



**HAL**  
open science

## Os et cancer du sein : une relation complexe

Florence Tremollieres

► **To cite this version:**

Florence Tremollieres. Os et cancer du sein : une relation complexe. 34èmes Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Nov 2012, Paris, France. pp.164-173, 10.1007/978-2-8178-0396-8\_19 . hal-03583242

**HAL Id: hal-03583242**

**<https://hal.science/hal-03583242v1>**

Submitted on 21 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Os et cancer du sein : une relation complexe

## *Breast cancer and bone: a complex relationship*

F. Trémollières

*Mots clés* : cancer du sein, tissu osseux, densité minérale osseuse élevée, ostéoporose, fracture, inhibiteur de l'aromatase

*Keywords*: breast cancer, bone, high bone mineral density, osteoporosis, fracture, aromatase inhibitor

Le cancer du sein est une pathologie hormono-dépendante et il a été largement établi que l'estradiol était un facteur important dans sa genèse et son développement. Différentes situations cliniques entraînant une exposition prolongée aux estrogènes (puberté précoce, ménopause tardive) sont des facteurs de risque classiques de cancer du sein. De même, l'obésité, qui s'accompagne d'une production estrogénique endogène plus importante, par augmentation de la conversion des androgènes dans le tissu adipeux, représente une situation clinique à risque de cancer du sein. À l'inverse, la plupart de ces situations cliniques, comme le traitement hormonal de ménopause, sont considérés comme des facteurs de protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose.

Plusieurs études épidémiologiques prospectives publiées au cours de ces dernières années ont par ailleurs attiré l'attention sur une association positive entre des valeurs élevées pour l'âge de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de cancer du sein. Cette association épidémiologique pourrait être sous-tendue par un niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme plus élevé que la normale, qui en représenterait le lien physiopathologique commun. Il est en effet important

de rappeler que le tissu osseux est un tissu fortement estrogéno-dépendant. Les ostéoblastes expriment les deux isoformes du récepteur des estrogènes (ER  $\alpha$  et ER  $\beta$ ), et possèdent tout l'équipement enzymatique nécessaire à une production estrogénique locale (aromatase, 17  $\beta$  hydroxydéshydrogénase). Ainsi, ce tissu pourrait constituer un excellent reflet du niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme, notamment après la ménopause, où la production systémique par les ovaires est remplacée par une production tissulaire, basée sur la conversion *in situ* des androgènes d'origine surrénalienne.

À l'opposé, la plupart des traitements du cancer du sein (en dehors du tamoxifène) ont pour objectif essentiel d'entraîner une carence estrogénique profonde, que ce soit en supprimant la production ovarienne systémique (ovariectomie, agonistes du Gn-RH) ou la conversion périphérique des androgènes en estrogènes (inhibiteurs de l'aromatase), ce qui peut avoir des conséquences délétères sur d'autres tissus hormono-dépendants, dont le tissu osseux.

En pratique, faut-il considérer le cancer du sein comme un facteur de risque d'ostéoporose ?

La réponse à cette question reste difficile car elle doit composer avec le fait que d'une part, beaucoup de femmes présentant un cancer du sein sont globalement à faible risque d'ostéoporose, mais que, d'autre part, la carence estrogénique induite par les traitements adjuvants du cancer du sein est délétère pour le tissu osseux.

## **Relation entre densité minérale osseuse et risque de cancer du sein**

La première étude à avoir soulevé l'hypothèse d'une relation positive entre le niveau de la DMO et le risque de cancer du sein est la grande étude épidémiologique SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) chez 9 600 femmes de plus de 65 ans [1, 2]. Une première analyse publiée en 1996 [1] avait colligé 97 cas de cancer du sein survenus au cours des 3,2 premières années de suivi chez des femmes n'ayant jamais bénéficié d'un traitement hormonal durant la phase post-ménopausique et qui avaient été comparées à 6 750 femmes saines de la cohorte initiale. La DMO avait été mesurée en début de suivi par absorptiométrie monophotonique (SPA) au radius et au calcaneum, et ultérieurement par DXA à la colonne lombaire et au fémur. Après ajustement pour les variables confondantes, il existait une augmentation significative du risque de cancer du sein d'un facteur 2 à 4 chez

