

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Gestion des effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase

F. TRÉMOLLIÈRES *
(Toulouse)

Résumé

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont actuellement de plus en plus utilisés dans l'hormonothérapie adjuvante de 1^{re} intention des femmes ménopausées présentant un cancer du sein hormono-dépendant. Ils offrent l'avantage d'augmenter significativement la durée de survie sans récurrence et de diminuer la survenue d'un cancer controlatéral, pour une meilleure tolérance endométriale et veineuse que celle du tamoxifène. À l'inverse, un certain nombre d'effets secondaires ont été rapportés avec une plus grande fréquence des douleurs articulaires de type arthromyalgie et des fractures ostéoporotiques. Une asthénie, des troubles de la libido et une dyspareunie sont également plus fréquemment rencontrés chez les femmes traitées par IA que par tamoxifène. Enfin, il existe des interrogations sur leur tolérance métabolique et cardiovasculaire du fait de l'importance de la carence estrogénique induite par ces traitements.

* Hôpital Paule de Viguier - Centre de ménopause - 330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

Au plan osseux, le suivi des patientes incluses dans les grands essais randomisés a montré que tous les IAs, quelle que soit leur nature, étaient associés à un hyperremodelage osseux et à une perte osseuse rapide. Une augmentation de l'incidence fracturaire est également rapportée, tout en prenant en compte le fait que le groupe référence est basé, dans la plupart des essais, sur le tamoxifène dont l'effet anti-résorptif est par ailleurs bien étayé chez la femme ménopausée. L'augmentation du risque fracturaire est de l'ordre de 3 à 7 % pour des durées de traitement de 3 à 5 ans en moyenne, ce qui n'apparaît pas néanmoins majeur et pourrait être rapproché du fait que la densité minérale osseuse (DMO) est souvent de base plus élevée chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein que chez les femmes non touchées par cette pathologie. Pour l'anastrozole, l'augmentation de l'incidence fracturaire est maximale après 2 ans de traitement, sans majoration ultérieure avec la durée du traitement, ce qui serait en faveur d'une sélection des sujets les plus à risque lors de l'initiation de l'hormonothérapie adjuvante. De plus, à l'arrêt du traitement, il n'apparaît exister aucun sur-risque résiduel en termes de fracture.

Les relations entre prise d'IA et risque cardiovasculaire restent peu documentées. Le risque coronarien apparaît légèrement majoré lorsque le comparatif est le tamoxifène, mais il s'agit là également probablement plus du reflet de l'absence d'effet bénéfique du tamoxifène que d'un effet délétère des IAs. Les données actuellement disponibles par comparaison à un placebo ne permettent pas de conclure. Il faut néanmoins prendre en compte la durée de ces études et il n'est pas possible actuellement de préjuger d'un possible retentissement à plus long terme chez les femmes qui auraient reçu 5 ans de traitement ou plus par IA. Au plan thromboembolique veineux, le risque est moins important avec les IAs qu'avec le tamoxifène, et il n'apparaît pas significativement majoré dans l'étude MA.17 pour l'exemestane par rapport au placebo.

En pratique, il est actuellement recommandé d'évaluer le risque fracturaire chez toute femme devant recevoir une hormonothérapie adjuvante basée sur un IA avant l'initiation du traitement. La prise en charge thérapeutique doit être ciblée en 1^{re} intention chez les femmes les plus à risque de fracture ou secondairement en cas de perte osseuse rapide et d'aggravation de l'état osseux. Les bisphosphonates représentent le traitement préventif de référence, le choix de la molécule et du mode d'administration (oral ou IV) devant prendre en compte la balance risque/bénéfice de chaque patiente. La réalisation d'un bilan lipidique est également recommandée.

Mots clés : cancer du sein, anti-aromatases, ostéoporose

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Florence Trémollières, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Le cancer du sein est une pathologie hormono-dépendante et il a été largement établi que l'estradiol était un facteur important dans la genèse et le développement de cette pathologie. Au plan thérapeutique, la présence dans le tissu tumoral de récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone offre la possibilité d'une hormonothérapie adjuvante dont l'objectif est de réduire toute stimulation de type estrogénique. Les deux possibilités actuelles consistent à intervenir soit par l'intermédiaire du récepteur des estrogènes (cas des anti-estrogènes avec le tamoxifène), soit en inhibant la production locale résiduelle d'estrogènes (cas des inhibiteurs de l'aromatase).

Jusqu'à présent, le tamoxifène était le traitement de référence des patientes ménopausées avec cancer du sein hormono-dépendant. Cette molécule qui agit par l'intermédiaire de sa liaison compétitive sur le récepteur des estrogènes exerce une action antagoniste, d'inhibition de la croissance cellulaire mammaire. Elle fait partie de la famille des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) du fait de ses capacités à induire par ailleurs des effets de type agoniste de ceux des estrogènes dans différents tissus, et notamment le tissu osseux.

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont des molécules qui réduisent la conversion des androgènes circulants en estrogènes dans les tissus périphériques. Ces molécules ont prouvé leur supériorité par rapport au tamoxifène en termes de survie sans progression dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormono-dépendants et leur utilisation tend actuellement à se généraliser soit en 1^{re} intention chez la femme ménopausée, soit en relais d'un traitement initial par tamoxifène. Les premiers essais cliniques ont cependant soulevé l'attention sur les effets secondaires, notamment au plan osseux de ces molécules qui seraient susceptibles de constituer un frein à leur utilisation, avec une augmentation de l'incidence des douleurs articulaires de type arthromyalgie et des fractures ostéoporotiques. Ces manifestations qui sont comparables à celles des autres situations de carence estrogénique, notamment d'installation brutale (ménopause chirurgicale ou iatrogène, traitement par agonistes du Gn-RH), reflètent l'hormono-dépendance du cartilage et du tissu osseux.

Le but de cet article et de faire le point sur l'état actuel des connaissances sur les effets secondaires des IAs, en particulier au plan osseux, qui sont actuellement les mieux documentés. Néanmoins, beaucoup de questions se posent également sur la tolérance métabolique, vasculaire, voire sur les fonctions cognitives des IAs, bien que les données soient nettement moins fournies.

