

2. BISFOSFONATI IN ONCOLOGIA: TERAPIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DELLA PROSTATA CON E SENZA METASTASI OSSEE *Up-to-date 2007*

Francesco Bertoldo, Sonia Zenari, Luca Dalle Carbonare
Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche
Università di Verona

Introduzione

La metastasi ossea da carcinoma della prostata, pur addensante, presenta una notevole attività osteoclastica, anche rispetto a lesioni tipicamente litiche, e ciò costituisce un forte razionale all'uso dei bisfosfonati (BF) (Figura 1).

L'effetto dei bisfosfonati sulla malattia metastatica ossea

I BF si sono dimostrati utili nel prevenire le complicanze scheletriche correlate alle metastasi ossee (SRE) in vari tipi di neoplasie solide ed ematologiche. Tuttavia, nella malattia metastatica scheletrica da carcinoma della prostata, il clodronato sia *per os* (2080 mg/*die*) che per via endovenosa (1500 mg ogni 3 settimane) non ha mostrato di ritardare significativamente la comparsa di complicanze scheletriche [1,2] e

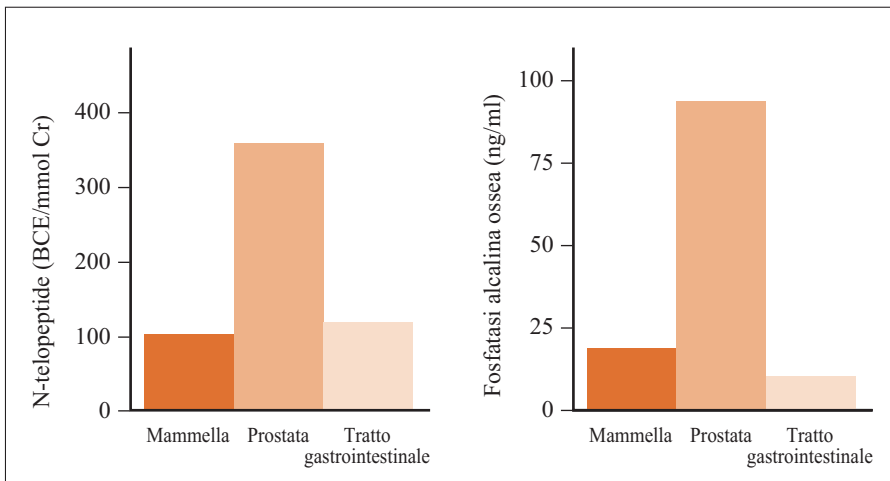


Figura 1. Confronto dei livelli dei marker di turnover osseo in pazienti con metastasi da carcinoma della mammella, della prostata e del tratto gastrointestinale (Modificata da: Demers LM et al Clin Orthop 2003; 415[Suppl.]:138-147)

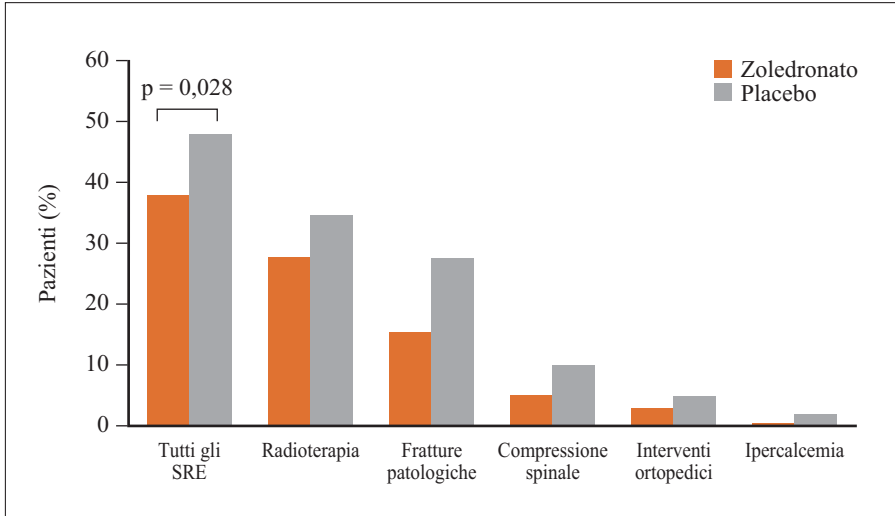


Figura 2. Il trattamento con zoledronato (4 mg ogni 3 settimane per 24 mesi) riduce tutti i tipi di eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee in pazienti con carcinoma della prostata ormono-refrattario (Modificata da [5])

