



## 7. BISFOSFONATI E OSTEOPOROSI DA CARENZA ESTROGENICA *Up-to-date 2008*

**Leonardo Sartori, Maria Rosa Orlando, Estella Musacchio**  
*Clinica Medica 1, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Università degli Studi di Padova*

### Introduzione

Il carcinoma mammario è una delle patologie più frequenti nel sesso femminile. Il fatto che la neoplasia esprima spesso recettori ormonali ne ha ampliato le opzioni terapeutiche e SERM, analoghi del GnRH e inibitori dell'aromatasi sono presenti ormai nei diversi protocolli di trattamento. Contestualmente, tuttavia, grazie anche all'aumentata sopravvivenza delle pazienti, la perdita di massa ossea e le fratture a essa associate hanno iniziato a rappresentare una complicanza di assoluto rilievo clinico.

Oltre al danno determinato da chemio- e radioterapia, lo stato di ipogonadismo associato all'impiego di queste "terapie ormonali" interferisce con i processi di rimodellamento scheletrico in maniera assimilabile alla carenza estrogenica post-menopausale. La *downregulation* dei recettori del GnRH determina, infatti, un'insufficienza ovarica entro sei mesi dall'inizio del trattamento, con riduzione della massa ossea superiore a quella indotta dai classici protocolli chemioterapici [1].

Gli inibitori dell'aromatasi bloccano invece la conversione degli androgeni a estrogeni attraverso due meccanismi distinti rappresentati, per gli inibitori steroidei (esamestano), dal legame competitivo con l'aromatasi e, per i non steroidei (anastrozolo e letrozolo), dall'inibizione del citocromo P450. Indipendentemente dai singoli meccanismi d'azione, tutti gli inibitori dell'aromatasi sono associati a un significativo incremento del rimodellamento scheletrico e, in alcuni casi, a un'aumentata incidenza di fratture [2,3].

In questo contesto, l'effetto del tamoxifene differisce fra donne in post-menopausa, nelle quali favorisce il mantenimento della massa ossea, e donne in premenopausa, nelle quali, a causa della minore potenza rispetto agli estrogeni, può indurre perdite anche significative di densità minerale [4-6].

Nello specifico, va sottolineato come la progressiva sostituzione del tamoxifene con gli inibitori dell'aromatasi sia favorita, oltre che dal più intenso effetto antiestrogenico di questi ultimi, anche dalla maggiore rilevanza clinica degli effetti collaterali del tamoxifene (vampate, perdite ematiche vaginali, tromboembolismi, carcinoma endometriale) [7]. Attualmente gli inibitori dell'aromatasi rappresentano pertanto la terapia di scelta nel trattamento del carcinoma mammario ormono-

sensibile, sia per la sostituzione *tout court* del tamoxifene quale adiuvante primario, sia per l'impiego sequenziale a quello dello stesso tamoxifene. Parallelamente sono peraltro aumentate le segnalazioni di perdita di massa ossea e fratture da fragilità. Gli estrogeni svolgono infatti un ruolo fondamentale nella conservazione della massa ossea nel sesso femminile e una riduzione della loro concentrazione si rivela nociva per il mantenimento dell'integrità scheletrica. I bisfosfonati si sono mostrati in grado di ridurre la perdita di massa ossea conseguente alla menopausa chirurgicamente o chemioterapicamente indotta, e sono stati quindi valutati nella prevenzione della perdita di massa ossea indotta dagli inibitori dell'aromatasi.

In molti casi l'effetto deleterio sulla salute scheletrica di questi ultimi farmaci si somma a quello di altri fattori di rischio (menopausa e invecchiamento *in primis*), per cui, accanto alle usuali raccomandazioni non farmacologiche (supplementi di calcio e vitamina D, attività fisica), la prevenzione specifica è vista ormai come ineludibile [8-10] e le pubblicazioni di seguito commentate si collocano proprio in questo filone.