1. L'AROMATASE, UNE ENZYME CLÉ DU MÉTABOLISME DES ESTROGÈNES CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

Après la ménopause, l'unique source des estrogènes provient de la transformation « périphérique », dans différents tissus, des androgènes par un processus enzymatique d'aromatation. L'aromatase est ainsi exprimée dans de nombreux tissus autres que les organes de la reproduction, comme la peau, le tissu adipeux et le tissu osseux. La protéine (AromP450) est codée par un gène unique *CYP19* situé en 15q21.2, composé de 17 exons sur près de 80 kb mais dont la partie codante ne comporte que 9 exons [1, 2]. Dans les tissus sains, la régulation de l'expression obéit à une spécificité tissulaire et dépend de l'utilisation de promoteurs différents pour chaque tissu, formés par épissage alternatif à partir de l'exon I ou de l'ensemble de la région 5'. Actuellement, 9 promoteurs différents ont été identifiés (I.1, 2a, I.4, I.5, I.f, I.2, I.6, I.3, PII), le promoteur I.4 constituant le promoteur essentiel dans l'os. Chacun de ces promoteurs régule la transcription de la même zone génique localisée directement en amont de l'exon II, expliquant que la protéine codée soit unique pour tous les tissus et quel que soit le promoteur utilisé. La spécificité de la régulation est dépendante du fait que chaque promoteur va être préférentiellement activé par différentes cytokines ou hormones en fonction de chaque tissu. Au niveau du tissu osseux, les facteurs de régulation de l'activité aromatase ne sont encore qu'imparfaitement connus, bien que plusieurs candidats potentiels aient été identifiés. Le 1,25di-(OH)₂D3 et les glucocorticoïdes ont ainsi une action synergique de potentialisation et de maintien de l'activité aromatase dans les ostéoblastes [3]. De plus, l'expression de l'aromatase dans les ostéoblastes peut être stimulée par différentes cytokines pro-inflammatoires, et notamment IL-1 β , IL-11 et TNF α . Il est intéressant de remarquer que ces facteurs sont souvent les mêmes que ceux qui sont mis en jeu en cas de carence estrogénique ou de fracture. Dans ces situations, l'augmentation de l'activité aromatase conduirait à une augmentation de la production locale d'estrogènes, qui d'une part diminuerait la résorption ostéoclastique et d'autre part favoriserait la prolifération ostéoblastique et la formation osseuse. Ainsi, l'augmentation de l'activité aromatase osseuse représenterait une « dernière ligne de défense » permettant de limiter les conséquences tissulaires, notamment au niveau du tissu osseux et des articulations de la carence estrogénique systémique.

Cet élément est d'autant plus important que plusieurs études ont bien montré l'existence d'une relation inverse entre les taux d'estrogènes résiduels et l'importance de la perte osseuse post-ménopausique, ainsi que le risque de fracture ostéoporotique. Les femmes âgées (> 65 ans) ayant des concentrations plasmatiques d'estradiol < 5 pg/ml (mesurées par des dosages ultrasensibles de l'estradiol) présentent ainsi un risque 2,5 fois plus élevé de présenter une fracture de l'extrémité supérieure du fémur que celles dont l'estradiolémie résiduelle reste comprise entre 5 et 25 pg/ml [4, 5]. De plus, l'administration d'un inhibiteur de l'aromatase chez la femme ménopausée pendant 6 mois s'accompagne d'une diminution des concentrations plasmatiques résiduelles d'estradiol ainsi qu'une élévation des marqueurs plasmatiques du remodelage osseux étayant l'impact osseux de la déprivation estrogénique [6].

2. LES EFFETS DES IAS SUR LES SYMPTÔMES DU CLIMATÈRE ET LA QUALITÉ DE VIE

On distingue 2 types d'IA en fonction de leur structure et du type d'inhibition : les inhibiteurs stéroïdiens « suicidaires » ou irréversibles (exemestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens ou compétitifs réversibles (anastrozole, létrozole). Tous ces IAs, qu'ils soient utilisés en alternative ou en relais du tamoxifène, augmentent significativement la durée de survie sans rechutes (locales ou à distance) et réduisent la survenue d'un cancer controlatéral, pour une tolérance endométriale et veineuse meilleure que celle du tamoxifène [7-9].

Les principaux effets secondaires à court terme des IAs sont le plus fréquemment une asthénie qui peut parfois être importante surtout lorsqu'elle est associée à des manifestations ostéo-articulaires et musculaires (cf. infra), des bouffées vasomotrices et parfois des céphalées ou une dyspnée. Toutes ces manifestations ont été rapportées dans les grands essais de traitement adjuvant avec des fréquences variant de 10 à 40-45 % selon les symptômes. Une dyspareunie, une baisse de la libido sont également souvent rapportées de manière plus fréquente que lors des traitements par tamoxifène. Les questionnaires de qualité de vie qui ont été évalués dans ces essais, et notamment dans l'étude ATAC, ne retrouvent pas néanmoins de différence significative entre

les femmes recevant un IA par rapport à celles traitées par tamoxifène [10].

Dans les essais où l'introduction de l'IA est précédée d'une période préalable de traitement par tamoxifène (BIG-98), une plus grande fréquence des arthralgies et des myalgies est retrouvée chez les femmes recevant l'IA. Par contre, les bouffées vasomotrices, les sueurs nocturnes sont moins souvent rapportées que sous tamoxifène, avec également une meilleure tolérance endométriale [11].

Dans l'étude MA.17 où les effets du létrozole ont été comparés à ceux du groupe placebo, les bouffées vasomotrices (47,2 % *versus* 40,5 %), les arthralgies (21,3 % *versus* 16,6 %) et les myalgies (11,8 % *versus* 9,5 %) étaient plus fréquentes chez les patientes recevant le létrozole [8]. L'asthénie, les sueurs, une constipation, les céphalées et les nausées étaient retrouvées de manière comparable dans les 2 groupes [8]. La qualité de vie a été étudiée par le questionnaire Medical Outcomes Study 36-item Short Form Healthy Survey (SF-36), qui établit un score composite de paramètres physiques et psychiques, et par le questionnaire MENQOL qui étudie spécifiquement les effets secondaires associés à la ménopause [12, 13]. Ces questionnaires ont été évalués au départ, à 6 mois et de manière annuelle chez 3 612 des 5 187 femmes incluses dans l'essai MA.17. Une différence entre les groupes létrozole et placebo a été rapportée pour les bouffées vasomotrices (22 % *versus* 17 % ; $p = 0,0002$) et les sueurs (18 % *versus* 14 % ; $p = 0,003$). Aucune différence des scores du SF-36 physique et psychique n'a été par contre rapportée entre les 2 groupes au cours des 3 ans du suivi initial [13].