les femmes dont la DMO était située dans le quartile des valeurs les plus élevées. Cette association était retrouvée pour les quatre sites osseux mesurés. Le risque relatif de cancer du sein était ainsi de 2,7 (IC 95 % : 1,4-5,3) chez les femmes dont le niveau de DMO mesuré au radius et au calcanéum par SPA était situé dans le quartile des valeurs les plus élevées. Cette relation apparaissait plus marquée pour les tumeurs diagnostiquées à un stade II ou plus (RR = 5,6 [1,2-27,4]) que pour celles de stade I, ce qui pourrait suggérer l'influence de certains facteurs biologiques associés à une DMO élevée (IGF-1, TGF $\beta$ ) sur la croissance tumorale mammaire. Ces premiers résultats ont été étayés par une analyse complémentaire publiée en 2001 [2] avec un suivi plus long de 6,8 ans au cours duquel 315 cas de cancer du sein avaient été identifiés.

Par la suite, plus de 10 études de cohorte ou cas-témoin [3-11] ont confirmé l'existence de cette relation positive entre cancer du sein et valeurs de DMO élevées.

Ainsi, en France, les données issues de l'étude EPIDOS [6] chez des femmes âgées de plus de 75 ans ont montré que les femmes avec les valeurs de DMO les plus élevées avaient un risque de cancer du sein 2,2 à 3,3 fois plus élevé que celles dont les valeurs de DMO étaient les plus basses. Il existait de plus une relation entre le niveau de la DMO et la mortalité par cancer du sein avec un risque 3 fois plus élevé de mortalité chez les femmes dont les valeurs de DMO étaient situées dans le tertile le plus élevé par rapport à celles dont les DMO étaient dans le tertile le plus bas.

Il faut néanmoins remarquer que cette relation est avant tout documentée chez des femmes âgées, à distance de la ménopause. Des données plus récentes chez des femmes en début de ménopause n'apparaissent pas aussi affirmatives, voire sont négatives. Dans une étude prospective chez 2 651 femmes en début de ménopause, suivie en moyenne pendant 13,5 ans, nous n'avons pas été en mesure de retrouver une relation positive entre les valeurs de DMO initiales et le risque ultérieur de cancer du sein [12]. De telles données ont également été rapportées en Angleterre par Stewart *et al.* [13], même si des biais potentiels, liés au fait qu'il existait une forte prévalence de patientes présentant une ostéoporose et que près de 2/3 des femmes recevaient un THM, sont susceptibles d'avoir interféré avec l'analyse des résultats.

On peut néanmoins émettre l'hypothèse que le lien physiopathologique sous-tendant ces deux pathologies, à savoir l'imprégnation estrogénique résiduelle, ne

s'exprimerait préférentiellement qu'à distance de la ménopause. Les données du groupe placebo de l'étude MORE [14] iraient dans ce sens, avec une disparition de la relation entre DMO fémorale et risque de cancer du sein après ajustement pour les concentrations d'estradiol résiduelles. On peut ainsi émettre l'hypothèse de variations d'ordre génétique du métabolisme des estrogènes (par exemple à l'origine d'une sur-expression du gène de l'aromatase) qui conditionnerait l'imprégnation estrogénique tissulaire.

Cette relation entre DMO et risque de cancer du sein est également retrouvée, bien que de manière moins constante, chez les femmes ayant les niveaux de DMO les plus faibles ou une ostéoporose fracturaire, avec un risque de cancer du sein plus faible que chez les femmes à DMO normale. Dans le groupe placebo de la cohorte MORE [14], l'incidence du cancer du sein était plus faible chez les femmes présentant une ostéoporose sévère, avec fractures vertébrales que chez celles ne présentant qu'une ostéoporose densitométrique.

Au total, un niveau élevé de DMO à distance de la ménopause pourrait représenter un marqueur du risque de cancer du sein. De fait, la plupart des femmes âgées présentant un cancer du sein sont à faible risque d'ostéoporose, tout comme les femmes ostéoporotiques pourraient être à plus faible risque de cancer du sein.

