

Prise en charge de la ménopause après cancer du sein

Menopause treatment after breast cancer

Anne Lesur

Centre Alexis-Vautrin,
6, avenue Bourgogne,
54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
<a.lesur@nancy.fnclcc.fr>

Résumé. La ménopause peut créer, chez des patientes en bonne santé, un certain nombre d'effets secondaires. Ceux-ci existent aussi chez les patientes traitées pour cancer du sein, les symptômes pouvant être accentués par les traitements endocriniens adjuvants. Les effets secondaires concernent la qualité de vie, les signes climateriques, les effets musculosquelettiques et osseux. La ménopause précoce peut être induite par les traitements. Elle est fréquente après la chimiothérapie. Les effets secondaires sont nombreux, influant sur la qualité de vie, et notamment sur la sexualité. Il est important de prendre en compte ces aspects pour améliorer le vécu de la maladie et des traitements au long cours.

Mots clés : hormonothérapie, cancer du sein, qualité de vie, ménopause, aménorrhée

Abstract. Menopause can create a good number of symptoms in healthy women. These symptoms also arise in women treated for breast cancer, and are amplified by adjuvant endocrine therapies. They impact on quality of life, climateric symptoms, sexual life, bone and muscle. Such therapies, especially chemotherapy, can induce premature menopause. It is important to address these concerns in order to improve the self-perception of the disease and of long-term treatments.

Key words: hormonal therapy, breast cancer, health related quality of life, menopause, amenorrhea

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Occident, notamment en France. Il concerne 49 000 femmes par an. (www.invs.sante.fr/surveillance/cancers) L'incidence augmente avec l'âge et atteint son taux maximum aux alentours de la soixantaine. En conséquence de quoi, la majorité des cancers du sein surviennent chez des femmes déjà ménopausées. Environ 10 000 patientes, cependant, vont être confrontées à une ménopause précoce ou à une aménorrhée transitoire.

La prise en charge de la ménopause va donc concerner deux populations distinctes : celle déjà ménopausée chez qui, dans la majorité des cas, un traitement antihormonal va être prescrit (si la tumeur est hormonosensible) et celle non ménopausée au diagnostic, chez qui les effets secondaires des traitements, le vécu du diagnostic vont s'additionner à un changement hormonal, souvent brutal.

Définition de la ménopause

Cette définition est extrêmement variable en fonction des différentes sources bibliographiques, ce qui confère une grande hétérogénéité aux études s'y référant [1].

Cette notion, depuis l'utilisation en situation adjuvante des inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (IA), est tout particulièrement importante, ceux-ci ne devant être prescrits que chez une patiente ménopausée de façon stable [2, 3].

En physiologie, en l'absence de maladie, il existe une phase de péri-ménopause qui peut débuter vers 40 – 45 ans, caractérisée par des cycles perturbés associés à des taux élevés de gonadotrophines et des taux variables d'estradiol et de progestérone. Tout peut se voir, de l'arrêt brutal des menstruations d'un cycle à l'autre à des cycles irréguliers, des périodes d'amé-



Tirés à part : A. Lesur

norrhée plus ou moins longues. Les dosages ne sont le reflet que d'une situation à un instant t et ne sont pas prédictifs d'une date de survenue de la ménopause définitive. Habituellement, l'âge de la ménopause est de 50 ans avec de grandes variations de 45 à 55 ans. La majorité des études en cancérologie considère l'âge de 50 ans comme une barrière fatidique déterminant la séparation entre la préménopause et la ménopause, ce qui est arbitraire [1].

Les critères utilisés pour définir une ménopause sont très variables d'une étude à l'autre, et cette confusion induit de nombreux biais dans l'interprétation des résultats concernant la valeur pronostique à attribuer à l'aménorrhée chimio-induite.

En 1981, la World Health Organization a recommandé de considérer une aménorrhée d'au moins 12 mois comme indiquant une ménopause [4]. D'autres se fient davantage à l'âge, aux dosages hormonaux, certains ayant essayé de définir le statut ménopausique en fonction des caractéristiques démographiques et endocriniennes dans une population témoin de 35 à 49 ans [5].

S'ajoutent à cette confusion les situations cliniques, telles que les patientes ayant fait l'objet d'une hystérectomie avec ou sans ovariectomie, celles qui sont sous contraception par progestatif par voie orale ou par stérilet et qui sont en aménorrhée de longue date.

Action des traitements

Les traitements adjuvants (chimiothérapie, hormonothérapie) entraînent chacun des effets secondaires qui se majorent mutuellement [6].

La chimiothérapie induit fréquemment une aménorrhée, qu'il s'agisse des anthracyclines et/ou des taxanes ; celle-ci est plus ou moins définitive en fonction de l'âge et des doses utilisées [7-10]. Cette aménorrhée n'est pas synonyme de ménopause et elle peut être réversible, même plusieurs années après le traitement. Des cas de grossesse ont été décrits après des aménorrhées longues, associées à des dosages de type ménopause et accompagnées de signes climatiques. Il n'y a donc aucun indice suffisamment fiable pour prédire qu'une aménorrhée est ou non définitive, si ce n'est la probabilité liée à l'âge [11].

Dans cette situation, l'utilisation du tamoxifène, inducteur d'ovulation, a un rôle variable. Les données, à ce sujet, sont rares et déjà anciennes [12, 13]. Des taux élevés d'estradiol, de type pic préovulatoire, ont été décrits sous tamoxifène, souvent associés à des kystes de l'ovaire fonctionnels. Cette élévation de l'estradiol n'est pas un indicateur possible du caractère transitoire ou non de l'aménorrhée, et n'a qu'une valeur ponctuelle [14].

