



La densité osseuse élevée : un marqueur de risque du cancer du sein ?

High mineral bone density: a marker for risk of breast cancer?

Mots clés : Cancer du sein, Densité minérale osseuse élevée, Estrogènes, Aromatase.
Keywords : Breast cancer, High BMD, Estrogens, Aromatase activity.

F. Trémollières ⁽¹⁾, C. Ribot ⁽¹⁾

Un certain nombre de données suggèrent que deux des pathologies les plus fréquentes de la phase postménopausique pourraient partager un lien physiopathologique commun, représenté par le niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme. De plus, l'actualité récente sur les traitements hormonaux de la ménopause [1, 2] a conduit à soulever à nouveau le problème des relations entre estrogènes, sein et tissu osseux. Il a été bien montré que les estrogènes sont des agents qui augmentent in vitro la prolifération des cellules mammaires et qui, à fortes doses chez l'animal, augmentent l'incidence des tumeurs mammaires. Chez la femme, différentes situations cliniques entraînant une exposition prolongée aux estrogènes (puberté précoce, ménopause tardive) sont des facteurs de risque classiques de cancer du sein [3]. De même, l'obésité, qui s'accompagne d'une production estrogénique endogène plus importante, secondaire à une augmentation de la conversion des androgènes dans le tissu adipeux, représente également une situation clinique à risque de cancer du sein. À l'inverse, la plupart de ces situations cliniques, de même que la prise d'un traitement hormonal substitutif, sont considérées comme des facteurs de protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose. Dans le même esprit, quelques études épidémiologiques [4-7] ont rapporté une fréquence moindre des cancers gynécologiques hormonodépendants (sein, endomètre) chez les femmes atteintes d'ostéoporose et au contraire une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant un niveau élevé de densité minérale osseuse (DMO), en faveur d'un lien physiopathologique commun. Il est important de rappeler que le tissu osseux est estrogénodépendant. Les ostéoblastes expriment les deux isoformes du récepteur des estro-

1. Unité ménopause et maladies osseuses métaboliques, hôpital Paule-de-Viguier, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9.

gènes (Er α et Er β), et possèdent tout l'équipement enzymatique nécessaire à une production estrogénique locale (aromatase, 17 β hydroxydeshydrogénase). De plus en plus de données suggèrent ainsi que le tissu osseux pourrait constituer un excellent reflet du niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme [8] et notamment après la ménopause, où la production systémique par les ovaires est remplacée par une production tissulaire, fondée sur la conversion in situ des androgènes, essentiellement d'origine surrénalienne [9]. On sait de plus que cette imprégnation estrogénique tissulaire postménopausique est susceptible de connaître des variations inter-individuelles et différents facteurs conditionnant le métabolisme des estrogènes (polymorphisme du récepteur des estrogènes, expression de l'aromatase, différence du métabolisme oxydatif des estrogènes...) ont été associés à des niveaux de masse osseuse, de perte osseuse et d'incidence fracturaire différents.

Le but est donc d'examiner l'hypothèse suggérée par plusieurs travaux épidémiologiques selon laquelle un niveau élevé de DMO, notamment chez la femme ménopausée, serait le reflet d'une imprégnation estrogénique plus importante et pourrait constituer un marqueur du risque de cancer du sein.

