

# *BISFOSFONATI ED EFFETTI SCHELETRICI DEGLI INIBITORI DELL'AROMATASI*

**Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie**

*U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa*

## **INTRODUZIONE**

Il tumore della mammella (CM) è il tipo di neoplasia maligna più comune nella donna, con un'incidenza annuale, nella popolazione caucasica, di 85/100.000 [1]. L'ormono-dipendenza che caratterizza questo tipo di cancro, per circa il 75% positivo per i recettori degli estrogeni (E+), ha allargato lo spettro dei *target* terapeutici nella gestione di donne affette da CM, con risultati rilevanti in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Pertanto, in aggiunta alla chemioterapia citotossica e, nelle donne in premenopausa, all'ovariectomia, sono state utilizzate le terapie adiuvanti ormonali che includono i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM) e gli inibitori dell'aromatasi (AI). Queste modalità di approccio che hanno aumentato la sopravvivenza delle donne con CM si sono altresì accompagnate, nel lungo termine, a effetti scheletrici negativi come osteoporosi e fratture, conseguenti all'ipogonadismo da esse indotto [2-4]. Le donne con CM, che nel 60% dei casi incorrono nel cancro in menopausa (e sono pertanto già a rischio di osteoporosi), hanno un'incidenza di fratture più elevata rispetto alle loro coetanee sane, anche in assenza di metastasi scheletriche: il *turnover* osseo è elevato, con marcatori del riassorbimento aumentati del 60% e oltre, la perdita di massa ossea (BMD) può arrivare all'8% annuo a livello vertebrale e sono presenti alterazioni microarchitetturali che riducono la resistenza dell'osso e predispongono pertanto all'aumentato rischio fratturativo (9-14% in due anni di trattamento) [5-7]. Fra i fattori responsabili di questo importante coinvolgimento scheletrico, oltre a quelli iatrogenici ormonali (soppressione ovarica indotta da chemioterapici citotossici, agonisti del GnRH, AI) vanno tenuti in conto i glucocorticoidi, spesso utilizzati in concomitanza agli altri trattamenti, e l'ipovitaminosi D, di frequente riscontro, per ovvi motivi, soprattutto in questo tipo di donne [8].

Nell'ambito delle terapie adiuvanti ormonali, per molti anni tamoxifene (TAM) ha rappresentato la terapia di prima scelta per le donne in menopausa con CM E+, anche se la parziale attività estrogenica del farmaco si è talvolta associata ad aumentato rischio di cancro dell'endometrio e di eventi tromboembolici [9]. Per ciò che riguarda gli effetti di tipo scheletrico, tale farmaco, che fa parte dei SERM come raloxifene (RLX), nelle donne con CM in menopausa si

**TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE DEGLI AI**

Generazione	Inibitore steroideo Tipo I	Inibitore non steroideo Tipo II
Prima	Nessuno	Aminoglutetimide
Seconda	Formestano	Fadrozolo Rogletimide Vorozolo
Terza	Exemestane	Anastrozolo Letrozolo

**TABELLA 2. EFFETTI ANTITUMORALI DEGLI AI NEI PRINCIPALI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI**

Studio	Disegno, numero di pazienti	Mediana del <i>follow-up</i> (mesi)	HR per recidiva di cancro
Terapia iniziale <i>vs</i> tamoxifene			
ATAC - anastrozolo	9.366	68	0,74; p=0,0002
BIG 1-98 - letrozolo	8.010	25,8	0,72; p<0,001
<i>Switch</i> di terapia dopo 2-3 o 5 anni di tamoxifene			
IES - exemestane	4.742	37,4	0,73; p<0,0001
ITA - anastrozolo	426	24	0,36; p=0,006
ABCSG-8/ARNO-95 - anastrozolo	3.224	28	0,60; p=0,0009
MA. 17 - letrozolo	5.187	30	0,58; p<0,001

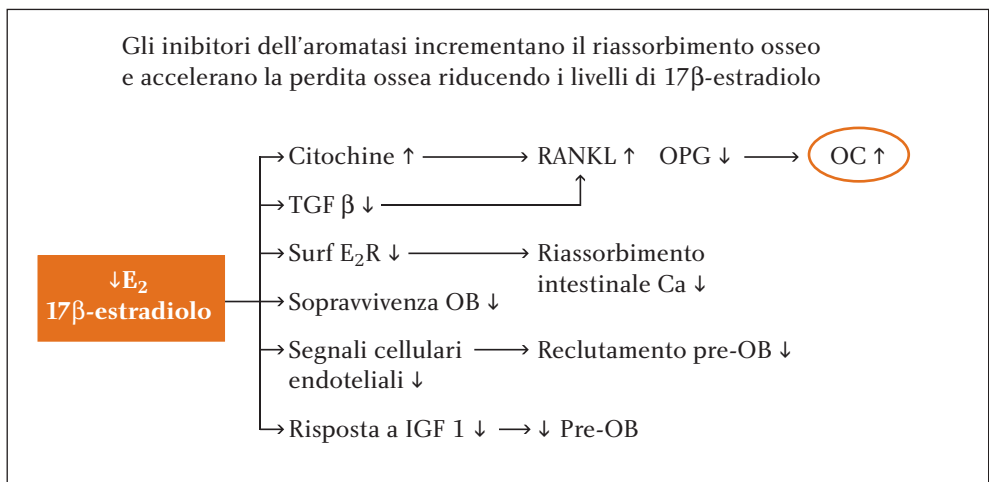
è dimostrato protettivo nei confronti della riduzione di BMD e nelle donne in premenopausa non ha indotto riduzioni di BMD clinicamente rilevanti; tuttavia è chiaramente emerso che il suo impiego non previene la riduzione di BMD indotta dalla soppressione ovarica conseguente all'uso degli agonisti del GnRH [10].

Nel 2001, al Simposio sul cancro della mammella tenutosi a San Antonio (Texas), furono presentati i risultati preliminari di uno studio in cui veniva utilizzato un AI (anastrozolo) da solo o in combinazione con TAM (studio ATAC) [11]. Negli anni successivi gli AI, classificati in steroidei (Tipo I) e non steroidei (Tipo II), e nell'ambito di ciascun Tipo in composti di prima, seconda e terza generazione (Tabella 1), hanno sostituito (soprattutto quelli di terza generazione) TAM, nelle donne in menopausa con CM, come terapia adiuvante iniziale (farmaci di prima linea) o come terapia successiva a TAM (terapia sequenziale) [12-15]. Gli AI sono infatti caratterizzati da una maggiore efficacia nel prevenire il rischio di recidive neoplastiche (Tabella 2) e da un miglior profilo rischio/beneficio, come dimostrano i numerosi studi di confronto verso TAM [16-19].

Tuttavia, il loro diffuso e prolungato impiego ne ha messo in evidenza tutta una serie di effetti collaterali di tipo sistemico (ginecologici, muscoloscheletrici, cardiovascolari, metabolici) (Tabella 3) [12,16,20,21], ma soprattutto di tipo

**TABELLA 3. EVENTI AVVERSI DURANTE LA TERAPIA CON AI**

<b>Ginecologici</b>	Vampate, riduzione della libido, secchezza vaginale
<b>Ossei</b>	Osteoporosi, fratture
<b>Muscoloscheletrici</b>	Fatica, rigidità articolare, artralgie, sindrome artralgica associata ad AI
<b>Cardiovascolari</b>	Scompenso cardiaco
<b>Altri</b>	Ipercolesterolemia Sindrome secca, sindrome di Sjögren



**FIGURA 1.**

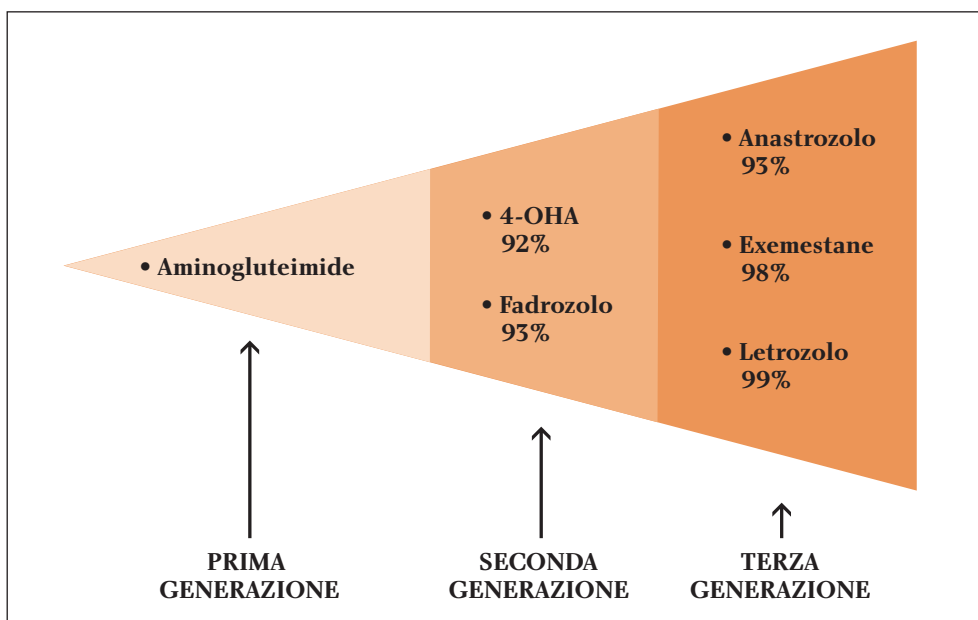
Inibitori dell'aromatasi: fisiopatologia della perdita ossea

scheletrico (aumento dei marcatori di *turnover* osseo, riduzione della BMD, aumento del rischio di fratture), in buona parte conseguenti al blocco estrogenico (Figura 1). Infatti gli AI, soprattutto quelli di terza generazione, inibendo del 96-99% l'aromatasi, indipendentemente dalla sede in cui è espressa (centrale, periferica, intratumorale) (Figura 2) [14,15], bloccano la sintesi di estrogeni di tale origine (Figura 3), riducendone a valori praticamente indosabili i livelli circolanti.

