



Review Article

Hormone Therapy in Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer: A Review of Survival Benefits and Challenges

Dena Firouzabadi¹, PharmD, PhD;^{ORCID} Navid Esmailzadeh Shahri^{1*}, PharmD, PhD Candidate;^{ORCID} Mohammad Amin Jafarzadeh^{1,2}, PharmD, PhD Candidate;^{ORCID} Fatemeh Soflaeishahrbabak³, PharmD;^{ORCID} Maryam Shahriarfar¹, PharmD^{ORCID}

¹Department of Clinical Pharmacy, Shiraz School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Information

Article History:

Received: December 04, 2025

Accepted: March 27, 2026

*Corresponding Author:

Navid Esmailzadeh Shahri, PharmD, PhD Candidate;
Clinical Pharmacy Department, Shiraz School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Email:

navid.esmailzadeh73@gmail.com

Abstract

This narrative review focused on the importance of endocrine therapy in patients with hormone-receptor-positive breast cancer. While this subtype of the disease generally had a better prognosis compared to other types of breast cancer, the need for long-term hormonal treatment continued to present numerous challenges in daily clinical practice. According to published evidence, agents such as tamoxifen, letrozole, anastrozole, exemestane, and fulvestrant could reduce the risk of recurrence and decrease mortality, ultimately leading to improved survival outcomes. At the same time, patients commonly experienced several adverse effects, including menopausal symptoms, musculoskeletal pain, reduced bone mineral density, cognitive decline, and issues related to sexual health. These side effects were strongly associated with poor treatment adherence. In this paper, the impact of hormonal agents on survival was summarized alongside the most important challenges associated with treatment complications. Additionally, some supportive methods and newer therapeutic approaches were reviewed as potential strategies for managing these problems. Overall, endocrine therapy should still be considered an essential component of treatment for hormone-receptor-positive breast cancer. However, the effectiveness of this approach was highly dependent on patients' awareness of the necessity of continuing treatment and the available strategies for mitigating its side effects.

Keywords: Breast Neoplasms; Hormone Therapy; Endocrine System; Survival Rate; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Effects; Medication Adherence

Please cite this article as:

Firouzabadi D, Esmailzadeh Shahri N, Jafarzadeh MA, Soflaeishahrbabak F, Shahriarfar M. Hormone Therapy in Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer: A Review of Survival Benefits and Challenges. Sadra Med. Sci. J. 2026; 14(2): 518-540. doi: 10.30476/smsj.2026.109136.1704.



مجله علوم پزشکی صدرا

<https://smsj.sums.ac.ir/>



مقاله مروری

هورمون درمانی سرطان سینه با بیان رسپتور هورمونی، مروری بر تاثیر بر بقای بیماران و چالش‌های پیش‌روی

دنا فیروزآبادی^۱، نوید اسمعیل‌زاده شهری^{۱*}، محمدامین جعفرزاده^{۱،۲}، فاطمه سفلائی شهر بابک^۳، مریم شهریارفر^۱

^۱گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

این مقاله مروری روایتی بر اهمیت هورمون‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با بیان رسپتورهای هورمونی تمرکز دارد. اگرچه این زیرگروه از بیماری در مقایسه با سایر انواع سرطان پستان معمولاً پیش‌آگهی بهتری دارد، اما نیاز به درمان هورمونی طولانی‌مدت همچنان چالش‌های متعددی را در عمل بالینی روزمره ایجاد می‌کند. بر اساس شواهد منتشرشده، داروهایی مانند تاموکسیفن، لرتروزول، آناستروزول، اگزامستان و فولوسترانیت می‌توانند خطر عود بیماری را کاهش داده و میزان مرگ‌ومیر را کم می‌کنند که در نهایت منجر به بهبود بقای بیماران می‌شود. در عین حال، بیماران اغلب با عوارض ناخواسته متعددی از جمله علائم یائسگی، دردهای اسکلتی عضلانی، کاهش تراکم استخوان، افت عملکرد شناختی و مشکلات مرتبط با سلامت جنسی مواجه می‌شوند. این عوارض جانبی ارتباط مستقیمی با کاهش پایداری بیماران به درمان دارند. در این مقاله، تأثیر داروهای هورمونی بر بقا همراه با مهم‌ترین چالش‌های مرتبط با عوارض درمان مرور شده است. همچنین برخی روش‌های حمایتی و رویکردهای درمانی جدید به‌عنوان راهکارهای احتمالی برای کنترل این مشکلات مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در مجموع، هورمون‌درمانی همچنان باید به‌عنوان بخش اساسی درمان سرطان پستان با رسپتور هورمونی مثبت در نظر گرفته شود، اما اثربخشی این روش تا حد زیادی به آگاهی بیماران از ضرورت ادامه درمان و راهکارهای کاهش عوارض جانبی آن وابسته است.

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۰۷

نویسنده مسئول:

نوید اسمعیل‌زاده شهری،

گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی شیراز، دانشگاه

علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیکی:

navid.esmaeilzadeh73@gmail.com

کلمات کلیدی: نئوپلاسم‌های پستان؛ هورمون؛ دستگاه غدد درون‌ریز؛ میزان بقا؛ عوارض و واکنش‌های نامطلوب ناشی از داروها؛ عوارض جانبی؛ پایداری به درمان دارویی

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

فیروزآبادی د، اسمعیل‌زاده شهری ن، جعفرزاده م، سفلائی شهر بابک ف، شهریارفر م. هورمون درمانی سرطان سینه با بیان رسپتور هورمونی، مروری بر تاثیر بر بقای بیماران و چالش‌های پیش‌روی. مجله علوم پزشکی صدرا، دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، ۵۱۸-۵۴۰.

آروماتاز (AI)^۸. تاموکسیفن، معرفی شده به عنوان یک داروی SERM پرمصرف و موثر در درمان نگهدارنده سرطان‌های سینه لومینال، با وجود دارا بودن اثرات تعدیل کننده استروژن روی سلول‌های سینه، این دارو اثرات تحریک کننده استروژنی روی سلول‌های رحم دارد که بیمار را در معرض خطر سرطان اندومتر قرار می‌دهد. داروهای جدیدتر مانند اناسترازول، فولوستران، لتروزول و اگزامستانه می‌توانند جایگزین تاموکسیفن شوند یا همراه یا بعد از آن استفاده شوند تا تولید استروژن محیطی را کاهش داده و بسته به وضعیت یائسگی، سن یا پیشرفت سرطان، اهداف درمانی بیمار را محقق کنند (۷-۱۱).

علاوه بر گزینه‌های درمان هورمونی متداول که ریسک مقاومت زودرس یا دیررس دارند، رویکردهای جدیدی برای تقویت پاسخ بیمار به درمان و بهبود بقای این دسته بیماران مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کانژوگه‌های دارو-آنتی‌بادی (ADC)^۹، مهارکننده‌های mTOR^{۱۰}، مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKI)^{۱۱}، مهارکننده‌های PARP^{۱۲}، مهارکننده‌های CDK4/6^{۱۳} و مهارکننده‌های PI3K^{۱۴} با سیستم CRISPR/Cas9^{۱۵} و واکسن‌های سرطان به عنوان داروهای نوظهور برای افزایش اثربخشی درمان پیشنهاد شده‌اند (۱۲-۱۵). با توجه به خطر عود درازمدت سرطان‌های سینه با بیان رسپتور هورمونی، و نیاز به درمان طولانی مدت با داروهای هورمونی در این بیماران، چالش‌های مرتبط با این نوع درمان می‌تواند عاملی مهم در عدم پایبندی مناسب به این نوع داروها باشد. از جمله چالش‌های درمان‌های هورمونی می‌توان به مقاومت به درمان، اختلالات شناختی، علائم واسوموتور و نتیجتاً پایبندی ضعیف به مصرف دارو در طولانی مدت اشاره کرد (۱۶-۱۹). با توجه به شیوع بالای سرطان سینه در جهان، نرخ بالاتر وقوع زیر شاخه مولکولی هورمون رسپتور مثبت و با توجه به اهمیت دارو-درمانی طولانی مدت در این دسته از بیماران با توجه به اثرات ثابت شده درمان در کاهش مرگ و میر و بهبود بقای بیماران (۲۰-۲۲)، در این مرور روایتی به مهمترین چالش‌های روبرو از جمله عوارض جانبی درمان، تاثیر آن بر کیفیت زندگی بیماران، پذیرش طولانی مدت

سرطان پس از بیماری‌های قلبی-عروقی، دومین علت شایع مرگ و میر در ایالات متحده است (۱). بر اساس آمار، تقریباً ۲ میلیون مورد جدید ابتلاء به بدخیمی در سال ۲۰۲۴ در ایالات متحده تشخیص داده می‌شود، که سرطان سینه شایع‌ترین نوع آن است و همچنین به عنوان دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان در سراسر جهان شناخته می‌شود (۲). برخلاف کشورهای در حال توسعه، بسیاری از کشورهای توسعه یافته شاهد کاهش نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان سینه به واسطه برنامه‌های غربالگری پیشرفته، فن‌آوری‌های تشخیصی بهتر، تشخیص زودهنگام و روش‌های جدید درمان هستند، هرچند شیوع سرطان سینه همچنان رو به افزایش است (۳). با توجه به تنوع بیان مولکولی در سرطان سینه، انتظار می‌رود همین تنوع و تفاوت در فرآیندهای درمانی، پیش‌آگهی بیماری و پیامد بیماران با زیرشاخه‌های مولکولی متفاوت دیده شود (۴). زیرگروه لومینال که به انواع A و B تقسیم‌بندی می‌شوند با بیان گیرنده‌های هورمونی (HR)^۱، عمدتاً گیرنده استروژن (ER)^۲ و در موارد کمتر، گیرنده پروژسترون (PR)^۳ مشخص می‌شود. این زیرگروه شایع‌ترین نوع با پیش‌آگهی نسبتاً بهتر نسبت به زیرگروه‌های غنی شده با بیان مولکولی رسپتور انسانی اپیدرمال^۴ و یا نوع با هیچ‌گونه بیان مولکولی شاخص شناخته شده با نام Triple negative است، با وجود پیش‌آگهی بهتر، احتمال عود دیررس در این زیر شاخه مولکولی بیشتر است (۵). از آنجا که ترشح بیش از حد استروژن می‌تواند رشد سلول‌های سرطان سینه با بیان گیرنده استروژن را تحریک کند، روش‌های درمانی مختلفی که منجر به کاهش اثر استروژن یا بلوک رسپتور استروژنی می‌شوند، رویکرد اصلی درمان‌های هورمونی بلندمدت در سرطان‌های سینه با بیان مثبت رسپتورهای هورمونی می‌باشد (۶). سه دسته دارویی نقش اساسی در درمان درون ریز یا هورمونی در این دسته بیماران دارند: آگونیست‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین^۵، تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERM)^۶، مهارکننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERD)^۷، و مهارکننده‌های

8. Aromatase Inhibitor

9. Antibody-Drug Conjugate

10. Mechanistic Target of Rapamycin

11. Tyrosine Kinase Inhibitor

12. Poly(ADP-ribose) Polymerase

13. Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6

14. Phosphoinositide 3-Kinase

15. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-Associated Protein 9

1. Hormone Receptor

2. Estrogen Receptor

3. Progesterone Receptor

4. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 enriched

5. Gonadotropin-Releasing Hormone agonists

6. Selective Estrogen Receptor Modulator

7. Selective Estrogen Receptor Degradar

سن و شاخص توده بدنی (BMI)^{۱۸} نیز ممکن است تأثیر قابل توجهی بر نرخ پاسخ به درمان هورمونی در بیماران سرطان سینه داشته باشند؛ به طوری که افراد زیر ۶۰ سال یا بیماران با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۳ kg/m^۲ و یا بطور کلی افراد غیر چاق در مقایسه با افراد چاق، از درمان با آنستروزول در مقایسه با تاموکسیفن سود بیشتری برده‌اند (۲۹، ۳۰، ۳۹-۴۱). با وجود اثبات اثربخشی مناسب آنستروزول به صورت تک درمانی، مطالعات نشان داده است که ترکیب درمانی آن با یک مهار کننده رسپتور استروژنی مانند فولوستراننت نقش بسزایی در افزایش بقای کلی یا (OS) بیماران بدون سابقه درمان با داروی دیگری از دسته مهار کننده‌های رسپتور استروژنی مانند تاموکسیفن، داشته است (۴۲).