## Rassegna bibliografica

### ■ **Aumento estrogeno-dipendente del rimodellamento scheletrico e perdita di massa ossea in donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario trattate con anastrozolo: prevenzione mediante bisfosfonati**

Il risedronato ha da tempo dimostrato di essere in grado di prevenire la perdita ossea post-menopausale e senile e di ridurre efficacemente l'incidenza delle fratture da fragilità preservando le proprietà microarchitetture dell'osso [11-13].

Lo studio di Confavreux e coll. [14], osservazionale, non randomizzato, in aperto, di 12 mesi di durata, ha preso in considerazione 118 donne in post-menopausa, con carcinoma mammario ormono-dipendente in fase iniziale, già sottoposte a trattamento chirurgico, chemio- e radioterapico. Tutte le pazienti erano trattate con 1 mg/*die* di anastrozolo. Le pazienti sono state stratificate, in base ai valori di densità minerale ossea al rachide lombare o al femore prossimale, come non osteoporotiche e osteoporotiche. Le prime sono state seguite nel tempo e confrontate con controlli sani di pari età, mentre alle osteoporotiche è stato associato un trattamento con 35 mg di risedronato/settimana. A tutte le pazienti con carenza di vitamina D (<12 ng/ml) è stato fornito un supplemento orale di 200.000 UI di colecalciferolo, mentre a quelle osteopeniche e osteoporotiche (*T-score* ≤ -1 DS) con basso apporto alimentare di calcio (<1500 mg/*die*) sono stati assicurati supplementi orali di 1000 mg di calcio e 800 UI di colecalciferolo/*die*.

Obiettivo primario dello studio era rappresentato dalla determinazione delle variazioni di densità minerale ossea dopo 12 mesi di trattamento con anastrozolo. Obiettivi secondari erano invece l'analisi delle variazioni dei parametri di rimodellamento scheletrico nelle pazienti trattate con anastrozolo (n=103) e delle variazioni del rimodellamento scheletrico e della densità minerale ossea in

quelle trattate con anastrozolo+risedronato (n=15).

Dodici mesi di terapia con solo anastrozolo hanno determinato, nelle pazienti non osteoporotiche, una perdita di densità minerale ossea del 3,3% al rachide lombare e del 2,8% al femore prossimale. La riduzione dei valori di  $17\beta$ -estra-diolo indotta dall'anastrozolo (-70%) era associata a un aumento significativo dei parametri di rimodellamento (osteocalcina +30% e CTX sierico +23%), mentre l'entità della demineralizzazione e l'incremento dei *marker* di rimodellamento non sono variati in presenza della semplice supplementazione di calcio e/o vitamina D. Nelle pazienti osteoporotiche, la terapia combinata (anastrozolo+risedronato) ha indotto invece un marcato aumento della densità minerale al rachide lombare (+4,1%), una sua conservazione al femore prossimale (+1,8%) (Figura 1a) e una significativa riduzione dei livelli sia dell'osteocalcina (-24%) sia del CTX sierico (-39%) (Figura 1b).