3. LES EFFETS OSSEUX DES IAS SUR LE TISSU OSSEUX ET LE CARTILAGE ARTICULAIRE

3.1. Effets des IAs sur le remodelage osseux et la densité minérale osseuse (DMO)

- Dans l'étude randomisée ATAC comparant anastrozole, 1 mg/j, tamoxifène, 20 mg/j et la combinaison des 2, l'évolution de la DMO vertébrale et fémorale a été évaluée dans un échantillon d'environ 300 patientes par Eastell *et al.* [14]. Les femmes recevant l'anastrozole ont présenté à 2 ans une perte osseuse de - 4 % au rachis et - 3,2 % au fémur alors que sous tamoxifène on notait une augmentation de

+ 1,9 % et + 1,2 %, respectivement. Cette perte osseuse était associée à une augmentation à 1 an de + 26 % des C-télopeptides du collagène de type 1 (CTX - marqueurs de la résorption osseuse) et de + 18 à + 20 % du propeptide du collagène de type 1 (PINP) et de la phosphatase alcaline osseuse (marqueurs de la formation osseuse), alors qu'il existait une diminution significative de tous ces marqueurs chez les femmes traitées par tamoxifène [14]. Des données comparables avec l'anastrozole ont également été rapportées dans l'étude IMPACT, avec une augmentation à 3 mois de 45 % des concentrations des CTX [15].

- Comme pour l'anastrozole, le létrozole [6, 16] et l'exemestane [17, 18] augmentent le remodelage osseux. Le suivi densitométrique retrouve une perte osseuse à tous les sites mesurés, que ce soit avec l'exemestane [17-19] ou le létrozole [16], qui est globalement comparable à celle observée avec l'anastrozole, de l'ordre de - 1,5 %/an à la colonne vertébrale et de - 1 %/an au col fémoral. Il faut néanmoins remarquer que pour toutes les études sur l'exemestane (à l'exception de celle de Loning *et al.* [17]), l'inhibiteur était administré en relais d'un traitement initial par tamoxifène, ce qui ne permet pas de faire la part entre l'effet propre de l'IA sur l'os ou de la reprise de la perte osseuse à l'arrêt du tamoxifène, du fait de son action anti-résorptive. Initialement, des données pré-cliniques chez la rate avaient suggéré que l'exemestane pourrait avoir des effets osseux différents de ceux des autres IAs en raison de l'activité de nature androgénique d'un de ses métabolites, le 17-hydroxexemestane. Ainsi chez la rate ovariectomisée, l'exemestane était associé à une diminution du remodelage et de la perte osseuse, ainsi qu'à une amélioration des propriétés mécaniques testées *in vitro* [20]. Les études cliniques ultérieures n'ont néanmoins pas permis de confirmer ce type d'effet avec un taux de perte osseuse globalement comparable à celui des autres IAs.

3.2. Effets des IAs sur le risque fracturaire (Tableau 1)

- Dans l'étude randomisée ATAC, l'incidence des fractures ostéoporotiques à 31 mois était significativement majorée dans le groupe anastrozole, avec un risque relatif (RR) de 1,55 [IC 95 % 1,31-1,83] par rapport au tamoxifène [7, 21]. 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 plus significative. Les données de suivi médian à 100 mois [21-23] montrent une augmentation de l'incidence fracturaire, sans majoration de la différence initialement observée entre les 2 groupes (2,93 %/an dans le groupe anastrozole *versus* 1,90 %/an dans le groupe tamoxifène). Cette différence d'incidence entre anastrozole et tamoxifène peut tout aussi bien être liée, en l'absence d'un véritable groupe contrôle, à l'activité anti-estrogénique de l'IA ou à un 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 [21]. 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. Le risque de fracture du col du fémur apparaissait particulièrement faible, sans différence significative entre les patientes ayant reçu l'anastrozole ou le tamoxifène (1,6 % *versus* 1,4 %). Enfin, le suivi ultérieur à l'arrêt des 5 ans de traitement adjuvant montre une diminution significative du risque fracturaire chez les femmes ayant reçu l'anastrozole avec un risque relatif qui devient comparable entre les 2 groupes (RR = 1,03 [0,81-1,31], p = 0,79) [23].

Dans l'analyse combinée de 2 essais prospectifs (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) trial 8/Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95) ayant évalué l'effet de 3 ans d'anastrozole en relais d'un traitement de 2 ans par tamoxifène, plus de fractures ont été observées chez les femmes traitées par anastrozole par rapport à celles ayant poursuivi le tamoxifène pendant 5 ans [22]. Le nombre de fractures reste néanmoins très inférieur à celui de l'essai ATAC (anastrozole : 36 *versus* tamoxifène : 24), avec une différence à la limite de la significativité statistique. Dans l'étude italienne ITA (Italian Tamoxifen, Anastrozole trial) qui est comparable aux essais autrichiens, mais qui n'avait inclus que 448 femmes, seules 2 fractures ont été observées dans le groupe anastrozole (1 %), de même que dans le groupe tamoxifène (1,3 %) après les 5 ans de suivi [23].

- Pour le létrozole ou l'exemestane, nous disposons des données de deux essais cliniques randomisés où l'IA a été administré dans les suites d'un traitement adjuvant par tamoxifène, respectivement de 5 ans [8] ou de 3 ans [9]. Il existe pour ces 2 IAs une augmentation de l'incidence fracturaire par rapport au placebo. Néanmoins, cette augmentation n'atteint pas le seuil de signification statistique. Au contraire, dans l'essai BIG 1-98 [24], un plus grand nombre de fractures (n = 225) a été observée chez les femmes randomisées dès le

début de l'essai pour le létrozole par rapport à celles traitées par tamoxifène ($n = 159$, $p < 0,001$). 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 événements fracturaires 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, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de leur fréquence. Il n'en demeure pas moins que la fréquence des fractures apparaît à peine plus élevée dans l'essai BIG 1-98 que dans les essais MA.17 et IES et globalement comparable à celle de l'essai ATAC, même si en l'absence d'étude comparative directe, aucune conclusion ne peut être apportée sur une éventuelle moindre innocuité de tel ou tel IA sur le risque fracturaire.