una recente analisi combinata di due *trial* con pamidronato su 374 uomini non ha dato risultati significativi in termini di riduzione di SRE [3]. La somministrazione di zoledronato 4 mg ogni 3 settimane per 2 anni in 422 uomini con tumore prostatico ormono-refrattario ha dimostrato di ridurre del 22% rispetto al placebo l'incidenza di tutti gli SRE a 24 mesi (38% vs 49% $p=0,028$) (Figura 2) [4,5]. Il trattamento con zoledronato permette inoltre di ritardare di 5 mesi la comparsa del primo SRE rispetto al placebo e di ridurre del 36% il rischio di incorrere in uno SRE a 24 mesi. Come *endpoint* secondario è stato rilevato un miglior controllo del dolore a 3, 9, 21 e 24 mesi di trattamento rispetto al gruppo placebo [4,5]. Zoledronato, pertanto, è attualmente l'unico aminobisfosfonato con evidenza di efficacia nella malattia metastatica ossea nei soggetti con carcinoma della prostata ormono-refrattario. Non vi sono dati sulle forme ormono-sensibili.

Effetto sulla perdita di massa ossea indotta dalla terapia antiandrogenica (ADT)

I pazienti con neoplasia della prostata sono a rischio di perdita di massa ossea (BMD) e di fratture ad essa correlata nel decorso della loro patologia. Una ridotta BMD è già presente in molti uomini alla diagnosi iniziale [6]. Il *turnover* osseo risulta significativamente aumentato, a prescindere dalla presenza di metastasi ossee, nei soggetti che ricevono la terapia ADT rispetto a quelli che non la ricevono [7]. Recenti studi retrospettivi, riguardanti pazienti con neoplasia prostatica in terapia ADT, hanno dimostrato che la durata di tale terapia costituisce un potente fattore predittivo di osteoporosi, con un aumento del 16% del rischio di fratture patologiche e del 42% del rischio di fratture traumatiche [8]. Sia pamidronato sia zoledronato sono stati studiati, con risultati positivi, nella prevenzione della perdita di BMD

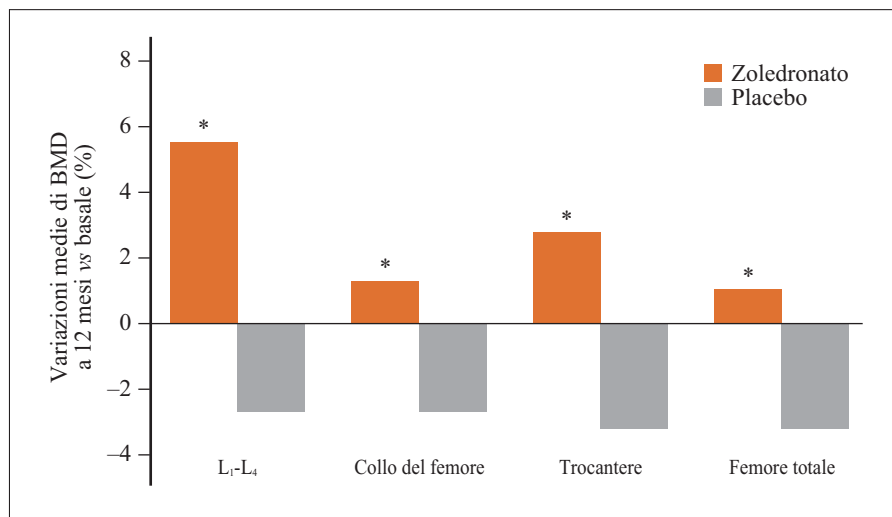


Figura 3. Il trattamento con zoledronato (4 mg ogni 3 settimane per 24 mesi) aumenta significativamente la massa ossea (BMD) rispetto al placebo in soggetti con carcinoma della prostata in trattamento ormono-soppressivo (* $p < 0,001$) (Modificata da [9])

correlata alla terapia antitumorale [9,10]; ma zoledronato è in grado di aumentare in modo significativo la BMD a livello sia femorale che vertebrale già ad 1 anno in confronto al placebo [9] (Figura 3), inibendo significativamente il *turnover* osseo in soggetti con tumore ormono-sensibile privi di metastasi ossee.

Linee guida per l'uso dell'acido zoledronico in pazienti con neoplasia prostatica

Nel corso della *III International Consultation on Prostate Cancer* è stato delineato un algoritmo terapeutico che raccomanda l'utilizzo di acido zoledronico per la prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica, a prescindere dal loro stato ormonale, siano esse sintomatiche o asintomatiche. In pazienti senza evidenza di metastasi ossee, con neoplasia prostatica in ADT, viene raccomandato l'inizio della terapia con zoledronato al riscontro di un livello di BMD < -1 di *T-score* [11].

Rassegna bibliografica

■ Effetto dell'acido zoledronico sul dolore associato a metastasi ossea da carcinoma della prostata

Il trattamento con zoledronato è in grado di ridurre le complicanze scheletriche associate alla malattia metastatica ossea nei soggetti con carcinoma della prostata. I bisfosfonati (zoledronato, pamidronato e ibandronato), in modelli animali e nel-

l'uomo, hanno inoltre dimostrato una certa efficacia nel controllo del dolore da metastasi ossea, soprattutto nelle lesioni litiche da carcinoma della mammella.

