

Tumorthherapie-induzierte Osteoporose beim Mammakarzinom

Teil 1: Einflussfaktoren, Prävention und Therapie bei prämenopausalen Frauen

Im Rahmen der adjuvanten Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms führen Therapieoptionen wie Chemotherapie, GnRH-Therapie und Aromatasehemmer in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund zu einer nachhaltig negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Es ist zu erwarten, dass der zunehmende Einsatz von Aromatasehemmern zu einer Steigerung der Tumorthherapie-induzierten Osteoporose mit Frakturen führen wird. Der folgende Beitrag – Teil 1 bei prämenopausalen, Teil 2 bei postmenopausalen Frauen – gibt einen Überblick über die Zusammenhänge und zeigt Möglichkeiten der Prävention und Therapie auf (Teil 2 folgt in «Gynäkologie» 3/07).

PEYMAN HADJI, MAY GOTTSCHALK, CHRISTIAN JACKISCH, UWE WAGNER

Die Osteoporose zählt zu den bedeutendsten Volkskrankheiten; rund 5 bis 6 Millionen Menschen sind in Deutschland betroffen (1). Die WHO hat die Erkrankung in die Liste der zehn bedeutsamsten weltweit auftretenden Erkrankungen aufgenommen. Die derzeit gültige Definition beschreibt die Osteoporose als «eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist» (Konsensuskonferenz Amsterdam 1996; 2).

Frauen erkranken vier- bis fünfmal häufiger als Männer an Osteoporose, wobei sie aufgrund ihrer

höheren Lebenserwartung deutlich länger mit den teilweise drastischen Einschränkungen der Lebensqualität leben müssen (3). Statistisch wird jede dritte Frau nach der Menopause von einer osteoporosebedingten Fraktur betroffen sein, wobei die Inzidenz osteoporosebedingter Schenkelhalsfrakturen mit dem Alter exponentiell zunimmt (4–6).

Die Gesamtkosten für medizinische Betreuung, Rehabilitationsmassnahmen und Pflege betragen nach übereinstimmenden Schätzungen etwa 2 bis 3 Milliarden Euro jährlich (7). Die demografische Entwicklung, der zunehmende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie Veränderungen der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zu einer weiteren Zunahme der Osteoporoseinzidenz führen (8).

Beim Mammakarzinom, häufigste maligne Erkrankung der Frau, ist in Deutschland derzeit mit etwa 45 000 Neuerkrankungen bei steigender Inzidenz sowie jährlich mit etwa 20 000 Todesfällen zu rechnen (9). Statistisch erkrankt in Deutschland etwa jede zehnte Frau an einem Mammakarzinom. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause, Adipositas und Nulliparität respektive hohes Alter bei der ersten Geburt. Eine Reihe dieser Risikofaktoren steht in direktem oder auch indirektem Zusammenhang mit der endogenen respektive exogenen Östrogenexposition, welche eine mitogene Stimulation des Brustdrüsenepithels bewirken kann (10–13).

Neben den Wirkungen auf das Brustdrüsenepithel besitzen Östrogene auch einen entscheidenden Ein-