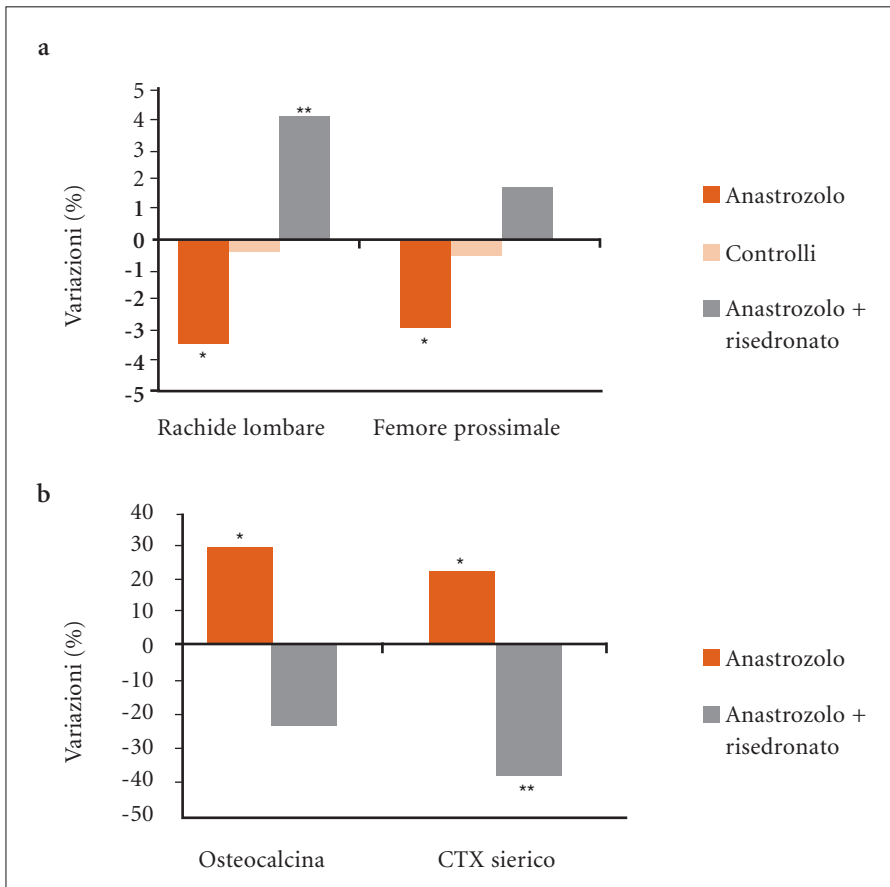


Figura 1. a Variazioni della densità minerale ossea (*T-score*) in controlli sani e in pazienti sottoposte a 12 mesi di terapia con anastrozolo o con anastrozolo+risedronato (\* $p < 0,001$  e \*\* $p = 0,002$  vs basale). b Variazioni percentuali dei parametri di rimodellamento dopo 12 mesi di terapia con anastrozolo o anastrozolo+risedronato (\* $p < 0,001$  e \*\* $p = 0,02$  vs basale; differenze fra i gruppi: OC  $p < 0,003$ ; CTX  $p < 0,0001$ ) (Mod. da [14])

## Commento

Lo studio conferma l'effetto negativo sull'osso della terapia con anastrozolo, che induce una demineralizzazione significativamente maggiore di quella rilevata nei controlli post-menopausa. Si conferma così il danno derivante dall'ulteriore soppressione dei livelli estrogenici in post-menopausa, che risulta totalmente abolito dalla contestuale somministrazione orale di risedronato. Viene poi sottolineata l'inadeguatezza della semplice somministrazione di calcio e/o vitamina D in questo contesto.

Da notare inoltre come l'effetto terapeutico del risedronato sia ottenuto con dosaggi e caratteristiche (assunzione per via orale, maneggevolezza e minima incidenza di effetti collaterali) sovrapponibili a quelli impiegati negli studi sull'osteoporosi post-menopausale e senile. Purtroppo la numerosità è inadeguata a fornire informazioni circa l'incidenza e la prevenzione di eventuali fratture.

Lo studio consente infine di evidenziare, in queste particolari pazienti, alcuni fattori di rischio specifici per la perdita di massa ossea, quali una menopausa recente, il numero dei trattamenti chemioterapici, il basso indice di massa corporea, i bassi livelli di estradiolo e un'elevata risposta antiestrogenica.