Nello studio preso in esame, Weinfurt e coll. [12] hanno valutato l'efficacia dell'acido zoledronico (4 mg per via endovenosa in 15 minuti, ogni 3 settimane per 15 mesi) nel controllo del dolore in pazienti affetti da neoplasia prostatica, randomizzati al trattamento con il bisfosfonato (n=214) o con placebo (n=208). I due gruppi erano comparabili per gravità di impegno scheletrico, durata della malattia e grado di dolore.

L'endpoint primario era il controllo del dolore autostimato dal paziente mediante uno score derivato dal Brief Pain Inventory (BPI), valutato come la media dei valori su scala visivo-analogica (0-10) raccolti in diversi momenti (il peggior dolore, il minor dolore, la media del dolore, il dolore nel momento della compilazione). Tale valutazione è stata eseguita all'inizio dello studio, a 3 e 6 settimane e poi ogni 6 settimane fino a un totale di 60 settimane. Il 36% dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con acido zoledronico e il 28% di quelli che avevano ricevuto il placebo hanno completato il *follow-up* a 60 settimane. In tutti i momenti di rilevazione dello score di dolore, nel gruppo trattato con zoledronato la percentuale di soggetti con un miglior controllo del dolore era più alta. La differenza rispetto al gruppo di controllo è risultata già evidente dopo poche settimane dall'inizio del trattamento, ma si è accentuata dopo circa 24 settimane, indicando, a completamento dei dati a 2 anni pubblicati da Saad, come l'effetto sul dolore di zoledronato possa essere piuttosto precoce (Figura 4) [4,5]. I soggetti trattati con il bisfosfonato avevano una probabilità pari al 33% di miglioramento del grado di dolore osseo associato a metastasi, rispetto al 25% di chi aveva ricevuto il placebo ($p=0,036$; IC 0,5-15,6), con una differenza media di risposta tra i due gruppi in corso di trattamento dell'8%.

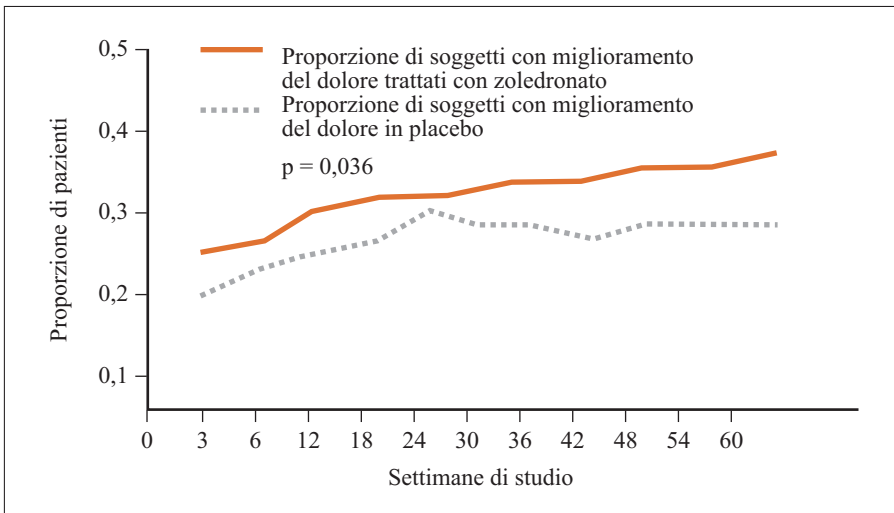


Figura 4. Proporzioe di pazienti con miglioramento clinico del dolore (riduzione di almeno 2 punti nel Brief Pain Inventory Score) nel gruppo trattato (Modificata da [12])

Commento

Il lavoro presentato rielabora, e in qualche modo integra, i dati sull'effetto antidolorifico del trattamento con zoledronato in pazienti con metastasi da carcinoma prostatico. Nel lavoro originale si documentava l'efficacia di zoledronato nella riduzione del dolore, ma dopo 2 anni di trattamento [4,5]. Alcuni aminobisfosfonati (zoledronato, pamidronato, ibandronato) si sono dimostrati efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche connesse con le metastasi ossee in molti tipi di tumori. Il dolore osseo è una delle complicanze più comuni e di più difficile gestione nel paziente neoplastico. I BF non hanno un'azione analgesica intrinseca e il razionale del loro effetto antalgico risiede nel controllo dell'attività osteoclastica, la quale a sua volta è alla base della fisiopatologia non solo del dolore, ma anche dell'iperalgisia e dell'allodinia, spesso precoci in questi pazienti [13].

