

Osteoporosi e menopausa oncologica

Menopausa indotta per patologia oncologica: necessità di spazi dedicati

di **Sonia Baldi, Angela Becorpi, Costante Donati Sarti**

Direttivo Società Italiana di Ginecologia Della Terza Età (SIGITE)

Nel follow-up delle pazienti che sono state sottoposte a trattamenti per patologia oncologica la problematica osteoporotica risulta particolarmente importante in quanto esse possono presentare un rischio aggiuntivo di sviluppare un'osteoporosi grave e precoce e in una patologia di base, come per esempio il tumore della mammella, che può rappresentare una controindicazione all'uso della terapia ormonale sostitutiva.

Per quanto riguarda il rischio osteoporotico rimangono tuttora aperti alcuni capitoli quali gli effetti degli inibitori dell'aromatasi sull'osso e l'efficacia preventiva dell'associazione con i bisfosfonati.

È importante la valutazione del metabolismo osseo nelle donne con pregressa neoplasia e osservare quanto questa è influenzata dalla menopausa indotta e dai trattamenti relativi alla patologia tumorale. Occorre definire dei timing terapeutici differenziati in relazione alla malattia di base, all'epoca di menopausa, età del soggetto e sintomatologia per i vari trattamenti ad azione osteoproduttiva. Infine risulta interessante la valutazione della possibile influenza della genetica, in termini di polimorfismo per il recettore ER alfa e dell'aromatasi sul rischio di osteoporosi in questi soggetti che può influenzare una variabilità interpersonale in termini di massa ossea e risposta terapeutica. Tutto ciò clinicamente potrebbe risultare importantissimo nell'individuare i soggetti a rischio di malattia e nella scelta delle terapie adeguate.

Trattamenti endocrini adiuvanti: effetti sulla salute ossea

L'endocrinoterapia nel tumore mammario ha come rationale la riduzione degli effetti degli estrogeni e quindi a lungo termine può essere un fattore da

Le conseguenze di una menopausa indotta precocemente possono essere di grande importanza per le donne che hanno avuto una patologia oncologica. Di qui l'esigenza di un approccio multidisciplinare integrato e di un ambulatorio dedicato che fornisca loro un canale preferenziale di accesso. Per realizzare un servizio in grado di affrontare globalmente le tematiche espresse, riducendo i disagi e fornendo risposte omogenee e il più possibile esaurienti

valutare nella determinazione del rischio osteoporotico di questi soggetti.

Gli analoghi del GnRH (goserelin, triptorelina) sono utilizzati nel trattamento del tumore mammario in età fertile, caratterizzato da positività recettoriale, per determinare un ipo-

gonadismo ipogonadotropo. Questi farmaci causano un'importante perdita di massa ossea, peraltro reversibile con l'interruzione della terapia, va comunque considerato che in questo caso i protocolli terapeutici prevedono un impiego continuativo a lungo termine,

per due o tre anni con un passaggio spesso verso una menopausa indotta irreversibile. Allo stato attuale non esistono dati sulle fratture.

Il tamoxifene è un modulatore selettivo dell'ER ed è il farmaco più utilizzato nella gestione clinica del carcinoma mammario sia nel trattamento adiuvante sia nella fase metastatica di malattia; nel primo contesto è stato ed è tuttora utilizzato sia come trattamento esclusivo, sia sequenziale alla chemioterapia con un beneficio che appare essere di entità significativa in tutte le fasce di età.

Gli effetti sull'osso del tamoxifene appaiono dipendere dallo stato menopausale della paziente (Cosman 2003; Powles 1996). In premenopausa si ha una perdita di massa ossea mentre in postmenopausa si ha un "bone sparing effect" per l'effetto parzialmente agonista del tamoxifene.