به طور کلی، لتروزول که با نام تجاری FEMARA® از شرکت NOVARTIS شناخته می‌شود، به دلیل مکانیسم مشابه، اثرات مشابهی با آنالستروزول دارد. هر دو دارو جزء مهارکننده‌های آروماتاز محسوب می‌شوند و در نگاه نخست، به نظر می‌رسد نسبت به تاموکسیفن، از نظر بقاء بدون بیماری (DFS)، بقاء کلی (OS) و کاهش خطر عود^{۱۹}، اثرات بهتری دارند. در درمان سرطان سینه، تغییر درمان به لتروزول پس از دریافت تاموکسیفن به مدت ۲ سال، اثربخشی بیشتری نسبت به ادامه درمان با تاموکسیفن به مدت ۵ سال نشان داده است (۲۷). با این حال، تحقیقات اخیر نکات مهمی را آشکار کرده‌اند: مصرف لتروزول ممکن است در طول ده سال اول درمان، بروز سرطان سینه در سمت مقابل را کاهش دهد، اما پس از آن، روند معکوس می‌شود (۴۳). دیده شده است که در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان نوع لوبولار، بیماران مبتلا به نوع داکتال، از مصرف لتروزول سود قابل توجه‌تری می‌برند (۴۴). علاوه بر این، با در نظر گرفتن شرایط بالینی بیماران، ادامه مصرف لتروزول پس از ۵ سال درمان با مهارکننده‌های آروماتاز یا تاموکسیفن، در مقایسه با دارونما، تأثیرات مثبتی در بهبود نرخ بقاء بدون بیماری و کاهش خطر عود، بدون تأثیر قابل توجه بر نرخ بقای کلی (OS) داشته است (۴۵). در مقابل، نتایج حاصل از گروه تحقیقاتی IDEAL^{۲۰} نشان داده است که پس از پنج سال درمان هورمونی، ادامه درمان به مدت پنج سال در مقایسه با دو سال و نیم سودی در بهبود بقای بیماران نداشته است، مگر در کاهش بروز یک سرطان‌های مجدد سینه که به

بیماران به مصرف دارو-درمانی هورمونی، تأثیر درمان بر بقای بیماران و اهمیت حفظ درمان پایدار در بیماران سرطان سینه با رسپتور هورمونی مثبت می‌پردازیم.

تأثیر متفاوت داروهای هورمونی در بقای بیماران سرطان سینه با بیان رسپتور هورمونی

به طور کلی، زمانی که از بقا در سرطان صحبت می‌شود، چندین پارامتر ممکن است در ارزیابی آن در نظر گرفته شود؛ برای مثال، تعداد سال‌هایی که یک بیمار بدون بیماری زنده مانده است (DFS^{۱۶})، مدت زمانی که بیمار بدون بیماری و بدون عود دوردست گذرانده است، و یا بقای کلی بیمار (OS^{۱۷}) می‌تواند ارزیابی شود. به دلیل قدمت ورود تاموکسیفن به بازار دارویی جهانی و استفاده طولانی مدت از آن و این که مطالعات بیشتری بر روی این دارو انجام شده است، داروهای جدیدتر عمدتاً در مطالعات با تاموکسیفن به عنوان نقطه مرجع در ارزیابی بقا مقایسه شده‌اند. در درمان با مهارکننده‌های آروماتاز (AI)، دیده شده زمانی که به تنهایی در زنان یائسه استفاده شوند، در مقایسه با تاموکسیفن حدود ۴٪ مزیت مطلق در بقای بدون بیماری (DFS) نشان می‌دهند (۲۳). علاوه بر این، ثابت شده است که افزایش مدت زمان درمان از ۵ به ۱۰ سال، خطر عود بیماری را بیشتر کاهش می‌دهد (۲۴، ۲۵). برای زنان در سن پیش از یائسگی، ترکیب درمانی داروی مهار کننده آروماتاز به همراه داروهای سرکوب کننده فعالیت تخمدانی، بهبود زمان بقای بدون بیماری یا همان (DFS) را نسبت به ترکیب تاموکسیفن و آنالوگ‌های GnRH، نشان داده است (۲۶). در نتیجه با توجه به داده‌های موجود، انتظار می‌رود که درمان با مهارکننده‌های آروماتاز در اکثریت زنان انتخاب مناسبی باشد. با این حال، حدود نیمی از زنانی که تحت درمان با این دسته داروهای هورمونی قرار می‌گیرند، به علت تظاهر علائم عضلانی-اسکلتی که در ادامه در مورد آن بحث می‌شود، عدم پایداری به درمان را نشان می‌دهند (۲۷، ۲۸).

مطالعات مقایسه‌ای اثربخشی داروی آنالستروزول با تاموکسیفن نشان‌دهنده مزایایی در پارامترهایی مانند بقا بدون بیماری (DFS)، کاهش خطر عود و نرخ مرگ و میر است (۲۹-۳۶). هرچند برخی از مطالعات گذشته‌نگر نشان می‌دهند که بیماران دریافت کننده تاموکسیفن پس از عود بیماری، بقا کلی بهتری نسبت به گروه آنستروزول داشته‌اند (۳۷، ۳۸). علاوه بر این،

18. Body Mass Index

19. Recurrence

20. Investigation on the Duration of Extended Adjuvant Letrozole

16. Disease-Free Survival

17. Overall Survival

صورت اولیه و نه ناشی از سرطان اول بروز کند (۴۶). در مقایسه بین لرتروزول و آناستروزول، تفاوت واضحی از نظر اثربخشی و عوارض جانبی مشاهده نشده است (۲۳، ۲۴).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که داروی اگزیمستان در مقایسه با تاموکسیفن، به‌طور قابل‌توجهی خطر عود بیماری را کاهش می‌دهد؛ با این حال، تفاوت معناداری در بقای کلی بین این دو گزینه درمانی مشاهده نشده است (۲۵، ۲۶، ۲۸). حتی تغییر دارو از تاموکسیفن به اگزیمستان می‌تواند منجر به کاهش خطر عود و حتی افزایش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سرطان سینه شود (۳۲). در مطالعه‌ای ۱۰ ساله تحت عنوان TEAM^{۲۱} مشخص شد که شروع درمان با تاموکسیفن و سپس تغییر به اگزیمستان پس از ۲.۵ تا ۳ سال، می‌تواند نتایج مشابه درمان مداوم با اگزیمستان داشته باشد. با این حال، باید توجه داشت که نرخ عود بیماری در گروه دریافت‌کننده اگزیمستان با اختلاف ناچیزی پایین‌تر باقی می‌ماند (۲۰٪ در مقابل ۲۲٪) (۳۳). به‌طور کلی، اگزیمستان و آناستروزول از نظر اثربخشی و بروز عوارض جانبی جدی مانند عود بیماری یا بقای کلی، تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند. بنابراین، با توجه به مقاومت متقاطع ناکافی میان این دو دارو، هر یک می‌توانند گزینه‌ای مناسب برای درمان سرطان سینه در مراحل مختلف بیماری باشند. برای تعیین بهترین مسیر درمانی، لازم است مجموعه‌ای از عوامل از جمله سطح آنزیم‌های کبدی، پروفایل چربی خون، وضعیت عضلانی-اسکلتی و خطر ابتلا به پوکی استخوانی مورد بررسی قرار گیرند (۳۴-۳۶، ۴۷).

با توجه به مشاهده مقاومت متقاطع بین داروهای هورمونی در درمان سرطان سینه و همچنین وجود اثرات آگونیستی استروژنی داروی تاموکسیفن به عنوان یک درمان هورمونی پایه‌ای شناخته شده در بیماران با سرطان سینه با بیان رسپتورهای هورمونی به ویژه در زنان پیش از سن یائسگی، داروی فولوسترانیت با مکانیسم متفاوت و اثرات آنتاگونیستی بر روی رسپتورهای استروژنی و فاقد اثرات آگونیستی، منجر به کاهش سطح رسپتورهای استروژنی در سطح سلول سرطانی می‌گردد (۴۸). بر اساس مطالعات انجام‌شده، در بیماران مبتلا به سرطان سینه پیشرفته با گیرنده‌های هورمونی مثبت، داروی فولوسترانیت از نظر اثربخشی و تحمل‌پذیری، قابل‌مقایسه با تاموکسیفن و دسته داروهای مهارکننده آروماتاز است (۳۸، ۴۲، ۴۹، ۵۰). به

21. Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational

دلیل مکانیسم منحصر به فرد این دارو، فولوسترانیت می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی جایگزین مطرح شود. از سوی دیگر، در مقایسه با تاموکسیفن و مهارکننده‌های آروماتاز، فولوسترانیت تأثیر قابل‌توجهی بر هموستاز استخوان، سطح هورمون‌های FSH^{۲۲} و LH^{۲۳} ندارد. همچنین، به دلیل تداخل دارویی اندک با سایر داروها، استفاده بلندمدت از فولوسترانیت در بیماران مبتلا به سرطان سینه با ایمنی بیشتری همراه است (۳۷).