In una recente metanalisi focalizzata sugli effetti dei BF nel carcinoma della prostata [14], in cui il lavoro citato non è stato incluso, si sottolinea come la risposta antidolorifica sia presente nel 27,9% dei pazienti trattati con bisfosfonati rispetto a un 21,1% dei controlli, con una differenza di rischio assoluto del 6,85. L'odd ratio per una risposta positiva è 1,54 (IC 95% 0,97-2,44, p=0,07), indicando un trend positivo, ma non significativo, di riduzione del dolore, probabilmente per l'inclusione nella valutazione di studi effettuati con non-aminobisfosfonati e per l'estrema eterogeneità dei metodi di rilevazione del dolore (Figura 5). D'altra parte va anche considerato che tra le complicanze scheletriche ridotte in maniera significativa da zoledronato (0,79 OR) [4,5] vi è il ricorso alla radioterapia, che nella maggioranza dei casi viene eseguita a scopo antalgico. Il lavoro in oggetto indica infine come l'effetto sul dolore del BF, benché più precoce rispetto all'effetto sugli SRE, richieda una somministrazione protratta e non sia immaginabile un suo utilizzo "estemporaneo".

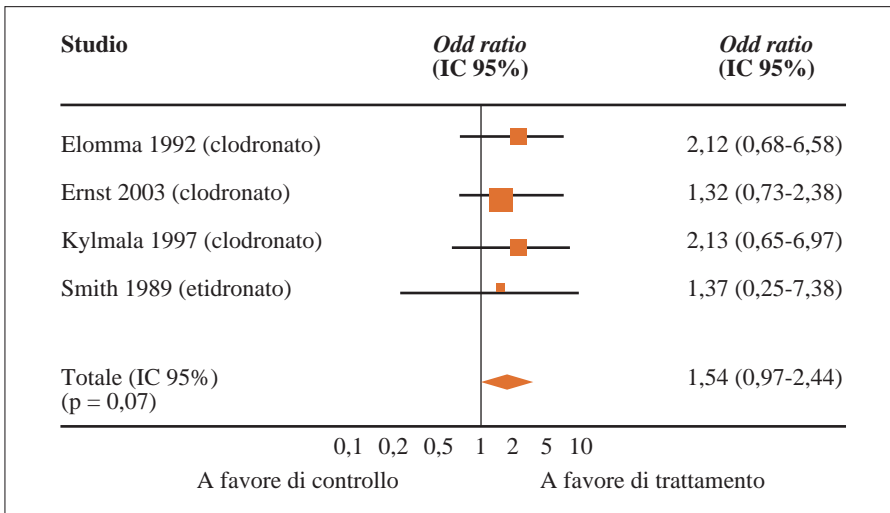


Figura 5. Metanalisi di confronto dell'effetto dei bisfosfonati sul dolore nel trattamento di metastasi ossee da carcinoma della prostata. L'analisi utilizza gli studi che hanno come outcome la percentuale di soggetti con risposta al trattamento (intention-to-treat analysis) (Modificata da [14])

■ **Effetto preventivo dell'acido zoledronico sulla perdita di massa ossea dovuta alla terapia adiuvante con letrozolo in donne affette da neoplasia della mammella in stadio precoce (studio Z-FAST)**

Nello studio Z-FAST [15] è stato valutato se la somministrazione di acido zoledronico (4 mg e.v. ogni 6 mesi) possa prevenire la perdita di massa ossea (BMD) indotta dalla terapia adiuvante con letrozolo e quale sia la strategia di somministrazione migliore per minimizzare la perdita di BMD, scegliendo tra una somministrazione “*up-front*” e una legata al raggiungimento di un *cut-off* di BMD pari a -2 *T-score* alla colonna o dopo frattura clinica.

Sono state reclutate 602 pazienti all'inizio della terapia con letrozolo (2,5 mg/*die*) che presentassero valori iniziali di *T-score* a livello sia della colonna lombare che del femore totale $\leq -2,0$. Le pazienti sono state randomizzate nei due schemi di trattamento (*up-front* e ritardato). La durata dello studio era di 5 anni o fino a progressione di malattia. *Endpoint* primario di questo studio era la variazione percentuale della BMD a livello lombare a 12 mesi; *endpoint* secondari erano la stessa valutazione a livello lombare e femorale a 2, 3 e 5 anni, le variazioni del *turnover* osseo (CTX e ALP) e l'incidenza di qualsiasi tipo di frattura clinica a 3 anni. A 12 mesi la BMD lombare era aumentata del 2,02% nel gruppo trattato fin dall'inizio con acido zoledronico, rispetto a una riduzione del 2,61% nell'altro gruppo, con una differenza significativa tra i due gruppi del 4,63%. Un risultato analogo si è registrato a livello della BMD del collo femorale, con una differenza significativa (+3,5%) a favore del gruppo trattato *up-front* (Figura 6).