L'aromatizzazione periferica degli androgeni surrenali o prodotti da altri distretti è una fonte di produzione di estrogeni nella donna in menopausa. Questo ha portato all'introduzione di una nuova categoria di farmaci, gli inibitori delle aromatasi, che sta recentemente affermandosi nel setting adiuvante delle pazienti con tumore mammario in postmenopausa dove mostrano, in particolare l'anastrozolo una significativa superiorità, espressa in termini di riduzione del rischio di recidive di malattia sia in sede che a distanza, nei confronti del tamoxifene. Comunque, con il proseguire del follow-up, l'impiego di questo farmaco sembra correlare con

un incremento di fratture ossee, soprattutto a carico di somi vertebrali, dovute alla induzione e/o aggravamento dell'osteoporosi anche se la quota delle fratture sembra stabilizzarsi dopo 2 anni.

Scarsi sono i dati di comparazione dell'anastrozolo versus placebo in termini di BMD o rischio di frattura (Locker e Eastell 2003). È stato postulato che le differenze nelle quote di frattura osservate tra anastrozolo e tamoxifene nell'ATAC study sono dovute al fatto che l'inibitore sopprime profondamente la produzione di estrogeni mentre il tamoxifene esercita un parziale effetto agonista e proprio per questo non può forse essere un farmaco ideale di comparazione per valutare l'effetto sull'osso (Eastell 2003). Comunque in relazione ai bassi livelli di estrogeni che si vengono ad avere in queste donne la riduzione di BMD con l'inibitore non sembra così bassa come quella aspettata per la menopausa (Bjarnason e coll 2002)

L'applicazione sequenziale prima di tamoxifene e dopo di un antiaromatasi rappresenta un'altra strategia attualmente sotto investigazione.

Per quanto riguarda l'impiego di altre molecole appartenenti alla categoria degli inibitori dell'aromatasi l'uso del Letrozolo si accompagna ad un aumento dei markers del riassorbimento e non si ha un incremento compensatorio di quelli di formazione ossea. L'uso sequenziale dopo 5 anni di tamoxifene mostra una incidenza di osteoporosi significativa con l'impiego del Letrozolo rispetto al placebo ma non un incremento della quota di fratture. L'uso di exemestano ha mostrato un incremento dei markers del riassorbimento osseo ma anche un aumento di quelli di formazione forse da attribuire all'effetto androgenico di un suo metabolita (17 idrossiexemestano) Non sono mostrate differenze tra il BMD sulla spina e sul femore rispetto al placebo. In tutti gli studi le tre molecole di inibitori dell'aromatasi sono associate ad un maggior numero di fratture rispetto al tamoxifene o al placebo.

L'incidenza delle fratture sembra minore quando l'inibitore è utilizzato dopo il trattamento con tamoxifene. Comunque il breve periodo di follow-up con l'exemestano e il letrozolo complica l'interpretazione dei dati clinici.

Attualmente rimane ancora controversa l'ottimale gestione della risposta endocrina nell'"early cancer" mammario

Per il miglioramento delle possibilità di prevenzione, diagnosi precoce e terapia della patologia oncologica, in particolare con riferimento ai tumori dell'apparato genitale femminile, nel corso degli ultimi decenni stiamo assistendo ad un netto incremento del numero di donne in menopausa iatrogena, anche in età relativamente giovane, secondaria a trattamenti oncologici integrati, ossia a seguito di terapie chirurgiche e/o radiologiche e/o farmacologiche che si rendono necessarie e che comportano la perdita della funzione endocrina e riproduttiva. Di conseguenza, oltre una menopausa di tipo chirurgico, si sta sempre più imponendo all'attenzione la problematica della menopausa indotta da farmaci chemioantiblastici e o radiazioni ionizzanti Mirf (Menopausa Indotta Radiologica e Farmacologica) per il miglioramento della efficacia dei protocolli terapeutici che consentono un aumento delle aspettative di vita.