Les données épidémiologiques

La première étude à avoir soulevé l'hypothèse d'une relation entre le niveau de masse osseuse et le risque de cancer du sein est la grande étude épidémiologique *SOF (Study of Osteoporotic Fractures)* ayant concerné 9 600 femmes de plus de 65 ans. Une première analyse publiée en 1996 [10] 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 postménopausique et qui avaient été comparées à 6 750 femmes saines de la cohorte initiale (**tableau**). La DMO avait été mesurée en début de suivi par absorptiométrie monophotonique (SPA) au radius et au calcanéum et ultérieurement par DEXA 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 évalués tant par SPA, que par DEXA. Une analyse complémentaire publiée en 2001 [11] avait permis de confirmer ces données initiales pour un suivi plus long, de 6,8 ans au cours duquel 315 cas de cancer du sein avaient été identifiés. L'augmentation du risque 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. De plus, ce risque apparaissait plus particulièrement marqué pour les tumeurs diagnostiquées à un stade II ou plus élevé (RR : 5,6 ; IC 95 % : 1,2-27,4) que pour celles au stade I, ce qui pourrait suggérer l'influence de certains facteurs biologiques associés à une DMO élevée (IGF-1, TGF β) sur la croissance tumorale mammaire. Ultérieurement, sept autres études de cohorte ou cas-témoin (**tableau**) ont également rapporté une association entre une DMO élevée et le risque de cancer du sein chez des femmes ménopausées. Le risque est ainsi majoré d'un facteur variant de 2 à 4, en fonction des études et du site osseux, chez les 25 à 30 % des femmes ayant les niveaux de DMO les plus élevés et cela après ajustement pour les facteurs confondants habituels que sont l'âge, le poids, l'âge de la puberté et de la

ménopause, ainsi que les antécédents familiaux de cancer du sein [12-18]. Parmi ces études, une des plus intéressantes concerne 8 203 femmes, âgées de 54 à 80 ans, qui avaient été pré-sélectionnées en vue de leur inclusion dans l'essai FIT (*Fracture Intervention Trial*), notamment en raison de l'absence de toute prise d'un traitement hormonal en postménopause [14]. Le suivi moyen de 3,7 ans a permis d'identifier 131 cas de cancer du sein parmi lesquels 102 cas de cancers invasifs. Par rapport aux femmes situées dans le quartile de DMO les plus basses, les femmes des trois autres quartiles de DMO présentaient une augmentation significative de leur risque de cancer du sein variant de 1,5 à 1,9. Ce sur-risque associé à l'augmenta-

Tableau. Association entre l'augmentation de la DMO et le risque de cancer du sein.

Auteurs-Année Étude	Méthodologie Population (n)	Suivi (ans) K du sein	Sites osseux Méthode de mesure de DMO	Risque Relatif (IC 95 %)
Cauley, 1996 SOF	Cohorte 6 837	3,2 ans 97 cas	Vertèbres, fémur DEXA	CL: 3,33 (1,56-7,12) FN : 3,97 (1,58-9,70) Q1 vs Q4
Zhang, 1997 Framingham	Cohorte 1 373	24 ans 91 cas	Phalanges Radiogrammétrie	3,5 (1,8-6,8) Q1 vs Q4
Nguyen, 2000 Dubbo Study	Cas-contrôle 150	- 30 cas	Vertèbres, fémur DEXA	DMO : + 0,1 g/cm ² (1) CL : 2,01 (1,31-2,97) FN : 1,45 [1,01-2,30]
Buist, 2001 FIT	Cohorte 8 203	3,7 ans 131 cas	Fémur DEXA	1,8 (1,0-3,2) Q1 vs Q4
Zmuda, 2001 SOF	Cohorte 8 905	6,5 ans 315 cas	Radius, calcaneum SPA	2,7 (1,4-5,3) Q1 vs Q4
Ganry, 2001	Cas-contrôle 252	6 ans 126 cas	Vertèbres, fémur DEXA	CL : 3,8 (1,4-8,6) FN : 2,4 (1,2-3,9) Q1 vs Q4
Nelson, 2002 NHANES I	Cohorte 3 108	= ~ 9 ans 101 cas	Phalanges Radiogrammétrie	1,45 (0,75-2,82) 1,66 (0,69-3,99) (2) Q1 vs Q4
van der Klift, 2003 Rotterdam Study	Cohorte 3 107	6,5 ans 74 cas	Vertèbres, fémur DEXA	2,1 (1,1-3,7) T1 vs T3
Nelson, 2004	Cas-contrôle 418	- 221 cas	Radius pDEXA	1,98 (1,32-2,97) z-score > 0 vs ≤ 0

SPA: absorptiométrie monophotonique. DEXA: absorptiométrie biphotonique. pDEXA: absorptiométrie biphotonique périphérique. CL: colonne lombaire, FN : col fémoral. Q1 : quartile de DMO le plus élevé. T1 : tertile de DMO le plus élevé. SOF : Study of Osteoporotic Fracture. FIT : Fracture Intervention Trial, NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

(1) Par rapport à la moyenne du BMD de la population.