در مقایسه با مهارکننده‌های آروماتاز نسل سوم، که به‌عنوان درمان خط اول در بیماران HR+^{۲۴} با سرطان سینه موضعی پیشرفته یا متاستاتیک که پیش‌تر درمان هورمونی دریافت نکرده‌اند، شناخته می‌شود، فولوسترانیت اثربخشی بیشتری نشان داده است. همچنین مطالعات حاکی از آن است که به دنبال پیشرفت بیماری، ترکیب فولوسترانیت و آناستروزول با نرخ بقای بلندمدت بالاتری نسبت به آناستروزول به‌تنهایی همراه بوده است (۴۲، ۵۱). بر اساس این یافته‌ها، بیمارانی که پیش‌تر درمان هورمونی کمکی دریافت نکرده‌اند، ممکن است بیشترین سود را از درمان با فولوسترانیت ببرند. جدول ۱ بیانگر مطالعات انجام شده و مقایسه درمانهای هورمونی و اثر آنها بر روی فاکتورهای بقا می‌باشد.

عوارض ناشی از درمان هورمون درمانی علائم وازوموتور

علائم یائسگی یکی از چالش‌های مهم در مدیریت زنان مبتلا به سرطان سینه محسوب می‌شود (۵۲). شیمی‌درمانی و درمان‌های هورمونی در سرطان سینه می‌توانند عملکرد تخمدان را مهار کرده و منجر به یائسگی زودرس در زنان یا تحریک یائسگی در مرحله پیش یائسگی شوند (۵۳). علائم وازوموتور^{۲۵} شامل گرگرفتگی و تعریق شبانه، از پیامدهای شایع درمان‌های سیستمیک در سرطان سینه هستند (۵۴). این درمان‌ها با مکانیسم‌های مختلف موجب کاهش سطح استروژن درون‌ریز شده و در نهایت باعث ایجاد اختلال در غلظت سروتونین و بی‌نظمی در تنظیم دمای بدن می‌شوند. به دلیل این اختلال، حتی افزایش جزئی دمای مرکزی بدن به میزان ۰.۸ درجه سانتی‌گراد می‌تواند منجر به اتساع عروق و تعریق شود. درمان‌های سرطان سینه می‌توانند در حدود ۳۰٪

22. Follicle-Stimulating Hormone

23. Luteinizing Hormone

24. Hormone Receptor-Positive

25. Vasomotor Symptoms

جدول ۱. مقایسه دارو-درمانی هورمونی از نظر فاکتورهای بقا در مطالعات پیشین.

شماره	دارو	منبع	کد مطالعه	رژیم درمانی	مدت پیگیری میانگین	تعداد کل بیماران	میانگین سن	اندازه تیمور	وضعیت گیرنده استروژن	باقی بدون بیماری	زمان بدون عود	زمان بدون عود دور دست	نرخ بقای کلی	توضیحات	
۱۰	ISRCTN ۱۸۳۳۳۳۳۰	(۳۰)	ISRCTN ۱۸۳۳۳۳۳۰	۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۱۲۰ ماه	آنستروزول = ۳۱۱۵ تاموکسیفن = ۳۱۱۶	۷۲ سال	گزارش نشده	HR ⁺ ۱. آنستروزول: ٪۸۲،۷۷۶ ۲. تاموکسیفن: ٪۸۳،۳۷۶	آنستروزول = ۶۹،۵۰٪ تاموکسیفن = ۶۷،۲۰٪ مقدار P = ۰،۴	آنستروزول = ۸۰،۲۵٪ تاموکسیفن = ۷۷،۰۱٪ مقدار P = ۰،۰۰۱	آنستروزول = ۸۴،۶۰٪ تاموکسیفن = ۸۲،۵۴٪ مقدار P = ۰،۳	آنستروزول ۷۶،۵٪ = تاموکسیفن ۷۶،۳٪ = مقدار P = ۰،۶	گروه ترکیبی موقوف شد به دلیل نبود شواهدی از سود در مقایسه با تاموکسیفن به تنهایی	
				۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۱۰۸ ماه	آنستروزول = ۱۵۵۲ تاموکسیفن = ۱۵۵۲	زیر ۶۰ سال = ٪ ۴۷ بیشتر از ۶۰ سال = ٪ ۵۳	گزارش نشده	آنستروزول = ۸۲٪ تاموکسیفن = ۷۷٪ مقدار P = ۰،۲۱	گزارش نشده	آنستروزول ۹۲،۵٪ = تاموکسیفن ۹۲،۷٪ = مقدار P = ۰،۴۸	آنستروزول ۹۲،۵٪ = تاموکسیفن ۹۲،۷٪ = مقدار P = ۰،۴۸			
				۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۹۸،۵ ماه	آنستروزول = ۳۴۷ تاموکسیفن = ۳۴۹	۶۰ سال	۱. آنستروزول: ٪۴۰،۶ / ۲. تاموکسیفن: ٪۴۰،۸ / (کمتر از ۳ سانتی متر / بیشتر از ۳ سانتی متر) ۱۰۰٪ نامشخص	۱. آنستروزول: ٪۹۳،۰ ۲. تاموکسیفن: ٪۹۲،۹	آنستروزول = ۷۹،۵۳٪ تاموکسیفن = ۷۷،۹۳٪ مقدار P = ۰،۵۲۶	آنستروزول = ۹۱،۹۳٪ تاموکسیفن = ۹۱،۱۷٪ مقدار P = ۰،۲۱۰	آنستروزول ۹۵،۶۷٪ = تاموکسیفن ۹۳،۶۹٪ = مقدار P = ۰،۲۱۰	آنستروزول ۹۵،۶۷٪ = تاموکسیفن ۹۳،۶۹٪ = مقدار P = ۰،۲۱۰		
۱۱	ISRCTN ۳۷۵۲۶۲۵۸	(۱۴۲)	ISRCTN ۳۷۵۲۶۲۵۸	۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۸۶۴ ماه	آنستروزول = ۱۴۴۹ تاموکسیفن = ۱۴۸۹	آنستروزول: ۶۰،۴ سال ۱. سال تاموکسیفن: ۶۰،۳ سال ۲. سال	۱. آنستروزول: ۱،۳ سانتی متر ۲. تاموکسیفن: ۱،۳ سانتی متر سال ۱، سال ۲،	گزارش نشده	گزارش نشده	آنستروزول = ۹۵،۷۹٪ تاموکسیفن = ۹۵،۱۳٪ مقدار P = ۰،۴۷	آنستروزول = ۹۵،۷۹٪ تاموکسیفن = ۹۵،۱۳٪ مقدار P = ۰،۴۷	آنستروزول ۹۷،۷۲٪ = تاموکسیفن ۹۷،۵۸٪ = مقدار P = ۰،۷۸	آنستروزول ۹۷،۷۲٪ = تاموکسیفن ۹۷،۵۸٪ = مقدار P = ۰،۷۸	
				۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۱۲۸ ماه	آنستروزول = ۱۲۳۳ تاموکسیفن = ۱۲۳۵	۶۳ سال	۱. آنستروزول: ٪۵۰،۲ / ۲. تاموکسیفن: ٪۴۹،۹ / (کمتر از ۲ سانتی متر / بیشتر از ۲ سانتی متر) ۱۰۰٪ نامشخص	ER ⁺ ضعیف: ٪۳۰،۷ ER متوسط: ٪۳۰،۹ ER غنی: ٪۵۸،۳ نامشخص: ٪۱۴،۷ (آنستروزول / تاموکسیفن)	آنستروزول = ۶۸،۱۶٪ تاموکسیفن = ۵۸،۲۲٪ مقدار P = ۰،۳	آنستروزول ۷۹،۸۲٪ = تاموکسیفن ۷۰،۶۶٪ = مقدار P = ۰،۰۲۳	آنستروزول ۸۲،۵٪ تاموکسیفن = ۷۸،۳۳٪ مقدار P = ۰،۳	آنستروزول ۸۲،۵٪ تاموکسیفن = ۷۸،۳۳٪ مقدار P = ۰،۳		
				۱mg روزانه ۱، ۲۰mg تاموکسیفن روزانه ۲، #برای ۵ سال	۱۲۸ ماه	آنستروزول = ۱۲۳۳ تاموکسیفن = ۱۲۳۵	۶۳ سال	۱. آنستروزول: ٪۵۰،۲ / ۲. تاموکسیفن: ٪۴۹،۹ / (کمتر از ۲ سانتی متر / بیشتر از ۲ سانتی متر) ۱۰۰٪ نامشخص	ER ⁺ ضعیف: ٪۳۰،۷ ER متوسط: ٪۳۰،۹ ER غنی: ٪۵۸،۳ نامشخص: ٪۱۴،۷ (آنستروزول / تاموکسیفن)	آنستروزول = ۶۸،۱۶٪ تاموکسیفن = ۵۸،۲۲٪ مقدار P = ۰،۳	آنستروزول ۷۹،۸۲٪ = تاموکسیفن ۷۰،۶۶٪ = مقدار P = ۰،۰۲۳	آنستروزول ۸۲،۵٪ تاموکسیفن = ۷۸،۳۳٪ مقدار P = ۰،۳	آنستروزول ۸۲،۵٪ تاموکسیفن = ۷۸،۳۳٪ مقدار P = ۰،۳		