Ciò, se da un lato ha portato a indubbi vantaggi per la salute della donna, dall'altro, determinandosi un aumento dell'incidenza della menopausa iatrogena, si pone il problema delle conseguenze cliniche e delle problematiche terapeutiche che essa comporta. L'obiettivo terapeutico per questi soggetti deve cercare di assicurare una buona qualità di vita tenendo conto sia del disagio psicologico-relazionale legato alla condizione clinica sia di un elevato rischio di sequele derivanti dalla carenza estrogenica e dai trattamenti effettuati soprattutto in relazione spesso alla ancor giovane età.

in premenopausa, i benefici degli inibitori dell'aromatasi in questa categoria di soggetti rimangono ancora poco noti. Comunque il loro impiego in associazione alla soppressione ovarica in donne con tumore mammario avanzato in premenopausa ha portato ad una riduzione addizionale del 76% degli estrogeni circolanti rispetto al tamoxifene. Questa riduzione potrebbe incrementare l'efficacia del trattamento, di qui la necessità di verificare gli inibitori dell'aromatasi nelle donne in premenopausa con tumore mammario iniziale. È un trattamento i cui effetti collaterali a lungo termine non sono ancora completamente noti, ma c'è sicuramente un aumentato rischio di osteoporosi e/o fratture. Questo suggerisce uno stretto monitoraggio della perdita di massa ossea e l'importanza di considerare la possibilità di utilizzare dei trattamenti protettivi per l'osso in concomitanza agli inibitori dell'aromatasi.

Allo stato attuale non ci sono studi a lungo termine che abbiano come end-point primario la frattura, fattore più rilevante ai fini clinici.

Trattamento osteoporosi in donne in postmenopausa con tumore mammario

La terapia estrogeno sostitutiva, trattamento ideale nei soggetti in menopausa precoce, è generalmente controindicata nelle donne con tumore mammario.

Inoltre, come già detto, sia per i trattamenti a cui sono sottoposte sia per la menopausa prematura indotta dalla chemioterapia o dall'uso di analoghi GnRH si rende necessaria una valutazione particolarmente attenta del rischio di osteoporosi.



Alcuni studi hanno valutato l'effetto di alcuni bisfosfonati risedronato, clodronato e acido zoledronico versus placebo in donne con menopausa indotta da chemioterapia o LHRH agonistici, riportando un effetto positivo sul BMD di questi soggetti (Delmas 2002; Saarto e coll 1997; Gnant e coll 2002; Powles e coll 1998). Le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sull'impiego dei bisfosfonati identificano le donne con tumore mammario che ricevano inibitori dell'aromatasi come soggetti ad alto rischio di osteoporosi e racco-

mandano la valutazione basale del BMD e conseguentemente le strategie di intervento terapeutico saranno guidate dal risultato. Sulla base di recenti studi e trial clinici in corso i bisfosfonati potranno diventare un trattamento standard delle donne con uno stadio precoce di tumore mammario (Hillner e coll 2003).

Inoltre emergenti evidenze suggeriscono proprietà antitumorali e antimetastatiche dell'acido zoledronico come l'inibizione dell'angiogenesi, dell'invasività delle cellule tumorali nell'osso; induzione dell'apoptosi e sinergia antitumo-

rale in associazione alla chemioterapia, immunomodulazione delle cellule T. Recentemente l'aggiunta di acido zoledronico alla terapia soppressiva ovarica con analogo più tamoxifene o inibitore dell'aromatasi comporterebbe un aumento della sopravvivenza libera da malattia in soggetti in premenopausa con tumore mammario iniziale (Gnant et al 2009).

In questi soggetti è necessario raccomandare fino dall'inizio una modificazione dello stile di vita come abolire il fumo, ridurre l'introito di caffè e alcol, svolgere un'attività fisica rego-

lare e supplementare la dieta con appropriate quantità di calcio e vitamina D. Comunque diversi studi epidemiologici hanno indicato che uomini con regimi alimentari ricchi di calcio potrebbero avere un aumentato rischio di forme più aggressive di cancro prostatico. I possibili effetti del calcio dopo terapia non sono tuttavia noti. I pazienti in terapia ormono-soppressiva sono ad alto rischio di osteoporosi ma non è chiaro se supplementi di vitamina D o calcio siano utili o dannosi in questi casi. È da ritenere prudente che i pazienti assumano una dieta contenente almeno 600 UI di vitamina D al giorno e che consumino una dose adeguata, ma non eccessiva (cioè non superiore a 1.200 mg/die) di calcio. Per quanto riguarda il raloxifene, un SERM per il trattamento dell'osteoporosi non ci sono allo stato attuale in Italia indicazioni per il suo utilizzo in soggetti con tumore mammario anche se studi recenti hanno mostrato una riduzione di incidenza di questa neoplasia (Vogel e coll 2006; Barret-Connors 2006).