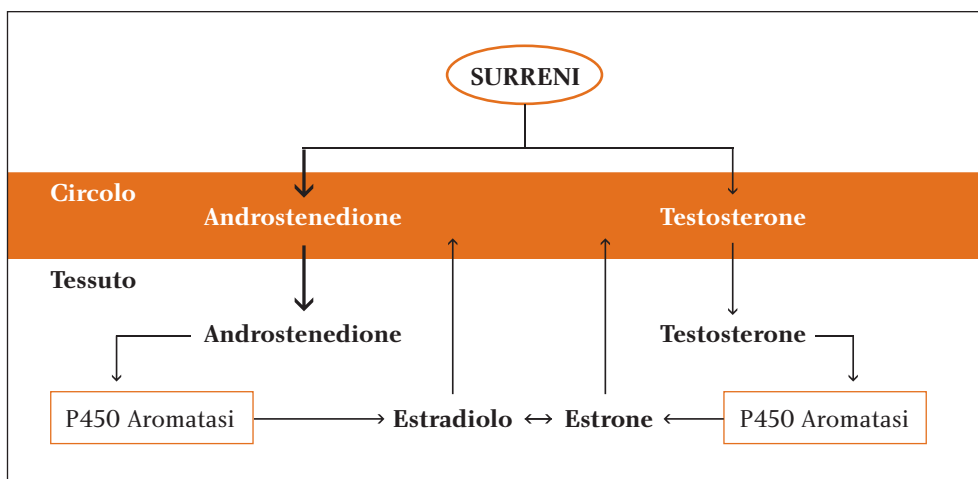
Gli effetti di tipo scheletrico sono apparsi significativamente più rilevanti [21-24] rispetto al placebo e al TAM, sia come riduzione della BMD (Figura 4) sia come aumento del rischio di fratture (Tabella 4); è opportuno segnalare a tale proposito che nessuno degli studi attualmente disponibili [16,25-31] aveva come obiettivo primario la riduzione dell'incidenza di fratture, che quelle segnalate erano cliniche, soprattutto non vertebrali, e che, tenendo conto che le fratture vertebrali sono asintomatiche nel 50-60% dei casi [32], è presumibile una sottostima del reale effetto fratturativo degli AI.

L'impatto negativo degli AI sullo scheletro, a fronte degli effetti sicuramente positivi riportati sull'evoluzione del CM [12-15,19] ha indotto numerose società scientifiche, inclusa l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), e gruppi di esperti del settore, a elaborare linee guida o comunque raccomandazioni per gestire la "salute dello scheletro" in donne con CM [12,22,23, www.aiom.it].

Dovendo affrontare aspetti connessi con la riduzione di BMD e l'aumentato ri-



**FIGURA 2.** Spettro d'azione degli inibitori dell'aromatasi (AI): attività inibitoria dei differenti composti, dalla prima alla terza generazione

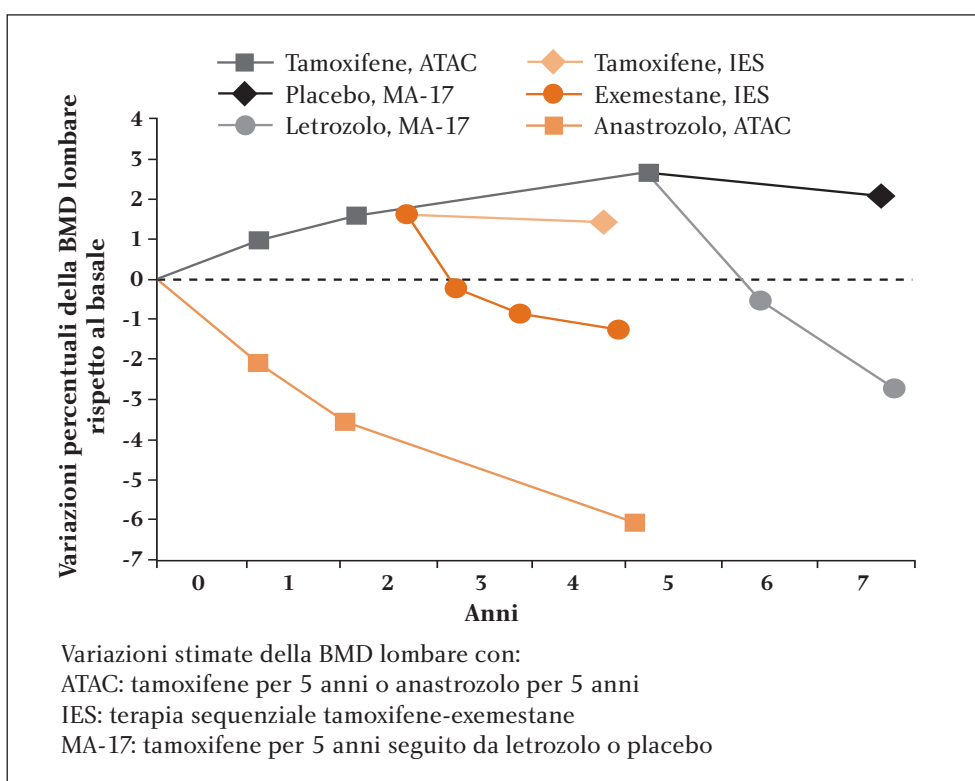


**FIGURA 3.** La sintesi extraovarica di estrogeni (Mod. da [14])

schio di fratture, l'interesse si è rivolto ai farmaci utilizzati (e approvati) per il trattamento di varie forme di osteoporosi, come quella dell'età involutiva (postmenopausale e senile) e quella secondaria all'uso di glucocorticoidi. Comune è il consenso nel ritenere i bisfosfonati (BF), e più specificamente gli aminobisfosfonati (amino-BF), come farmaci di prima scelta nella prevenzione degli effetti scheletrici in donne con CM, sia in pre- sia in menopausa, in trattamento con AI [22,23,33,34, www.aiom.it] anche se, come già detto, nessuno degli studi finora disponibili aveva come obiettivo primario la riduzione dell'incidenza di fratture e nessuno di tali farmaci è registrato per questa specifica con-

**TABELLA 4. TASSO DI FRATTURA (Fx) NEI PRINCIPALI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI CON AI**

Confronto	Fx, N	AI, tasso di Fx	Controllo tasso di Fx	p-value
Anastrozolo vs tamoxifene - ATAC	577	11,0	7,7	<0,0001
Exemestane vs tamoxifene - IES	125	7,0	5,0	0,003
Letrozolo vs tamoxifene - BIG 1-98	384	5,7	4,0	<0,001
Letrozolo vs placebo - BIG 1-98	352	8,6	5,8	<0,001


**FIGURA 4.**

Variazioni della BMD lombare con tamoxifene, placebo o AI in differenti studi (Mod. da [28])

dizione. Utilizzando la riduzione dei marcatori di *turnover* osseo e l'aumento di BMD come surrogato di efficacia antifratturativa approvato dalle Agenzie regolatorie del farmaco (EMA, AIFA), tutti i BF, inclusi i non amino-BF come clodronato [22,23,25,29-31,33-36], hanno dimostrato un effetto positivo su entrambi i parametri e sono pertanto supportati da un rationale molto forte in questa tipologia di donne. Tuttavia, sebbene risultati positivi si siano ottenuti sia con le formulazioni orali sia con quelle iniettive, le formulazioni *e.v.* a intervalli distanziati sembrano accompagnarsi a maggiore efficacia e migliore aderenza al trattamento, come emerso anche nell'osteoporosi postmenopausale [23,37]. Per quanto riguarda la prescrivibilità dei BF, quelli per via orale sono prescrivibili a carico del SSN, secondo le indicazioni della Nota 79 dell'AIFA, mentre zoledronato (4 e 5 mg *e.v.*) e ibandronato (3 mg *e.v.*) sono utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o a esso assimilabile (fascia H/OSP2).

I dati attuali sembrano identificare zoledronato (4 mg *e.v.*/6 mesi) come il farmaco caratterizzato da maggiore efficacia, in termini sia di sopravvivenza al CM [38-40] sia di protezione scheletrica [10,22,23,36]; ma la posologia 5 mg *e.v.*/12 mesi, utilizzata nell'osteoporosi postmenopausale, può rappresentare un'ulteriore opzione, come indicato anche dalle linee guida AIOM del dicembre 2008 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)). In un recente studio, l'impiego di zoledronato ha messo in evidenza un aumento significativo della sopravvivenza e una riduzione altrettanto significativa del rischio di recidiva tumorale rispetto alla sola terapia ormonale anche in donne in premenopausa con CM E+, in trattamento con un analogo del GnRH (goserelin) in associazione a TAM o anastrozolo [41]. Sebbene questa non sia la sede per affrontare la problematica, "esplosa" in questi mesi, dell'associazione BF-osteonecrosi della mandibola (ONJ), i dati al momento disponibili indicano che l'incidenza di questa complicanza nei pazienti con osteoporosi non differisce da quella della popolazione generale (non in trattamento con BF), mentre nei pazienti oncologici, trattati con alte dosi cumulative *e.v.*, l'incidenza stimata è di 1-10 su 100 pazienti/anno (5%) [42]. Una recente metanalisi sull'incidenza di ONJ associata all'utilizzo dei BF come terapia adiuvante (e quindi a dosaggi più bassi rispetto a quelli utilizzati nelle forme metastatiche) nel CM conclude per una relativa sicurezza di tali farmaci [43], ma ulteriori studi devono essere pianificati per definire il reale impatto di questa grave complicanza. Per un approfondimento si suggerisce di visitare il sito della SIOMMMS ([www.giornaledellasiommms.it](http://www.giornaledellasiommms.it)).