Tableau 1 - Taux des fractures ostéoporotiques chez les femmes recevant un traitement adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase

Essais (référence)	Nombre de fractures/ population	Inhibiteurs de l'aromatase	Contrôles	p
Anastrozole - ATAC [9, 19] - ABCSG 8/ARNO 95 [20] - ITA [21]	356/5216 50/3 224 4/448	5,9 % 2,0 % 1,0 %	3,7 % ⁽¹⁾ 1,0 % ⁽¹⁾ 1,3 % ⁽¹⁾	< 0,0001 0,015 0,6
Létrozole - MA.17 [10] - BIG 1-98 [22]	140/5187 384/8010	3,6 % 5,7%	2,9 % ⁽²⁾ 4,0 % ⁽¹⁾	0,24 < 0,001
Exémestane - I.E.S. [11]	125/4742	3,1 %	2,3 % ⁽¹⁾	0,08
Groupe contrôle : ⁽¹⁾ versus tamoxifène ; ⁽²⁾ versus placebo				

3.3. Effets des IAs sur les arthralgies

L'étude ATAC a également été la première à rapporter une plus grande fréquence des manifestations articulaires sous anastrozole que sous tamoxifène [23], avec une prévalence qui reste néanmoins peu différente entre les 2 groupes (30,6 % *versus* 29 %).

Néanmoins, il existe chez certaines patientes des douleurs qui peuvent être très importantes, invalidantes au quotidien [25] et de nature à remettre en cause la poursuite du traitement. Ces douleurs sont la plupart du temps de nature inflammatoire avec un dérouillage matinal très net. Elles concernent pour la majorité des cas les extrémités

distales (mains, doigts), mais peuvent également être présentes au niveau des pieds et des chevilles. Les douleurs apparaissent lors de la mise en charge et sont handicapantes, surtout aux premiers pas. Plus rarement, elles peuvent concerner les genoux, les épaules ou les hanches. Ces douleurs articulaires sont souvent associées à des myalgies.

Chez près de 30 % des patients, les douleurs correspondent à l'arthrose qui tend à s'accroître lors de la carence estrogénique, comme elle peut l'être après la ménopause. Il existerait également une plus grande fréquence de syndrome du canal carpien [26]. Dans l'étude ATAC, ce syndrome apparaissait plus fréquent chez les femmes traitées par anastrozole que par tamoxifène (2,6 % *versus* 0,7 % ; $p < 0,0001$). La prévalence était plus marquée chez les femmes de moins de 60 ans et chez celles ayant reçu une chimiothérapie adjuvante au préalable à la mise en route de l'hormonothérapie adjuvante.

Au plan biologique, il n'existe pas ou peu de syndrome inflammatoire. Un syndrome sec a été rapporté par certains auteurs avec une fréquence plus élevée [27], parfois des anticorps antinucléaires à des taux significatifs sans spécificité ou des facteurs rhumatoïdes. Les radiographies sont normales ou montrent des signes d'arthrose antérieure. L'échographie a pu objectiver des ténosynovites ou des arthrites de mains, infracliniques et non spécifiques [28]. La physiopathologie de ces douleurs reste mal élucidée, même si elle a été rattachée avant tout à la carence estrogénique marquée. Les chondrocytes du cartilage articulaire, tout comme les cellules synoviales, expriment les récepteurs des estrogènes et le gène de l'aromatase. La carence estrogénique est associée à une augmentation de la production locale de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et -6, TNF α) qui, chez certaines femmes, va contribuer aux érosions et aux altérations du cartilage. La carence estrogénique peut également diminuer le seuil proprioceptif de la douleur.

4 - LES EFFETS DES IAS SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Le risque cardiovasculaire, en particulier le risque de coronaropathie, augmente chez la femme après la ménopause. Avant la ménopause, les femmes présentent un risque cardiovasculaire significativement plus bas que celui des hommes (à facteurs de risque équivalents). Cette protection est perdue après la ménopause avec un

risque qui rejoint celui des hommes vers l'âge de 70 ans. Les déterminants de cette augmentation sont, pour partie, la conséquence de la carence estrogénique post-ménopausique entraînant des troubles métaboliques (évolution vers un profil lipidique de type athérogène, augmentation de la masse grasse abdominale et de l'insulino-résistance...), mais également des altérations directes de la paroi artérielle (dysfonctions endothéliales, perturbations du système immuno-inflammatoire) qui favorisent la progression de l'athérosclérose.

Il était donc à craindre que les inhibiteurs de l'aromatase soient associés à une plus grande fréquence des événements cardiovasculaires.

4.1. Effets des IAs sur les paramètres métaboliques du risque cardiovasculaire

Comparativement aux données sur le tissu osseux, nous ne disposons que de peu d'études ayant évalué l'impact des inhibiteurs de l'aromatase sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

Les variations des paramètres lipidiques ont été les plus fréquemment rapportées et très peu de données concernent l'évolution des autres facteurs de risque, insulino-résistance, HTA...

Pour les paramètres lipidiques, la plupart des études qui ont comparé les effets des IAs à ceux du tamoxifène seraient de nature à suggérer un effet délétère des IAs.

- Dans l'étude ATAC, la prévalence de l'hypercholestérolémie apparaît ainsi plus fréquente sous anastrozole que sous tamoxifène (9,5 % *versus* 3,0 %, $p < 0,01$) [7]. De même, dans l'étude ITA qui compare une hormonothérapie séquentielle (2-3 ans de tamoxifène avec relais par l'anastrozole) à 5 ans de tamoxifène, la fréquence des anomalies lipidiques est plus élevée chez les patientes sous anastrozole (8,1 % *versus* 1,4 %, $p = 0,01$) [29].
- Dans l'étude BIG 1-98, les patientes traitées pendant 5 ans par létrozole ont une incidence d'hypercholestérolémie de 50,6 % *versus* 24,6 % pour celles ayant reçu le tamoxifène ($p < 0,001$), mais 80 % sont de grade 1 dans les 2 bras, c'est-à-dire de faible importance [30]. De plus, il faut nuancer ces résultats par le fait que 90,8 % des prélèvements n'ont pas été réalisés strictement à jeûn.