I fitoestrogeni sono considerati un'alternativa naturale alla Hrt e sono disponibili in commercio come integratori naturali. Gli isoflavoni sono considerati dei possibili SERMs ma possiedono attività non ormonali che possono contribuire al loro effetto non farmacologico. Allo stato attuale l'assenza di studi controllati e controlli tecnici sull'estrazione e realizzazione dei preparati giustificano cautela nell'impiego nelle pazienti soprattutto dopo un pregresso tumore mammario (This e coll 2001; Harris e coll 2002).

► Segue

Per saperne di più

- Adami H-O, Persson I, Hoover R e coll. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44:833-9
- AA.VV. Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia: Epidemiologia della menopausa in Italia. In: *Ginecologia della Terza Età. Atti del V Convegno Nazionale SIGITE 2000*, CIC Ed. Int. Roma
- AA.VV. Menopausa precoce, a cura di C. Donati Sarti, G. Gilardi, M. Mincigrucci. 2000 Editeam s.a.s.
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young woman with oestrogen receptor positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74
- The ATAC Trialists' Group. Ana-

- strozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC (arimidex Tamoxifen Alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10
- Barret-Connor E., Mosca L., Collins P., Geiger M.J., Grady D et al. Effects of Raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J July* 2006; 235 (23)
- Bjarnason Nh., Alexandersen P.,

- Christiansen C. Number of years since menopause: spontaneous bone loss in dependent but response to hormone replacement therapy is independent. *Bone* 2002;30:637-42
- Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A.: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996:14
- Boccardo F., Rubagotti A., Guglielmini P. et al Switching to Anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer Update results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) *Ann Oncol* 2006; Jun 17; Supp 1 7:10-14
- Booth M, Beral V, Smith P. e coll Risk factors for ovarian cancer: a case-control study *Br j Cancer* 1989;60:592-8
- Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K,

- Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1195-200
- Coleman RE., Banks LM., Girgis SI et al Skeletal effects of exemestane on bone mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study *Oncol The Lancet* 2007; 8:119-27
- Coombes RC., Hall E., Gibson LJ et al A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-92
- Cosman F. Selective estrogen-receptor modulators *Clin Geriatr*

- Med 2003; 19:371-9
- Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 1985; 71:711-6
- Cuzick J. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (Ibisi-1): a randomized prevention trial *Lancet* 2002;360:817-24
- Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359:2018-26
- Di Saia P.J. Are estrogens contraindicated in patients with gynecological cancer? *Int J Gynaec Obstet* 1991;1:1-7
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *Lancet*

► Segue

Perché un servizio dedicato

Le conseguenze di una menopausa indotta precocemente possono essere di grande importanza per le donne che hanno avuto una patologia oncologica e il loro trattamento può presentare della problematica di ordine clinico e metabolico. La terapia estrogenica sostitutiva (con o senza progestinici associati) è il trattamento più adeguato per la sintomatologia climaterica e la prevenzione dei problemi legati ad una menopausa precoce. La scelta della terapia ormonale sostitutiva deve tener conto della patologia oncologica di base, mentre questa può essere appropriata per il controllo dei sintomi nelle pazienti con tumori non ormono-sensibili è controindicata in quel-

le con neoplasie ormono-dipendenti che richiederanno trattamenti alternativi di supporto per il controllo della sintomatologia climaterica. Nelle pazienti con tumori ormono-sensibili, la estrogeno terapia comporta infatti un rischio teorico di stimolare una recidiva della malattia, così come di contribuire ad un aumentato rischio di altre neoplasie correlate agli ormoni, con implicazioni diverse secondo il tipo di tumore.