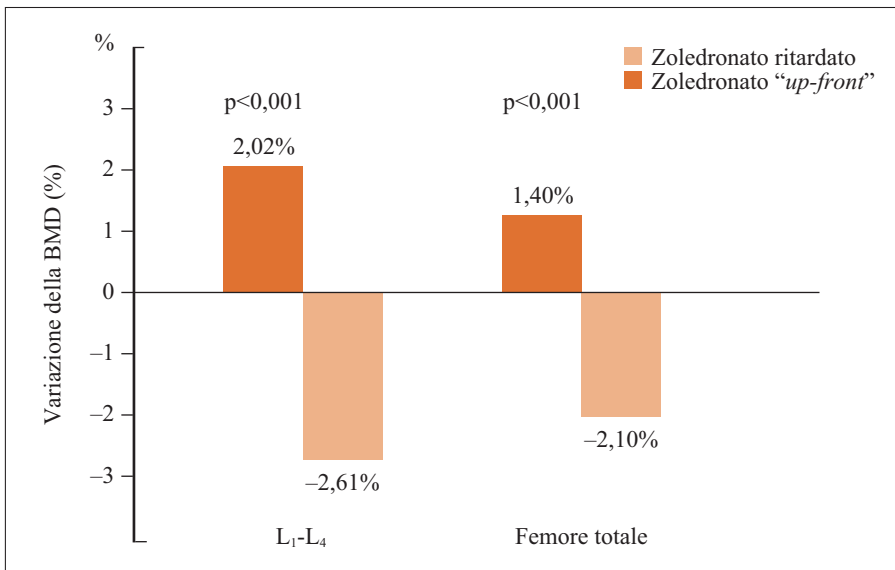


Figura 6. Studio Z-FAST: variazione percentuale rispetto al valore basale della BMD a livello della colonna e del femore in pazienti trattate con letrozolo, randomizzate a ricevere zoledronato “*up-front*” o dopo riduzione della BMD (“ritardato”) (Modificata da [24])

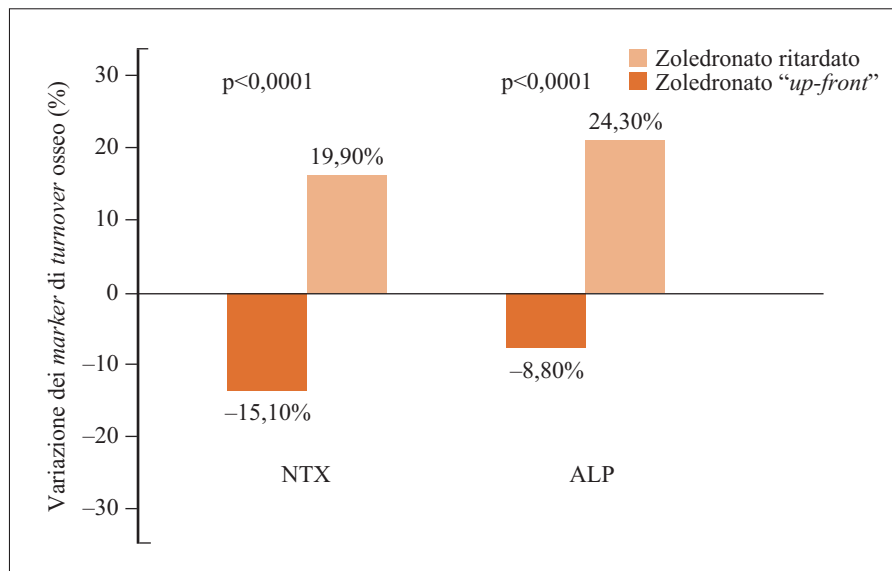


Figura 7. Studio Z-FAST: variazione percentuale a 12 mesi dei marker di turnover osseo NTX e BSAP, in pazienti randomizzate a ricevere zoledronato "up-front" e ritardato. (NTX: telopeptide N-terminale del collagene; ALP: fosfatasi alcalina osso-specifica) (Modificata da [24])

Tra gli *endpoint* secondari è particolarmente interessante l'andamento dei marker del turnover osseo. A 12 mesi, nei soggetti trattati *up-front* il turnover osseo espresso come NTX e ALP ossea è risultato significativamente ridotto (NTX -15% e ALP -8,8%) rispetto ai valori basali, e soprattutto significativamente inferiore rispetto all'altro gruppo, indicando chiaramente un miglior controllo della velocità di perdita di BMD (Figura 7). Oltre a confermare l'efficacia dell'acido zoledronico nel prevenire la perdita di BMD indotta dalla terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi (AI), i risultati dello studio indicano chiaramente come sia molto più efficace la somministrazione del bisfosfonato in concomitanza con l'inizio della terapia con AI rispetto a un inizio posticipato, effettuato in base alla valutazione della BMD.