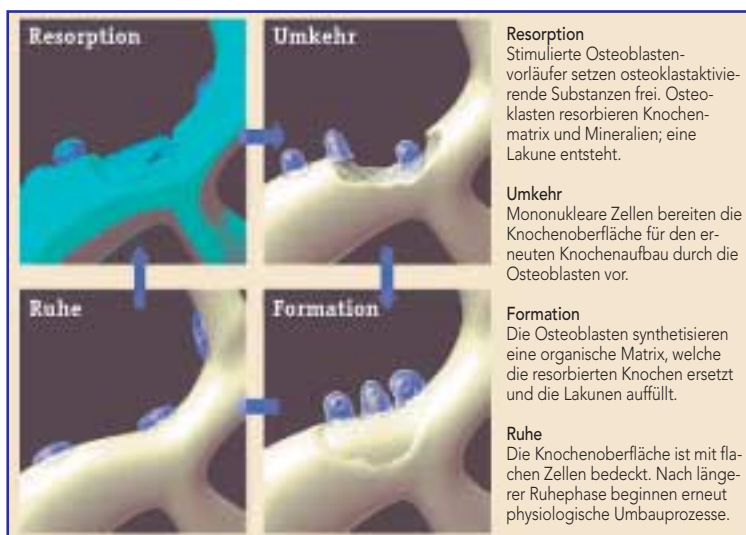


Abbildung 1: Physiologischer Auf- und Abbau von Knochen

fluss auf die Regulation des Knochenstoffwechsels. Hierbei stehen direkte rezeptorvermittelte Wirkungen auf Osteoblasten und Osteoklasten sowie indirekte Wirkungen über die Produktion von Zytokinen und weiteren Mediatoren wie beispielsweise Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), Interleukin 1 und 6 (IL-1, IL-6), Transforming Growth Factor β (TGF- β), Leptin, Neuropeptid Y (NPY) sowie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) im Vordergrund (14). Aufgrund dieses gemeinsamen Stoffwechseldeterminators besteht ein enger Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen.

Einflussfaktoren

Endogene Östrogene und Knochenstoffwechsel

Das Knochengewebe unterliegt einem lebenslangen kontinuierlichen Auf- und Abbau. Bei diesem als «bone remodeling» beschriebenen Vorgang kommt es zu einer jährlichen Erneuerung von etwa 4 bis 10% der gesamten Knochenmasse des Körpers (s. *Abbildung 1*; 7–8).

Präpubertär wächst das Skelettsystem ohne den Einfluss der Sexualhormone. Hier erfolgt die Steuerung des Knochenwachstums vorwiegend aufgrund der genetischen Prädisposition, durch das Kalzium-Vitamin-D-System und über die physikalische Belastung (15). Die Kalziumzufuhr während der Pubertät fördert nicht nur das Erreichen einer adäquaten Spitzenknochenmasse (peak bone mass), sondern auch das Knochengrößenwachstum (16).

Ab der Pubertät wird der Knochen zu einem sexualhormonabhängigen Organ. Ohne Sexualhormone kann die mögliche Spitzenknochenmasse nicht aufgebaut werden. Es kommt zu einer sexuellen Differenzierung des Skeletts, wobei beim Mann das Testosteron und bei der Frau das Östradiol die Hauptsteuerungshormone sind (17). Andererseits haben Östradiol beim Mann und die Androgene bei der Frau ebenfalls eine wichtige regulierende Funktion, deren Bedeutung bisher nicht vollständig geklärt ist. Das Erreichen der maximalen Knochenmasse ist somit abhängig von der genetischen Disposition, von Geschlecht, Menarchealter, Ernährung, Lebensgewohnheiten, körperlicher Aktivität und dem Konsum von Genussmitteln und ge-

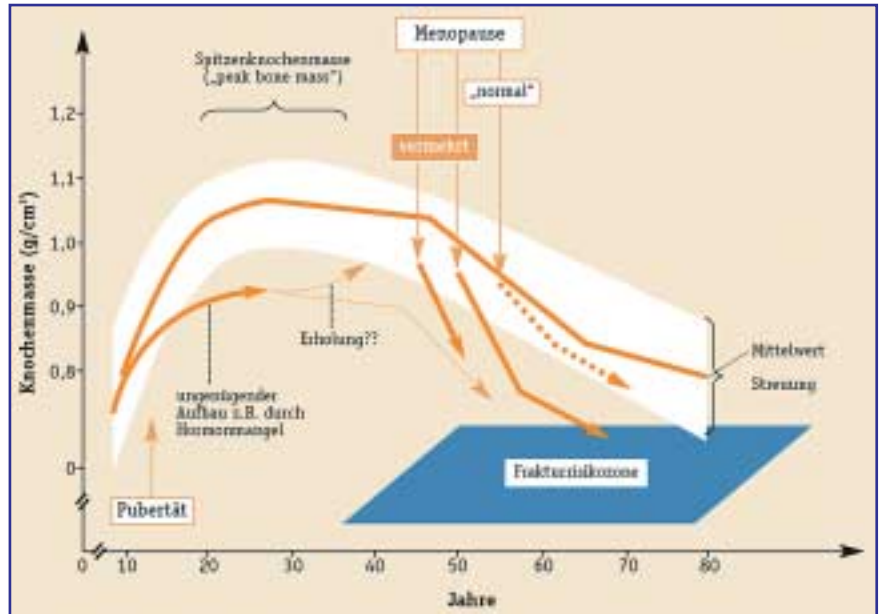


Abbildung 2: Physiologische Entwicklung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule der Frau (11).