### ■ **Prevenzione, mediante bisfosfonati, della perdita di massa ossea associata al trattamento con inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma mammario**

Questo studio giapponese (17 donne sottoposte a resezione chirurgica di carcinoma mammario e successivamente trattate con 1 mg/die di anastrozolo vs 10 pazienti con caratteristiche analoghe contestualmente trattate con 2,5 mg/die di risedronato) ha dato risultati sostanzialmente sovrapponibili a quello precedente, con una perdita di massa ossea pari al 2,5% nel gruppo trattato con anastrozolo e un incremento del 4,5% nel gruppo trattato con anastrozolo+risedronato [15].

### ■ **L'acido zoledronico previene la perdita di massa ossea in donne in pre-menopausa con carcinoma mammario ormono-sensibile trattate con terapia adiuvante endocrina**

In questo studio di fase III, randomizzato e in aperto, 401 donne in pre-menopausa, già sottoposte a resezione chirurgica per carcinoma mammario in stadio I-II con positività ai recettori per estrogeni e/o progesterone, sono state sottoposte a terapia con goserelin, un GnRH-agonista (3,6 mg s.c. ogni 28 giorni), e suddivise poi in 4 gruppi in base ai trattamenti associati: tamoxifene (20 mg/die per os), tamoxifene+zoledronato (4 mg e.v. ogni 6 mesi), anastrozolo (1 mg/die per os) e anastrozolo+zoledronato. L'obiettivo dello studio era la determinazione delle variazioni della densità minerale ossea al rachide lombare e al trocantere,

con misurazioni effettuate al basale e dopo 6, 12, 24 e 36 mesi di terapia [16].

Le pazienti trattate con tamoxifene o anastrozolo presentavano, dopo 36 mesi di terapia, una riduzione significativa della densità minerale ossea lombare, peraltro più marcata nel gruppo anastrozolo rispetto a quello tamoxifene (-17,3% vs -11,6%). Nel gruppo trattato con tamoxifene e zoledronato è stata rilevata invece una sostanziale stabilità densitometrica (+1,4%), così come in quello trattato con anastrozolo e zoledronato (-2,6%); entrambe le variazioni sono risultate inoltre significativamente inferiori ( $p < 0,0001$ ) rispetto a quelle conseguite con la sola terapia ormonale (Figura 2). Le variazioni a livello del trocantere erano analoghe a quelle a livello lombare. Dopo 3 anni, il trattamento con zoledronato era inoltre associato a una percentuale significativamente minore di pazienti osteoporotiche ( $< -2,5$  DS) rispetto agli altri gruppi (1% vs 22%) (Tabella 1).

Il trattamento con acido zoledronico, il più potente bisfosfonato attualmente disponibile, è risultato ben tollerato. A parte le già note reazioni di fase acuta (nausea, vomito, febbre e mialgia) che possono accompagnare la prima somministrazione del farmaco, non sono state rilevate compromissioni della funzione renale né osteonecrosi della mandibola. In particolare, gli effetti collaterali della terapia con zoledronato non sono risultati additivi a quelli del tamoxifene (vampate di calore e perdite ematiche vaginali) e dell'anastrozolo (artralgie e dolori muscolo-scheletrici).