Commento

Il diffuso impiego degli inibitori dell'aromatasi (AI) di terza generazione nel trattamento adiuvante della neoplasia della mammella, in prima linea o sequenziale dopo tamoxifene, ha sollevato il problema degli effetti a lungo termine di tali farmaci sulla massa ossea e del rischio fratturativo connesso con il loro uso. La terapia adiuvante con AI è correlata a un aumentato rischio di osteoporosi [16-22]. Di recente uno studio a 5 anni ha dimostrato un decremento della BMD pari a -3,5% a livello del collo femorale dopo 2 anni di trattamento e a -5,35% a livello della colonna lombare [21], con una modesta perdita nei successivi anni di studio.

Tuttavia, a fronte di una perdita di massa ossea lieve e apparentemente limitata ai primi 2-3 anni di terapia, sembra che in realtà il rischio fratturativo sia

umentato. Nello studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) [17] è stato dimostrato un aumentato rischio fratturativo in chi assumeva anastrozolo rispetto a chi assumeva tamoxifene (11% vs 7,7% a 5 anni). In uno studio osservazionale su 12.368 donne affette da carcinoma della mammella, quelle in terapia con AI mostravano rispetto alle altre un maggior rischio di fratture osteoporotiche (RR 1,35) [23].

Lo studio Z-FAST [24] documenta l'efficacia di zoledronato nel prevenire la perdita di massa ossea indotta da AI, ma soprattutto evidenzia come i risultati migliori si ottengano introducendolo subito, all'inizio della terapia con AI. Nello studio non è stato preso in considerazione l'eventuale effetto antifratturativo, se non come *endpoint* secondario. Anche se la BMD si correla al rischio di frattura, è oggi noto che l'obiettivo della terapia dell'osteoporosi è la riduzione del rischio fratturativo. Zoledronato, alla dose di 5 mg e.v. ogni 12 mesi, si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio fratturativo nell'osteoporosi post-menopausale [25], ma il dato non può automaticamente essere trasposto all'osteoporosi indotta da AI. Attualmente le linee guida ASCO consigliano, come soglia diagnostica e terapeutica, valori di BMD *T-score* inferiori a -2,5. Alla luce dei dati dello studio Z-FAST, andrà ridefinita la reale soglia di intervento nei soggetti con osteoporosi indotta da AI.

■ **Epidemiologia dell'osteonecrosi della mandibola/mascella associata a bisfosfonati in Australia**

Si tratta di un importante studio epidemiologico condotto in Australia da Mavrokokki e coll. [26] tra il 2004 e il 2005. Lo scopo è stimare la frequenza e descrivere le caratteristiche cliniche di pazienti con diagnosi di osteonecrosi della mandibola (ONM) associata all'utilizzo di bisfosfonati. Il numero di casi di ONM è stato messo in relazione al numero di soggetti in trattamento con bisfosfonati (12.970 con metastasi ossee, 304.900 con osteoporosi e 3030 con malattia ossea di Paget).

L'aspetto interessante del lavoro è la possibilità di confrontare la differente frequenza di ONM tra diversi tipi di aminobisfosfonati e soprattutto tra diverse indicazioni d'uso, ovvero patologie benigne come osteoporosi o Paget e malattie neoplastiche. Sono stati identificati complessivamente 158 casi di ONM. Il 45% riguardava pazienti con metastasi ossea, il 27% con mieloma multiplo, il 23% con osteoporosi e il 5% con malattia di Paget. Le caratteristiche cliniche di questi soggetti sono riassunte nella Tabella 1.

Nei pazienti trattati con bisfosfonati per metastasi ossea la frequenza della ONM è risultata pari a 0,88%, nella malattia di Paget a 0,26% e nell'osteoporosi a 0,01%. L'estrazione di un dente rappresenta la causa scatenante più frequente (73%). Tra coloro che avevano subito un'estrazione dentaria, la frequenza raggiungeva il 6,67% nei soggetti con metastasi ossee, il 2,1% in quelli con malattia di Paget e lo 0,09% in quelli con osteoporosi (Figura 8). Il 68% dei casi di ONM era associato a terapia per via endovenosa con zoledronato e pamidronato. La dose media di zoledronato assunta all'insorgenza della ONM era 62 mg, corrispondente a circa 15 mesi di terapia; quella di pamidronato era di 3285 mg, corrispondente a circa 36 mesi di terapia; e quella di alendronato era di 9060 mg, corrispondente a 32 mesi di terapia. Lo

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei soggetti con ONM [26]