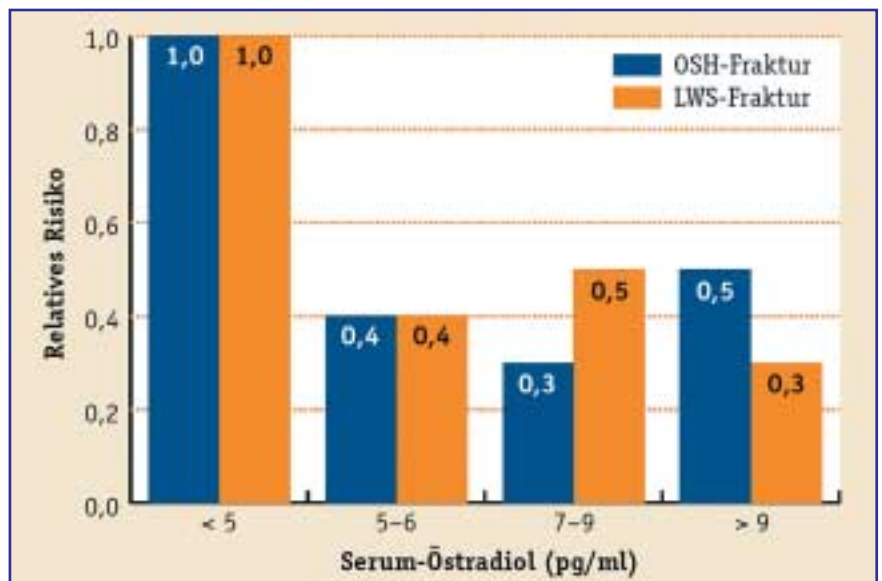


Abbildung 3: Einfluss des postmenopausalen endogenen Serumöstradiolspiegels auf das altersadjustierte Risiko für LWS-Frakturen und das Oberschenkelhalsfraktur-Risiko bei postmenopausalen Frauen. Ergebnisse der SOF-Studie, modifiziert nach Cummings et al. (20).

schieht um das 20. bis 30. Lebensjahr. Bei ungestörtem Zyklus, ausreichender Zufuhr von Kalzium und Vitamin D sowie abhängig vom Auftreten von Risikofaktoren kommt es bei ausgeglichenem Knochenstoffwechsel bis zum Eintritt in die Menopause zu keiner nennenswerten Veränderung der Knochenmasse (8).

Der physiologische Abfall des Östradiolspiegels im Rahmen der Menopause hat weitreichende Auswirkungen für den weiblichen Organismus: Neben Befindlichkeitsstörungen wie Hitzewallungen,

Schleimhautatrophie und Lipidprofilveränderungen mit nachfolgend erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen kommt es zu einer physiologischen Reduktion der Knochenmasse.

Durch den postmenopausalen Östradiolmangel wird der Remodelling-Zyklus auf einem erhöhten Frequenzniveau eingestellt, das heisst Knochenauf- und -abbau erfolgen mit grösserer Geschwindigkeit (16). Durch die verstärkte Aktivität der Osteoklasten steigt die Zahl der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche

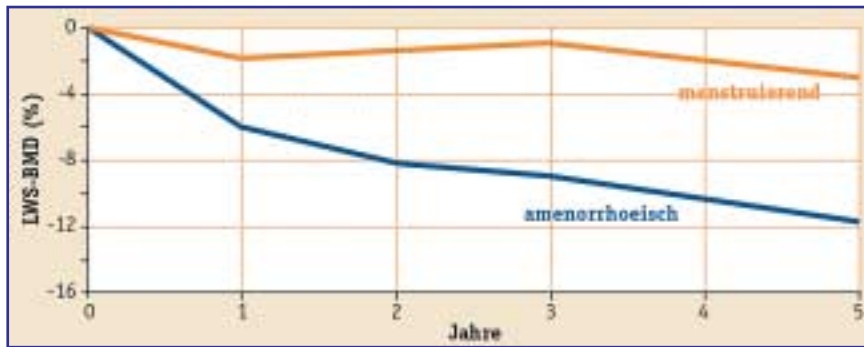


Abbildung 4: Veränderung der Knochendichte in Abhängigkeit einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhö (34)