ناتوانی در بارداری

شماره	دارو	منبع	کد مطالعه	رژیم درمانی	مدت پیگیری میانگین	تعداد کل بیماران	میانگین سن	اندازه تومور	وضعیت گیرنده استروژن	بقای بدون بیماری	زمان بدون عود	زمان بدون عود دور دست	نرخ بقای کلی	توضیحات
۲۰		(۳۷)	NCT۰۰۰۰۴۲۰۵	۲.۵ میلی گرم لیتروزول یا ۲۰ میلی گرم تاموکسیفن روزانه برای ۵ سال، تنها یا درمان متوالی	۱۵۱۲ ماه	۳۴۶۳ = لیتروزول تاموکسیفن = ۳۴۵۹	زیر ۶۵ سال = ٪ ۶۹.۲ بیشتر از ۶۵ سال ٪ ۳۰.۸ =	کمتر از ۲ سانتی متر ٪ ۶۹.۶ = بیشتر از ۲ سانتی متر ٪ ۳۰.۴ =	ER+ = ۹۸.۵٪ ER- = ۱.۵٪	لیتروزول = ۶۹.۴٪ تاموکسیفن = ۶۰.۲٪ مقدار P = ۰.۰۸ مقدار P = ۰.۱۰	لیتروزول = ۸۳.۶٪ تاموکسیفن = ۸۱٪ مقدار P = ۰.۰۵۷	لیتروزول = ۷۲.۹٪ تاموکسیفن = ۷۱.۱٪ مقدار P = ۰.۸۷		
		(۴۳)	NCT۰۰۰۰۴۲۰۵	۲.۵ میلی گرم لیتروزول یا ۲۰ میلی گرم تاموکسیفن روزانه برای ۵ سال، تنها یا درمان متوالی	۹۷۲ ماه	۱۴۵۳ = لیتروزول تاموکسیفن = ۱۴۷۱	زیر ۵۵ سال = (۱۲۶.۵/۳۲.۵) ۷۰-۵۶ سال = (۶۹.۴/۶۳.۰) بیشتر از ۷۰ سال (۱۲.۰/۱۴.۵) (داکتال/لیوپولر)	کمتر از ۲ سانتی متر = (۴۸.۸/۶۴.۸) بیشتر از ۲ سانتی متر = (۵۰.۰/۳۴.۸) نامشخص = ۰.۳٪ (۱۱.۲/) (مجار/لیوپولر)	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده	۱. داکتال: لیتروزول تاموکسیفن = ۸۵.۷٪ ۸۴.۱٪ تاموکسیفن = ۸۷.۵٪ ۲. لیوپولر: لیتروزول تاموکسیفن = ۷۷.۹٪ مقدار P = ۰.۴۵	
		(۴۴)		شروع با ۲۰ میلی گرم تاموکسیفن روزانه برای ۲ سال ۱. تغییر به ۲.۵ میلی گرم لیتروزول روزانه ۱۲ ماهه یا تاموکسیفن به مدت ۵ سال	۴۱ ماه	۶۰ = لیتروزول تاموکسیفن = ۶۰	۵۹-۵۰ سال = (۴۵.۰/۳۳.۲) ۶۹-۶۰ سال = (۳۶.۷/۴۰.۰) بیشتر از ۷۰ سال = (۱۸.۳/۱۶.۷) (تاموکسیفن/لیتروزول) (لیتروزول) تاموکسیفن	ER+ = ۹۳.۴٪ ER- = ۶.۶٪ (۴۸.۳) (لیتروزول/تاموکسیفن)	لیتروزول = ۹۵٪ تاموکسیفن = ۸۳.۳٪ مقدار P = ۰.۱۵	لیتروزول = ۹۸٪ تاموکسیفن = ۹۴٪ مقدار P = ۰.۱۵	لیتروزول = ۹۵٪ تاموکسیفن = ۸۸٪ مقدار P = ۰.۱۱	لیتروزول = ۹۴٪ دارونما = ۹۳٪ مقدار P = ۰.۱۱		
		(۴۵)	NCT۰۰۳۲۸۰۷۰	بیماران پس از درمان با مهارکننده آروماتاز (AI) یا تاموکسیفن بدون بیماری هستند: ۱. لیتروزول ۲.۵ میلی گرم ۲. دارونما به مدت ۵ سال	۱۳۳۶ ماه	۱۹۵۰ = لیتروزول دارونما = ۱۹۵۳	لیتروزول = ٪ ۳۴.۵ دارونما = ٪ ۳۳ (۶۰ سال و بالاتر) کمتر از ۶۰ سال	وضعیت HER۲: لیتروزول: ٪ ۱۴.۵ / دارونما: ٪ ۷۸ / گزارش نشده ٪ ۷۸ / (مثبت / منفی / نامشخص)	لیتروزول = ۹۱.۲٪ دارونما = ۹۱.۷٪ مقدار P = ۰.۱	لیتروزول = ۹۵.۶٪ دارونما = ۹۳.۱٪ مقدار P = ۰.۰۱	لیتروزول = ۹۴٪ دارونما = ۹۴.۸٪ مقدار P = ۰.۷۴			

لیتوزول

شماره	دارو	منبع	کد مطالعه	رژیم درمانی	مدت پیگیری میانگ	تعداد کل بیماران	میانگین سن	اندازه تیمور	وضعیت گیرنده استروژن	بقای بدون بیماری	زمان بدون عود	زمان بدون عود دور دست	نرخ بقای کلی	توضیحات
۳۰	۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	(۲۵)	NCT۰۰۶۶۶۹۰	۱. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه ۲. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۹۶ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۴۶ تاموکسیفن + OS = ۳۳۴۴	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	
				۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۹۶ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۴۶ تاموکسیفن + OS = ۳۳۴۴	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	
				۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۹۶ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۴۶ تاموکسیفن + OS = ۳۳۴۴	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۲ = P	
۳۱	۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	(۲۴)	NCT۰۰۳۸۷۰	۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۱۲۴ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۱ تاموکسیفن + OS = ۳۳۸	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	
				۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۱۲۴ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۱ تاموکسیفن + OS = ۳۳۸	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	
				۱. آگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه در هر دو گروه سرکوب تخمدان (OFS) انجام شد به مدت ۵ سال	۱۲۴ ماه	OS + آگوستان = ۳۳۱ تاموکسیفن + OS = ۳۳۸	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	OS + آگوستان = ۹۱٪ تاموکسیفن + OS = ۸۸٪ ۰.۰۱ > P	

تأثیر

شماره	دارو	منبع	کد مطالعه	رژیم درمانی	مدت پیگیری میانگ	تعداد کل بیماران	میانگین سن	اندازه تیمور	وضعیت گیرنده استروژن	بقای بدون بیماری	زمان بدون عود	زمان بدون عود دور دست	نرخ بقای کلی	توضیحات
				شروع با تاموکسیفن روزانه به مدت ۲ تا ۳ سال: ۱. تغییر به اگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. ادامه با تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم تا ۳۰ تا ۵ سال	۱۲۰ ماه	اگوستان = ۱۹۹۴ تاموکسیفن = ۳۳۰۵	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	گزارش نشده به تفکیک گروههای مطالعه	تمام موارد ER منفی حذف شدند.	اگوستان ۷۱٪ = تاموکسیفن = ۶۷٪ ۰.۰۱ = P مقدار	اگوستان ۷۷.۸۵٪ = تاموکسیفن ۷۳.۸۲٪ = ۰.۰۰۱ > P مقدار	اگوستان = ۸۳.۹٪ تاموکسیفن = ۸۱.۷٪ مقدار P = گزارش نشده	اگوستان ۸۰.۶٪ = تاموکسیفن ۷۸.۵٪ = مقدار P = ۰.۰۶	

				شروع با اگوستان روزانه به مدت ۲.۵ تا ۳ سال؛ ۱. ادامه با اگوستان ۲۵ میلی گرم روزانه ۲. تغییر به تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم تا ۵ سال	۱۱۷۶ ماه	اگوستان = ۳۰۷۵ تاموکسیفن = ۳۰۴۵	اگوستان = ۲۸٪ تاموکسیفن = ۲۹٪ ۲۶٪ ۵۰٪ تا ۵۰ سال تا ۵۹ سال / بالای ۷۰ سال	اگوستان = ۵۰٪ تاموکسیفن = ۴۹٪ ۴۳٪ (۱۱/۲۷/۱۳-۱۴)	اگوستان = (۱۱/۲۷/۹۸٪) تاموکسیفن = (۰/۳/۶۸٪) (نامشخص) منفی (مثبت)	اگوستان ۶۷٪ = تاموکسیفن = ۶۶٪ مقدار P = ۰.۳۹	اگوستان = ۸۵٪ تاموکسیفن = ۸۴٪ مقدار P = ۰.۱۵	اگوستان ۷۴٪ = تاموکسیفن ۷۳٪ = مقدار P = ۰.۷۴	
--	--	--	--	--	----------	--	---	--	---	--	--	--	--

				۲۵mg اگوستان روزانه ۱. ۱mg استروژن روزانه ۲.	۴۹.۲ ماه	اگوستان = ۳۷۸۹ استروژن = ۳۷۸۷	اگوستان = ۶۳۹ سال استروژن = ۶۴۳ سال	اگوستان = ۲/۲۰ استروژن = ۲/۲۵ T۸ / T۲ / T۳-T۴ نامشخص	اگوستان = ۹۹٪ استروژن = ۹۱.۲٪ مقدار P = ۰.۸۵	گزارش نشده clearly	اگوستان = ۹۵.۹٪ استروژن = ۹۵.۷٪ مقدار P = ۰.۶۴	اگوستان ۹۹.۵٪ = استروژن ۹۹.۱٪ = مقدار P = ۰.۴۶	
--	--	--	--	---	----------	--	--	---	--	-----------------------	--	--	--

نویسنده

۴۰

۳۸) American Society of Clinical Oncology
۳۹) ۲۵mg
فولوسترات ۱.
۲۰mg
تاموکسیفن
روزانه ۲.

۱۳۰۵ ماه
تاموکسیفن =
۳۱۳
فولوسترات =
۳۷۷

گزارش نشده
تاموکسیفن =
۷۳.۶٪

میانگین مدت
پیشرفت:
۱ فولوسترات =
۶.۸ ماه
۲ تاموکسیفن
= ۸.۲ ماه

فولوسترات
۷۵.۲٪ =
تاموکسیفن
۸۰.۳٪ =
بعد از ۳۱.۱ ماه
پیگیری
فولوسترات = ۵۳٪
تاموکسیفن
= ۵۷٪
مقدار P = گزارش
نشده

شماره	دارو	منبع	کد مطالعه	رژیم درمانی	مدت پیگیری میانگین	تعداد کل بیماران	میانگین سن	اندازه تومور	وضعیت گیرنده استروژن	بقای بدون بیماری	زمان بدون عود	زمان بدون عود دوگانه	نرخ بقای کلی	توضیحات
(۵۰)			NCT۰۰۲۷۴۶۶۹	۱. فولوسترات ۲۵۰ میلی گرم در روزهای ۰، ۱۴ و ۲۸ سپس مهاله ۲. آنستروزول ۱ میلی گرم	واضح گزارش نشده است	فولوسترات ۱۰۲ = آنستروزول = ۱۰۳	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده		فولوسترات ۲۸٪ = آنستروزول ۲۸٪ = مقدار P = ۰.۴	

۱. آنستروزول ۱ میلی گرم	۲. آنستروزول ۱ میلی گرم + فولوسترات ۵۰۰	۳. آنستروزول ۱ میلی گرم در روز اول سپس ادامه با فولوسترات ۲۵۰ میلی گرم در روزهای ۱۴ و ۲۸ و هر ۲۸ روز یکبار	۸۴ ماه	آنستروزول = ۳۳۵ آنستروزول + فولوسترات = ۳۴۹	۶۵ سال	گزارش نشده	گزارش نشده	گزارش نشده	مقدار P = ۰.۰۰۷	آنستروزول = ۴۶۳٪ ترکیب ۸.۸۸٪ =	آنستروزول = ۲۲.۳۴٪ ترکیب ۲۹.۲۲٪ = مقدار P = ۰.۳	گزارش نشده	میانگین بقا = آنستروزول ماه ۴۲.۰ ترکیب ماه ۴۹.۸ =
----------------------------	---	--	--------	---	--------	------------	------------	------------	-----------------	---	---	------------	---

Human Epidermal Growth :AI: Aromatase Inhibitor; DFS: Disease-Free Survival; ER: Estrogen Receptor; ER+: Estrogen Receptor-Positive; ER-: Estrogen Receptor-Negative; HER2
HR+: Hormone Receptor-Positive; ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number; NCT: ClinicalTrials.gov identifier (NCT number); OFS: 2 Factor Receptor
primary tumor categories in the TNM staging system :T4—Ovarian Function Suppression; OS: Overall Survival; T1

پره‌گابالین^{۴۱} نیز اثربخشی مشابهی در کاهش گرگرفتگی نشان داده است، اما مطالعات انجام‌شده در مورد آن محدودتر بوده و شواهد موجود کمتر از گاباپنتین است (۶۳). با توجه به این موضوع، انتخاب بین این داروها باید بر اساس وضعیت بالینی بیمار، تحمل دارویی و احتمال بروز عوارض جانبی صورت گیرد. همچنین بر اساس نتایج چهار کارآزمایی بالینی، کلونیدین می‌تواند به‌طور معناداری موجب کاهش فراوانی گرگرفتگی‌ها در مقایسه با دارونما شود (۶۴). با این حال، در مقایسه با سایر داروهای غیراستروژنی نظیر مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین و گاباپنتین، اثربخشی کلونیدین کمتر گزارش شده است (۶۵). با توجه به اثربخشی محدود و بروز عوارض جانبی قابل توجه شامل سرگیجه، افت فشارخون و خشکی دهان، کلونیدین معمولاً به‌عنوان گزینه درمانی خط اول برای مدیریت گرگرفتگی‌ها در بیماران تحت هورمون درمانی در سرطان سینه توصیه نمی‌شود (۶۶).