## **Impact des traitements adjuvants du cancer du sein sur le risque fracturaire**

Les traitements adjuvants du cancer du sein, en dehors du tamoxifène, ont pour objectif d'entraîner une carence estrogénique profonde avec potentiellement un effet délétère sur le tissu osseux. Ainsi, tous les inhibiteurs de l'aromatase ont pour conséquence un hyper-remodelage osseux et une perte osseuse rapide dès la 1<sup>re</sup> année de traitement [15-20]. Cet impact osseux apparaît même majeur en cas d'association des agonistes du Gn-RH et des inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme non ménopausée [21].

En termes de risque fracturaire, pratiquement tous les essais sur les IAs ont montré une augmentation de l'incidence fracturaire après 3 à 5 ans de traitement en comparaison aux groupes contrôles (tableau I). Une méta-analyse récente de 7 essais randomisés rapporte une augmentation de 47 % du risque fracturaire (RR = 1,47 [1,34-1,61]) chez les femmes traitées par IAs en comparaison au tamoxifène [22]. Il reste néanmoins difficile de statuer sur l'impact osseux réel

des IAs dans la mesure où le tamoxifène est associé dans la majorité des études à une diminution de près de 50 % du risque fracturaire par rapport à des femmes non traitées.

**Tableau I.** Taux des fractures ostéoporotiques dans les essais de phase III sur les inhibiteurs de l'aromatase.

Essais	Nombre de fractures/population	Inhibiteurs de l'aromatase	Contrôles	<i>p</i>
Anastrozole ATAC	356/5 216	5,9 %	3,7 % <sup>(1)</sup>	< 0,0001
ABCSG 8/ARNO 95	50/3 224	2,0 %	1,0 % <sup>(1)</sup>	0,015
ITA	4/448	1,0 %	1,3 % <sup>(1)</sup>	0,6
Létrozole MA 17	140/5 187	3,6 %	2,9 % <sup>(2)</sup>	0,24
BIG 1-98	388/4 895	9,3 %	6,5 % <sup>(1)</sup>	< 0,001
Exemestane IES	125/4 742	3,1 %	2,3 % <sup>(1)</sup>	0,08

Groupe contrôle : (1) *vs* tamoxifène ; (2) *vs* placebo

Dans l'étude randomisée ATAC, le taux de fractures ostéoporotiques était significativement majoré dans le groupe anastrozole avec un risque relatif (RR) de 1,55 [1,31-1,83] par rapport au tamoxifène [23, 24]. La proportion respective de fractures est de 5,9 %, 3,7 %, et 4,6 % après 2 ans de traitement pour l'anastrozole, le tamoxifène ou l'association anastrozole + tamoxifène. Si seules les fractures ostéoporotiques les plus typiques étaient prises en compte (vertèbres, hanche et poignet), la proportion était respectivement de 2,2 % dans le groupe anastrozole et 1,5 % dans le groupe tamoxifène, la différence n'étant pas significative. Les données de suivi médian à 100 mois [24] montrent une augmentation de l'incidence fracturaire, sans majoration de la différence initialement observée entre les deux groupes (2,93 %/an dans le groupe anastrozole *vs* 1,90 %/an dans le groupe tamoxifène). Cette différence peut néanmoins tout autant s'expliquer, en l'absence d'un véritable groupe contrôle, par l'activité anti-estrogénique de l'IA que par un éventuel effet protecteur du tamoxifène. Lorsque l'incidence fracturaire est analysée en fonction de la durée du traitement, le risque fracturaire augmente de manière relativement rapide chez les patientes traitées par anastrozole avec un maximum à 24 mois, puis une stabilisation ultérieure [24]. Ces données suggèreraient plus la sélection par l'anastrozole d'une sous-population déjà à plus haut risque de fracture lors de l'initiation du traitement, qu'une toxicité osseuse cumulative de l'anti-aromatase. Le risque de fracture du col du fémur apparaissait

particulièrement faible, sans différence significative entre les patientes ayant reçu l'anastrozole et celles traitées par tamoxifène (1,6 % des patientes sous anastrozole *vs* 1,4 % sous tamoxifène). Enfin, le suivi ultérieur à l'arrêt des 5 ans de traitement adjuvant montre une diminution significative du risque fracturaire par rapport à celui observé sous traitement, témoignant de l'absence d'effet rémanent de l'IA avec une absence de sur-risque après la période des 5 ans de traitement entre les deux groupes (RR = 1,03 [0,81-1,31],  $p = 0,79$ ) [24].