Quelle: Vehmanen et al., European Journal of Cancer 37, (2001) 2373–2378

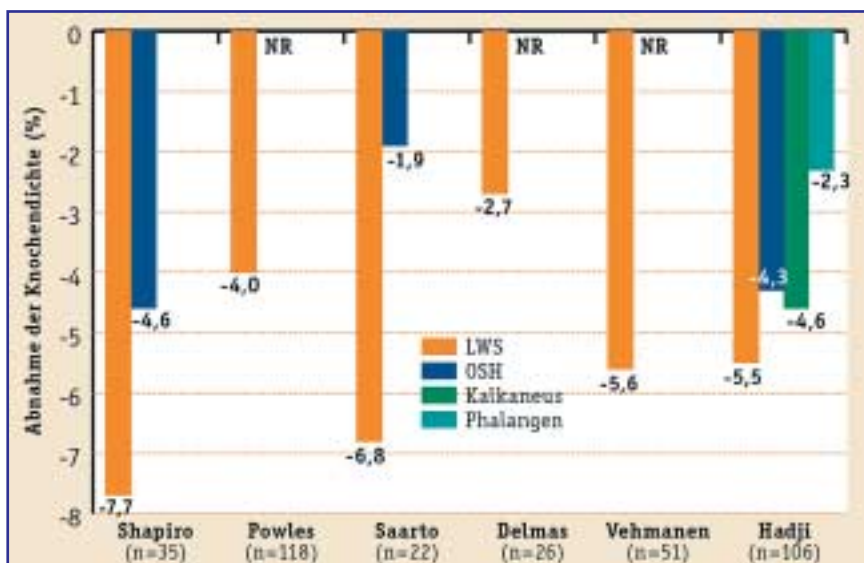


Abbildung 5: Abfall der Knochendichte nach bereits einem Jahr in Abhängigkeit einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhö bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom

ebenso wie deren Tiefe und Ausdehnung. Als Folge werden die Knochenbälkchen verdünnt, und bei weiterem Fortschreiten des Knochenabbaus verschwinden die Querverbindungen vollständig. Dies kann in den Wirbelkörpern zu Sinterungsfrakturen oder auch zu Einbrüchen der Endplatten führen. Diese Sinterungen und Einbrüche entstehen schon bei physiologischer Krafteinwirkung wie beim Heben einer schweren Last oder Drehungen in der Wirbelsäule bei gebeugtem Rumpf. Das Lebenszeitriskio einer postmenopausalen Frau, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, beträgt etwa 30 bis 40% (4).

Neben der direkten Östrogenwirkung auf den Knochenmetabolismus wirkt sich der Verlust an Östrogenen auch nachteilig auf die Muskulatur aus, indem der anabole Effekt reduziert wird. Durch die

Abnahme der Muskelkraft erfolgt zudem ein biomechanisch basierter Knochenabbau. Weiterhin kommt es aufgrund des verstärkten Kalziumausstroms aus dem Knochen zu einer Verminderung der Parathormonproduktion. Dem Östradiolmangel folgt eine erniedrigte Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase der Niere, sodass weniger aktives Vitamin D₃ gebildet wird. Dies führt zu einer verminderten Kalziumresorption aus dem Dünndarm mit einer hieraus resultierenden negativen Kalziumbilanz (7).

Endogene Östrogene und Postmenopause

Der physiologische postmenopausale Östrogenmangel ist ein vom fortschreitenden Lebensalter unabhängiger entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose. Hierdurch

kommt es zu einem individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten, diskontinuierlichen und verstärkten Knochenmasseverlust, der in den ersten 10 bis 15 Jahren nach der Menopause besonders stark ausgeprägt ist (15, 18). Postmenopausal wird ein Mineralsalzverlust um 1 bis 2% pro Jahr als physiologisch angesehen. Bei einigen Frauen kommt es jedoch zu einem erheblich grösseren, diskontinuierlichen Knochenmasseverlust von bis zu 5%, in Einzelfällen sogar bis zu 10% pro Jahr (s. Abbildung 2).