(2) Femmes âgées de plus de 55 ans (association positive entre le BMD et le risque de cancer du sein du 1^{er} au 4^e quartile [$p = 0,04$]).

tion de la DMO apparaissait, de plus, indépendant des antécédents familiaux de cancer du sein. Il est cependant important de remarquer que, comme dans l'étude SOF [19], le sur-risque apparaissait plus marqué chez les femmes qui avaient des antécédents familiaux de cancer du sein (RR : 2,3 ; IC 95 % : 1,1-4,5), ce qui suggère l'importance d'un lien génétique commun sous-tendant ces deux situations cliniques. Dans tous les cas, le sur-risque associé à l'augmentation de la DMO apparaît supérieur à celui conféré par un antécédent familial au premier degré de cancer du sein pris de manière isolé (RR : 1,4 ; IC 95 % : 0,9-2,2).

Cette relation inverse entre les risques de cancer du sein et d'ostéoporose est par ailleurs étayée par une incidence en général plus faible des fractures ostéoporotiques et notamment de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) chez les femmes survivantes d'une néoplasie mammaire. Ainsi, un suivi moyen de 5,5 ans d'une cohorte de 5 980 femmes ayant présenté un adénocarcinome du sein de stade 0, I ou II entre l'âge de 55 et de 64 ans (sans traitement adjuvant par tamoxifène) a permis de mettre en évidence une diminution significative du risque de fracture de l'ESF (RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,43-0,94), après ajustement pour les variables de confusion, par rapport à une population de mêmes caractéristiques cliniques, mais sans antécédents de pathologie néoplasique [20]. Une telle diminution du risque de fracture ostéoporotique chez des femmes ayant présenté un cancer du sein avait déjà été rapportée dans plusieurs études de cohorte ou cas-contrôle [4-7]. Une vaste étude cas-contrôle [7] réalisée chez 5 559 femmes âgées de 40 à 79 ans ayant présenté un cancer du sein et comparées à 5 829 contrôles avait ainsi permis de montrer une incidence moindre des fractures ostéoporotiques (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,68-0,94) chez les femmes atteintes de cancer. À partir de cette même étude (différents sous-groupes d'appariement en fonction des pathologies), une association identique, voire plus marquée, était présente entre le risque fracturaire et le cancer de l'endomètre (739 cas de cancer de l'endomètre versus 2 334 contrôles ; RR : 0,59 ; IC 95 % : 0,40-0,89), en faveur du lien estrogénique entre ces deux pathologies.

Enfin, on peut remarquer que 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 qui apparaît plus faible par rapport aux femmes de même caractéristiques, mais présentant un niveau de DMO normal pour l'âge et le poids. Une telle relation a été en particulier mise en évidence récemment dans le groupe placebo de la *cohorte MORE* [21] avec une incidence du cancer du sein plus faible chez les femmes présentant une ostéoporose sévère, fracturaire par rapport à celles dont l'ostéoporose n'était définie que sur les critères densitométriques (t-score < - 2,5).

Les hypothèses physiopathologiques

Le lien physiopathologique le plus communément avancé entre le risque de cancer du sein et la majoration du niveau de la DMO est l'existence d'une exposition tissulaire aux estrogènes plus importante et/ou plus longue. Différents arguments de nature épidémiologique plaident en faveur de cette hypothèse. Plusieurs situations cliniques, reflet de la longueur de l'exposition aux estrogènes influencent de la même façon le risque de cancer du sein et le niveau de la DMO. C'est le cas de la puberté précoce et de la ménopause tardive qui sont des

