に伴うCTIBLについて議論したいと思います。前立腺癌は高頻度に骨転移を伴うので、骨転移を有する例ではその治療も含めた治療が必要に

なってきます。そこで、骨転移のない症例におけるCTIBLへの対応、CRPCに対する強力なアンドロゲン受容体シグナル阻害や全身アンドロゲン産生阻害薬の使用例における骨病変の管理、骨転移を

有する例における骨関連事象(SRE)への対応とOSの延長の可能性、といった各段階における治療の検討が重要です。松島先生に解説していただきたいと思っています。よろしくお願いします。

国際会議APCCC (2019) にみるCTIBLへの対応

松島 ありがとうございます。2年に1度、前立腺癌のエキスパートが集まって診断や治療のコンセンサスを決める国

際会議、APCCC (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference) があります。日本からも数名の先生が参加して

います。2019年の会議でのBone health and bone metastasisというセッションで討議されました³⁰⁾。

コンセンサスが得られた項目は、前立腺癌のADT開始時に、骨折リスクのスクリーニングを行うこととビタミンD製剤を最初から全員に投与することでした。一方、CTIBLの予防のための骨修飾薬使用に関してはコンセンサスは得られませんでした。CTIBLの診断・治療のガイドラインが作成されれば、結果は異なっていた可能性があります。

一方、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の症候性骨関連事象 (SSE) の予防を目的とする高用量・高頻度の骨吸収阻害薬の使用に関する voting では65%が投与すると回答しましたが、コンセンサスには至っていません³⁰⁾。この会議の内容を紹介した論文³⁰⁾のディスカッションで、「泌尿器科医はCTIBL治療あるいは骨粗鬆症性骨折予防を目的とした

低用量のBMAを使うことに対して前向きではないことに非常に驚いた」と記載されています。high doseをいきなり使うというのとは違い、low doseであるから副作用も非常に少ないということで、CTIBL対策に積極的に取り組むべきであるという趣旨の内容が記載されています。

CRPCに対するアンドロゲン受容体シグナル阻害や全身アンドロゲン産生阻害薬の使用例

松島 新規ARATが出現する前からGnRHアゴニスト単独よりもVintage hormoneの併用により骨折が増大することが報告されています。注視しなければならないのは、抗アンドロゲン薬単独であっても骨折のリスクが増大することです。すなわち血清テストステロン値が高く維持されていてもAR経路の遮断によって骨折が起こりやすくなるのです³¹⁾。

新規ARATの臨床試験においても骨折リスクの増大が指摘されています⁷⁾。アンドロゲン合成阻害薬であるアピラテロンではステロイドの併用が必須であるため、骨折リスクはさらに増大すると考えて良いでしょう²⁾。

内臓転移を伴わない、骨転移のみの

CRPCに対しては、骨形成の盛んなところに集積しカルシウムと同じような動きをするラジウムRa-223を用いた骨転移の治療が行われています。これに、さらにアピラテロンを加えたらどうなのかということで行われたのがERA223試験³²⁾です。残念なことにアピラテロンとRa-223の併用群では非病的骨折(骨粗鬆症性骨折)の増加が原因で、この臨床試験は中止となりました。本試験ではRa-223+アピラテロン/プレドニゾン群はアピラテロン/プレドニゾン群の約3倍の骨折発症率でありました³²⁾。

前立腺癌は骨形成性転移を起こすのが特徴とされていますが、骨転移巣に形成される骨は波状骨(Woven bone)と言

われる骨質の低下した骨であるため骨密度は高くても骨強度は低下します。さらにADTにより骨皮質の海綿骨化が生じて骨折リスクが高まると考えられています³³⁾。

松本 アピラテロンとエンザルタミドの併用といった強力な併用療法とそうでない場合の骨への影響は、これまでの試験ではまだ明確なものはないのですか。

松島 そうですね。大規模RCTでの転倒・骨折の有害事象を見ると、ADT+ARAT併用群における骨折率はADT単独群よりも高いことが報告されていますが、ADT+Vintage hormoneすなわちCABと比較した報告はありません。