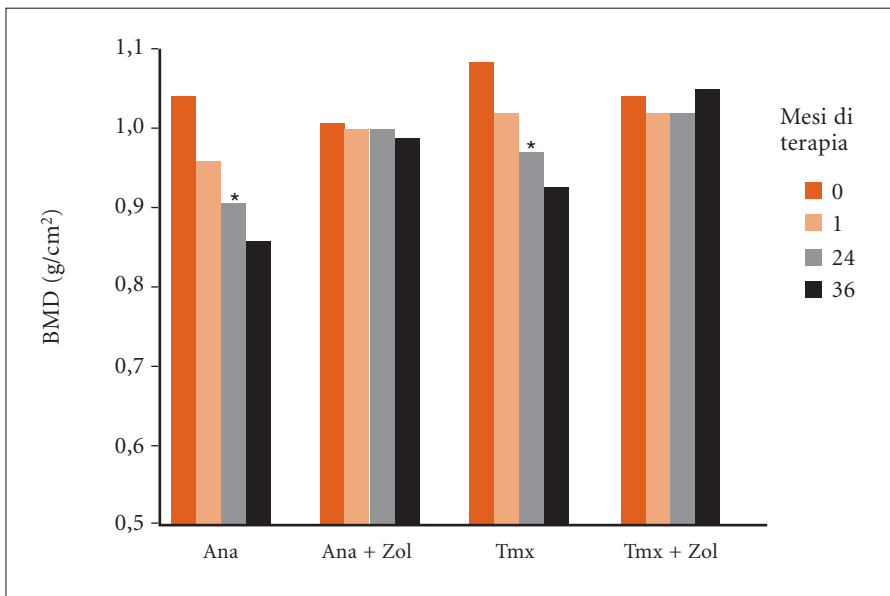


Figura 2. Variazioni della densità minerale ossea lombare dopo 0-36 mesi di terapia con anastrozolo (Ana), anastrozolo+zoledronato (Zol), tamoxifene (Tmx), tamoxifene+zoledronato (\* $p < 0,0001$  vs basale) (Mod. da [16])

**Tabella 1. Variazioni percentuali dei valori della densità minerale ossea (normali, osteopenici e osteoporotici), in corso di trattamento con tamoxifene e anastrozolo±zoledronato. Le modificazioni indotte da anastrozolo a 36 mesi sono significativamente maggiori di quelle indotte da tamoxifene ( $p < 0,0001$ ).**

**L'associazione con zoledronato aumenta significativamente il *T-score* vs entrambe le terapie ormonali (Mod. da [16])**

	Basale	6 mesi	12 mesi	36 mesi
<b>Tamoxifene</b>				
Normali (%)	81,80	70,50	63,6	52,3
Osteopenia (%)	16,85	28,15	33,7	47,7
Osteoporosi (%)	1,35	1,35	2,70	0
<b>Anastrozolo</b>				
Normali (%)	75,50	52,30	40,9	20,45
Osteopenia (%)	23,65	45,00	53,6	52,55
Osteoporosi (%)	1,35	2,70	5,50	27,00
<b>Tamoxifene+zoledronato</b>				
Normali (%)	75,50	81,80	76,2	72,70
Osteopenia (%)	23,65	16,70	22,6	24,30
Osteoporosi (%)	1,35	1,50	1,20	3,00
<b>Anastrozolo+zoledronato</b>				
Normali (%)	68,20	68,20	65,50	56,80
Osteopenia (%)	30,40	30,60	34,50	43,20
Osteoporosi (%)	1,40	1,20	0	0

## Commento

L'effetto protettivo dell'acido zoledronico sulla perdita di massa ossea da inibitori dell'aromatasi in post-menopausa, in termini sia di densità minerale ossea sia di parametri bioumorali di rimodellamento scheletrico [17], è già stato trattato nello *Yearbook 2007*. In quello studio, la somministrazione contestuale di acido zoledronico e letrozolo ha determinato, dopo 12 mesi di terapia, sia un incremento di massa ossea (+1,9%) sia una riduzione dei parametri di riassorbimento (-15%), mentre la somministrazione dell'antiriassorbitivo dopo che la perdita ossea aveva raggiunto livelli critici ( $T\text{-score} < -2$  DS) ed erano comparse fratture da fragilità comportava sia una perdita di densità minerale ossea (-2,2%) sia un incremento dei parametri di riassorbimento (+20%).

Lo studio ora esaminato considera invece pazienti in età pre-menopausale sottoposte a duplice terapia antiestrogenica (analogo del GnRH e inibitore del-

l'aromatasi). È interessante osservare come, nonostante il tamoxifene perda gli effetti protettivi sullo scheletro che ne caratterizzano l'impiego in fase post-menopausale, la perdita di massa ossea sia comunque significativamente inferiore a quella indotta da anastrozolo.