Fra gli altri farmaci di documentata efficacia antifratturativa utilizzati nell'osteoporosi, RLX, alla luce delle interazioni documentate fra TAM (anch'esso un SERM) e un AI (anastrozolo) [44], non è raccomandato e ovviamente sono controindicati, in ambito di neoplasie, PTH 1-84 e teriparatide per la loro attività di stimolo sulle cellule ossee e sul *turnover* osseo; per ranelato di stronzio, caratterizzato da un duplice effetto, sul riassorbimento e sulla formazione, non disponiamo al momento di alcuna documentazione. Un farmaco di futuro impiego potrebbe invece essere denosumab, un anticorpo monoclonale completamente umano, diretto verso RANKL, che ha dimostrato una significativa attività antifratturativa nell'osteoporosi postmenopausale [45]; in un recente studio in donne in menopausa con CM E+ e in trattamento con AI, denosumab ha aumentato significativamente la BMD e ridotto i marcatori di *turnover* osseo rispetto al placebo [46].

Non va sottovalutata infine l'importanza di associare ai trattamenti di cui sopra calcio e vitamina D, quest'ultima a dosaggi  $\geq 800$  UI/*die* o in bolo (100.000 o 300.000 UI), non solo allo scopo di potenziarne gli effetti scheletrici, ma anche per l'attività antiproliferativa e immunomodulatoria, di particolare utilità in pazienti con neoplasie [8,47,48].

Andremo ora ad analizzare e commentare tre articoli di particolare rilevanza:

- le linee guida di un gruppo di esperti del Regno Unito sulla gestione della perdita ossea in donne con CM [49] in trattamento o meno con AI, che si completano con 2 algoritmi decisionali, rispettivamente in donne in pre- e menopausa
- lo studio a 2 anni sull'utilizzo di risedronato per la prevenzione della perdita ossea in donne in menopausa con CM in terapia con AI (studio REBBeca) [50]

- lo studio a 2 anni sull'utilizzo di ibandronato per la prevenzione della perdita ossea in donne in menopausa con CM in terapia con AI (studio ARIBON) [51].

### RASSEGNA BIBLIOGRAFICA

#### ■ **Raccomandazioni per la gestione della perdita ossea indotta dal trattamento per il tumore della mammella: documento di consenso di un gruppo di esperti del Regno Unito [49]**

Nell'introduzione gli Autori sottolineano l'incidenza del CM, che nel Regno Unito è di oltre 40.000 nuovi casi con 12.000 decessi l'anno, ma anche i progressi fatti nella cura e nella sopravvivenza di questo tipo di cancro, soprattutto se le terapie adiuvanti oggi disponibili, di sempre maggiore efficacia, vengono iniziate precocemente. Peraltro, poiché la maggior parte di queste terapie, soprattutto di quelle che inducono una menopausa precoce o comunque riducono la concentrazione di estrogeni, è responsabile di importanti effetti scheletrici negativi, si sottolinea la vitale importanza di proteggere lo scheletro sia durante sia dopo tali trattamenti.

Queste raccomandazioni hanno come scopo quello di fornire corrette modalità di approccio clinico e terapeutico a medici, non necessariamente specialisti nel campo del metabolismo osseo, che si trovano ad affrontare, nelle loro pazienti con CM, effetti scheletrici negativi (riduzione di BMD e aumento rischio di fratture) indotti dai trattamenti utilizzati.

Le raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo di esperti del metabolismo osseo (reumatologi ed endocrinologi) e di medici che gestiscono le pazienti con CM (oncologi clinici e chirurghi della mammella), dopo una rassegna dei *database* di *PubMed* e *Medline* (dal 1960 al 2005, con un ultimo aggiornamento al momento della pubblicazione) che ha valutato studi randomizzati controllati, studi osservazionali e metanalisi e, in aggiunta, articoli di minor rilievo scientifico, ai quali è stato attribuito uno *score* qualitativo. Dopo cenni di fisiopatologia ed epidemiologia dell'osteoporosi e delle fratture a essa correlate [52], vengono esaminate le varie modalità di trattamento del CM che inducono una soppressione ovarica (farmacologica con agonisti del GnRH o con chemioterapici, chirurgica mediante ovariectomia).

Viene sottolineato come, in tutte le modalità di soppressione ovarica, l'induzione di una menopausa precoce rappresenti un importante fattore di rischio per osteoporosi e fratture. La maggior parte degli studi che si riferiscono a donne in premenopausa mette in evidenza infatti una riduzione della BMD e un aumento dei marcatori di *turnover* osseo, anche se di entità diversa in rapporto al tipo e durata del trattamento. Anche l'incidenza di fratture risulta aumentata, soprattutto se il trattamento consiste nell'ovariectomia in donne in premenopausa.

Nell'ambito di ciascuna modalità di soppressione ovarica vengono poi riportati gli effetti protettivi sullo scheletro di tibolone e di TAM (anche se per quest'ultimo si sottolinea la mancanza di tale effetto se associato agli agonisti del GnRH), ma si fa soprattutto riferimento ai più recenti studi in cui la concomitante somministrazione di BF (clodronato, risedronato, zoledronato) ha di-

mostrato di prevenire o comunque rallentare la riduzione di BMD e l'incremento dei marcatori di *turnover* osseo, anche in modo significativo.

Successivamente l'articolo passa in rassegna le terapie adiuvanti che si associano a una riduzione di BMD. Viene sottolineato che TAM, in donne sia in pre- sia in menopausa, non riduce significativamente la BMD né incrementa i marcatori di *turnover* osseo; anzi, con l'utilizzo di questo agonista degli estrogeni si possono avere incrementi di BMD e riduzione dei marcatori di *turnover* osseo a livelli comparabili a quelli che si ottengono con RLX. Vengono quindi riportati gli effetti sull'evoluzione del CM e quelli scheletrici dei tre AI di terza generazione (anastrozolo, letrozolo, exemestane) considerati la terapia adiuvante oggi raccomandata per ridurre il rischio di recidive del CM E+, come prima scelta in alternativa a TAM o in sequenza a TAM.

Relativamente agli effetti scheletrici, vengono analizzati l'incremento dei marcatori di *turnover* osseo e dell'incidenza di fratture e la riduzione della BMD indotta dagli AI nei principali studi di confronto vs TAM o placebo. Nella *Tabella 5* è indicato l'eccesso di fratture evidenziato in alcuni di essi, mentre per le variazioni di BMD si suggerisce di prendere in visione la *Figura 4*.

**TABELLA 5. EFFETTI DEGLI AI SUL TASSO DI FRATTURA: RISULTATI DI CINQUE STUDI CLINICI (MOD. DA [49])**

	Inibitori aromatasi (%)	Tamoxifene/ PLB (%)	% incremento	Riferimento
ATAC (Anastrozolo)	375 (12,0)	234 (7,5)	55*	Forbes JF, 2008
BIG 1-98 (Letrozolo)	211 (8,6)	141 (5,8)	50	Coates AS, 2007
IES (Exemestane)	162 (7,0)	115 (4,9)	41	Coombes RC, 2007
ABCSG (Anastrozolo)	34 (2,0)	16 (1,0)	113	Jakesz R, 2005
MA17 (Letrozolo)	137 (5,3)	119 (4,6)	15	Perez EA, 2006
* eccesso di fratture durante il trattamento; dopo l'interruzione l'incidenza è simile nei due gruppi				

A seguito vengono poi riportati i risultati sulla BMD e sui marcatori di *turnover* osseo ottenuti in numerosi studi con l'impiego dei BF.

Prima di passare ai 2 algoritmi riassuntivi di questo documento, gli Autori suggeriscono di monitorare la risposta al trattamento anti-risorbitivo, anche allo scopo di identificare i *non-responder*, misurando la riduzione dei marcatori di riassorbimento urinari (uNTX) e sierici (sCTX) dopo 3 mesi di terapia e considerando positiva una riduzione di almeno il 50% rispetto ai valori pre-trattamento.

Per quanto riguarda invece gli effetti sulla BMD, gli Autori suggeriscono misurazioni a intervalli non inferiori a 18 mesi, tenendo conto che gli incrementi sono presumibilmente molto modesti, e propongono come sito di misurazione il femore totale, più riproducibile in quanto meno suscettibile di alterazioni morfologiche strutturali.