OSSEO COINVOLTO DALL'ONM	Percentuale dei casi
Mandibola	64
Mascella	27
Entrambe	9
GRADO DI SEVERITÀ*	
Lieve	29
Moderato	12
Severo	59
EVENTO SCATENANTE	
Estrazione dentaria	73
Lesione da protesi	5
Comparsa spontanea	21
EVOLUZIONE	
Guarigione	23
Persistenza	70

*Lieve=osso esposto e scarso dolore; moderato=osso esposto, dolore severo, infezione dei tessuti molli; severo=esteso sequestro osseo, dolore severo, frattura patologica, fistola orocutanea, infezione dei tessuti molli

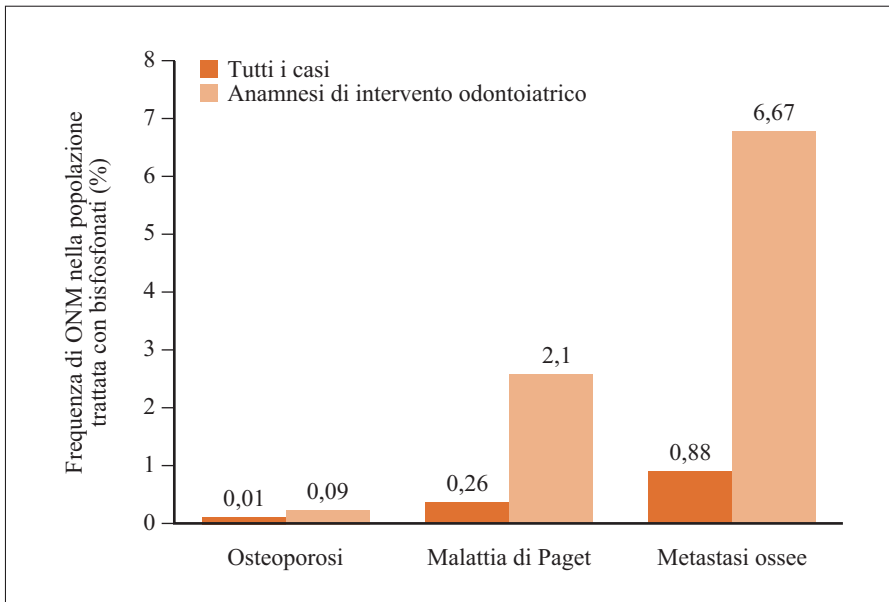


Figura 8. Frequenza di osteonecrosi della mandibola nella popolazione australiana trattata con bisfosfonati sia per via endovenosa sia *per os*, stratificata per indicazione al trattamento con BF e per anamnesi di intervento odontoiatrico (estrazione) (Modificata da [26])

studio ha identificato alcuni aspetti interessanti relativamente alla gravità del quadro. Complessivamente l'entità della ONM è stata valutata di grado severo nel 59% dei casi, soprattutto nei soggetti con neoplasie, mentre nei pazienti trattati per osteoporosi la forma era generalmente di grado meno severo e con risoluzione in un anno.

Commento

Dal 2003 si è verificato un crescente numero di segnalazioni di osteonecrosi associata all'uso di aminobisfosfonati, in particolare in pazienti trattati per via infusiva per metastasi ossee. Attualmente sono stati segnalati circa 800 casi in letteratura. In Italia il numero di segnalazioni è in crescita, come riportato nel *database* del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza, che raccoglie segnalazioni spontanee (31 casi nel 2004, 57 nel 2005, 94 nel 2006; www.gruppogif.org).

Tuttavia l'epidemiologia dell'ONM è uno dei molti aspetti non chiariti del fenomeno. In letteratura la prevalenza varia dallo 0,8 al 10%, sebbene gli studi che valutano una vera prevalenza, ovvero nei quali è nota la popolazione di origine, siano pochissimi [27]. In *trial* randomizzati controllati in cui zoledronato e pamidronato sono stati utilizzati per il trattamento di metastasi ossee, l'ONM non è riportata tra gli eventi avversi. Anche la prevalenza nella popolazione generale non è nota. A questo proposito è interessante notare come siano stati segnalati due casi nel gruppo placebo (e uno nel gruppo di trattamento attivo) in un *trial* per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale con zoledronato [25].