In Bezug auf den Einfluss des postmenopausalen endogenen Serumöstrogenspiegels auf die Oberschenkelhals- sowie Wirbelkörperfrakturrate zeigten die Ergebnisse einer grossen prospektiven Kohortenstudie (Study of Osteoporotic Fractures, SOF), an der über 9300 postmenopausale Frauen jenseits des 65. Lebensjahres teilnahmen, dass Frauen mit einem Ausgangsöstradiolspiegel zwischen 5 und 25 pg/ml im Vergleich zu denjenigen mit einem Östradiolspiegel < 5 pg/ml eine höhere Knochendichte aufwiesen: am Schenkelhals um 4,9%, am Kalkaneus um 9,6%, am proximalen Radius um 7,3% sowie an der Wirbelsäule um 6,8%.

In Bezug auf die Frakturinzidenz ergaben Fallkontrollstudien, dass ein inverses Verhältnis zwischen der Höhe des endogenen Östrogenspiegels und der Inzidenz von vertebrealen sowie Hüftfrakturen besteht (19, 20). Eine weitere Auswertung der SOF-Studie verglich diesbezüglich die Ausgangskonzentrationen des endogenen Serumöstradiols von Frauen, die im Verlauf der Studie an Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfrakturen erkrankten, mit den Serumkonzentrationen einer adjustierten Kontrollgruppe. Frauen mit einem Östradiolspiegel von 5 bis 6, 7 bis 9 oder > 9 pg/ml hatten im Vergleich zu Frauen mit einem Östradiolspiegel von < 5 pg/ml ein 50 bis 70% niedrigeres relatives Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen (20, 21).

Chemotherapie sowie chemotherapie-induzierte Amenorrhö

Bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom kommt es in etwa 63 bis 96% der Fälle nach einer postoperativen Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Doxorubicin unter

anderem zu einer Chemotherapie-induzierten sekundären Amenorrhö im ersten Jahr (22–24). In Tierversuchen wurden besonders für Cyclophosphamid zytotoxische Effekte auf die besonders vulnerablen Primordial- sowie Antralfollikel sowie auf Granulosazellen nachgewiesen (25–27). Neben erhöhten FSH-Serumspiegeln zeigen sich meist keine Störungen des Androgenstoffwechsels. Das Risiko einer dauerhaften Störung der Ovarialfunktion ist vom Alter der Patientin, der kumulativen Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig (28). Tritt eine Amenorrhö bei Frauen um das 30. Lebensjahr auf, so bleibt sie meist dauerhaft bestehen (29, 30).

In Bezug auf den Knochenstoffwechsel kommt es in Abhängigkeit von der Amenorrhödauer zu einem signifikanten Abfall der Messergebnisse (31, 32). In einer von Headley et al. durchgeführten Pilotstudie wurde die Knochendichte prämenopausaler Patientinnen mit Mammakarzinom, die als Therapiefolge eine andauernde Amenorrhö entwickelten, mit der von Patientinnen verglichen, die trotz gleicher Therapie weiterhin menstruierten. Die adjuvante Cyclophosphamidhaltige Chemotherapie lag bei allen Patientinnen fünf Jahre zurück. Unabhängig von anderen Risikofaktoren zeigten die Frauen mit Amenorrhö eine um 14% geringere Knochendichte (33). Vehmann et al. untersuchten den Einfluss einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhö auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule. Hierbei zeigte sich bei weiterhin menstruierten Patientinnen nach fünf Jahren kein signifikanter Abfall der Messergebnisse, während nach therapieinduzierter Amenorrhö ein Abfall von 10,4% nachweisbar war (s. *Abbildung 4*; 34). In einer weiteren Untersuchung wiesen Shapiro et al. bei prämenopausalen, amenorrhöischen Patientinnen im Vergleich zu weiterhin menstruierten Patientinnen ein Jahr nach adjuvanter Chemotherapie ebenfalls einen signifikanten Abfall von 7,7% nach (s. *Abbildung 5*; 35). Vergleicht man den Abfall der Knochendichte postmenopausaler Frauen mit denen prämenopausaler Frauen nach Chemotherapie, fällt auf, dass die Messergebnisse Letzterer deutlich stärker abfallen. Dies impliziert, dass zusätzlich zum Östrogenmangel weitere zytotoxi-