Alcuni punti salienti dei 2 algoritmi (*Figure 5,6*) sono sintetizzati nelle seguenti raccomandazioni:

- le donne  $\geq 75$  anni, in trattamento con AI e con uno o più fattori di rischio per fratture [52], dovrebbero sempre e comunque essere trattate con BF, indipendentemente dalla BMD
- in donne in menopausa si suggerisce, come soglia di intervento con BF,



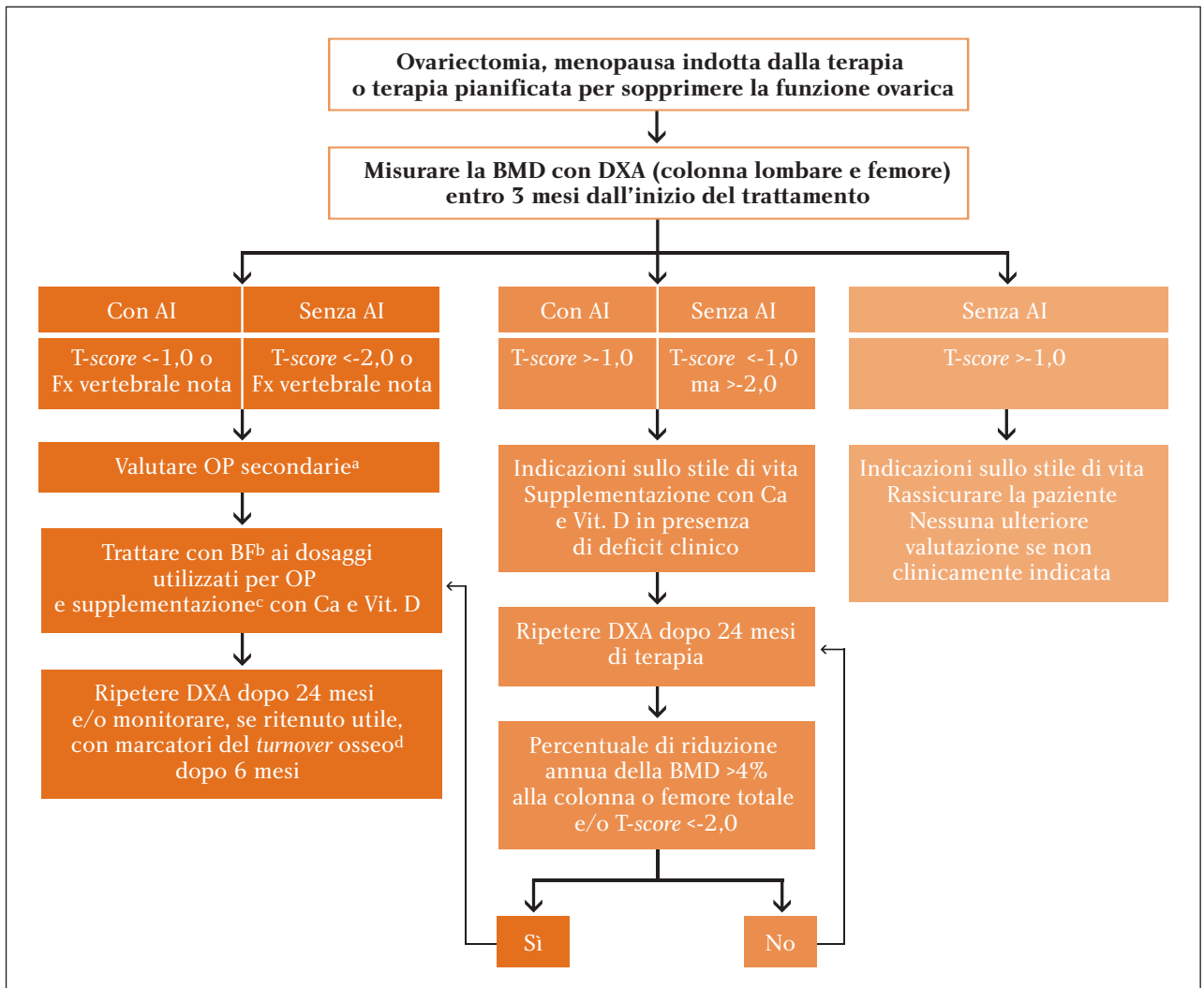
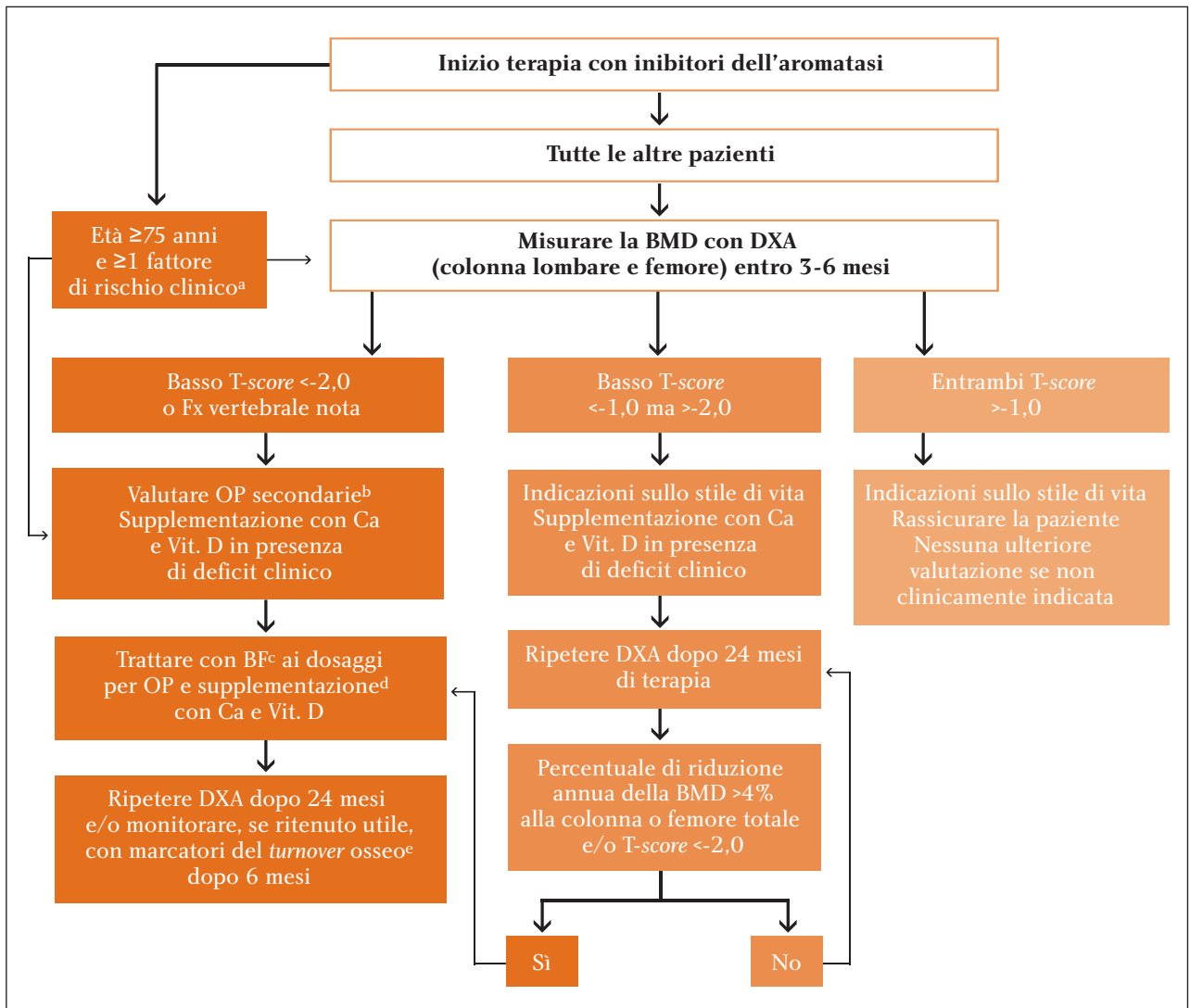


FIGURA 5.

Algoritmo 1: donne in menopausa prematura indotta dall'ovariectomia o da trattamenti soppressivi ovarici oppure donne in età <45 anni che iniziano un trattamento soppressivo ovarico con AI. <sup>a</sup>VES, emocromo, fosfatasi alcalina, albuminemia, GOT,  $\gamma$ GT, calcemia, fosforemia, creatininemia, TSH, anticorpi anti-endomisio; <sup>b</sup>alendronato (70 mg/settimana), risedronato (35 mg/settimana), ibandronato (150 mg/mese *per os*; 3 mg/3 mesi *e.v.*), zoledronato (4 mg/6 mesi *e.v.*); <sup>c</sup>devono essere assunti  $\geq 1$  g di calcio e  $\geq 800$  UI di vitamina D; <sup>d</sup>marcatori di *turnover* osseo: sCTX o uNTX (Mod. da [49])

un T-score <-2 o una perdita annua >4% con una preesistente osteopenia o la presenza di fratture

- per le donne in menopausa prematura sono suggerite le stesse raccomandazioni; ma se in tali pazienti viene indotta la soppressione ovarica e vengono associati AI, tenendo conto della rapida riduzione di BMD (intorno al 16% in 3 anni) che può conseguire a tali trattamenti, già un T-score <-1 rappresenta la soglia di intervento con BF
- alendronato (70 mg/settimana), risedronato (35 mg/settimana), ibandronato (150 mg/mese *per os* o 3 mg *e.v.*/3 mesi), zoledronato (4 mg *e.v.*/6 mesi) sono tutti raccomandati; in riferimento a zoledronato, benché tutti gli studi valutati in questa rassegna facciano riferimento a 4



**FIGURA 6.**

Algoritmo 2: donne in menopausa in trattamento con AI. <sup>a</sup>Pregresse fratture da fragilità dopo i 50 anni, familiarità per frattura femorale, assunzione giornaliera di alcol  $\geq 4$  unità, malattie associate a osteoporosi secondaria, pregressa assunzione di glucocorticoidi per almeno 6 mesi, basso BMI ( $<22$ ); <sup>b</sup>VES, emocromo, fosfatasi alcalina, albuminemia, GOT,  $\gamma$ GT, calcemia, fosforemia, creatininemia, TSH, anticorpi anti-endomisio; <sup>c</sup>alendronato (70 mg/settimana), risedronato (35 mg/settimana), ibandronato (150 mg/mese *per os*; 3 mg/3 mesi *e.v.*), zoledronato (4 mg/6 mesi *e.v.*); <sup>d</sup>devono essere assunti  $\geq 1$  g di calcio e  $\geq 800$  UI di vitamina D; <sup>e</sup>marcatori di turnover osseo: sCTX o uNTX (Mod. da [49])

mg *e.v.*/6 mesi, non viene esclusa la possibilità di utilizzare, come nell'osteoporosi postmenopausale, 5 mg *e.v.*/12 mesi.