Quant au suivi longitudinal des taux de cholestérol (CT) de ces patientes, la variation moyenne à 6, 12 et 24 mois est respectivement, de 0,0 % et - 1,8 % dans le groupe létrozole, et de - 12 %, - 13,5 % et - 14,1 % dans le groupe tamoxifène ; ainsi, le

taux plasmatique du cholestérol reste relativement stable avec le létrozole, et initialement décroît pour se stabiliser ensuite avec le tamoxifène.

- Dans l'étude IES, on note une incidence un peu plus élevée d'hypercholestérolémie dans le groupe exemestane : 8,8 % *versus* 7,6 % sous tamoxifène, mais la différence au bout de 55,7 mois n'est pas significative ($p = 0,14$) [31]. Montagnani, en 2008, a réalisé le même type d'étude et ne retrouve aucune modification du profil lipidique dans le groupe traité par tamoxifène, contrairement aux femmes qui reçoivent l'exemestane après 2-3 ans de tamoxifène. Une évolution des paramètres lipidiques vers un profil de type athérogène est observée après 12 et 24 mois de traitement : HDL-cholestérol (HDL-C) : - 12,7 % et - 15,2 %, LDL-cholestérol (LDL-C) : + 16,5 % et + 10,1 % et triglycérides (TG) : - 16,7 % et - 18,1 % ($p < 0,05$ pour l'ensemble des résultats) [32].

L'interprétation de ces résultats doit néanmoins prendre en compte l'effet positif du tamoxifène sur le profil lipidique du fait de son activité agoniste des estrogènes. Il est donc possible que les résultats de ces études témoignent davantage de l'absence de l'effet protecteur du tamoxifène que d'un véritable effet hyperlipidémiant des IAs. L'étude IMPACT (randomisée, de phase III, en double-aveugle, multicentrique) en est l'exemple : après 3 mois d'hormonothérapie néoadjuvante, il n'y a pas d'impact délétère sur le profil lipidique dans le bras anastrozole. Par contre, quand on compare ce profil à celui du bras tamoxifène, on retrouve une différence significative entre les 2 groupes en faveur du tamoxifène du fait de la baisse du cholestérol total et du LDL-C dans ce dernier groupe (CT : - 6,5 % *versus* + 2,9 % ; LDL-C : - 12,3 % *versus* + 3,4 %) [33].

L'absence d'impact significatif des IAs sur le métabolisme lipidique apparaît par ailleurs étayée par les résultats des études contre placebo.

- Dans l'étude MA.17, l'incidence de l'hypercholestérolémie est comparable entre les bras létrozole et placebo au bout de 2,4 ans de suivi (11,9 % *versus* 11,5 %, $p = 0,67$) [8]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude MA.17L (sous-groupe de MA.17 qui ne s'intéresse qu'au profil lipidique à 6, 12, 24 et 36 mois). Les seules différences concernent le HDL-C à 6 mois (+ 1,46 % *versus* + 4,31 %, $p = 0,049$), le LDL-C à 12 mois (+ 27,65 % *versus* + 21,49 %, $p = 0,033$) et les triglycérides à 24 mois (+ 11,87 % *versus* - 1,33 %, $p = 0,036$) [34].
- Pour l'étude IES, il n'existait aucune différence pour les valeurs du CT, du LDL-C ou des triglycérides entre le bras exemestane

- et le bras placebo. Par contre, une baisse significative du taux du HDL-C (- 9 % *versus* - 2 %, $p < 0,001$) et de l'apolipoprotéine A (- 6 % *versus* + 2 %, $p = 0,004$) était observée [35], ce qui pourrait témoigner de la nature stéroïdienne de cet IA avec un effet de type androgénique qui a été suggéré.
- Une seule étude a comparé directement les 3 types d'IAs (étude LEAP) chez 90 patientes ménopausées sans cancer du sein. Au terme de 24 semaines de traitement, les seules variations significatives étaient observées pour l'exemestane avec une baisse du CT (- 3,9 %, 95 % CI = - 8,5-0,7) et une augmentation du rapport LDL/HDL de 17 % (95 % CI = 7,9-26,1) contrairement aux 2 IAs non stéroïdiens ($p = 0,047$). Par contre, 12 semaines après l'arrêt des traitements, tous ces paramètres lipidiques étaient revenus à leurs valeurs préthérapeutiques [36].

En ce qui concerne l'impact des IAs sur les autres paramètres du risque cardiovasculaire, nous ne disposons que de résultats très partiels.

- L'effet de l'exemestane a été étudié sur **les variations de la composition corporelle** chez 55 patientes ménopausées ayant un IMC > 25 kg/m² et qui avaient reçu au préalable 2 ans de tamoxifène. Par rapport aux femmes qui sont restées traitées par tamoxifène, les seules modifications observées avec l'exemestane concernaient la masse grasse qui était significativement diminuée avec une diminution significative du rapport masse grasse/masse maigre [37]. Des résultats comparables ont été rapportés par Montagnani au bout de 24 mois de traitement [38]. Cette évolution de la répartition de la masse grasse pourrait par ailleurs expliquer la baisse des triglycérides rapportée avec l'exemestane et possiblement témoigner de l'effet androgénique, bien que faible, de cet IA.
- Dans l'étude BIG 1-98, **l'hypertension artérielle** était un peu plus fréquente chez les patientes sous létrozole (3,8 %) que chez celles sous tamoxifène (3,4 %), mais la différence n'était pas significative au bout de 30,1 mois de suivi [39].

4.2. Impact des IAs sur l'incidence des événements cardiovasculaires

Les conséquences cardiovasculaires des différentes IAs ont été analysées dans les grands essais thérapeutiques. Les principaux résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous pour chacun des 3 IAs.