## Considerazioni

In oncologia, il trattamento chemio- e radioterapico rappresenta un fattore di rischio per osteoporosi. La riduzione dei livelli estrogenici mediante inibitori dell'aromatasi oppure ormoni rilascianti le gonadotropine, impiegati quali adiuvanti nella terapia del carcinoma mammario ormono-sensibile, è a sua volta associata a perdita di massa ossea e a un'umentata incidenza di fratture da fragilità [18,19].

Il rachide lombare rappresenta la sede più esposta al rischio di frattura [7], e la diversa sensibilità dei siti scheletrici alla perdita di massa ossea potrebbe in parte condizionare le opzioni terapeutiche. In realtà, tuttavia, in questi studi la valutazione radiografica seriata del rachide non ha mai rappresentato una priorità e l'incidenza di fratture è stata spesso valutata sulla base dei soli eventi clinici.

Gli analoghi del GnRH inducono, nel giro di pochi mesi, una *downregulation* dei recettori con conseguente insufficienza ovarica e perdita di massa ossea che può superare il 10% annuo [1]; percentuali analoghe sono segnalate per gli inibitori dell'aromatasi, a prescindere dal loro specifico meccanismo d'azione [20,21]. In senso antineoplastico, la terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi si è rivelata peraltro significativamente superiore a quella con tamoxifene, anche se, particolarmente nelle pazienti in post-menopausa, il loro impiego è gravato da un'umentata incidenza di osteoporosi.

Una problematica da chiarire è quella relativa al comportamento della massa ossea e all'incidenza di fratture una volta sospesa la terapia ormonale in quanto, secondo alcuni studi, l'effetto deleterio sull'osso potrebbe regredire, con un ritorno della BMD ai livelli pre-trattamento [19].

Difficoltà interpretative esistono anche per l'impiego di terapie sequenziali, nelle quali l'inibitore dell'aromatasi viene somministrato dopo periodi variabili di trattamento con tamoxifene che, in età post-menopausale, abbiamo visto ridurre sia la perdita di massa ossea sia il rischio di frattura [22].

L'identificazione della paziente da sottoporre a prevenzione della perdita di massa ossea appare altresì importante ma, da un punto di vista pratico, i fattori di rischio risultano in gran parte sovrapponibili a quelli per l'osteoporosi idiopatica (età avanzata, ridotto peso corporeo, bassi livelli estrogenici, attivazione dei parametri di rimodellamento osseo ecc.).

Identificati tempestivamente i soggetti e le situazioni a rischio di demineralizzazione, sorge il problema del tipo di prevenzione da utilizzare. L'approccio non farmacologico mediante ottimizzazione dell'apporto di calcio e vitamina D, unita alla correzione di stili di vita a rischio (sedentarietà, fumo, alcool ecc.), rappresenta un utile e spesso indispensabile complemento ma, da solo, non è in

grado di arrestare la progressione della demineralizzazione. L'assunzione dei supplementi di calcio (1000-1500 mg/die) e vitamina D (400-800 UI/die) è poi spesso associata a scarsa *compliance* che ne limita ulteriormente l'efficacia [8].

In questo contesto, gli estrogeni, pur dotati di buona efficacia antiriassorbitiva, non hanno evidentemente un ruolo, mentre per il raloxifene, alternativa teorica al tamoxifene rispetto al quale sembrerebbe avere un miglior profilo di sicurezza, va ricordato come l'associazione dei SERM con gli inibitori dell'aromatasi sia sconsigliata [23]. Per quanto riguarda le terapie anabolizzanti, l'impiego di teriparatide e di PTH umano ricombinante in queste pazienti è espressamente sconsigliato dalla scheda tecnica, mentre per lo stronzio ranelato mancano ancora dati specifici nell'uomo [24,25].