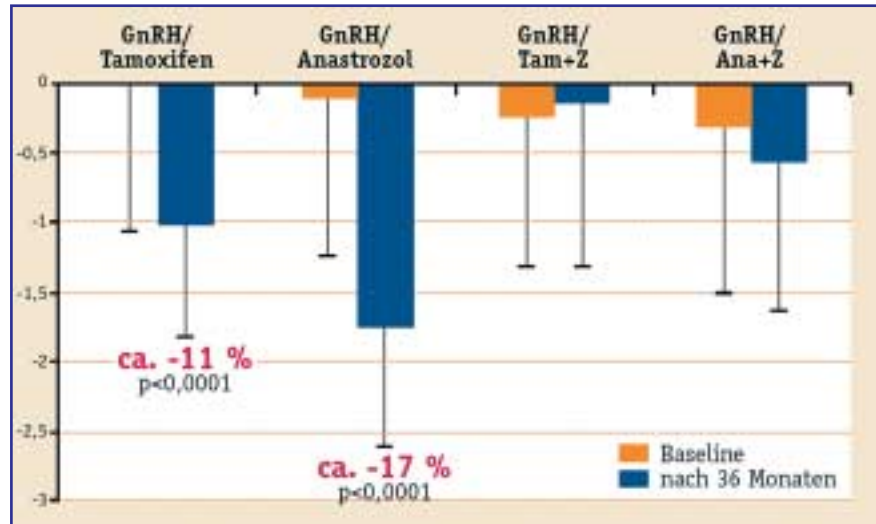


Abbildung 6: Prävention der Knochendichteabnahme unter einer dreijährigen Zoledronat-Therapie bei prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem Mammakarzinom unter einer Kombinationstherapie mit GnRH/Tamoxifen, GnRH/Anastrozol, GnRH/Tamoxifen/Zoledronat und GnRH/Anastrozol/Zoledronat (43)

sche Effekte besonders auf Osteoblasten, aber auch auf Osteoklasten vorliegen (36).

GnRH-Therapie

Der Einfluss einer GnRH-Therapie auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte ist im Rahmen von endokrinen Therapien benigner Krankheitsbilder, wie bei Uterus myomatosus oder Endometriose, hinlänglich belegt (40). Abhängig von Dosis, Therapiedauer und Messort beziehungsweise Messmethode kommt es zu einer Abnahme der Knochendichte von 2 bis 8%. Hierbei kann es nach Therapieende wieder zu einer Erholung der Messergebnisse kommen (37–41).

Im Rahmen der GnRH-Therapie in der Behandlung prämenopausaler Patientinnen mit rezeptorpositivem Mammakarzinom kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte. Die Ergebnisse der ZEBRA-Studie zeigen nach zwei Jahren in der GnRH-Gruppe eine Abnahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 10,5% und am Oberschenkelhals um 6,5%, während Frauen in der CMF-Gruppe lediglich eine Abnahme von 6,4% und 4,5% aufwiesen (42). Ein Jahr nach Therapieende zeigte sich jedoch bei Frauen in der GnRH-Gruppe im Vergleich zur CMF-Gruppe eine leichte Erholung der Knochendichte.

Die Ergebnisse der vierarmigen ABCSG-12-Studie, die von Gnant et al. schon

während des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2004 vorgestellt worden waren, belegen einen zusätzlichen negativen Einfluss einer Kombinationstherapie von GnRH/Anastrozol im Vergleich zu GnRH/Tamoxifen. Hierbei zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren unter GnRH/Tamoxifen-Therapie eine Abnahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um etwa 11%, unter einer Behandlung mit GnRH/Anastrozol sogar eine Abnahme um etwa 17%. Eine in zwei Kontrollarmen durchgeführte präventive i.v. Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat 4 mg/6 Monate (GnRH/Tamoxifen/Zoledronat und GnRH/Anastrozol/Zoledronat) konnte den Knochendichteabfall weitestgehend kompensieren (s. *Abbildung 6*; 43).