### Algoritmo 1

L'algoritmo (Figura 5) dà indicazioni per la gestione della perdita di massa ossea in donne in menopausa prematura indotta dall'ovariectomia o da trattamenti soppressivi della funzione ovarica o in donne in età  $<45$  anni che iniziano un trattamento soppressivo della funzione ovarica con AI. Viene indicata l'esecuzione di una DXA alla colonna e al femore entro 3 mesi dalla sop-

pressione ovarica (chirurgica o farmacologica), e comunque entro 12 mesi dalla comparsa di amenorrea; un nuovo controllo DXA viene suggerito in rapporto ai valori del T-score iniziale e al tipo di trattamento soppressivo della funzione ovarica, comunque non prima di 24 mesi. Un T-score basale  $<-2$ , la presenza di fratture, la terapia con AI sono tutti considerati fattori indipendenti di elevato rischio e rappresentano un'indicazione alla terapia con BF (nella scelta sono inclusi sia quelli orali sia quelli iniettivi, in rapporto alle caratteristiche della paziente), associata a calcio e vitamina D e a consigli sullo stile di vita.

In corso di terapia con AI, gli Autori sottolineano che solo se il T-score è  $>-1$  è sufficiente monitorare la paziente con DXA a 24 mesi e fornire supplementazioni di calcio e vitamina D se necessarie, mentre occorre aggiungere i BF se il T-score scende a  $<-2$  o la riduzione annua di BMD è  $>4\%$ .

Solo se il T-score è  $>-1$ , non ci sono fratture e non vengono utilizzati gli AI, ci si limita a consigli sullo stile di vita e non si ritiene opportuno alcun controllo DXA. Per quanto riguarda gli esami bioumorali ed eventualmente i marcatori di turnover osseo, questi sono ritenuti opportuni solo nelle donne con fattori di elevato rischio, per escludere forme secondarie di osteoporosi.

### Algoritmo 2

L'algoritmo (Figura 6) dà indicazioni per la gestione della perdita di massa ossea in donne in menopausa in terapia con AI.

In tutte le donne di età  $<75$  anni o senza fattori di rischio clinici viene indicata l'esecuzione della DXA entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. L'esecuzione di una successiva DXA e di eventuali esami bioumorali, il trattamento con BF, la supplementazione con calcio e vitamina D, in aggiunta ai consigli sullo stile di vita, dipendono dai valori di T-score, come nell'algoritmo 1.

Nelle donne di età  $\geq 75$  anni e con almeno un fattore di rischio clinico, l'algoritmo prevede terapia con BF associata a calcio e vitamina D, esecuzione della DXA (da ripetere dopo 24 mesi) ed esami bioumorali (inclusi eventualmente anche i marcatori di turnover osseo), indipendentemente dal valore di T-score basale.

### Commento

Queste linee guida esaminano in modo dettagliato gli effetti della terapia adiuvante con AI, in termini sia di sopravvivenza e di recidive tumorali sia di riduzione di BMD e aumentata incidenza di fratture. La gestione di questo secondo aspetto, e cioè degli effetti scheletrici, è riassunta in 2 algoritmi decisionali (Figure 5, 6) che evidenziano come l'impatto degli AI sulla riduzione di BMD sia particolarmente rilevante in:

- donne giovani ( $<45$  anni) in cui viene indotta soppressione ovarica farmacologica e che sono successivamente trattate con AI (in queste pazienti la riduzione di BMD può arrivare al 7-8% annuo)
- donne  $\geq 75$  anni che presentano almeno un fattore di rischio clinico.

In entrambe queste categorie di pazienti viene raccomandato il trattamento con BF, indipendentemente dal valore di T-score, anche se di  $-1$ .

Le indicazioni alla DXA proposte sono in linea con i LEA che ne regolano l'accesso nel nostro Paese (G.U. n°104 del 07/05/07), che includono la terapia

con analoghi del GnRH (e AI), periodi di amenorrea premenopausale superiori a 6 mesi e menopausa prima di 45 anni e ne consentono la ripetibilità non prima di 18 mesi. Per quanto riguarda la prescrivibilità nel nostro paese dei BF, orali o *e.v.*, si rimanda all'introduzione e all'algoritmo proposto nelle linee guida AIOM del dicembre 2008 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)).

Gli Autori raccomandano la supplementazione con calcio ( $\geq 1$  g/die) e vitamina D ( $\geq 800$  UI/die) in associazione ai BF o da sola, secondo i valori di T-score (Figure 5, 6), e non includono le donne in menopausa prematura con un T-score  $> -1$  e non in trattamento con AI e le donne in menopausa di età  $< 75$  anni con T-score  $> -1$ , anche se in trattamento con AI.

A tale proposito ci sembra opportuno ricordare la mole di dati che evidenziano da un lato la larga prevalenza di ipovitaminosi D, documentata anche nel nostro Paese [53], e dall'altro l'aumentata incidenza di vari tipi di cancro, incluso il CM, nelle popolazioni che vivono alle latitudini più alte e sono meno esposte ai raggi UVB, e più specificamente nei soggetti con concentrazioni sieriche di 25(OH)D  $< 50$  nmol/l [48]; pertanto, per gli effetti antiproliferativi e immunomodulatori che caratterizzano la vitamina D [47], ci sembra utile raccomandarne l'utilizzo (si vedano le linee guida AIOM del dicembre 2008, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) anche nelle donne non incluse negli algoritmi proposti dagli Autori. Un altro aspetto che vogliamo puntualizzare riguarda l'esecuzione degli esami bioumorali (VES, creatininemia, TSH ecc.), utili, solo inizialmente, per escludere forme secondarie, mentre per ciò che riguarda i marcatori di turnover osseo, a tutt'oggi caratterizzati da elevata variabilità sia biologica sia analitica e da alti costi, riteniamo eventualmente utile l'esecuzione solo della fosfatasi alcalina (come marcatore di formazione) e di sCTX o sNTX (come marcatore sierico di riassorbimento); ci pare invece estremamente importante, per quanto già detto, il periodico monitoraggio dei livelli sierici di 25(OH)D.

■ **Risedronato previene la perdita di massa ossea in pazienti con tumore della mammella: studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di due anni [50]**

Questo è un'estensione di uno studio precedente [31] che aveva come obiettivo primario la valutazione dell'efficacia di risedronato (RIS) nella prevenzione della perdita di massa ossea alla colonna e al femore, in donne con CM, trattate con chemioterapici (studio REBBeca). Lo studio iniziale, randomizzato, controllato vs placebo, della durata di 12 mesi, è stato infatti seguito da un'estensione a 24 mesi.

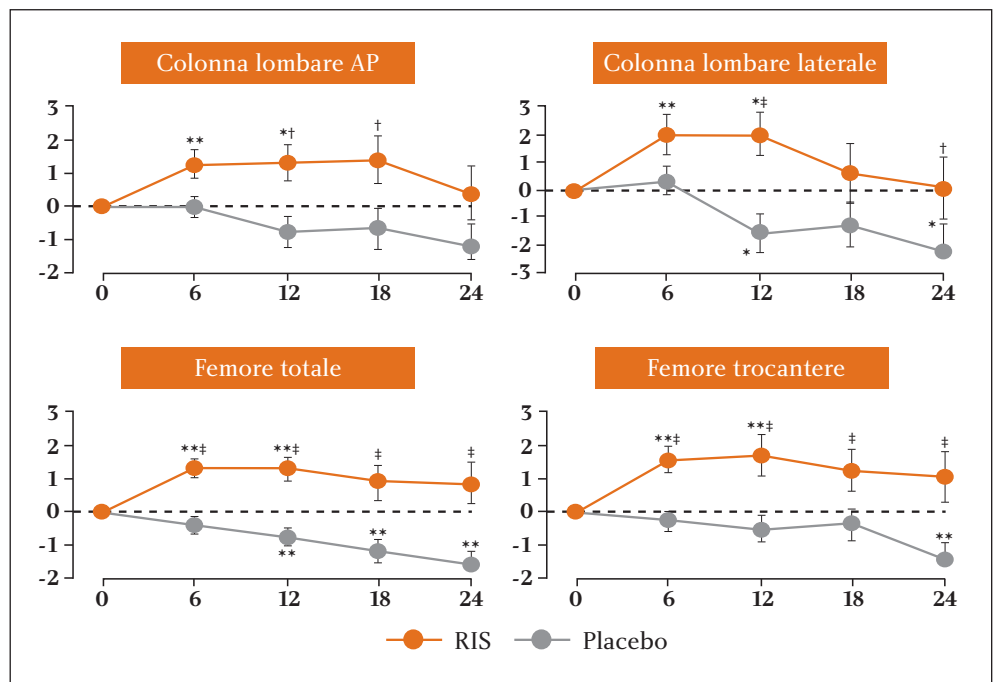
Nello studio sono state incluse 87 donne in menopausa recente ( $\leq 8$  anni) con CM (stadio I-III) in trattamento chemioterapico, in alcune di esse associato a TAM, antiestrogeni o AI. In tutte le donne è stata misurata la BMD alla colonna antero-posteriore (LAP) e laterale (LL), al femore (FN, FT, trocantere, intertrocantere) e al radio (1/3 distale e totale) basalmente e a 6, 12, 18 e 24 mesi con DXA. Al basale il 2% delle donne randomizzate risultava affetto da osteoporosi, mentre le rimanenti avevano una BMD normale oppure osteopenia. In tutte le donne sono stati misurati PTH e 25(OH)D basalmente e a 6, 12, 18 e 24 mesi sono stati valutati anche il marcatore di riassorbimento uNTX/creatinina e i marcatori di formazione osteocalcina e propeptide N-terminale del procollagene di

tipo 1 (P1NP) sierici. All'inizio dello studio le donne sono state randomizzate al trattamento con RIS 35 mg/settimana o placebo e tutte coloro che avevano un introito di calcio inferiore a 1.200 mg/die (valutato con un questionario validato) hanno ricevuto una supplementazione giornaliera di carbonato di calcio 500 mg e vitamina D 200 UI.