松本 ありがとうございます。

6. CTIBLの防止を図るための早期治療に向けた今後の取り組み

松本 前立腺癌に効く薬や治療法が増えるのは良いのですが、骨はかなり脆弱化しそうなので何とか並行して治療をというのが我々の一番望むところです。そのためには、CTIBLの防止を図るための早期治療に向けた臨床データの取得が必要です。どういう状態で、どういうことが早期治療の適応になるかといった臨床データを取得するのはかなり大変な作業ですが、これから着手できそうなことを全先生にうかがいたいと思います。まず福本先生から、いかがでしょうか。

福本 実際に前立腺癌あるいは乳癌の治療を受けておられる方において、例えば骨密度の測定や骨吸収抑制薬の投与が

どの程度行われているかというデータが日本にはあまりありません。お金がかかることなので、どこまで可能かわかりませんが、いろいろなデータベースからこのようなデータが得られる可能性はあると思います。

また、今後このCTIBLの分野を広めていくためには、乳癌や前立腺癌の治療ガイドラインにCTIBL関連の記載を増やしていただけないかと希望しています。実際のところ、乳癌の手術をされてAIを飲んでおられる入院患者さんでも、前立腺癌の治療を受けておられる患者さんでも、骨密度を全く測っていない、あるいは骨吸収抑制薬が投与されていないという例は結構多いように思います。

現状では、特に外科系にはしっかりしたガイドラインがあり、それに準拠して皆さんは治療されていると思いますので、そこにもう少しCTIBLに関する記載が増えれば、もっと多くの先生方に興味を持っていただけるのではないかと思います。そうしたことを積み重ねてこの概念をもっと広めていかなければいけないと思います。

松本 ありがとうございます。

田口先生は、乳癌についてのガイドライン、CTIBLへの理解の深化、予防に向けた取り組みについてどのようにお考えですか。

田口 「乳癌診療ガイドライン2018年版」には、今日お話しした骨密度が減少

することやCTIBLの話も載っております。ただ、言い訳になりますが、せっかく福本先生にまとめていただいた癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアルについては、私が乳癌学会では担当グループではなかったこともあり引用するまで至っていません。次の改訂時には少なくとも癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアルの引用ないし、実際に活用できるものの掲載が必要かと思っております。

また、松本先生が気になさっているように、日本人のエビデンスがあまりにも少なく、申し訳なく思っております。ABCSSG-18のようなRCTも始めましたが、今の時代、実施すること自体極めて困難なことも多く、ある程度のところで公表に踏み切らざるを得ないと思っております。それはともかくとして、やはりこれからはリアルワールドエビデンスに期待すべきであるというのが全てであります。

松本 ありがとうございます。

では、松島先生、前立腺癌に伴うCTIBL治療のこれからについてお考えを教えてください。

松島 「前立腺癌診療ガイドライン2016年版」(日本泌尿器学会編)においてCTIBLに関する記述は残念ながらありません。NCCNガイドラインでは、ADT施行例ではIOFのガイドラインに準拠した対処を行うよう記載されています。先ほどお話ししたAPCCCコンセンサス会議でもADT長期施行予定症例には骨折リスク評価とビタミンD投与に関して過半数の出席者の同意が得られてい

ます。ただし、骨密度測定になると実施しない施設も多く、CTIBL診療マニュアルにありますようにFRAX[®]となると利用している施設は少ないと思います。CTIBLを泌尿器科医にもっと浸透させていくには、CTIBLガイドラインを普及させていく必要があります。

日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本泌尿器科学会が共同でガイドラインを作成し、保険適用拡大をしていくことが重要ではないかと思っております。

松本 ありがとうございます。お尋ねですが、前立腺癌の例では、骨転移を椎体で探す場合にMRIの矢状断を必ず撮る、頻回撮るといったことは行われていますか？ といいますのは、MRIの矢状断の画像があると、椎体骨折グレード1でもきれいに分かります。私は、既存骨折があれば骨密度よりも骨の脆弱性を示しているというくらい、骨密度より既存骨折の方がその後の高リスクを示していると思っておりますので、前立腺癌でも乳癌でも医療費上の問題がなければMRIを撮って骨折や転移の有無をまとめて評価すると良いように思います。