Zurzeit führen wir in Marburg bei prämenopausalen Patientinnen (rezeptorpositiv und -negativ) zwei Zwillingsstudien durch, die ProBone-Studien I und II. Zielsetzung dieser zweijährigen, placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien ist es, den Einfluss einer Standardtherapie (Chemotherapie vs. chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie) sowie einer additiven Bisphosphonat-Therapie (4 mg Zoledronat/3 Monate) auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte zu untersuchen.

Prävention und Therapie

Bezüglich der Folgen einer Chemotherapie auf den Knochenstoffwechsel sollte

zumindest bei Chemotherapie-induzierter Amenorrhö, wenn nicht bei allen prämenopausalen Patientinnen, entsprechend den Empfehlungen der American Society for Clinical Oncology (ASCO) aus dem Jahr 2003 vor Therapiebeginn eine Frakturrisikobestimmung einschliesslich Knochendichtemessung mit der DXA-Methode durchgeführt werden. Abhängig vom Ausgangsbefund besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Prävention/Therapie mit Bisphosphonaten. Trotz der belegten Wirksamkeit oraler Präparate sollte aufgrund der nachgewiesenen ausserordentlich niedrigen Compliance oraler Bisphosphonat-Therapien, die zumindest in der Osteoporosebehandlung nach bereits einem Jahr Therapieabbruchraten von 60 bis 70% aufweisen, möglichst eine i.v.-Therapie eingeleitet werden (43).

Im Rahmen einer GnRH-Therapie empfiehlt sich bereits vor Therapiebeginn die Ermittlung des individuellen Frakturrisikos einschliesslich Knochendichtemessung. Aufgrund des zu erwartenden Abfalls der Messergebnisse unter einer GnRH-Therapie sollte in Abhängigkeit von der Ausgangsknochendichte über eine frakturpräventive Therapie entschieden werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zunächst über zwei Jahre konzipierte GnRH-Therapie häufig über einen längeren Zeitraum fortgeführt wird, was einen zusätzlichen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel erwarten lässt. Auch hier besteht die Möglichkeit einer Bisphosphonat-Therapie, die aufgrund der Daten von Gnant et al. bevorzugt i.v. (z.B. 4 mg Zoledronat/6 Monate) durchgeführt werden soll (s. *Abbildung 6*; 43). Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass keine Langzeitergebnisse von Bisphosphonaten im Rahmen der Osteoporosetherapie vorliegen und eine entsprechende Prävention/Therapie ausserhalb der Indikation als «off label» eingestuft wird. ■



Prof. Dr. med. Peyman Hadji
(Korrespondenzadresse)
Leiter des Arbeitsbereichs gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
E-Mail hadji@med.uni-marburg.de

sowie

Dr. med. May Gottschalk,
PD Dr. med. Christian Jackisch,
Prof. Dr. med. Uwe Wagner,
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Pilgrimstein 3
D-35037 Marburg

Erstpublikation in *Der Frauenarzt* 2005; (46) Nr. 10.

Mit freundlicher Genehmigung der Autoren und des publimed-Verlags.

Quellen:

1. Cooper C et al.: *Epidemiology of osteoporosis. Osteoporosis Int* 2. 1999; S2-S8.
2. World Health Organization (WHO): *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
3. Wüster C: *Prävention und Therapie der Osteoporose. MMW* 1995, 51/52, 846-853.
4. Hadji P, Wüster C, Emons G et al.: *Prävention der Osteoporose – eine Herausforderung für die gynäkologische Sprechstunde. Frauenarzt* 39 (1998) 1864-1877.
5. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA: *Mortality and morbidity after hip fractures. BMJ* 1993; 307: 1248-1250.
6. Melton LJ, III, Lane AW, Cooper C et al.: *Prevalence and incidence of vertebral deformities. Osteoporosis Int.* 1993; 3, 113-119.
7. Hadji P, Rabe T, Ortmann O et al.: *Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 436-445.
8. Hadji P, Bock K, Emons G, et al.: *Früherkennung und Prävention der Osteoporose. Gynäkologe* 2002; 35: 518-526.
9. Schulz KD, Duda V, Schreier I et al.: *Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung. Gynäkologe* 1997; 30: 631-636.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
11. O'Brian K, Caballero B: *High bone mass as a marker for breast cancer risk. Nutrition Reviews* 55, No. 7, 284-286.
12. Wirthensohn G, Petri E, Kaffenberger W et al.: *Diät und Mammakarzinom. Frauenarzt* 1998; 39: 1558-1568.
13. Richelson, Wahner LH, Melton LJ et al: *Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275.
14. Horowitz MC: *Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. Science* 1993; 260: 626-627.