Una corretta assistenza a queste pazienti si esplica attraverso un approccio multidisciplinare integrato che preveda l'intervento condiviso di diverse figure specialistiche (oncologo, ginecologo, endocrinologo, internista psicologo etc) e la realizzazione di un ambulatorio dedicato che fornisca un cana-

le preferenziale di accesso per un servizio che sappia affrontare globalmente le tematiche espresse e che cerchi di ridurre i disagi e di fornire risposte omogenee e il più possibile esaurienti.

Da un punto di vista organizzativo occorre facilitare il percorso assistenziale-diagnostico snellendo le procedure di accesso al servizio, evitando lunghe attese, concentrando i controlli e scegliendo una sede logisticamente adeguata che risulti alla donna come uno spazio "creato per lei", dove si parla di qualità di vita dopo il trattamento. Uno spazio che al contempo deve favorire la collaborazione tra il personale medico, per valutare ogni caso nella sua complessità e specificità e definire una strategia di intervento, applicare protocolli

specifici, attività di ricerca clinica applicata ed eventuale influenza delle linee guida sull'argomento. La corretta valutazione, informazione e discussione della terapia con la donna ci permette di:

- valutare le conseguenze a livello ginecologico/riproduttivo, psicologico delle terapie adiuvanti e individuare percorsi terapeutici per la prevenzione e soluzione di problematiche cliniche attuali e future
- valutare l'uso di Hrt per migliorare la qualità della vita, là dove non è controindicata, senza esclusione a priori per un "generico rischio di patologia tumorale" o la possibilità di impiego di trattamenti terapeutici alternativi
- valutare la necessità di una consulenza psicologica e/o

sessuologica

- rivolgere una particolare attenzione alla prevenzione e trattamento della patologia osteoporotica in questi soggetti nei quali la cessazione precoce della capacità riproduttiva e/o la conseguenza dei trattamenti possono avere un effetto negativo sul bilancio del metabolismo osseo.

La creazione di questi spazi appositi potrebbe stabilire un importante momento di consultazione sulle conseguenze della malattia tumorale per il singolo individuo e per la coppia. L'ambulatorio di menopausa dedicato diventa un luogo ideale per la valutazione di problematiche emergenti legate ai trattamenti della patologia oncologica e alla menopausa precoce che ne consegue. **Y**