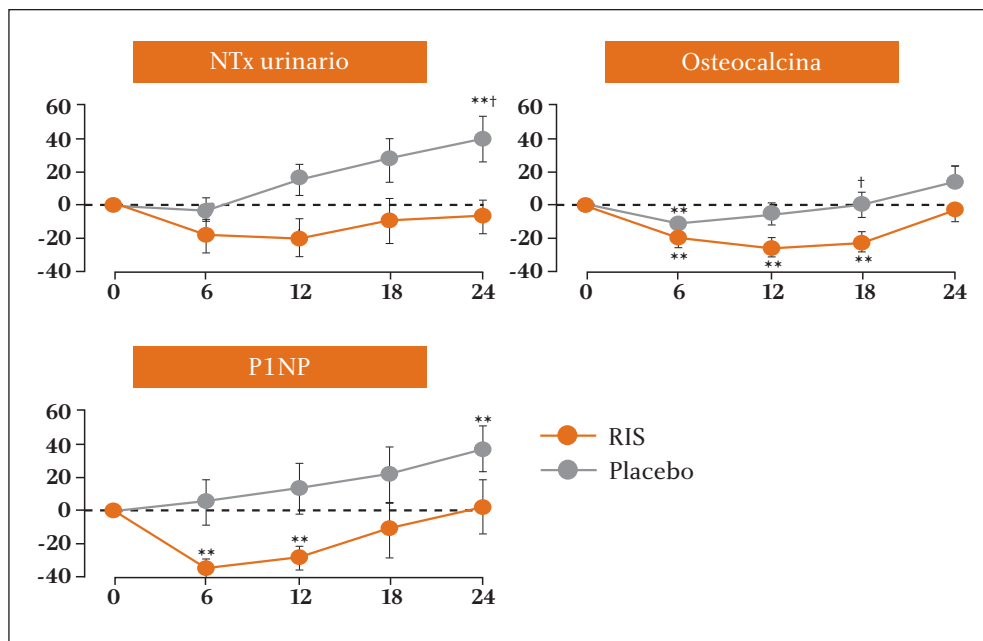
All'inizio dello studio, nel gruppo placebo, 6 donne erano in trattamento con AI e 38 no (25 con TAM e 1 con toremifene citrato). Nel gruppo RIS 35 mg/settimana, 5 donne erano in trattamento con AI e 38 no (22 con TAM, 1 con toremifene citrato e 1 con fulvestrant). Alla fine del primo anno, 4 donne del gruppo placebo e 5 del gruppo RIS hanno rifiutato di partecipare alla prosecuzione dello studio di 12 mesi; dopo 24 mesi, 18 donne erano in trattamento con placebo + AI, 20 con RIS + AI, 26 solo con placebo e 23 solo con RIS; 34 donne del gruppo RIS e 38 del gruppo placebo hanno completato i 24 mesi dello studio.

### Confronto fra gruppi di trattamento RIS vs placebo

Dopo 24 mesi le donne del gruppo placebo presentavano riduzioni di BMD (da -1,2 a -2,4%) significative in tutti i siti misurati, eccetto che in LAP (Figura 7), mentre nel gruppo RIS la BMD è rimasta stabile, eccetto che a livello radiale. Complessivamente la BMD è risultata significativamente più elevata nelle donne trattate con RIS rispetto a quelle trattate con placebo ( $p < 0,05$ ). Per quanto riguarda i marcatori di turnover osseo, uNTX era significativamente più elevato nel gruppo placebo rispetto al gruppo RIS ( $p < 0,05$ ) (Figura 8); nessuna differenza significativa fra i due gruppi è emersa per osteocalcina e P1NP (Figura 8).



**FIGURA 7.** Variazioni percentuali medie della BMD dopo 24 mesi nelle donne trattate con RIS o con placebo. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  vs valori basali; † $p < 0,05$ ; ‡ $p < 0,01$  confronto tra gruppo RIS e placebo (Mod. da [50])


**FIGURA 8.**

Variazioni percentuali medie dei marcatori di *turnover* osseo dopo 24 mesi nelle donne trattate con RIS o con placebo. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  vs valori basali; † $p < 0,05$ ; ‡ $p < 0,01$  confronto tra gruppo RIS e placebo (Mod. da [50])

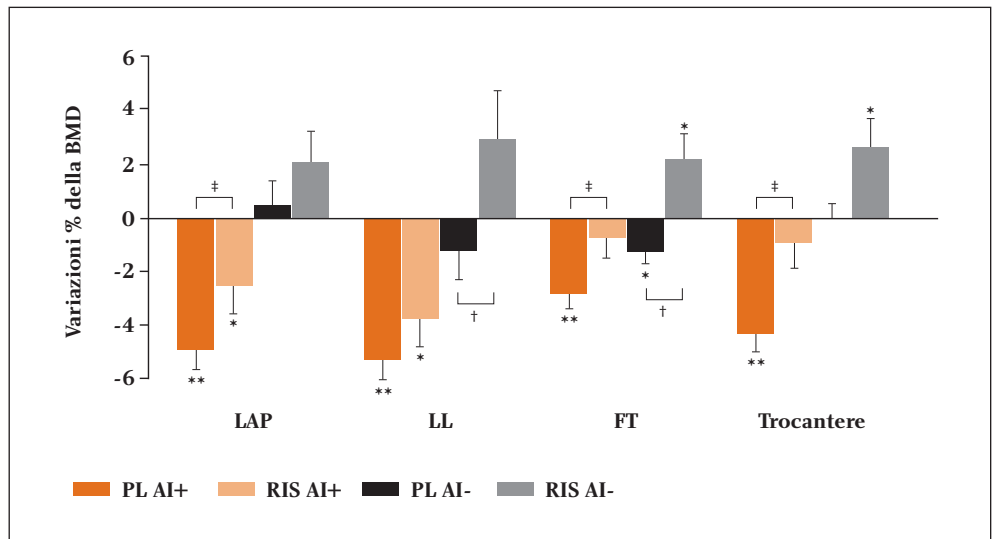
### Confronto fra sottogruppi RIS vs placebo, in trattamento o meno con AI (AI+ vs AI-)

Dopo 24 mesi, in tutti i gruppi AI+ si aveva, in tutti i siti misurati, una riduzione di BMD, con il valore medio più elevato alla colonna LL di  $-5,2\%$  ( $p=0,004$ ) e di  $-3,6\%$  ( $p=0,01$ ) rispettivamente nel gruppo placebo e RIS (Figura 9). Nei gruppi AI- la BMD è risultata invariata nel gruppo placebo e aumentata nel gruppo RIS in tutti i siti misurati (esclusi quelli radiali), con incrementi medi significativi in FT, FN e trocantere (Figura 9). Per ciò che riguarda i marcatori di *turnover* osseo, gli incrementi maggiori, tutti significativi, si sono avuti nel gruppo placebo AI+ ( $+99\%$  per uNTX nel gruppo placebo), mentre in entrambi i gruppi RIS e nel gruppo placebo AI- non si sono registrate variazioni significative eccetto che per la riduzione di PINP nel gruppo RIS AI- ( $p < 0,05$ ) (Figura 10).

**Eventi avversi:** durante lo studio RIS è risultato ben tollerato e non sono emerse differenze significative nell'incidenza di eventi avversi fra le donne del gruppo RIS e quelle del gruppo placebo. Dopo 2 anni erano da segnalare 2 fratture nel gruppo placebo e 3 nel gruppo RIS. Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda numero di ospedalizzazioni, sintomi gastrointestinali, artralgie e recidiva del CM.

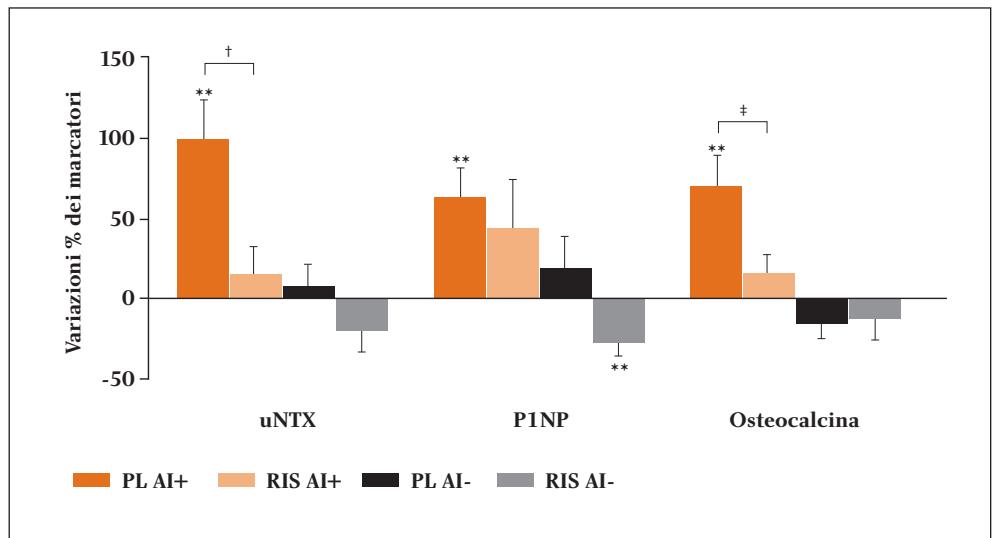
### Commento

In questo studio si conferma, come in altri [25,29], l'efficacia di RIS nel prevenire la riduzione di BMD e l'aumento dei marcatori di *turnover* osseo in donne in menopausa con CM in trattamento con chemioterapici, in alcune di