علائم اسکلتی-عضلانی

با توجه به نقش استروژن در هموستاز استخوان (۶۷) و حفظ یکپارچگی مفاصل (۶۸)، می‌توان مکانیسم اصلی بروز اختلالات اسکلتی-عضلانی مرتبط با درمان هورمونی در بیماران سرطان سینه را سرکوب استروژن دانست. عوارض اسکلتی-عضلانی ناشی از درمان‌های با داروهای هورمونی را می‌توان به‌طور کلی به دو دسته تقسیم کرد: ۱. کاهش توده استخوانی و ۲. درد مفاصل (۶۹).

در خصوص کاهش توده استخوانی، اثر تاموکسیفن بر بافت استخوانی تحت تأثیر وضعیت یائسگی زنان قرار دارد. در زنان پیش از سن یائسگی، حضور استروژن منجر به اثر آگونیستی ضعیف تاموکسیفن می‌شود که ممکن است باعث کاهش تراکم مواد معدنی استخوان و در نتیجه افت توده استخوانی گردد. در مقابل، تاموکسیفن در زنان پس از سن یائسگی اثر آگونیستی قوی‌تری از خود نشان می‌دهد که می‌تواند منجر به افزایش تراکم استخوان گردد یا اثر خنثیاز خود در این رابطه نشان دهد (۷۰، ۷۱).

مهارکننده‌های آروماتاز (AIs) با جلوگیری از تبدیل آندروژن‌ها به استروژن توسط آنزیم آروماتاز در بافت‌های خارج از غده‌ای، موجب کاهش سطح استروژن در گردش خون و در نتیجه افت سالانه توده استخوانی می‌شوند (۷۲). اثر فولوسترانت بر تراکم استخوان به

از زنان یائسه و ۹۵٪ از زنان پیش‌از یائسگی، علائم وازوموتور ایجاد کنند (۵۵، ۵۶). با توجه به مکانیسم احتمالی در افزایش دمای بدن و گرگرفتگی، تأثیر داروهای ضد افسردگی با اثر بر نوروترانسمیترهای سروتونین و نوراپی نفرین برای رفع این عارضه داروهای هورمونی مطالعه شده اند. ونلافاکسین^{۲۶} به‌عنوان یکی از داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین^{۲۷}، بیش از سایر داروها مورد مطالعه قرار گرفته و در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده متعدد، توانایی کاهش گرگرفتگی را نشان داده است (۵۷، ۵۸). سایر داروهای SSRI^{۲۸} و SNRI^{۲۹} از جمله دولوکستین^{۳۰}، اس‌سیتالوپرام^{۳۱}، پاروکستین^{۳۲} و سرتالین^{۳۳} نیز اثربخشی قابل توجهی در کاهش علائم وازوموتور در بازماندگان سرطان سینه داشته‌اند. با وجود اثربخشی این داروها، نگرانی‌هایی در خصوص تداخل دارویی آن‌ها با تاموکسیفن^{۳۴} وجود دارد. داروهای SSRI به‌ویژه پاروکستین و فلوکستین، مهارکننده‌های قوی آنزیم CYP2D6^{۳۵} هستند، که این آنزیم نقش کلیدی در تبدیل تاموکسیفن به متابولیت فعال آن یعنی اندوکسیفن^{۳۶} دارد. مهار این آنزیم می‌تواند منجر به کاهش فراهمی زیستی تاموکسیفن شده و اثربخشی درمان ضدسرطان را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، انتخاب داروی ضدافسردگی در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن باید با دقت و بر اساس ارزیابی خطر-فایده انجام شود (۵۹). گاباپنتین^{۳۷} به‌عنوان یکی از داروهای غیرهورمونی، توسط انجمن سرطان آمریکا (ACS)^{۳۸} و انجمن انکولوژی بالینی آمریکا (ASCO)^{۳۹} برای کاهش گرگرفتگی توصیه شده است (۶۰). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که گاباپنتین از نظر اثربخشی در کاهش علائم وازوموتور، با داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین^{۴۰} قابل مقایسه است. با این حال، این دارو معمولاً با بروز عوارض جانبی بیشتری همراه است که از جمله آن‌ها می‌توان به خواب‌آلودگی، لرزش و سرگیجه اشاره کرد (۶۱، ۶۲).

26. Venlafaxine

27. SNRI

28. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor(s)

29. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor(s)

30. Duloxetine

31. Escitalopram

32. Paroxetine

33. Sertraline

34. Tamoxifen

35. Cytochrome P450 2D6

36. Endoxifen

37. Gabapentin

38. American Cancer Society

39. American Society of Clinical Oncology

40. SSRIs/SNRIs

41. Pregabalin

طور قطعی مشخص نمیباشد، هر چند تاثیرات آن در مطالعات، حداقل و به نسبت سایر درمانهای هورمونی ناچیز شناخته شده است (۷۳، ۷۴) و در متون این فرضیه ارائه شده است که درمان طولانی مدت با آن با تاثیر احتمالی تحریکی بر سلول‌های استئوبلاست می‌تواند اثرات مثبتی بر ساختار استخوانی در بیماران داشته باشد (۷۵).

در رابطه با آرترالژی، مشابه با کاهش توده استخوانی ناشی از درمان سرطان، فرضیه کاهش استروژن محتمل‌ترین توضیح است. این امر به دلیل نقش استروژن در تشکیل کندروسیت‌ها (۷۶) و مسیرهای درد (۷۷، ۷۸) می‌باشد. تمامی داروهای هورمونی استفاده شده در سرطان سینه می‌توانند موجب آرترالژی شوند، هرچند میزان بروز آن‌ها متفاوت است. در یک متاآنالیز با مشارکت ۱۳۰۰۰ بیمار، شیوع آرترالژی مرتبط با AIs بین ۲۰٪ تا ۷۴٪ گزارش شده است (۷۹). در یک مطالعه مشاهده‌ای گذشته‌نگر بر روی ۳۷۳ بیمار مبتلا به سرطان سینه، شیوع آرترالژی ناشی از AIs حدود ۶۰٪ و در مورد تاموکسیفن حدود ۳۲٪ گزارش شده است (۸۰). همچنین، بروز اختلالات مفصلی مرتبط با فولوستران‌ت به نظر می‌رسد مشابه یا حتی کمتر از AIs باشد (۸۱-۸۳).

پوکی و تحلیل استخوانی

همانطور که بیان شد، استروژن نقش اساسی در حفظ سلامت استخوان‌ها ایفا می‌کند و کاهش سطح آن پس از یائسگی می‌تواند منجر به افزایش جذب استخوان و بروز پوکی استخوان گردد (۸۴). درمان‌های هورمونی در سرطان سینه، از جمله مهارکننده‌های آروماتاز (AI)، ممکن است موجب تشدید کاهش تراکم استخوان و افزایش نرخ شکستگی شوند (۸۵). توصیه‌های غیر دارویی برای پیشگیری از کاهش تراکم استخوان شامل انجام تمرینات تحمل وزن، ترک سیگار و محدودسازی مصرف الکل است. همچنین، مصرف مکمل‌های کلسیم و ویتامین D به‌طور گسترده‌ای برای کاهش روند تحلیل استخوان توصیه می‌شود (۸۶). عوامل تعدیل‌کننده استخوان^{۴۲} همچون داروهای بیس فسفونات و مهار کننده Rank-L^{۴۳} که با تحریک فعالیت استئوکلاست و مهار کارکرد استئوکلاستها سنتز استخوان را تشدید و تحلیل استخوانی را مهار میکند، در مدیریت پیامدهای ثانویه ناشی از دارو-درمانی سرطان سینه نقش کلیدی دارند.

این داروها هم در پیشگیری و درمان پوکی استخوان در مراحل اولیه بیماری مؤثرند و هم در کاهش عوارض ناشی از متاستازهای استخوانی در مراحل پیشرفته بیماری کاربرد دارند. میزان کاهش تراکم مواد معدنی استخوان (BMD)^{۴۴} به دنبال درمان هورمونی در بیماران سرطان سینه به طور قابل‌توجهی متفاوت است. زنان یائسه که از مهارکننده‌های آروماتاز (AIs) استفاده می‌کنند، ممکن است سالانه حدود ۲/۶٪ کاهش در BMD را تجربه کنند. در مقابل، زنان پیش از سن یائسگی که تحت درمان با ترکیب آنالوگ‌های GnRH و AIs قرار می‌گیرند، ممکن است تا ۷/۰٪ کاهش سالانه در توده استخوانی داشته باشند (۸۷). همچنین، بیماران تحت درمان با AIs در مقایسه با افرادی که تاموکسیفن دریافت می‌کنند، در معرض خطر بالاتری برای شکستگی استخوان قرار دارند (۸۸، ۸۹). انجمن مدیکال انکولوژی اروپا (ESMO)^{۴۵} عوامل خطر افزایش دهنده احتمال شکستگی در زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه را درمان با AI، T-score کمتر از -۱، شاخص توده بدنی (BMI) کمتر از ۲۰ کیلوگرم بر متر مربع، سن بالای ۶۵ سال، مصرف خوراکی کورتیکواستروئیدها به مدت بیش از شش ماه، سابقه خانوادگی شکستگی لگن، سابقه فردی شکستگی‌های ناشی از شکنندگی استخوان پس از سن ۵۰ سالگی، و مصرف دخانیات شناخته است (۹۰، ۹۱). درک این عوامل برای مدیریت سلامت زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه اهمیت دارد. اگر ارزیابی خطر شکستگی نشان دهد که بیمار دارای بیش از دو عامل خطر، T-score کمتر از -۲، یا کاهش توده استخوانی بیش از ۵٪ در سال طی درمان است، توصیه می‌شود از داروهای هدفمند استخوانی مانند بیس فسفونات‌ها یا دنوسوماب استفاده شود (۹۲، ۹۳). بر اساس جدیدترین توصیه‌های انجمن سرطان‌شناسی بالینی آمریکا (ASCO)، استفاده از عوامل تعدیل‌کننده استخوان برای بیماران مبتلا به سرطان سینه با متاستاز استخوانی و شواهد تخریب استخوان توصیه می‌شود. داروهای مورد تأیید شامل دنوسوماب با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم به صورت زیرجلدی هر چهار هفته، پامیدرونات داخل‌وریدی با دوز ۹۰ میلی‌گرم طی حداقل دو ساعت، و زولدرونیک اسید با دوز ۴ میلی‌گرم طی حداقل پانزده دقیقه، که به صورت هر سه تا چهار هفته یا هر دوازده هفته تجویز می‌گردند، می‌باشند (۹۴). مطالعات کارآزمایی