Tableau 2 - Impact de l'anastrozole sur les événements cardiovasculaires

	Anastrozole	Tamoxifène	Placebo	p
ATAC (2005) - Ischémie cardiaque	4,1 %	3,4 %	-	0,1
ITA (2006) - Événements CV	7,6 %	6,2 %	-	0,6
ABCSG-8/ARNO (2005) - Infarctus myocarde	3/1 602	2/1 597	-	0,1

Tableau 3 - Impact du létrozole sur les événements cardiovasculaires

	Létrozole	Tamoxifène	Placebo	p
MA-17 (2003) - Événements CV	4,1 %	-	3,6 %	0,40
BIG 1-98 (2007) [7] - Événements CV :	4,8 %	4,7 %	-	0,87
- ischémie cardiaque	1,7 %	1,5 %	-	0,48
- Infarctus myocarde	1,0 %	0,7 %	-	0,19
- Athérosclérose périphérique	0,4 %	0,1 %	-	0,01

Tableau 4 - Impact de l'exemestane sur les événements cardiovasculaires

	Exemestane	Tamoxifène	Placebo	p
Coombes (2004) - Infarctus myocarde	1,0 %	0,4 %	-	ns
- Autres événements CV	42,6 %	39,2 %	-	0,016
Coombes (2004) - Infarctus myocarde	20,8 %	18,9 %	-	0,09
- Autres événements CV	9,9 %	8,6 %	-	0,12
- Autres événements CV	11,3 %	11,2 %	-	0,96

Dans l'étude BIG 1-98, l'incidence des événements cardiovasculaires n'est pas différente entre les 2 groupes d'hormonothérapie. Par contre, en termes de gravité, il y a plus d'événements de grades 3 à 5 (sévère, engageant le pronostic vital, fatal) (RR = 1,68, p = 0,001) ainsi que d'infarctus de grades 3 à 5 (RR = 2,0, p = 0,04) dans le groupe létrozole [40].

Toutes les études s'accordent donc à montrer qu'il existe une tendance à l'augmentation du risque cardiovasculaire avec les IAs par rapport au tamoxifène, mais sans que la différence soit significative. Comme pour les variations des paramètres lipidiques, il n'est actuellement pas possible de faire la part entre un effet protecteur du tamoxifène, qui a été déjà rapporté dans plusieurs essais d'hormonothérapie adjuvante [41, 42], ou un véritable impact délétère des IAs sur le risque cardiovasculaire.

4.3. Impact des IAs sur l'incidence des événements thromboemboliques veineux

Contrairement à ce qui a été rapporté pour le risque artériel, tous les essais comparatifs IAs *versus* tamoxifène retrouvent une moindre incidence des événements thromboemboliques veineux (thrombophlébite profonde, embolie pulmonaire) avec les IAs par comparaison au tamoxifène, ce qu'il faut avant tout rapprocher de l'effet prothrombotique bien documenté du tamoxifène. Dans l'essai MA.17, les événements thromboemboliques veineux étaient discrètement plus fréquents, bien que de manière non significative avec le létrozole que dans le groupe placebo (0,4 % *versus* 0,2 %).

Au total, il reste actuellement difficile de conclure sur les relations entre inhibiteurs de l'aromatase et risque cardiovasculaire. Le risque coronarien apparaît un peu augmenté lorsque le comparatif est le tamoxifène, mais il s'agit probablement plus du reflet de l'absence d'effet bénéfique du tamoxifène que d'un effet délétère des IAs. Les données actuellement disponibles par comparaison à un placebo ne permettent pas de conclure à une association entre IAs et risque cardiovasculaire. Il faut néanmoins prendre en compte la durée de ces études et il n'est pas possible actuellement de préjuger d'un possible retentissement à plus long terme chez les femmes qui auraient reçu 5 ans de traitement par IA (voire peut-être plus...).

Au plan thromboembolique veineux, le risque est moins important avec les anti-aromatases qu'avec le tamoxifène, et il n'apparaît pas significativement majoré dans l'étude MA.17 pour l'exemestane par rapport au placebo.

5. EN PRATIQUE, QUELLE CONDUITE À TENIR PEUT-ON PRÉCONISER CHEZ UNE FEMME DEVANT RECEVOIR UN TRAITEMENT ADJUVANT PAR UN INHIBITEUR DE L'AROMATASE ?

La gestion des effets des IAs concerne en pratique avant tout les manifestations fonctionnelles associées à la carence estrogénique et la prévention du risque de fracture.

Pour les manifestations fonctionnelles, les moyens sont relativement limités et la prise en charge est la même que celle proposée aux femmes ayant une contre-indication absolue au traitement hormonal. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont parfois intéressants pour réduire l'incidence des bouffées de chaleur, en particulier lorsqu'il existe en début de traitement une tendance dépressive. Néanmoins, ils soulèvent la question de leur tolérance à moyen/long terme et de leur durée d'utilisation. Nous ne disposons pas par ailleurs de données sur une éventuelle interférence avec l'effet des IAs, comme cela a pu être montré avec le tamoxifène où une augmentation des récurrences a été notée [48]. Les traitements locaux peuvent être utilisés en cas de sécheresse vaginale et de dyspareunie bien que les produits à base d'estriol ou de promestriène soient déconseillés, voire contre-indiqués. Le gel polycarboophile non hormonal Replens[®] a montré une efficacité comparable aux gels estrogéniques pour améliorer la sécheresse vaginale et les symptômes associés [44, 45], et représentent une solution de choix chez ces femmes.

En ce qui concerne la prévention du risque fracturaire, plusieurs éléments se dégagent des résultats des grands essais thérapeutiques.

- Le risque fracturaire reste peu élevé, de l'ordre de 3 à 6-7 % pour des durées de traitement de 3 à 5 ans. De plus, pour la majorité des essais, leur effet a été comparé à celui du tamoxifène, ce qui rend difficile l'interprétation des données dans la mesure où le tamoxifène exerce un effet de protection vis-à-vis de la perte osseuse post-ménopausique. À titre de comparaison, le risque fracturaire des femmes incluses dans la majorité des essais de prévention de l'ostéoporose, et notamment par les bisphosphonates, est de l'ordre de 15 %. Cette différence s'explique pour partie par une plus grande prévalence des facteurs de protection du risque fracturaire, qui constituent également des facteurs classiques du risque de cancer du sein, comme par exemple l'obésité. Plus de 10 études épidémiologiques ont, par ailleurs, bien montré l'existence d'une relation positive entre la majoration de

la valeur de la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes les plus âgées, après 65-70 ans et même après ajustement pour les facteurs confondants [46-55].

- L'augmentation du remodelage osseux apparaît précoce dès les 6-12 premiers mois du traitement, ce qui justifie une évaluation du risque fracturaire avant la mise en route de l'hormonothérapie adjuvante (et même idéalement au moment du diagnostic du cancer du sein compte tenu de l'impact délétère possible des chimiothérapies et de l'installation souvent brutale de la phase post-ménopausique chez les femmes les plus jeunes). Par contre, il ne semble pas y avoir d'effet cumulatif et l'augmentation du risque fracturaire observée dans les 2 premières années de l'étude ATAC, suivie d'une diminution ultérieure, serait en faveur d'une « sélection » des femmes initialement à plus haut risque fracturaire. Lors de l'arrêt du traitement, il n'apparaît exister aucun sur-risque résiduel en termes de fracture [21].