facteurs de risque classiques du cancer du sein et qui sont associés à une augmentation du niveau de la DMO postménopausique et à un risque faible d'ostéoporose [3, 15, 22]. L'obésité est un autre exemple de situation clinique classiquement associée à la fois à une augmentation du risque des cancers hormonodépendants en postménopause (sein et endomètre) et à une protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose. Différents travaux cliniques dont les nôtres [23, 24] ont bien montré que les femmes présentant une surcharge pondérale présentaient une DMO plus élevée tant en péri- qu'en postménopause, ainsi qu'un taux de perte osseuse postménopausique et un risque de fracture ostéoporotique significativement plus bas que les femmes de mêmes caractéristiques, mais de poids normal. À côté du rôle des contraintes mécaniques liées au surpoids, l'hypothèse d'une imprégnation tissulaire en estrogènes accrue apparaît la plus probable. Celle-ci est à la fois secondaire à une production systémique d'estrone et à une conversion par le tissu adipeux des androgènes surrénaliens en estrogènes (par le biais de l'activité aromatasase) plus marquées, mais également à une diminution des concentrations de la SHBG, qui a pour conséquence de majorer la fraction libre, biologiquement active, des stéroïdes sexuels. Or, l'activité aromatasase, tout comme les variations des concentrations de la SHBG sont largement impliquées dans la cancérogenèse mammaire. L'aromatasase représente une enzyme clé qui est exprimée dans de nombreux tissus autres que les organes de la reproduction, comme la peau, le tissu adipeux et le tissu osseux. Elle peut également être exprimée dans des tissus pathologiques estrogénodépendants comme l'endométriose, les fibromes utérins [25] et le cancer du sein [26, 27]. Dans le tissu mammaire postménopausique, les niveaux d'estrogènes sont ainsi rarement le reflet des estrogènes circulants du fait de la capacité locale de synthèse à la fois par le tissu cancéreux et l'adipocyte mammaire en fonction de l'activité de l'aromatasase [27]. Sur le plan osseux, l'importance de l'activité aromatasase est attestée par quelques observations privilégiées de déficit en aromatasase chez les sujets de sexe masculin [28]. Ces sujets XY, comme ceux qui présentent une inactivation du récepteur aux estrogènes ont un morphotype caractérisé par une grande taille, du fait de l'absence de soudure des cartilages de croissance au moment de la puberté et une ostéoporose malgré des concentrations d'androgènes normales ou élevées. L'administration d'estrogènes permet d'obtenir la récupération d'un niveau de masse osseuse quasi physiologique [29, 30]. La régulation de l'activité aromatasase est par ailleurs complexe avec une spécificité d'expression tissulaire et sous l'influence de promoteurs différents pour chaque tissu, formés par épissage alternatif. Parmi les facteurs de régulation, un certain nombre de cytokines inflammatoires (IL-6, IL-11, TNF α) apparaissent jouer un rôle majeur aussi bien dans le tissu adipeux que dans les ostéoblastes. Il est intéressant de remarquer que ces facteurs sont souvent les mêmes que ceux qui sont mis en jeu dans les processus de cancérogenèse. Enfin, l'importance du rôle de l'aromatasase dans les tissus mammaire et osseux est soulignée par l'intérêt des inhibiteurs de l'aromatasase dans le traitement du cancer du sein [31], ainsi que par les effets délétères de ces traitements vis-à-vis de la perte osseuse postménopausique et du risque de fracture [32].

Outre l'aromatasase, plusieurs autres systèmes enzymatiques participent également à la production estrogénique tissulaire mammaire, tout comme dans le tissu osseux, telles la sulfatase et la 17 α -hydroxylase qui interviennent dans le métabolisme de l'androstènedione ou la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase qui permet la conversion d'estrone en estradiol. L'activité biologique des estrogènes est par ailleurs déterminée par leur métabolisme oxydatif. La

principale voie métabolique de l'estrone consiste, en effet, en une hydroxylation irréversible soit en C16- α , soit en C2 conduisant respectivement, au 16 α -hydroxy-estrone et à l'estriol qui conservent une activité estrogénique et au 2-hydroxyestrogènes et 2-méthoxyestrogènes qui en sont pratiquement dépourvus. L'orientation de cette voie d'hydroxylation, mesurée par le rapport 2/16-hydroxyestrone, est donc un facteur susceptible d'influencer l'activité estrogénique, surtout après la ménopause. Ainsi, la diminution de ce rapport, marqueur d'une plus forte estrogénicité, est associée à une augmentation de la masse osseuse et à une augmentation du risque de cancer du sein [33, 34]. Enfin, la sensibilité de la réponse cellulaire qui est pour partie conditionnée par l'équipement tissulaire en récepteur, mais également par la nature du récepteur, son polymorphisme ou par les multiples facteurs de régulation de la transcription génique constitue également un facteur de modulation supplémentaire.