44. Bone Mineral Density

45. European Society for Medical Oncology

42. Bone-Modifying Agents

43. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

بالینی تصادفی شده (RCTs)^{۴۶} متعدد نشان داده‌اند که تجویز بیس فسفونات‌ها صرف‌نظر از مسیر تجویز و با همان برنامه دوز مصرفی مورد استفاده در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی می‌تواند به طور مؤثر از کاهش توده استخوانی پیشگیری کرده و آن را درمان کند (۹۰، ۹۱، ۹۵). همچنین، دنوسوماب (۶۰ میلی گرم به صورت زیرجلدی هر شش ماه به مدت سه سال) در مقایسه با دارونما، به طور قابل توجهی میزان بروز شکستگی را کاهش داد، صرف‌نظر از BMD پایه و سن بیماران (۹۶). دنوسوماب نباید بدون در نظر گرفتن جایگزینی با بیس فسفونات قطع شود، زیرا اثرات درمانی دنوسوماب پس از قطع مصرف به سرعت کاهش می‌یابد، در حالی که بیس فسفونات‌ها در ماتریکس استخوانی برای سال‌ها پس از پایان درمان باقی می‌مانند (۹۷، ۹۸). به تمامی بیمارانی که تحت درمان‌هایی قرار دارند که به طور بالقوه بر سلامت استخوان تأثیر منفی دارند، توصیه می‌شود تغییرات سبک زندگی را در نظر بگیرند. این توصیه‌ها شامل انجام تمرینات تحمل وزن و مقاومتی، محدود کردن مصرف الکل، ترک سیگار، و اطمینان از دریافت مناسب کلسیم (۱۰۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم در روز) و ویتامین D3 (۱۰۰۰-۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز می‌باشد) (۹۲).

التهاب و درد مفصل

آرتراژی یا درد مفاصل، یکی از شکایات شایع بالینی است که با عوامل متعددی از جمله بیماری‌های زمینه‌ای، درمان‌های دارویی و افزایش سن مرتبط می‌باشد. در بیماران مبتلا به سرطان سینه، این عارضه به عنوان یکی از عوارض جانبی مهارکننده‌های آروماتاز (AIs) شناخته می‌شود و احتمالاً با کاهش تراکم استخوان و کمبود استروژن مرتبط است. درد مفصلی به عنوان مهمترین عامل قطع دارو-درمانی هورمونی با داروهای AI شناخته شده است. (۹۹-۱۰۱). میانگین زمان بروز علائم پس از شروع درمان با AI بین ۶ هفته تا ۶ ماه است و این بازه زمانی با اوج‌گیری علائم هم‌زمان می‌باشد (۳۳). آرتراژی ناشی از AI می‌تواند منجر به قطع درمان در حدود ۳۰٪ از بیماران شود که این امر خطر عود بیماری و افزایش مرگومیر را به دنبال دارد (۷۹، ۱۰۲). اصلی‌ترین عامل خطر برای بروز این عارضه، فاصله کمتر از پنج سال از آخرین دوره قاعدگی است که تنها ارتباط ثابت شده در میان عوامل پیشنهادی مختلف محسوب می‌شود (۱۰۳، ۱۰۴). سایر عوامل خطر شامل شاخص توده بدنی (BMI) کمتر

46. Randomized Controlled Trial(s)

از ۲۵ یا بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع، مرحله سرطان، و سابقه درمان با تاکسان‌ها یا تاموکسیفن می‌باشد (۷۹، ۱۰۵). مدیریت آرتراژی ناشی از AI در مطالعات بالینی با استفاده از راهکارهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. مؤثرترین و ارزیابی‌شده‌ترین روش‌ها شامل طب سوزنی، اسیدهای چرب امگا-۳، دولوکستین، جایگزینی AI با داروی هورمونی دیگر از همان خانواده، و استفاده متناوب از AI می‌باشند (۱۰۶). طب سوزنی به طور قابل توجهی درد و خشکی مفاصل را پس از ۶ تا ۸ هفته درمان کاهش می‌دهد که احتمالاً از طریق افزایش تولید اپیوئیدهای درون‌ریز و اثرات ضدالتهابی حاصل از آنها اعمال می‌شود (۱۰۷). (۱۰۸). نقش اسیدهای چرب امگا-۳^{۴۷} در کاهش درد، خشکی و تورم مفاصل در بیماری‌های التهابی مانند آرتريت پیش‌تر بررسی شده است (۱۰۹). مطالعات خاصی که تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ را در مدیریت آرتريت ناشی از درمان با AI بررسی کرده‌اند، بهبود قابل توجهی در نمرات درد نشان داده‌اند، به‌ویژه در داوطلبان چاق ($BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$) در مقایسه با گروه دارونما (۱۱۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که واسطه‌های التهابی ممکن است در بافت چربی حضور داشته باشند (۶۹). دولوکستین، یک مهارکننده بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین، در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده، نتایج امیدبخشی در مقایسه با دارونما، به‌ویژه در بیماران چاق، در کاهش درد مفاصل نشان داده است (۱۱۱، ۱۱۲). تغییر داروی AI به دارویی دیگر از همان کلاس درمانی، یک راهبرد بالینی برای افزایش تحمل‌پذیری و پایبندی بیماران به درمان هورمونی محسوب می‌شود. در نهایت، استفاده متناوب از AI، با توقف درمان برای چند هفته و سپس ازسرگیری آن، به طور قابل توجهی علائم را کاهش می‌دهد بدون آن که تأثیر چشمگیری بر نتایج درمانی داشته باشد (۱۱۳، ۱۱۴).

ارزیابی آرتراژی و اثرات اسکلتی-عضلانی در کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با درمان‌های هورمونی کمکی، با چالش‌هایی مواجه است؛ زیرا معیارهای تشخیصی یکنواختی برای این منظور وجود ندارد. در حال حاضر، ابزارهای سنجش کیفیت زندگی (QoL)^{۴۸} در کنار شاخص‌های غربالگری عینی به کار گرفته می‌شوند تا تعریف دقیق‌تری از این اثرات حاصل گردد. رویکردهای غیر دارویی نظیر کاهش وزن و انجام تمرینات ورزشی، استفاده از طب سوزنی (۱۱۵-۱۱۷) و همچنین راهکارهای

47. Omega-3 Fatty Acids

48. Quality of Life

دارویی مانند داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)^{۴۹} و مهارکننده‌های COX-2^{۵۰}، در درمان آرتراالژی با محدودیت‌های اثربخشی همراه هستند. سایر درمان‌ها از جمله گلوکزامین و داروهای موضعی ممکن است تسکین موقتی ایجاد کنند. با توجه به ناکارآمدی یا عدم ارزیابی جامع درمان‌های موجود، انجام مطالعات آینده‌نگر برای شناسایی راهکارهای درمانی مؤثرتر ضروری به نظر می‌رسد. توسعه درمان‌های اختصاصی جدید می‌تواند به بهبود پایبندی بیماران مبتلا به سرطان سینه که تحت درمان با مهارکننده‌های آروماتاز قرار دارند، کمک شایانی نماید.

اختلال جنسی

درمان‌های هورمونی برای سرطان سینه می‌توانند منجر به کاهش کیفیت زندگی در حوزه عملکرد جنسی شوند، از جمله عوارض ناشی از درمان هورمونی، میتوان به خشکی واژن، یکی از شکایات رایج بیماران، اشاره کرد (۱۱۸). مطالعات نشان داده‌اند که بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های آروماتاز (AIs) به‌طور قابل توجهی خشکی واژن، دیسپارونیا (درد هنگام رابطه جنسی) و کاهش میل جنسی بیشتری را نسبت به بیماران تحت درمان با تاموکسیفن تجربه می‌کنند (۱۱۹، ۱۲۰)؛ این عوامل می‌توانند کیفیت زندگی را کاهش داده و پایبندی به درمان با AIs را در زنان فعال از نظر جنسی تحت تأثیر قرار دهند (۱۲۱). برای درمان خشکی واژن و دیسپارونیا، استفاده از روان‌کننده‌ها و مرطوب‌کننده‌های پایه آبی به‌عنوان خط اول درمان در دسترس است (۱۲۲). با این حال، برای بازسازی اپی‌تلیوم آتروفیک واژن، استفاده از استروژن ضروری است. کرم‌ها، حلقه‌ها و شیاف‌های واژینال حاوی استروژن در کاهش این علائم مؤثر بوده‌اند و به‌نظر نمی‌رسد که اثربخشی درمان‌های دیگر را مختل کنند، اما همچنان بحث‌هایی در مورد جذب سیستمیک آن‌ها و ایمنی استفاده در بیماران مبتلا به سرطان سینه با گیرنده‌های هورمونی مثبت (HR+) وجود دارد (۱۲۳). در حال حاضر، یک مداخله ترکیبی شامل تمرینات آرام‌سازی عضلات کف لگن، استفاده از مرطوب‌کننده واژینال و روغن زیتون به‌عنوان روان‌کننده در حال بررسی است تا خشکی واژن و واژینیسموس را به‌طور مؤثرتری مدیریت کند (۱۲۴). استفاده از تستوسترون و برخی داروهای ضدافسردگی به‌عنوان راهکارهای دارویی برای

بازگرداندن میل جنسی در زنان مبتلا به سرطان سینه مورد بررسی قرار گرفته است. یک مطالعه پایلوت نشان داده که استفاده موضعی از تستوسترون در بیماران دریافت‌کننده سرکوب تخمدان و مهارکننده آروماتاز، می‌تواند بدون افزایش معنی‌دار سطح استرادیول منجر به بهبود عملکرد جنسی شود (۱۲۵). از سوی دیگر، کارآزمایی تصادفی‌شده NRG-CC004 که تأثیر بوپروپیون را بر میل جنسی در بازماندگان زن سرطان بررسی کرده است، تفاوت معنی‌داری بین گروه دارو و دارونما نشان نداد و این یافته‌ها بیانگر آن است که اثربخشی داروهای ضدافسردگی در این زمینه محدود و نیازمند بررسی‌های بیشتر است (۱۲۶). همچنین باید توجه داشت که برخی از داروهای ضدافسردگی خود می‌توانند به اختلال عملکرد جنسی منجر شوند (۱۲۷). ارتباط مؤثر میان پزشک و بیمار نقش کلیدی در شناسایی و مدیریت مشکلات جنسی کمتر گزارش‌شده در بیماران دریافت‌کننده درمان‌های هورمونی کمکی دارد و می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی و افزایش پایبندی به درمان کمک کند (۱۱۸، ۱۲۱).