En pratique,

il est donc important d'envisager une évaluation du risque fracturaire selon les standards actuels (associant à la mesure de la DMO par DXA la recherche des facteurs de risque et idéalement une évaluation des marqueurs de la résorption osseuse (CTX)), le plus tôt possible, dès le diagnostic du cancer du sein. La prise en charge thérapeutique du risque induit par les IAs nous paraît particulièrement importante chez les femmes les plus jeunes, en particulier en cas de ménopause chimio-induite ou secondaire à l'utilisation des agonistes du Gn-RH, en cas de chimiothérapie néo- ou adjuvante, et lorsqu'il existe des facteurs de risque additionnels de fracture, notamment une diminution initiale de la DMO. En cas d'abstention thérapeutique, un nouveau contrôle densitométrique et un dosage du CTX sont conseillés après les 12-18 premiers mois de traitement de manière à juger de l'impact osseux du traitement adjuvant, et si nécessaire (perte osseuse rapide, majoration importante du remodelage osseux), débiter un traitement. La surveillance osseuse nous paraît ultérieurement dépendre du risque propre de la patiente et de l'utilisation ou non d'un traitement de prévention du risque fracturaire. Pour le risque cardiovasculaire, la réalisation d'un bilan lipidique associant au dosage du cholestérol total et des triglycérides un fractionnement lipidique (LDL-C et HDL-C) doit être conseillée avant l'initiation de l'IA et de manière annuelle pendant la durée du traitement.

Au plan thérapeutique,

l'hyper-remodelage osseux induit par les IAs doit conduire logiquement à privilégier les traitements à action anti-ostéoclastique. La prescription d'agents anaboliques (tériparatide) est plus discutable, d'autant que l'innocuité de ces traitements sur la croissance tumorale n'est pas connue. Parmi les agents anti-résorptifs, seuls les bisphosphonates (BPN) peuvent être utilisés (aucune donnée d'efficacité anti-fracturaire n'est disponible pour le ranélate de strontium chez des femmes traitées par IAs). Prochainement, le denosumab, qui est un anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand et qui constitue la 1^{re} biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose, pourrait également représenter une option thérapeutique complémentaire. Les premiers résultats apparaissent convaincants [56].

En ce qui concerne les BPNs, plusieurs molécules sont actuellement disponibles pour la prévention des fractures ostéoporotiques avec des voies d'administration intermittente, soit orale (alendronate, risédronate, ibandronate), soit parentérale (ibandronate, zolédronate). Tous ont une AMM dans cette indication de prévention du risque fracturaire et nous disposons de plusieurs études ayant validé leur efficacité préventive chez les femmes traitées après cancer du sein [57-59]. Dans les cancers du sein avec métastases osseuses, certains BPNs réduisent significativement les complications liées à ces métastases (fractures, hypercalcémie, recours à la chirurgie ou à la radiothérapie) et retardent leur délai de survenue [60, 61]. Plusieurs BPNs ont également montré *in vitro* une activité antitumorale directe (apoptose des cellules tumorales), mais pour des concentrations élevées et de manière non spécifique [62, 63]. Leur place en traitement adjuvant, en prévention des métastases osseuses notamment, a donné lieu à des résultats contradictoires et reste encore controversée. Un essai thérapeutique récent [64], réalisé chez des femmes non ménopausées recevant un traitement adjuvant basé sur l'association agoniste du GnRH + anastrozole ou agoniste du GnRH + tamoxifène, a montré que l'addition de zolédronate était associée à une meilleure survie sans maladie (94 % *versus* 90,8 %), ainsi qu'à une diminution du risque de métastase osseuse, bien que non significative (HR = 0,68 [0,36-1,27] ; $p = 0,22$) par rapport aux femmes recevant le placebo. La survie globale n'était pas par contre significativement diminuée. À l'inverse, une plus grande fréquence des douleurs osseuses (35 % *versus* 25 %), des arthralgies (24 % *versus* 18 %) et des épisodes d'hyperthermie (9 % *versus* 2 %) a été rapportée chez les femmes recevant le zolédronate, en particulier chez celles recevant l'association agoniste du GnRH + anastrozole + zolédronate. On peut donc s'interroger sur la balance

bénéfice/risque, notamment en termes de qualité de vie de l'utilisation de ce BPN, en particulier chez des femmes ayant un cancer du sein peu agressif et à faible risque fracturaire. De plus, le risque, bien que faible, d'ostéonécrose de mâchoire, doit inciter à une plus grande prudence vis-à-vis des BPNs injectables par rapport aux formes orales chez les femmes présentant un cancer du sein. Dans tous les cas, un bilan dentaire initial associé à des soins dentaires, si nécessaire, doit être la règle avant la prescription de ce type de BPN (hors situation d'urgence thérapeutique). Lorsque nécessaire, la durée du traitement par BPN doit rester conforme aux recommandations actuelles dans l'ostéoporose qui sont de l'ordre de 5 ans, ce qui correspond à la durée d'utilisation des IAs en hormonothérapie adjuvante. Une nouvelle évaluation du risque fracturaire apparaît nécessaire à la fin du traitement adjuvant de manière à adapter la conduite à tenir ultérieure.

La mise en place des mesures hygiéno-diététiques classiques (éviction des facteurs de risque, activité physique régulière, apport calcique suffisant), et particulièrement la prévention de l'insuffisance vitaminique D nous semblent également très importantes.