15. Lindsay R: *Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ (Hrsg.): Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Raven Press, New York, 1988, 353-358.*
16. Wüster C: *Internistisch-endokrinologische Aspekte der Osteoporose. Krankenhaus-Arzt* 1994; 67: 390-400.
17. Wüster C, Allolio B, Grussendorf M et al.: *Stellungnahme der Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur rationellen Anwendung der Knochendichtemessung. Endokrinologie-Informationen* 1994; 18: 11-15.
18. Reginster JY, Deroisy R, Albert A et al.: *Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity, and plasma levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporotics. J Clin Invest* 1989; 89: 1073-1077.
19. Stone K, Bauer DC, Black DM et al.: *Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res* 1998; 13: 1167-1174.
20. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al.: *Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N Engl J Med* 1998; 339: 733-738.
21. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P et al.: *Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-2243.
22. Pfeilschifter J, Diehl I: *Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. J Clin Onc.* 2000; 18: 1570-1593.
23. Lower EE, Blau R, Gazder P et al.: *The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. J Women's Health* 1999; 8: 949-954.
24. Ataya K, Moghissi K: *Chemotherapy induced premature ovarian failure: Mechanisms and prevention. Steroids* 1989; 54: 607-626.
25. Reyno SM, Levine MN, Skingley P et al.: *Chemotherapy induced amenorrhoea in a randomised trial of adjuvant chemotherapy duration in breast cancer. Eur J Cancer* 1993; 29: 21-23.
26. Plowchalk DR, Mattison DR: *Phosphoramidate mustard is responsible for the ovarian toxicity of cyclophosphamide. Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 101: 472-481.
27. Mattison DR, Chang L, Thorgeirsson SS et al.: *The effects of cyclophosphamide, azathioprine, and 6-mercaptopurine on oocyte and follicle number in C57BL/6N mouse: 1. Effects on ovarian structure and function. Reprod Toxicol* 1992; 6: 411-421.
28. Reichman BS, Green KB: *Breast cancer in young women: Effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 125-129.

29. Gradishar WJ, Schilsky RL: Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 82: 153–172.
30. Bruning PF, Pit MJ, Long-Bakker de M et al.: Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 308–310.
31. Howell SJ, Berger G, Adams JE et al.: Bone mineral density in women with cytotoxic-induced ovarian failure. *Clin Endocrin* 49 (1998); 49: 397–402.
32. LeBoff MS, Neuberger D, Fowler K, Shapiro CL: Chemotherapy-induced amenorrhea in women with breast cancer leads to marked bone loss. *Bone* 23 (1998) Suppl. SA 401, 621.
33. Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD et al.: Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Investigation* 16 (1998) 6–11.
34. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I et al.: Long-term impact of chemotherapy induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 37 (2001) 2373–2378.
35. Shapiro CL, Manola J, Leboff M: Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3306–3311.
36. Davies JH, Evans BAJ, Jenney MEM, Gregory JW: In vitro effects of chemotherapeutic agents on human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 70 (2002) 408–415.
37. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ et al.: Relative contribution of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 311 (1984) 1273–1275.
38. Cann C, Martin M Genant H et al.: Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 251 (1984) 626–629.
39. Miller KK, Klibanski A: Amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 1775–1783.
40. Buzdar AU, Hortobagyi G: Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 4 (1999) 527–534.
41. Johansen J, Riis B, Hassager C et al.: The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 67 (1988). 701–706.
42. Fogelmann I: Assessment of BMD in pre/postmenopausal women treated with Zoladex versus CMF. Results from the ZEBRA Study. *St. Gallen Proceedings* 2001.
43. Gnant et al.: San Antonio Breast Cancer Symposium 2004. *BCRT* 88 (2004) Suppl 1, 8.
-