Des résultats comparables ont également été rapportés dans d'autres essais (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) trial 8/Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95 [25] ; Italian Tamoxifen, Anastrozole trial [26]) évaluant l'effet du relais d'un traitement de 2 ans par tamoxifène par 3 ans d'anastrozole ou la poursuite du tamoxifène. Le nombre de fractures observées était néanmoins très inférieur à celui dans l'essai ATAC.

Pour le létrozole ou l'exemestane, il existe une augmentation de l'incidence fracturaire chez les femmes traitées par rapport à celles recevant le placebo, bien qu'elle n'atteigne pas le seuil de la significativité statistique [27, 28]. Dans l'essai BIG 1-98 [29], un plus grand nombre de fractures a par contre été observé chez les femmes randomisées dès le début de l'essai pour le létrozole par rapport à celles ayant reçu le tamoxifène ( $p < 0,001$ ). Il n'est donc pas impossible que la moindre fréquence des événements fracturaires observée dans les essais MA.17 et IES par rapport à l'essai BIG 1-98 puisse s'expliquer par la persistance d'un effet protecteur du traitement initial par le tamoxifène. De plus, les fractures ont été spécifiquement recherchés dans l'essai BIG 1-98, ce qui n'avait pas été le cas des essais MA.17 et IES, ni dans l'essai ATAC, où ils étaient notés en tant qu'effets indésirables, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de leur fréquence.

En ce qui concerne l'impact à plus long terme, les données restent encore limitées et parfois discordantes. Néanmoins, il semblerait qu'un antécédent de cancer du sein ne représente pas, en particulier lorsqu'il est survenu chez une femme à distance de sa ménopause, un facteur majeur du risque fracturaire (30-32). Pour l'étude la plus récente réalisée à la Mayo Clinic par Melton *et al.* (32), le suivi à 15 ans de 608 patientes traitées pour cancer du sein montre une augmentation significative du risque fracturaire par rapport à l'incidence attendue dans la population vivant à Rochester (RR = 1,8 [1,6-2,1]). Néanmoins, 15 % des fractures enregistrées étaient d'une part des fractures pathologiques (contre 2 % en population générale) et, d'autre part, il existait une incidence élevée de fractures

vertébrales asymptomatiques découvertes de manière fortuite (24 % de l'ensemble des fractures), très certainement en rapport avec un biais de surveillance, puisque par définition elles ne sont pas recherchées spécifiquement chez les femmes asymptomatiques. Une telle proportion de fractures vertébrales est également retrouvée dans l'étude française de Legrand *et al.* (33) mais là également, l'absence d'un véritable groupe contrôle ayant bénéficié de clichés radiographiques systématiques ne permet pas de confirmer une prévalence de fracture plus élevée que pour des femmes de même âge. Dans l'étude de Melton *et al.*, après exclusion des fractures pathologiques et des fractures vertébrales asymptomatiques, le risque relatif de fracture n'était pas majoré de manière significative chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein (RR = 1,2 [0,99-1,3]). L'incidence des fractures non vertébrales et en particulier celle des fractures du col du fémur apparaissait similaire à celle de la population de même âge (RR = 1,1 [0,7-1,6]) avec globalement, la survenue d'une fracture ostéoporotique typique (poignet, vertèbres ou col du fémur) chez 22 % des femmes initialement traitées pour cancer du sein contre 23 % en population de référence ( $p = 0,47$ ).

La principale limite est néanmoins liée au fait que la plupart de ces études d'observation n'intègrent que peu les traitements par IAs d'utilisation plus récente, la majorité des femmes ayant été traitées par le tamoxifène. La situation apparaît par contre toute autre avec une augmentation du risque de fracture ostéoporotique lorsque le cancer du sein est diagnostiqué avant la ménopause (32). Il est alors logique de penser que les effets délétères de la carence estrogénique brutale, marquée et surtout prolongée induite par les traitements adjuvants du cancer du sein, prennent le pas sur le statut osseux endogène des femmes.

En résumé, plusieurs éléments doivent être gardés en mémoire.