Bibliographie

- [1] Means GD, Mahendroo MS, Corbin CJ *et al.* Structural analysis of the gene encoding human aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *J Biol Chem* 1989;19:385-391.
- [2] Sebastian S and Bulun SE. A highly complex organization of the regulatory region of the human *CYP19* (aromatase) gene revealed by the human genome project. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86:4600-4602.
- [3] Tanaka S, Haji M, Takayanagi R, Nawata H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the enzymatic activity and expression of the messenger ribonucleic acid for aromatase cytochrome P450 synergistically with dexamethazone depending on the vitamin D receptor level in cultured human osteoblasts. *Endocrinology* 1996;137:1860-1869.
- [4] Ettinger B, Pressman A, Sklarin P *et al.* Associations between low levels of serum estradiol, bone density and fractures among older women: the Study of Osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2239-43.
- [5] Cummings SR, Browner WS, Bauer DC *et al.* Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998;339:733-8.
- [6] Hesmati HM, Khosla S, Robins SP. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;178:172-8.
- [7] ATAC Trialists' Group. 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* 2002;359:2131-39.
- [8] Goss PE, Ingle JN, 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;349:1793-802.
- [9] Coombes RC, Emma H, Gibson L *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.
- [10] Cella D, Fallowfield F, Barker P *et al.* Quality of life in postmenopausal women in the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for early breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2006;100:273-84.
- [11] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS *et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
- [12] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M *et al.* Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
- [13] Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN *et al.* Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-40.
- [14] Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE on behalf of the ATAC Trialists' group. 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* 2006;21:1215-23.
- [15] Banerjee S, Smith IE, Folkler L *et al.* 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* 2005;16:1632-8.
- [16] Perez EA, Josse RG, Pritchard KI *et al.* 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* 2006;24:3629-35.
- [17] Lonning PE, Geisler J, Krag LE *et al.* 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* 2005;23:5126-37.
- [18] Coleman R, 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 randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119-27.

[19] Gonelli S, Cadirni A, Cafarelli C *et al.* Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 2007;40:205-10.

[20] Goss PE, Qi S, Josse R *et al.* The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 34:384-92.

[21] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 month-analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:45-53.

[22] Jakesz R, Jonat W, Gnant M *et al.* 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* 2005;366:455-62

[23] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M *et al.* Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer : preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23: 5138-47.

[24] Breast International (BIG) 1-98 Collaborative group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS *et al.* A comparison of létrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747.

[25] Crew KD, Greenlee H, Capordice J *et al.* Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 3877-83.

[26] Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results form the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4962-6.

[27] Laroche M, Borg S, Lassoued S, De Lafontant B, Roché H. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren syndrome. *J Rheum* 2007;34:2259-63.

[28] Henri NL, Jacobson JA, Banerjee M *et al.* A prospective study of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms and abnormalities on serial high-resolution wrist ultrasonography. *Cancer* 2010;116:4360-7

[29] Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P *et al.* Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17(7):10-4.

[30] Coates A, Keshaviah A, Thürlimann B *et al.* Five years of létrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.

[31] Coombes R, Kilburn L, Snowdon C *et al.* Survival and safety of exemestane *versus* tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled study. *Lancet* 2007;369:559-70.

[32] Montagnani A, Gonnelli S, Cadirni A *et al.* The effects on lipid serum levels of 2-year adjuvant treatment with exemestane after tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *Eur J Intern Med* 2008;19: 592-7.

[33] Banerjee S, Smith I, Folkerd L, Iqbal J, Barker P, Dowsett M. 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* 2005;16:1632-8.

[34] Wasan K, Goss P, Pritchard P *et al.* The influence of létrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005;16:707-15.

[35] Lonning P, Geisler J, Krag L *et al.* 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* 2005;23:5126-37.

[36] McCloskey E, Hannon R, Lakner G *et al.* Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of létrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2007;43:2523-41.

[37] Francini G, Petrioli R, Montagnani A *et al.* Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153-8.

- [38] Montagnani A, Gonnelli S, Cadirni A *et al.* The effects on lipid serum levels of 2-year adjuvant treatment with exemestane after tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *Eur J Inter Med* 2008; 19:592-7.
- [39] Mouridsen H, Keshaviah A, Coates A *et al.* Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using létrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5715-22.
- [40] Mouridsen H, Keshaviah A, Coates A *et al.* Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using létrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5715-22.
- [41] Costantino J, Kuller L, Ives D, Fisher B, Dignam J. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:776-82.
- [42] Nordenskjold B, Rosell J, Rutqvist L *et al.* Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1609-10.
- [43] Jin Y, Desta Z, Stearns V *et al.* CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9
- [44] Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA *et al.* Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:969-73.
- [45] Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007;14(1):S20-40.
- [46] Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. *Study of Osteoporotic Fractures. J Am Med Ass* 1996;276:1404-8.
- [47] Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE *et al.* Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336:611-7.
- [48] Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density : the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 2000;36:27-34.
- [49] Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, Bauer DC, Cummings SR, Kuller LH. Bone mass and breast cancer risk in older women : differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:930-6.
- [50] Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE *et al.* Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 2001;12:213-22.
- [51] Ganry O, Tramier B, Fardellone P, Raverdy N, Dubreuil A. High bone mass density as a marker for breast cancer in post-menopausal women. *The Breast* 2001;10:313-7.
- [52] Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V. Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES I follow-up cohort. *BMC Cancer* 2002;2:22-31.
- [53] Van der Klift M, de Laet EDH, Coebergh JWW, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and the risk of cancer: the Rotterdam study. *Bone* 2003;32:211-6.
- [54] Nelson DA, Darga LL, Simon MS, Severson RK. Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. *Osteoporosis Int* 2004;15:535-40.
- [55] Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, Peng J, Raverdy N. Bone mass density and risk of breast cancer and survival in older women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:785-92.
- [56] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R *et al.* Randomized trial of denosumab in patients receiving aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1-9.
- [57] Delmas PD, Balena R, Confavreux E *et al.* Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer : a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15:955-62.
- [58] Lester JE, Dodwell D, Purohit OP *et al.* Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor treatment for breast cancer *Clin Cancer Res* 2008;14:6336-42.
- [59] Brufsky A, Bundred N, Coleman R *et al.* Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early

breast cancer receiving adjuvant létrozole. *Oncologis* 2008;13:503-14.

[60] Ross JR, Saunders Y, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of role of bisphosphonate on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:1-6.

[61] Gordon DH. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates for patients with breast cancer metastatic to bone: a review of randomized, double-blind, phase III trials. *Clin Breast Cancer* 2005;6:125-31.

[62] Fromigie O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonate induce breast cancer cell death *in vitro*. *J Bone Miner Res* 2000;15: 2211-21.

[63] Yoneda T, Hashimoto N, Hiraga T. Bisphosphonate actions on cancer. *Calcif Tissue Int* 2003;73:315-18.

[64] Gnant M, Mlineritsch B, Shipinger W *et al*. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.