松島 貴重なご意見ありがとうございます。骨転移の診断では骨シンチが一般的な検査法となっていますがDWIBS (Diffusion-weighted Whole body Imaging with Background body signal) は放射線被曝がなく検査時間も短いので、頻回に検査する必要がある症例ではDWIBSが適していると思います。もちろん保険適応です。骨シンチやDWIBSで骨転移が疑われ、転移部位に対する放射線照射を

考慮する場合に対象部位のMRIを追加検査しますが、骨転移のスクリーニングを目的として椎体MRIを撮像することはしておりませんでした。実際の症例でオリゴ椎体骨転移に対してSBRTを施行した際に脆弱性骨折が転移部位の近傍に生じた症例を経験したことがあります。病的骨折と非病的骨折の識別にMRIが有用であると認識した例でした。通常DWIBSで椎体骨折を診断できるかどうか詳しくは存じませんが、今後椎体MRI矢状断撮影も検討してみたいと思います。

松本 VFAは施設によっては解析してくれません。MRIであれば転移かどうかだけでなく、骨折の場合にも新鮮な骨折か古いものかの性質診断もできるので、どうか思い伺いました。

前立腺癌も乳癌も、CTIBLに対しては、患者さんの骨折を防止しより良い予後を達成するため、今後まだまだしなければならぬことが多いと思います。ご指摘いただいたように、前向き試験などは経費と時間の問題からとても遂行できません。ならば、既に申し上げた質の良い臨床診療データベースが得られれば、ビッグデータの解析が可能となるかも知れないということで、先生方も期待されているところかと思っております。

今後さらにCTIBLに対する理解を広めるとともに、予防・治療方法の開発を進める努力が必要だと思います。

本日は長時間にわたり貴重なお話をいただき誠にありがとうございました。

参考文献

- Matsushima H. [Bone and calcium metabolism associated with malignancy. Bone management of prostate cancer in the novel anti-androgen era.]. *Clin Calcium* 2018;28:1535-44.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;JCO1900799.
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet* 2022;399:1695-707.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1132-42.
- Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, Ishikawa T, Matsushima H, Terauchi M, Horie S, Yoneda T, Sugimoto T, Matsumoto T; Subcommittee for CTIBL in the JSBMR. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. *J Bone Miner Metab* 2020; 38 (2):141-144. doi: 10.1007/s00774-020-01087-0. Epub 2020 Feb 4.
- Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326 (13): 852-6.
- 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 (7):1051-1057.
- Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.
- Hadji P. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer. *BoneKey Reports* 2015;4:692.
- Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Katherine W. Skeletal complications of breast cancer therapies. *Clin Cancer Res* 2006;12:6309s-6314s.
- Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 631-41.
- Coleman R, de Boer R, Eidtmann H. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Annals of Oncology* 2013;24:398-405.
- Takahashi S, Iwase T, Kohno N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133 (2):685-693.
- Coleman RE, Winter MC, Cameron D, et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer* 2010;102:1099-1105.
- Charehbil A, van de Ven S, Smit VT, et al. Addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy does not enhance tumor response in patients with HER2-negative stage II/III breast cancer: the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01). *Ann Oncol* 2014;25(5):998-1004
- Hasegawa Y, Tanino H, Horiguchi J, et al. Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Treatment of HER2-Negative Primary Breast Cancer (JONIE Study). *PLoS One* 2015;10 (12):e0143643.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353-61.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386 (9992), 433-443.
- Gnant M, Pfeiler G, Steger GS, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-

- free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Mar;20(3):339-351.
29. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1): 60-72.
 30. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77:508-47.
 31. Wang A, Obertova Z, Brown C, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer* 2015;15:837.
 32. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-19.
 33. Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E456-63.