Le opzioni terapeutiche più realistiche per la prevenzione dell'osteoporosi associata alle terapie antiestrogeniche sono pertanto rappresentate dagli aminobisfosfonati. Tutti gli aminobisfosfonati (etidronato, clodronato, alendronato, pamidronato ecc.) si sono rivelati efficaci nel trattamento dell'osteopenia neoplastica, ma risedronato e zoledronato rappresentano le molecole per le quali disponiamo del maggior numero di dati in questa particolare tipologia di pazienti. Il risedronato, somministrato per via orale, è caratterizzato da un'estrema maneggevolezza, non necessita di ospedalizzazione per l'assunzione e gli effetti collaterali sono decisamente trascurabili. Lo zoledronato richiede invece una somministrazione per via endovenosa in un contesto ospedaliero ed è, con relativa frequenza, associato a una moderata sintomatologia simil-influenzale (febbre, nausea, mialgie), peraltro generalmente presente solo in occasione delle prime somministrazioni. Nel caso di questo farmaco, tuttavia, il vantaggio è rappresentato dalla somministrazione a intervalli estremamente lunghi (1-2 volte all'anno). Entrambi i farmaci, a parte la dimostrata efficacia, presentano indubbi vantaggi e, una volta individuate le pazienti a rischio, il loro uso dovrebbe idealmente essere contestuale all'inizio della terapia ormonale e associato a periodici controlli strumentali e biochimici finalizzati a monitorarne l'azione terapeutica nel tempo.

Tale impiego è anche codificato all'interno di apposite linee guida basate su un'accurata identificazione delle pazienti e su raccomandazioni specifiche [26]. Tutte le pazienti suscettibili di trattamento con soppressori dell'attività ovarica e/o inibitori dell'aromatasi dovrebbero essere, *in primis*, considerate a rischio e sottoposte a una valutazione densitometrica (DXA) di base con controlli seriati nel tempo. Per le pazienti confermate a rischio di osteoporosi, la prevenzione farmacologica dovrebbe essere immediata mentre, nel caso di pazienti "osteopeniche", le decisioni terapeutiche dovrebbero essere individualizzate [10].

In ogni caso, bisogna tener presente che, con una sopravvivenza sempre più prolungata, gli aspetti relativi alla qualità di vita delle pazienti con carcinoma mammario dovrebbero rappresentare ormai un *endpoint* primario [27].

## Bibliografia

1. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al (2002) Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20:4628-4635

2. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G et al (2007) Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 43:2523-2531
3. Geisler J, Lønning PE, Krag LE et al (2006) Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 42:2968-2975
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al (1998) Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388
5. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al (1996) Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14:78-84
6. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al (2005) Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97:1652-1662
7. 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
8. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al; Women's Health Initiative Investigators (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669-683
9. Shea B, Bonaiuto D, Iovine R et al (2004) Cochrane Review on exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Eura Medicophys* 40:199-209
10. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al; American Society of Clinical Oncology (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042-4057
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282:1344-1352
12. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11:83-91
13. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
14. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP et al (2007) Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 41:346-352
15. Yonehara Y, Iwamoto I, Kosha S et al (2007) Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res* 33:696-699
16. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al (2007) Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 25:820-828
17. Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al (2007) Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25:829-836
18. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al; Intergroup Exemestane Study (2004) 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
19. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al (2005) A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747-2457
20. 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
21. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C et al (2007) Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 40:205-210
22. Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al; IBIS investigators (2002) First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 360:817-824
23. Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al; ATAC Trialists' Group (2002) 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* 359:2131-2139
24. Tashjian AH Jr, Chabner BA (2002) Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hor-

- mone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 17:1151-1161
25. Marie PJ, Hott M, Modrowski D et al (1993) An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 8:607-615
  26. U.S. Preventive Services Task Force (2002) Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 137:526-528
  27. Hewitt M, Greenfield F, Stovall E (Eds.) (2006) From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Institute of Medicine and National Research Council, National Academic Press, Washington DC