**FIGURA 9.**

Variazioni percentuali medie della BMD dopo 24 mesi nei sottogruppi. \*p <0,05; \*\*p <0,01 vs valori basali; †p <0,05; ‡p <0,01 confronto tra gruppi placebo AI+ e RIS AI+ o placebo AI- e RIS AI- (Mod. da [50])



**FIGURA 10.**

Variazioni percentuali medie dei marcatori di turnover osseo dopo 24 mesi nei sottogruppi. \*p <0,05; \*\*p <0,01 vs valori basali; †p <0,05; ‡p <0,01 confronto tra gruppi placebo AI+ e RIS AI+ o placebo AI- e RIS AI- (Mod. da [50])

esse associati ad AI. Lo studio, come tutti quelli al momento disponibili, non aveva come obiettivo la riduzione dell'incidenza di fratture (2 fratture nel gruppo placebo e 3 fratture nel gruppo RIS riportate come eventi avversi) ma, essendo considerati sia la riduzione dei marcatori sia l'incremento di BMD un surrogato di efficacia antifratturativa, i risultati ottenuti su entrambi i parametri suggeriscono l'efficacia di RIS anche in questa tipologia di pazienti. Gli Autori riportano una buona *compliance* al trattamento (65-70%) dopo 2 anni,

elemento anch'esso molto importante in termini di efficacia del farmaco [37]. È inoltre da rilevare che la posologia utilizzata (35 mg/settimana) è la stessa impiegata nell'osteoporosi postmenopausale e questo rappresenta un elemento importante per il rischio di ONJ: tale rischio, anche se da valutare in modo più esteso, è comunque sicuramente legato in larga parte all'elevata dose cumulativa del BF utilizzata nei pazienti oncologici rispetto a quelli con osteoporosi postmenopausale [42,43].

■ **Prevenzione della perdita di massa ossea indotta da anastrozolo con ibandronato orale mensile in corso di terapia adiuvante con AI per tumore della mammella [51]**

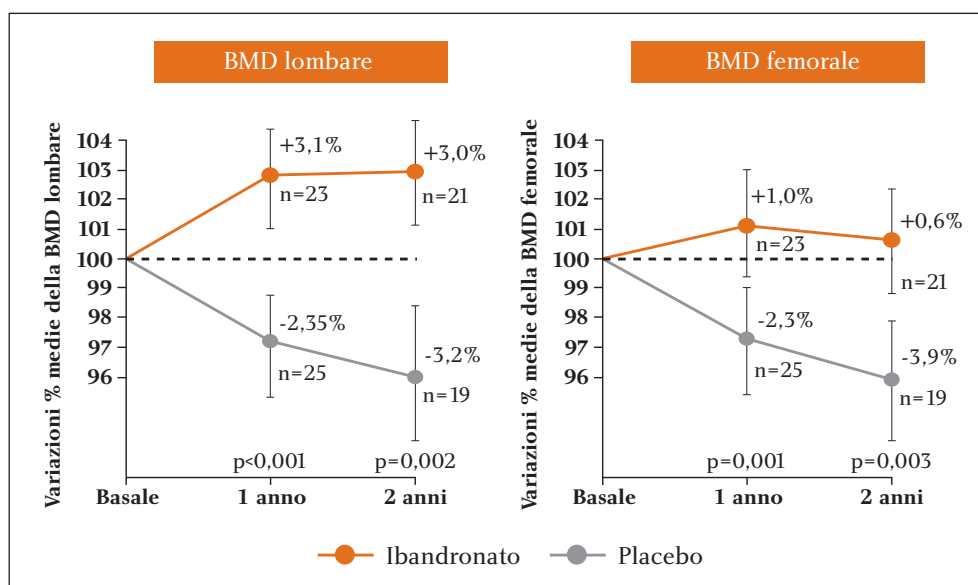
Questo studio è, come il precedente, un'estensione a 24 mesi di uno studio randomizzato, controllato vs placebo (studio ARIBON) [30], che aveva come obiettivo primario la valutazione dell'efficacia di ibandronato (IBN) sulla prevenzione della perdita di massa ossea alla colonna e al femore in donne in menopausa con CM E+ in trattamento con anastrozolo (ANZ).

All'inizio dello studio a tutte le donne è stata misurata la BMD in LS e FT: le donne con BMD normale (n=68) sono state allocate a un gruppo osservazionale in cui veniva controllata soltanto la BMD dopo 2 anni; le donne con osteoporosi (n=13) sono state trattate in aperto con IBN orale 150 mg/28 giorni; le donne classificate come osteopeniche sono state randomizzate a ricevere IBN orale 150 mg (n=25) o placebo (n=25) ogni 28 giorni per 2 anni. Tutte le donne ricevevano ANZ 1 mg/die e supplementazione giornaliera con calcio (500 mg) e vitamina D (500 UI). Dopo la randomizzazione le donne sono state stratificate in rapporto al centro, al numero di anni dalla menopausa (<5 anni vs >5 anni), a precedente chemioterapia e precedente HRT (sì vs no). L'obiettivo primario dello studio era la variazione, nelle donne osteopeniche, della BMD in LS e FT a 1 e 2 anni nel gruppo ANZ + IBN vs il gruppo ANZ + placebo. Obiettivi secondari erano rappresentati dalle variazioni dei marcatori sCTX e uNTX e di quello di formazione della fosfatasi alcalina ossea sierica (sBALP) ai tempi 0, 3, 6 e 12 mesi. Sono stati inoltre segnalati gli eventi avversi, incluse le fratture di ogni tipo. Durante il *follow-up*, nelle donne osteopeniche che avevano sviluppato osteoporosi durante il trattamento in doppio cieco con IBN o placebo è stato aperto il codice di randomizzazione, concedendo loro la possibilità di assumere IBN in aperto.

Le caratteristiche basali delle donne con osteopenia randomizzate a IBN o placebo erano sovrapponibili.

Per quanto riguarda la BMD, nelle donne osteopeniche del gruppo ANZ + IBN, a livello di LS l'incremento medio di BMD è risultato di +3,11% dopo 1 anno e di +2,98% dopo 2 anni, mentre a livello di FT l'incremento medio di BMD è stato di +0,98% dopo 1 anno ed è rimasto stabile (+0,60%) dopo 2 anni (Figura 11). Nel gruppo ANZ + placebo la riduzione media di BMD a livello di LS è stata di -2,35% e -3,22%, rispettivamente dopo 1 e 2 anni, mentre a livello di FT tale riduzione era rispettivamente di -2,27% e -3,90%. Le differenze tra i due trattamenti sono risultate statisticamente significative in entrambi i siti e a entrambi i tempi di misurazione (p <0,01). Dopo 2 anni, 5 donne del gruppo placebo e una del gruppo IBN hanno sviluppato osteoporosi ed




**FIGURA 11.**

Variazioni percentuali medie della BMD dopo 1 e 2 anni nelle donne trattate con IBN e con placebo. Le differenze fra i 2 gruppi risultano significative per la BMD lombare e femorale sia a 1 sia a 2 anni ( $p < 0,01$ ) (Mod. da [51])

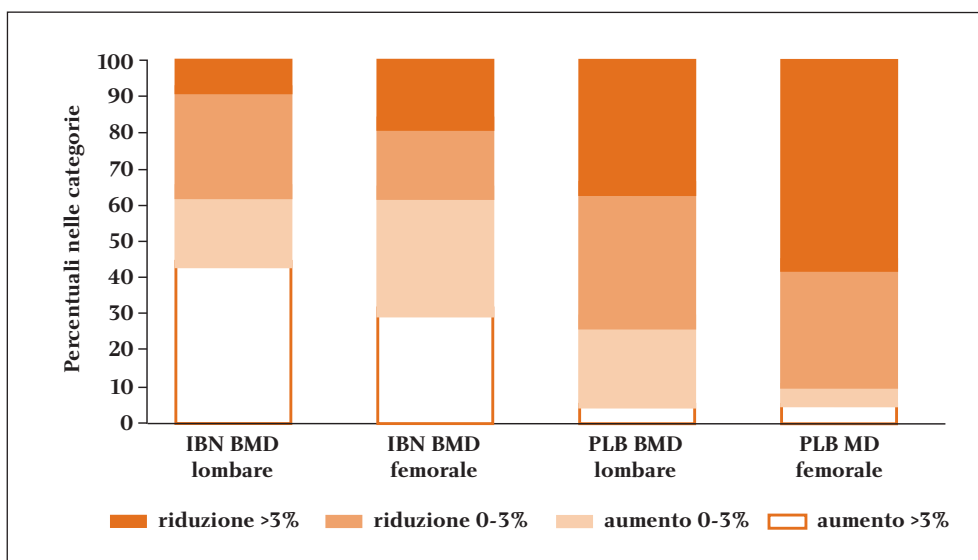
è stata loro prospettata la possibilità di assumere IBN; 6 donne del gruppo IBN hanno presentato una BMD normale, rispetto a nessuna del gruppo placebo (Tabella 6). La Figura 12 mostra le rispettive percentuali delle donne che in 2 anni hanno perso o guadagnato BMD in ciascuno dei 2 gruppi di randomizzazione: da tali risultati emerge che gli incrementi di BMD, sia a livello di LS sia a livello di FT, sono più marcati nel gruppo IBN rispetto al gruppo placebo. Dopo 2 anni, nel gruppo osservazionale con BMD normale, la variazione media di BMD in LS e FT è risultata rispettivamente di  $-4,73\%$  e  $-2,72\%$ ; nelle donne con osteoporosi basale il trattamento con IBN ha determinato incrementi di BMD di  $+3,52\%$  a livello di LS e di  $+2,49\%$  a livello di FT.