Les conclusions pratiques

Un des intérêts de toutes ces données qui témoignent d'une parenté entre le risque de cancer du sein et un niveau élevé de masse osseuse est de souligner la complexité du métabolisme des estrogènes notamment chez la femme ménopausée, où la production intracrane remplace la production endocrine. Ce problème est d'autant plus important que nous manquons d'outil simple permettant d'apprécier, sur le plan individuel, cette imprégnation tissulaire. Le développement de dosages ultra sensibles de l'estradiol représente une approche intéressante dans certains cas, mais qui ne peut refléter la production locale d'estrogènes ou la sensibilité de la réponse tissulaire. Dans ce contexte, l'étude du métabolisme osseux par le biais de la mesure de la DMO par DEXA et du dosage des marqueurs biologiques de la formation et de la résorption osseuse pourrait représenter des outils particulièrement intéressants pour évaluer sur le plan individuel, les différences d'activité et de sensibilité estrogénique qui peuvent être observées chez les femmes ménopausées, et par là même leur risque de pathologies néoplasiques estrogénodépendantes.

Références bibliographiques

- [1] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [2] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- [3] Berstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.
- [4] Adami HO, Zack M, Kressner U et al. Hip fractures in women with breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;132:877-83.
- [5] Olsson H, Hägglund G. Reduced cancer morbidity and mortality in a prospective cohort of women with distal forearm fractures. *Am J Epidemiol* 1992;136:422-7.
- [6] Persson I, Adami HO, McLaughlin JK, Naessen T, Fraumeni JR Jr. Reduced risk of breast and endometrial cancer among women with hip fractured. *Cancer Causes Cont* 1994;5:523-8.
- [7] Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM et al. Fracture history and risk of breast and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:1071-8.
- [8] Cauley JA, Gutai JP, Sandler RB, LaPorte RE, Kuller LE, Sashin D. The relationship of endogenous estrogen to bone density and bone area in normal postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1986;124:752-61.
- [9] Ribot C, Trémollières F. Déterminants de l'activité estrogénique après la ménopause. *MT Endocrinologie & Reproduction* 2004;6:75-82.

- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 2000;36:27-34.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Nelson DA, Darga LL, Simon MS, Severson RK. Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. *Osteoporosis Int* 2004;in press.
- [19] Lucas FL, Cauley JA, Stone RA et al. Bone mineral density and risk of breast cancer. Differences by family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:22-9.
- [20] Lamont EB, Lauderdale DS. Low risk of hip fracture among elderly breast cancer survivors. *Ann Epidemiol* 2003;13:698-703.
- [21] Barrett-Connor E, Cauley J, Kulkarni P et al. Risk-benefit assessment for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Calcif Tissue Int* 2003;72:335-42.
- [22] Ribot C, Pouillès JM, Bonneau M, Trémollières F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 1992;36:225-8.
- [23] Ribot C, Trémollières F, Pouillès JM, Bonneau M, Germain F, Louvet JP. Obesity and postmenopausal bone loss: the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. *Bone* 1988;8:327-31.
- [24] Trémollières F, Pouillès JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
- [25] Bulun SE, Yang S, Fang Z et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;9:19-25.
- [26] Brodie A, Nakamura J. Aromatase in the normal breast and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:281-6.
- [27] Chen S, Zhou D, Yang C et al. Modulation of aromatase expression in human breast tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79:35-40.
- [28] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98.
- [29] Carani C, Qin K, Simoni M. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91-5.
- [30] Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;9:599-603.
- [31] 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; 359:2131-9.
- [32] Eastell R. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the ATAC trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(S2):S312.
- [33] Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:505-9.
- [34] Leelawattana R, Ziambaras K, Roodman-Weiss J et al. The oxydative metabolism of estradiol conditions post-menopausal bone density and bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;15:2513-20.