1998;351:1451-67

- Eastell R. Effect of anastrozole of bone mineral density: 2 years results of the Arimidex (Anastrozole) Tamoxifen Alone or in combination (ATAC) trial. Minneapolis, MN:25th American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting 2003
- Fisher B., Costantino JP, Wickerham DL. Et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88
- Garg PP, Kerlikowske K, Subak L e coll. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis Obstet Gynecol 1998;92:472-9
- Gnant M., Hausmaninger H., Samonigg H., Mineritsch B., Taucher S et al. Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserilin(+/- zoledronate) as adjuvant treatment for hormone receptor-positive premenopausal breast cancer: results of a randomized multicenter trial Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S31study in premenopausal breast cancer patients J Clin Oncol 1997; 15:1341-7
- Gnant M, Mlineritsch B, Schipfinger W., et al. Endocrine therapy plus zoledronate acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-91
- Goldrhirsh A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3817-27
- Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. e coll. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999;17
- Goss PE., Ingle J.N., Martino S et al A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-1802
- Guidozi F e Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors – A randomized controlled trial Cancer 1999; 86:1013-18
- Harris R,Whittemore AS e Itnire J Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III . Epithelial tumors of low malignant potential in white women Am J Epidemiol 1992;136:1204-11
- Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, et al. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. J Pain Symptoms Manage 2002;23:5019
- Hartge P, Hoover R, Shiffman MH e coll. A case-control study of epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1989;161:10
- Hempling RE, Wong C, Piver MS e coll. Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. Obstet Gynecol 1997; 89:1012-6
- Hildreth NG, Kelsey JL, Li Volsi VA e coll. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. Am J Epidemiol 1981;114:398-405
- Hillner BE Ingle JN, Chlebowski RT et al American Society of Clinical Oncology 2003 up-date on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer J Clin Oncol 2003;21:4042-4057
- La Vecchia C, Liberati A, Franceschi S Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer J Natl Cancer Inst 1982;69:1207
- Lin K, Runowicz CD. The wisdom of hormone-replacement therapy in survivors of ovarian and endometrial cancer. Surg Clin North Am 2001;81(4):987-93
- Kaufman DW, Kelly IP, Welch WR e coll. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer Am J Epidemiol 1989;130(6):1142-51
- Kaufmann M., Jonat W., Blamey R et al Survival analyses from ZEBRA study. Goserilin(Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer Eur J Cancer 2003;39(12):1711-7
- Klijn JGM Beex LVAM, Mauriac L, at al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 903-11
- Locker e Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC (Arimedex, tamoxifen, Alone o in combination) trial. Proc Am Soc Clin Oncol 203;22:25
- Madsen B.L., Giudice L., Donaldson S.: Radiation-induced premature menopause:a misconception. Int J Radiol Oncol Biol Phis 1995:32
- Negri E, Tzonou A, Beral V e coll. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies Int J Cancer 1999;80:848-51
- Persson I, Yuen J, Bergkvist L e coll. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. Long-term follow-up of a swedish cohort. Int J Cancer 1996;67: 327-32
- Petitti DB, Perlman JA e Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: a long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study Obstet Gynecol 1987;70: 289-93
- Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. Gynecol oncol; 1987; 26:169-177
- Powles Tj, Hickish T., Kanis JA et al Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual energy X ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncol 1996;14:78-84
- Powles Tj., Mc Closkey E., Ashley S., Tidy VA et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:704-8
- Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer Gynecol Oncol 1996; 63: 254-7
- Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ e coll. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer and fatal ovarian cancer Am J Epidemiol 1995: 141:828-35
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE e coll. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer risk mortality in a large prospective study of US women JAMA 2001;285: 1460-65
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluoracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients J Clin Oncol 1997;15:1341-7
- Sainsbury R., on behalf of the ATAC trialists group. Beneficial side effect profile of anastrozole compared with tamoxifene confirmed by additional 7 months of exposure data: a safety update from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination(ATAC) trial. Breast Cancer Res Treat 2002;76 (suppl 1):S156
- Schairer C, Adami HO, Hoover R e coll. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy Epidemiologic 1997;8:59-65
- Sideli C. MIRF Aspetti clinici e socio-assistenziali Menopausa e terza età up to date l'esperienza italiana 2004:27-40
- Sismondi P, Biglia N, Roagna R, Cozzarella M, Sgro L, Ujcic E. Actis Dato F Tibolone e mammella in: Il benessere della terza età Chiantera A, Colacurci N. Eds Atti del VI Congresso Nazionale S.I.G.I.T.E Napoli 3-6 ottobre 2002. CIC Edizioni Internazionali Roma 2002:123-9
- Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. Obstet Gynecol 2001;97(4):555-60.
- This P., De La Rochefordiere A., Clough K., et al. Breast Cancer Group of the Institut Curie Phytoestrogens after breast cancer Endocr Relat Cancer 2001;8:129-34
- Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP e coll. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystoadenocarcinoma treatment: the effect on survival Menopause 2001;8:70-75
- Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M. e coll. Long term sequela e from adjuvant chemotherapy. Cancer Res 1993:127
- Vogel VG., Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of Tamoxifene vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifene and raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006 June; 299 (23)
- Wallace WH. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 1993:18(1)
- Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S e coll. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 1982;68: 95-6
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group.Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies I . The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1992;136: 1212-20
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group E coll. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II . Invasive epithelial ovarian cancers in White women. Am J Epidemiol 1992;136: 1184-203
- Wren B.G. Hormonal therapy following female genital tract cancer. Int J Gynaecol Cancer 1994;4: 217-24
- Ylikorkala O, Metsa-Heikkila M. Hormone replacement therapy in women with a history of breast cancer. Gynecol Endocrinol 2002;16:469-78