علائم دستگاه تناسلی-ادراری زنان

کمبود استروژن ناشی از درمان‌های هورمونی سرطان سینه منجر به تغییراتی شامل کاهش انعطاف‌پذیری و شکنندگی اپی‌تلیوم واژن شده و منجر به بروز علائمی مانند دیسپارونیا، خونریزی واژینال، خشکی و خارش واژن می‌شود. این تغییرات باعث نازک شدن اپی‌تلیوم واژن، آتروفی مجرای ادراری، سوزش ادرار و عفونت‌های مکرر دستگاه ادراری شود که سلامت کلی سیستم تناسلی-ادراری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۲۸). این تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیکی می‌توانند عملکرد جنسی را مختل کرده و به بروز علائم مختلف منجر شوند (۱۲۹). این علائم عمدتاً نواحی فرج، واژن و دستگاه ادراری تحتانی را درگیر می‌کنند که به‌طور کلی تحت عنوان «سندرم تناسلی-ادراری یائسگی» (GSM)^{۵۱} شناخته می‌شوند؛ اصطلاحی که پیش‌تر با عنوان آتروفی ولوواژینال شناخته می‌شد (۱۲۸، ۱۳۰). این وضعیت می‌تواند در بیماران مبتلا به سرطان سینه که تحت درمان‌های هورمونی قرار دارند تشدید شود (۱۳۱، ۱۳۲). شیوع GSM در بیماران یائسه مبتلا به سرطان سینه حدود ۷۰٪ گزارش شده است (۱۳۳، ۱۳۴). در میان بیمارانی که با مهارکننده‌های آروماتاز (AI) درمان می‌شوند، تا ۹۳٪ از اختلال عملکرد

49. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug(s)

50. Cyclooxygenase-2

51. Genitourinary Syndrome of Menopause

جنسی به عنوان یکی از علائم GSM شکایت دارند که منجر به نرخ قطع درمان تا ۲۸٪ می شود (۱۳۵، ۱۳۶). مدیریت GSM در بیماران مبتلا به سرطان سینه با چالش های متعددی همراه است. در حالی که روش های غیرهورمونی مانند استفاده از مرطوب کننده ها و روان کننده ها گزینه های ایمن برای کاهش دیسپارونیا، خشکی واژن و ناراحتی های جنسی محسوب می شوند (۵۹)، اما این روش ها اغلب تنها تسکین موقتی ایجاد کرده و ممکن است در طول زمان اثربخشی خود را از دست بدهند (۱۸). درمان با استروژن واژینال به طور کلی برای بیماران مبتلا به سرطان سینه توصیه نمی شود، زیرا ممکن است سطح سرمی استرادیول را افزایش داده و اثرات مفید مهارکننده های آروماتاز را خنثی کند (۱۳۷). بنابراین، در صورتی که درمان های غیرهورمونی مؤثر واقع نشوند، استفاده از استروژن واژینال باید تنها پس از ارزیابی دقیق خطر و سود متقابل مدنظر قرار گیرد (۱۳۸). همچنین، داده های کافی در مورد ایمنی سایر درمان ها مانند اسپمیفن خوراکی، دهیدرواپی آندروسترون (DHEA)^{۵۲} واژینال و لیزر واژینال در بیماران مبتلا به سرطان سینه وجود ندارد (۱۳۹، ۱۴۰) از این رو، در استفاده از این روش ها باید احتیاط لازم صورت گیرد.

نتیجه گیری

هدف اصلی این مقاله مرور نقش هورمون درمانی در مدیریت سرطان سینه و بررسی عوارض و راهکارهای مدیریت آن ها بود. سرطان سینه با بیان مثبت گیرنده های هورمونی، شایع ترین زیرگروه این بیماری است و هورمون تراپی به عنوان سنگ بنای درمان در این بیماران شناخته می شود. این درمان می تواند به تنهایی یا در کنار سایر روش ها مانند شیمی درمانی مورد استفاده قرار گیرد و بر اساس مطالعات بالینی بزرگ، به طور معناداری موجب کاهش خطر عود و افزایش میزان بقای بدون بیماری و بقای کلی می شود. هورمون درمانی معمولاً یک دوره طولانی مدت، بین ۵ تا ۱۰ سال، را شامل می شود و پایبندی بیمار به ادامه

مصرف در این بازه، برای بهره مندی کامل از مزایای آن ضروری است. از این رو، بیمار باید به خوبی درک کند که این درمان بخش جدایی ناپذیر از مسیر درمان سرطان اوست و آگاهی از ماهیت طولانی مدت آن و همکاری فعال با تیم درمان، اهمیت حیاتی دارد. با وجود اثربخشی بالا، هورمون تراپی با بروز طیفی از عوارض همراه است که می تواند کیفیت زندگی بیماران را کاهش دهد و در صورت عدم مدیریت مناسب، پایبندی به درمان را تهدید کند. از جمله این عوارض می توان به علائم وازوموتور، خشکی واژن، دیسپارونیا، اختلالات خلقی و شناختی، درد مفصلی و کاهش تراکم استخوان اشاره کرد. آگاهی بیمار از احتمال بروز این عوارض و دریافت آموزش کافی برای مدیریت آن ها، نقش مهمی در سازگاری با درمان دارد. مدیریت عوارض نیازمند رویکردی چندبعدی است که شامل تغییرات سبک زندگی (مانند فعالیت بدنی منظم و تغذیه مناسب)، استفاده از درمان های علامتی (مانند روان کننده ها و مکمل های استخوانی)، و در برخی موارد بهره گیری از مداخلات دارویی تکمیلی می شود. همچنین ارتباط مداوم و مؤثر میان تیم درمان و بیمار، برای شناسایی به موقع مشکلات و ارائه راهکارهای فردمحور، ضروری است. در نهایت، می توان نتیجه گرفت که هورمون تراپی یکی از مؤثرترین درمان های سرطان سینه است که با افزایش بقا و کاهش عود بیماری، نقش محوری در مراقبت از این بیماران دارد. با این حال، موفقیت در این مسیر تنها زمانی محقق می شود که بیماران نه تنها این درمان را بپذیرند، بلکه با ماهیت طولانی مدت آن و مدیریت عوارض احتمالی آشنا باشند. بدین ترتیب، تلفیق علم پزشکی با آموزش بیمار و مراقبت حمایتی می تواند مسیر درمان را هموارتر کرده و کیفیت زندگی بیماران را در کنار طول عمر بیشتر ارتقاء دهد.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافع وجود ندارد.

منابع

1. Curtin SC, Tejada-Vera B, Bastian BA. Deaths: leading causes for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2023;72(4):1-106.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
3. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: global patterns of incidence, mortality, and trends. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2023.
4. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(3):e36905.
5. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2569.
6. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:227.
7. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-103.
8. Awan A, Esfahani K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Curr Oncol.* 2018;25(4):285-92.
9. Palmieri C, Patten DK, Januszewski A, Zucchini G, Howell SJ. Breast cancer: current and future endocrine therapies. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):695-723.
10. Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):507-17.
11. Fan W, Chang J, Fu P. Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies. *Future Med Chem.* 2015;7(12):1511-9.
12. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast cancer treatments: updates and new challenges. *J Pers Med.* 2021;11(8):808.
13. Karn V, Sandhya S, Hsu W, Parashar D, Singh HN, Jha NK, et al. CRISPR/Cas9 system in breast cancer therapy: advancement, limitations and future scope. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):234.
14. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106535.
15. Lau KH, Tan AM, Shi Y. New and emerging targeted therapies for advanced breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2288.
16. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2020;37(4):496-513.
17. Haggstrom LR, Vardy JL, Carson EK, Segara D, Lim E, Kiely BE. Effects of endocrine therapy on cognitive function in patients with breast cancer: a comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):920.
18. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(11):1101-12.
19. AlOmeir O, Patel N, Donyai P. Adherence to adjuvant endocrine therapy among breast cancer survivors: a systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature using grounded theory. *Support Care Cancer.* 2020;28(11):5075-84.
20. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. *Ochsner J.* 2017;17(4):405-11.
21. Krauss K, Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):337-46.
22. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, et al. Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4021-8.
23. Smith I, Yardley D, Burris HA, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, node-positive early breast cancer: final results of the randomized phase III Femara versus Anastrozole clinical evaluation (FACE) trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1041-8.
24. Sendur M, Aksoy S, Zengin N, Altundag K. Comparative efficacy study of 5-year letrozole or anastrozole in postmenopausal hormone receptor-positive early breast

- cancer. *J BUON*. 2013;18(4):838-44.
25. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
 26. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
 27. Abo-Touk NA, Sakr HA, Abd El-Lattef A. Switching to letrozole versus continued tamoxifen therapy in treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2010;22(1):79-85.
 28. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221-31.
 29. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
 30. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
 31. Nabholz J, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3758-67.
 32. Morden JP, Alvarez I, Bertelli G, Coates AS, Coleman R, Fallowfield L, et al. Long-term follow-up of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2507-14.
 33. Derks MG, Blok EJ, Seynaeve C, Nortier JW, Kranenbarg EM, Liefers GJ, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1211-20.
 34. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1398-404.
 35. Kittaneh M, Glück S. Exemestane in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer (Auckl)*. 2011;5:BCBCR-S6234.
 36. Walker G, Xenophontos M, Chen L, Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:245-58.
 37. Buzdar AU, Robertson JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1572-83.
 38. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1605-13.
 39. Pfeiler G, Königsberg R, Singer C, Seifert M, Dubsky P, Samonigg H, et al. Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: an analysis of the ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl):512.
 40. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, Mlineritsch B, Stoeger H, Singer CF, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2653-9.
 41. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3411-5.
 42. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall survival with fulvestrant plus

- anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1226-34.
43. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant letrozole and tamoxifen alone or sequentially for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: long-term follow-up of the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):105-14.
 44. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2772-9.
 45. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Ten-year update: NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-42 randomized trial: extended letrozole therapy in early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(11):1302-9.
 46. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1):40-8.
 47. Van Asten K, Neven P, Lintermans A, Wildiers H, Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(1):R31-49.
 48. Osborne C, Wakeling A, Nicholson R. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90(Suppl 1):S2-6.
 49. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(3):220-7.
 50. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781-7.
 51. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
 52. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(6):501-9.
 53. Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 1):S55-61.
 54. Pinkerton J, Santen R. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. *Climacteric*. 2019;22(6):544-52.
 55. Cole KM, Clemons M, Alzahrani M, Liu M, Larocque G, MacDonald F, et al. Vasomotor symptoms in early breast cancer—a “real world” exploration of the patient experience. *Support Care Cancer*. 2022;30(5):4437-46.
 56. Sahni S, Lobo-Romero A, Smith T. Contemporary non-hormonal therapies for the management of vasomotor symptoms associated with menopause: a literature review. *Touch Rev Endocrinol*. 2021;17(2):133-40.
 57. Ramaswami R, Villarreal MD, Pitta DM, Carpenter JS, Stebbing J, Kalesan B. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):231-7.
 58. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):124-35.
 59. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):e303-13.
 60. Biglia N, Bounous VE, De Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:909.
 61. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife

- health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
62. Bounous VE, Andronico N, Govone F, Giorgi M, Actis S, D'Alonzo M, et al. New challenges in treatments for menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2020;139:1-7.
 63. Shan D, Zou L, Liu X, Shen Y, Cai Y, Zhang J. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):564.e1-79.e12.
 64. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
 65. Carpenter J, Gass ML, Maki PM, Newton KM, Pinkerton JV, Taylor M, et al. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-74.
 66. Conklin M, Santoro N. Neurokinin receptor antagonists as potential non-hormonal treatments for vasomotor symptoms of menopause. *Ther Adv Reprod Health*. 2023;17:26334941231177611.
 67. Walsh JS. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (Oxford)*. 2018;36(1):1-6.
 68. Zhu Y, Koleck TA, Bender CM, Conley YP. Genetic underpinnings of musculoskeletal pain during treatment with aromatase inhibitors for breast cancer: a biological pathway analysis. *Biol Res Nurs*. 2020;22(2):263-76.
 69. Hyder T, Marino CC, Ahmad S, Nasrazadani A, Brufsky AM. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome: understanding mechanisms and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:632595.
 70. Kyvernitakis I, Kostev K, Hadji P. The tamoxifen paradox—influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int*. 2018;29(11):2557-64.
 71. Stumpf U, Kostev K, Kyvernitakis I, Böcker W, Hadji P. Incidence of fractures in young women with breast cancer—a retrospective cohort study. *J Bone Oncol*. 2019;18:100254.
 72. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):474-85.
 73. Journé F, Body JJ, Leclercq G, Laurent G. Hormone therapy for breast cancer, with an emphasis on the pure antiestrogen fulvestrant: mode of action, antitumor efficacy and effects on bone health. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(3):241-58.
 74. Yardley DA. Pharmacologic management of bone-related complications and bone metastases in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2016;8:73-82.
 75. Park JB. The effects of fulvestrant, an estrogen receptor antagonist, on the proliferation, differentiation and mineralization of osteoprecursor cells. *Mol Med Rep*. 2013;7(2):555-8.
 76. Xu X, Li X, Liang Y, Ou Y, Huang J, Xiong J, et al. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2019;25:3146-53.
 77. Lintermans A, Neven P. Safety of aromatase inhibitor therapy in breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1201-11.
 78. Robarge JD, Duarte DB, Shariati B, Wang R, Flockhart DA, Vasko MR. Aromatase inhibitors augment nociceptive behaviors in rats and enhance the excitability of sensory neurons. *Exp Neurol*. 2016;281:53-65.
 79. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1673-86.
 80. Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE, Actis S, Cipullo I, Salerno E, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Curr Oncol*. 2023;30(2):1461-72.
 81. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):753-8.
 82. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R,

- Forbes JF, Bianco AR, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):866-72.
83. Vergote I, Robertson JF. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer.* 2004;90(Suppl 1):S11-4.
 84. Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(6):465-73.
 85. Miyashita H, Satoi S, Kuno T, Cruz C, Malamud S, Kim SM. Bone modifying agents for bone loss in patients with aromatase inhibitor as adjuvant treatment for breast cancer; insights from a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(2):279-89.
 86. Fessele KL, editor. Bone health considerations in breast cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2022;38(3):151301.
 87. Bauer M, Bryce J, Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss and its management with bisphosphonates in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2012;4:91-101.
 88. Paschou SA, Augoulea A, Lambrinoudaki I. Bone health care in women with breast cancer. *Hormones (Athens).* 2020;19(2):171-8.
 89. Ramchand SK, Cheung YM, Yeo B, Grossmann M. The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. *J Endocrinol.* 2019;241(3):R111-24.
 90. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
 91. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2916-46.
 92. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-63.
 93. Shapiro CL. Bone-modifying agents (BMAs) in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(5):e618-30.
 94. Subramanian CR, Talluri S, Mullangi S, Lekkala MR, Moftakhar B. Review of bone modifying agents in metastatic breast cancer. *Cureus.* 2021;13(2):e13407.
 95. Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis. *J Bone Metab.* 2017;24(1):37-49.
 96. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):339-51.
 97. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-6.
 98. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, Vincent A, Lim E, Kotowicz MA, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement summary. *Med J Aust.* 2019;211(5):224-9.
 99. Bae K, Lamoury G, Carroll S, Morgia M, Lim S, Baron-Hay S, et al. Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: a systematic review with network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;181:103898.
 100. Donnellan P, Douglas S, Cameron D, Leonard R. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2767.
 101. Menas P, Merkel D, Hui W, Lawton J, Harper A, Carro G. Incidence and management of arthralgias in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors in an outpatient oncology clinic. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(4):387-93.
 102. Rocque G. What is the role of symptom management and patient-reported outcomes

- in adherence to aromatase inhibitors? *J Clin Oncol*. 2018;36(4):308-9.
103. Kanematsu M, Morimoto M, Honda J, Nagao T, Nakagawa M, Takahashi M, et al. The time since last menstrual period is important as a clinical predictor for non-steroidal aromatase inhibitor-related arthralgia. *BMC Cancer*. 2011;11:436.
 104. Mao JJ, Stricker C, Bruner D, Xie S, Bowman MA, Farrar JT, et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer*. 2009;115(16):3631-9.
 105. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83.
 106. Gupta A, Henry NL, Loprinzi CL. Management of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(11):733-9.
 107. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, Capodice JL, Lew DL, Darke AK, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(2):167-76.
 108. Chen L, Lin CC, Huang TW, Kuan YC, Huang YH, Chen HC, et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2017;33:132-8.
 109. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1-2):210-23.
 110. Shen S, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Gralow J, et al. Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(3):603-10.
 111. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor-associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):326-32.
 112. Schnell PM, Lustberg MB, Henry NL. Adverse events and perception of benefit from duloxetine for treating aromatase inhibitor-associated arthralgias. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab029.
 113. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):127-38.
 114. Ribi K, Luo W, Colleoni M, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, et al. Correction: quality of life under extended continuous versus intermittent adjuvant letrozole in lymph node-positive, early breast cancer patients: the SOLE randomised phase 3 trial. *Br J Cancer*. 2020;122(7):1119.
 115. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Caro-Morán E, Morillas-Ruiz J, Galiano-Castillo N, Díaz-Rodríguez L, et al. Aquatic exercise in a chest-high pool for hormone therapy-induced arthralgia in breast cancer survivors: a pragmatic controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013;27(2):123-32.
 116. Barbosa KdP, da Silva LGT, Garcia PA, Freitas CdA, da Silva ECF, Pereira TV, et al. Effectiveness of pilates and circuit-based exercise in reducing arthralgia in women during hormone therapy for breast cancer: a randomized, controlled trial. *Support Care Cancer*. 2021;29(10):6051-9.
 117. Oh B, Kimble B, Costa D, Davis E, McLean A, Orme K, et al. Acupuncture for treatment of arthralgia secondary to aromatase inhibitor therapy in women with early breast cancer: pilot study. *Acupunct Med*. 2013;31(3):264-71.
 118. Ram-Weiner M, Paluch-Shimon S, Allweis TM, Lev-Sagie A. Vaginal health in breast cancer survivors: a practical clinical approach. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359251344007.
 119. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):160-7.
 120. da Silva Filho PPP, Capassi ACS, Haddad CF, Santos LA, Maia MV, Hatamoto NY, et al. Sexual quality of life in hormonotherapy for breast cancer patients. *Braz J Oncol*. 2022;18:e2022001.
 121. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL,

- et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.
122. Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors receiving endocrine therapy. *J Oncol Pract*. 2019;15(7):363-70.
 123. McVicker L, Labeit AM, Coupland CA, Hicks B, Hughes C, McMenamin Ú, et al. Vaginal estrogen therapy use and survival in females with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(1):103-8.
 124. Juraskova I, Jarvis S, Mok K, Peate M, Meiser B, Cheah BC, et al. The acceptability, feasibility, and efficacy (phase I/II study) of the OVERcome (olive oil, vaginal exercise, and moisturizer) intervention to improve dyspareunia and alleviate sexual problems in women with breast cancer. *J Sex Med*. 2013;10(10):2549-58.
 125. Taranto P, de Brito Sales D, Maluf FC, Guendelmann RAK, de Melo Pompei L, Leal A, et al. Safety and efficacy of topical testosterone in breast cancer patients receiving ovarian suppression and aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):133.
 126. Barton DL, Pugh SL, Ganz PA, Plaxe SC, Koontz BF, Carter J, et al. Randomized controlled phase II evaluation of two dose levels of bupropion versus placebo for sexual desire in female cancer survivors: NRG-CC004. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):324-34.
 127. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:141-50.
 128. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
 129. Hungr C, Sanchez-Varela V, Bober SL. Self-image and sexuality issues among young women with breast cancer: practical recommendations. *Rev Invest Clin*. 2017;69(2):114-22.
 130. Myers JS, Cook-Wiens G, Baynes R, Jo MY, Bailey C, Krigel S, et al. Emerging from the haze: a multicenter, controlled pilot study of a multidimensional, psychoeducation-based cognitive rehabilitation intervention for breast cancer survivors delivered with telehealth conferencing. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(6):948-59.
 131. Falk SJ, Bober S. Vaginal health during breast cancer treatment. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(5):32.
 132. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313-9.
 133. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, Greendale GA. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause*. 2004;11(5):519-30.
 134. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;5(2):50-66.
 135. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(8):611-7.
 136. Schover LR, Baum GP, Fuson LA, Brewster A, Melhem-Bertrandt A. Sexual problems during the first 2 years of adjuvant treatment with aromatase inhibitors. *J Sex Med*. 2014;11(12):3102-11.
 137. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): the SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1584-93.
 138. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):e93-6.
 139. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: an update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100.
 140. Lambertini M, Arecco L, Woodard TL, Messelt A, Rojas KE. Advances in the management of menopausal symptoms, fertility preservation, and bone health for

- women with breast cancer on endocrine therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390442.
141. Aihara T, Yokota I, Hozumi Y, Aogi K, Iwata H, Tamura M, et al. Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(2):337-43.
142. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
143. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1546-54.