- Un niveau élevé de DMO à distance de la ménopause pourrait représenter un marqueur du risque de certains cancers du sein (plus vraisemblablement les cancers invasifs RE+). Le lien physiopathologique commun passerait par les variations individuelles (d'origine génétique) du métabolisme des estrogènes et le gène de l'aromatase pourrait être un candidat probant.
- Le risque fracturaire chez les femmes ménopausées traitées par IAs apparaît peu élevé, de l'ordre de 3 à 6-7 % pour des durées de traitement de 3 à 5 ans. Les effets à plus long terme restent mal évalués. La majorité des études épidémiologiques ne rapportent pas d'augmentation significative du risque de fracture chez les femmes traitées pour un cancer du sein à distance de la ménopause mais elles intègrent peu les traitements par IA, la majorité des femmes ayant reçu du

tamoxifène. Lorsque le cancer est diagnostiqué (et traité) avant la ménopause, le risque de fracture ostéoporotique apparaît beaucoup plus élevé.

- L'évaluation du risque fracturaire est impérative dès le diagnostic de cancer du sein. La prise en charge thérapeutique du risque induit par les IAs doit être discutée au cas par cas. Celle-ci est particulièrement importante chez les femmes les plus jeunes, en cas de ménopause chimio-induite ou secondaire à l'utilisation des agonistes du GnRH et lorsqu'il existe des facteurs de risque additionnels de fracture et notamment une diminution initiale de la DMO.

## Références

1. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE *et al.* (2001) Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 12: 213-22
2. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE *et al.* (1997) Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 336:611-7
3. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA (2000) Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 36: 27-34
4. Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM *et al.* (2001) Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 93: 930-6
5. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE *et al.* (2001) Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 12: 213-22
6. Ganry O, Tramier B, Fardellone P *et al.* (2001) High-bone mass density as a marker for breast cancer in post-menopausal women. *Breast* 10: 313-7
7. Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V (2002) Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES-I follow-up cohort. *BMC Cancer* 2: 22-31
8. Van der Klift M, de Laet EDH, Coebergh JWW *et al.* (2003) Bone mineral density and the risk of cancer: the Rotterdam study. *Bone* 32: 211-6
9. Nelson DA, Darga LL, Simon MS, Severson RK (2004) Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. *Osteoporosis Int* 15: 535-40
10. Chen Z, Arendell L, Aickin M (2008) Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score. Results from the Women's Health Initiative. *Cancer* 113: 907-15
11. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu L, Leslie WD (2011) Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 126: 679-86
12. Trémollières F, Pouilles JM, Laparra J, Ribot C (2008) Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporosis Int* 19: 1497-504
13. Stewart A, Kumar V, Torgerson DJ, Fraser WD, Gilbert FJ, Reid DM (2006) Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 16: 1627-32
14. Barrett-Connor E, Cauley J, Kulkarni P *et al.* (2003) Risk-benefit assessment for raloxifene : 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Calcif Tissue Int* 72: 335-42

15. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE on behalf of the ATAC Trialists' group (2006) Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turn-over markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21: 1215-23
16. Banerjee S, Smith IE, Folkard L *et al.* (2005) Comparative effects of anastrozole, tamoxifen alone and in combination on plasma lipids and bone-derived resorption during neoadjuvant therapy in the impact trial. *Ann Oncol* 16: 1632-8
17. 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 with adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 24: 3629-35
18. Lonning PE, Geisler J, Krag LE *et al.* (2005) Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 5126-37
19. Coleman R, Banks LM, Girgis SI *et al.* (2007) 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 randomised controlled study. *Lancet Oncol* 8: 119-27
20. Zaman K, Thürlimann B, Huober J *et al.* (2012) Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol* 23: 1474-81
21. Gnant M, Mlineritsch B, Shippinger W *et al.* (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360: 679-91
22. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A (2011) Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103: 1299-309
23. ATAC Trialists' Group (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359: 2131-9
24. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' group (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
25. 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: 455-62
26. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P *et al.* (2006) Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 17 (S7): vii10-4
27. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349: 1793-802
28. Coombes RC, Emma H, Gibson L *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: 1081-92

29. Rabaglio M, Sun S, Price KN *et al.* (2009) Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 20: 1489-98
30. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2009) Fracture risk in patients with different types of cancer. *Acta Oncologica* 48: 105-15
31. Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, Laud PW, Nattinger AB (2011) Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. *Osteoporos Int* 22: 2847-55
32. Melton LJ, Hartmann LC, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Khosla M (2012) Fracture Risk in Women With Breast Cancer: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 27: 1196-205
33. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P *et al.* (2012) High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 23: 1151-6