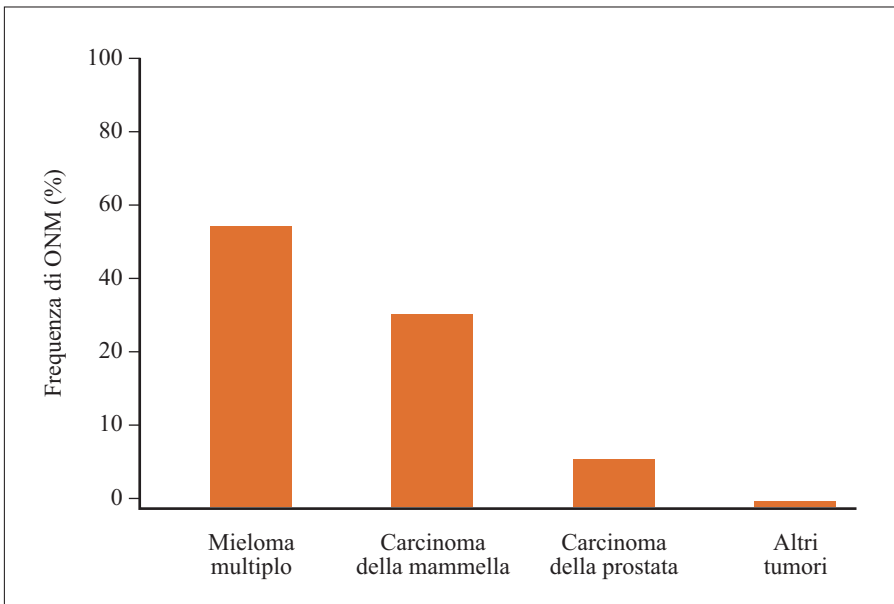


Figura 9. Frequenza di osteonecrosi della mandibola associata al trattamento con bisfosfonati, suddivisa per tipologia di tumore (Modificata da [29,30])

In uno studio retrospettivo dell'MD Anderson Cancer Center, condotto su 4026 pazienti, è stata identificata una prevalenza del 2,7% nel mieloma e dell'1,8% nel carcinoma della mammella [28]. Nell'ambito della popolazione affetta da neoplasia, a fronte di schemi terapeutici e posologie sovrapponibili, vi sono consistenti differenze di incidenza di ONM tra tipologie di tumori, con una incidenza marcatamente maggiore, per esempio, nel mieloma e una relativamente ridotta nel carcinoma della prostata (Figura 9) [29,30]. Il motivo non è noto, benché appaia probabile che una maggiore predisposizione alle infezioni e l'impiego di corticosteroidi e di talidomide possano favorire lo sviluppo di ONM nel mieloma [31]. L'uso di aminobisfosfonati a elevata affinità per l'osso e molto potenti nell'inibire l'attività osteoclastica, le dosi elevate e la somministrazione per via endovenosa rendono più frequente l'associazione della ONM con alcuni di questi farmaci, come zoledronato e pamidronato. Comincia a emergere chiaramente come la combinazione tra alcune caratteristiche del bisfosfonato e alcune legate al paziente crei il presupposto per lo sviluppo dell'ONM. L'evento "odontoiatrico" rappresenterebbe solo il fattore scatenante.

Bibliografia

1. Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW et al (2003) Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 21:3335-3342
2. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al (2003) A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 95:1300-1311
3. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:4277-4284
4. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879-882
5. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468
6. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN et al (2003) Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 92:690-694
7. Michaelson MD, Marujo RM, Smith MR (2004) Contribution of androgen deprivation therapy to elevated osteoclast activity in men with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 10:2705-2708
8. Smith MR, Lee WC, Krupski T et al (2004) Association between androgen deprivation therapy and fracture risk: a population-based cohort study in men with non-metastatic prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:382
9. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169:2008-2012
10. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al (2003) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:948-955
11. Carroll PR, Altwein J, Brawley O et al (2003) Management of disseminated prostate cancer. In: Denis L, Bartsch G, Khoury S et al (Eds.) *Prostate cancer: 3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris*. Health Publications, Paris:249-284
12. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD et al (2006) Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 17:986-989
13. Bertoldo F, Fracalossi A (2005) Il dolore da metastasi ossee: meccanismi fisiopatologici. In Corli O (Ed.) *Il dolore da metastasi ossee*. Elsevier Italia, Milano:7-29
14. Yuen KK, Shelley M, Sze WM et al (2006) Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD006250
15. Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al (2006) Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25:829-836

16. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group (2003) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 98:1802-1810
17. Howell A, Cuzick J, Baum M et al; ATAC Trialists' Group (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60-62
18. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al (2006) Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21:1215-1223
19. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349:1793-1802
20. The BIG 1-98 Collaborative Group (2005) A prospective randomized double-blind double-dummy phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast* 14[Suppl. 1]:3
21. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI et al (2006) Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 24:3629-3635
22. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al (2004) Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081-1092
23. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK et al (2006) Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 7:127-132
24. Aapro M (2006) Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 15[Suppl. 1]:30-40
25. Black DM, Boonen S et al (2006) Effect of one year infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: The HORIZON pivotal fracture trial. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 1]:16
26. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65:415-423
27. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB (2006) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 17:1197-1204
28. Hoff AO, Tóth B, Altundag K et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 20:[Suppl. 1]:1218
29. Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR (2006) Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761
30. Bamias A, Kastiris E, Bamaia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587
31. Dunstan C, Felsenberg D, Seibel MJ (2007) Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 4:42-55