Relativamente ai marcatori di turnover osseo, per uNTX, sCTX e sBALP dopo 1 anno nelle donne del gruppo ANZ + placebo si sono avuti incrementi medi rispettivamente di  $+39,5\%$ ,  $+34,9\%$  e  $+37,0\%$ , mentre nel gruppo ANZ + IBN si sono registrate riduzioni medie di  $-30,9\%$ ,  $-26,3\%$  e  $-22,8\%$ ; le differenze fra i gruppi IBN e placebo sono risultate significative per ciascun marcatore ( $p < 0,001$ ) (Figura 13).

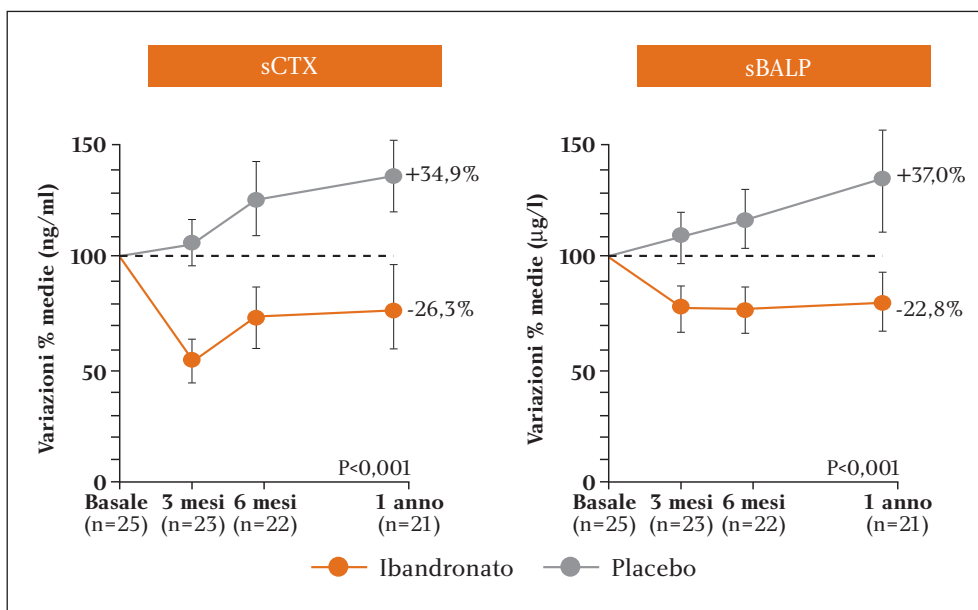
*Eventi avversi:* durante lo studio si sono osservati i tipici eventi avversi legati all'assunzione di ANZ, in particolare dolori articolari e vampate; il numero del-

**TABELLA 6. VARIAZIONI DELLA BMD DOPO 2 ANNI DI TERAPIA CON IBN O PLACEBO (MOD. DA [51])**

	Baseline	BMD normale	Osteopenia	Osteoporosi	Interruzioni/ assenza di dati a 1 anno
Osteopenia + IBN	25	6 (26%)	16 (70%)	1 (4%)	2
Osteopenia + PL	25	0 (0%)	20 (80%)	5 (20%)	0



**FIGURA 12.** Percentuale di donne con variazioni della BMD nei gruppi IBN e placebo (Mod. da [51])



**FIGURA 13.** Variazioni percentuali medie dei marcatori di turnover osseo dopo 1 anno nelle donne trattate con IBN e con placebo. Le differenze fra i 2 gruppi risultano significative per ciascun marcatore ( $p < 0,001$ ) (Mod. da [51])

le donne con dolori articolari è risultato simile nei gruppi di randomizzazione IBN ( $n=6$ ) e placebo ( $n=5$ ). Sintomi del tratto gastrointestinale superiore, peraltro di modesta intensità e limitati a pochi giorni dopo l'assunzione del farmaco, sono comparsi soltanto in 4 donne (16%) trattate con IBN. Due donne del gruppo IBN hanno riportato 1 frattura, rispettivamente al polso e al femore, e 3 donne del gruppo placebo hanno riportato 1 frattura, rispettiva-

mente al polso, alla spalla e a una costola: tutte le fratture erano traumatiche. L'aderenza al trattamento con IBN è risultata superiore al 90% e non è stato segnalato alcun caso di ONJ.

### Commento

Questi risultati confermano l'efficacia di IBN orale nel prevenire la riduzione di BMD, sia alla colonna sia al femore, in donne in menopausa con CM in trattamento con un AI (ANZ). Anche questo studio non aveva come obiettivo primario la riduzione dell'incidenza di fratture (2 fratture nel gruppo IBN e 3 nel gruppo placebo riportate come eventi avversi), ma la riduzione dei marcatori di *turnover* osseo e l'incremento di BMD anche in questo caso suggeriscono l'effetto antifratturativo di IBN. A tale proposito ci sembra opportuno ricordare che il *trial* sull'efficacia antifratturativa di IBN orale in donne con osteoporosi postmenopausale (che ha utilizzato dosi giornaliere di 2,5 mg e dosi intermittenti) [54] non ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali. Studi successivi e due recenti metanalisi sull'efficacia antifratturativa di IBN in tali fratture [55,56] hanno tuttavia dimostrato che questa si ottiene quando si arriva ad assumere una dose cumulativa annua del farmaco (ACE)  $\geq 10,8$  mg (dose che include le posologie registrate di 150 mg *per os*/mese e 3 mg *e.v.*/3 mesi). Anche per IBN è stata riportata un'ottima *compliance* (>90%) al trattamento e anche in questo studio è importante sottolineare che la dose impiegata (150 mg/mese) non differisce da quella utilizzata nell'osteoporosi postmenopausale, elemento quest'ultimo importante per il rischio di ONJ (nessun caso documentato).

### Bibliografia

1. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E (2001) Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2:133-140
2. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H et al (2004) Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 22:3694-3699
3. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al (2007) Bone mineral density (BMD) at 5 years after diagnosis in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer, after 3 years of adjuvant endocrine treatment with goserelin and tamoxifen or anastrozole or both treatments in combination with zoledronic acid – new results from ABCSG-12. *Breast Cancer Res Treat* 106[Suppl. 1]:8
4. Fogelman I, Blake GM, Blamey R et al (2003) Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int* 14:1001-1006
5. Chen Z, Maricic M, Bassford TL et al (2005) Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 165:552-558
6. Bertoldo F, Fracalossi A, Dalle Carbonare L (2006) Bisfosfonati e oncologia. Up-to-date 2006. In: Adami S (Ed.) *Bisfosfonati Yearbook 2006*. Springer-Verlag Italia, Milano:109-118
7. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weillbaecher K (2006) Skeletal complications of breast cancer therapies. *Clin Cancer Res* 12:6309s-6314s
8. Abbas S, Linseisen J, Slinger T et al (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 29:93-99
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717
10. 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
11. Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group (2001) The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. *Breast Cancer Res Treat* 69:210
12. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al (2005) American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23:619-629
13. Buzdar AU (2005-2006) Aromatase inhibitors: changing the face of endocrine therapy for breast cancer. *Breast Dis* 24:107-117

14. Bhatnagar AS (2007) The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 105[Suppl. 1]:7-17
15. Swain SM (2005) Aromatase inhibitors—a triumph of translational oncology. *N Engl J Med* 353:2807-2809
16. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53
17. Jakesz R, Greil R, Gnant M et al (2007) Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 99:1845-1853
18. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al (2006) Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 7:991-996
19. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455-462
20. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al (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
21. 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* 349:1795-1802
22. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al (2008) Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 19:1407-1416
23. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al (2007) Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer—a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 18:1439-1450
24. Chien AJ, Goss PE (2006) Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5305-5312
25. 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
26. 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* 353:2747-2757
27. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al (2007) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369:559-570
28. 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 comparison study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 24:3629-3635
29. Eastell R, Van Poznak CH, Hannon RA et al (2007) The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: 12-months analysis. *J Bone Miner Res* 22[Suppl. 1]:113
30. Lester JE, Gutcher SA, Ellis SP et al (2007) Effect of monthly oral ibandronate on anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: One-year results from the ARIBON study *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 25:553
31. Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM et al (2007) Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92:131-136
32. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7:221-227
33. Coleman R, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 34[Suppl. 1]:31-42
34. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al (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
35. Yamada K, Kohno N, Endoh K et al (2006) The role of bisphosphonates and bone health issues in Japanese breast cancer patients: efficacy of alendronate with aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 24:10777
36. Brufsky A, Bundred N, Coleman R et al (2008) Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 13:503-514
37. Solomon DH, Avorn J, Katz JN (2005) Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 165:2414-2419
38. Lin A, Park J, Melisko M et al (2008) Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow. 6th European Breast Cancer Conference (EBCC-6), Berlino, 15-19 aprile (poster)
39. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E et al (2005) Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol* 22:195-201
40. Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S et al (2007) Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 13:4482-4486
41. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679-691
42. Silverman SL, Landesberg R (2009) Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122[2 Suppl.]:33-45
43. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP et al (2009) Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 116:433-439
44. Howell A, Cuzick J, Baum M et al (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
45. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149-2157

46. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al (2008) Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26:4875-4882
47. Bikle D (2009) Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 94:26-34
48. Heaney RP (2007) The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:635-641
49. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al (2008) Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 34[Suppl. 1]:3-18
50. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky B et al (2008) Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 26:2644-2652
51. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP et al (2008) Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 14:6336-6342
52. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18:1033-1046
53. Isaia G, Giorgino R, Rini GB et al (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 14:577-582
54. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
55. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al (2009) Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 20:291-297
56. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD (2008) Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 24:237-245