L'association des analogues de la LH-RH crée, bien sûr, une ménopause chimique transitoire, souvent associée à une qualité de vie médiocre liée aux signes climatiques d'une ménopause brutale [15].

Les IA sont de puissants inducteurs d'ovulation, et une reprise de fonction ovarienne a été mise en évidence chez 27 % des patientes en aménorrhée chimio-induite après initiation de traitement par IA, dans une moyenne de 12 mois (intervalle de confiance 4 à 59 mois) [3]. C'est la raison pour laquelle les IA ne doivent pas être prescrits chez une patiente en aménorrhée chimio-induite, non ménopausée au diagnostic, en dehors d'essais cliniques, dans lesquels ils sont associés aux analogues de la LH-RH.

Ainsi, la majorité des patientes traitées pour cancer du sein, qu'elles soient ou non ménopausées avant le diagnostic, sont confrontées à la ménopause potentiellement accentuée par la prise de traitement antihormonal. La prise en charge de cette ménopause et des symptômes devra tenir compte des contre-indications de certaines thérapeutiques sur ce terrain, mais aussi des répercussions sur la qualité de vie, à la fois du diagnostic, et des traitements préalables.

Catégories de patientes

Le vécu et les effets de la ménopause seront différents en fonction des catégories de patientes concernées :

- les patientes déjà ménopausées, non soumises à un traitement hormonal substitutif, chez qui un traitement par IA est mis en route : ce traitement peut accentuer des signes de ménopause connue ou être à l'origine d'effets secondaires liés à la thérapeutique elle-même [16] ;
- les patientes déjà ménopausées, sous traitement substitutif utilisé à l'heure actuelle dans le cadre d'une ménopause difficile à supporter avec des effets climatiques importants, chez qui, non seulement l'arrêt du traitement est source de désagrément, mais également la thérapeutique antihormonale mise en œuvre, qu'il s'agisse des IA ou du tamoxifène [17] ;
- les patientes ménopausées, avec ou sans traitement substitutif qui, de par leur caractéristique tumorale, ne requièrent pas de traitement antihormonal (récepteurs hormonaux absents), et chez qui le poids psychologique du diagnostic et les effets physiques du traitement (chimiothérapie) méritent un accompagnement attentif :
- enfin, toutes les patientes non ménopausées au diagnostic, chez qui la chimiothérapie a induit une aménorrhée qui s'avère être définitive, mettant la patiente dans une situation de ménopause précoce, accentuée par la prise de traitement antihormonal. Chez ces patientes jeunes, les effets secondaires du traitement, qu'il s'agisse du tamoxifène puis des IA, sont particulièrement à considérer, tant en ce qui concerne les effets immédiats que les conséquences à moyen et long termes [18, 19].

Depuis deux ou trois ans, la prescription en première intention de traitement antihormonal par IA est devenue un standard, nécessitant donc de connaître les effets secondaires liés à ce traitement. Le mode d'action des IA

repose sur une hypoestrogénie profonde, ce qui entraîne des effets secondaires spécifiques [20].

À noter que les effets secondaires liés au traitement par tamoxifène, connus depuis longtemps, ont été réactualisés en termes de fréquence et d'intensité à travers les essais de l'hormonothérapie comparant ce traitement aux IA. Des études de qualité de vie ont été effectuées pour chacun des essais majeurs concernant les IA [19, 21-23].

Signes climatériques et gynécologiques

Certaines femmes présentent des bouffées de chaleur et des insomnies au moment de la ménopause. Les bouffées de chaleur sont majorées en fréquence et en intensité chez les femmes étant sous THS au diagnostic et présentant un BMI faible [24]. Ces signes sont souvent aggravés par les traitements antihormonaux, qu'il s'agisse du tamoxifène ou des IA. [25-27]. Dans l'étude ATAC, il semblait que les bouffées de chaleur soient moins importantes avec l'anastrozole qu'avec le tamoxifène. Il y avait également moins de saignements gynécologiques. En revanche, dyspareunie et baisse de libido étaient plus souvent signalées chez les patientes recevant de l'anastrozole [21, 28]. Ces données sont retrouvées de façon assez similaire dans l'étude BIG 1-98 [29].

A contrario, les résultats des études ABCSG 8 et ARNO 95 [30] ne montrent, sur ce point, aucune différence entre l'anastrozole et tamoxifène et, dans l'étude IES, les bouffées de chaleur sont plus marquées avec l'exemestane, sans que cela ne soit significatif [31].

Dans l'étude MA 17, qui compare le létrozole au placebo, après cinq ans de prise de tamoxifène, il existe une augmentation des bouffées de chaleur sous IA [23].

Fonctions cognitives

Ce paramètre est très difficile à explorer, et les données sur ce sujet sont pour l'instant sporadiques et nécessitent des compléments d'investigations. Dans l'étude de prévention IBIS II [32], Jenkins *et al.* ne trouvent pas de différence au niveau cognitif entre le bras traité et le bras placebo. En revanche, dans les études ATAC et TEAM, il est retrouvé davantage de troubles cognitifs sous IA [21, 33, 34]. La relation des estrogènes avec les fonctions cognitives est controversée. Un certain nombre d'auteurs vont, cependant, dans le sens d'un effet délétère d'une privation des estrogènes [35, 36]. Rocca *et al.* ont même montré une augmentation de la démence chez des patientes ayant eu une oophorectomie, jeunes [37]. Les résultats, par ailleurs, de la WHI rapportant une augmentation de la démence sénile dans le bras traité, ont entraîné les conséquences que l'on connaît sur les suspicions des traitements substitutifs, malgré la connaissance antérieure de la probable

toxicité des estrogènes donnés à forte dose chez des patientes trop âgées et ménopausées, depuis plusieurs décennies [38, 39]. Il n'en reste pas moins qu'il est important d'évaluer à long terme l'effet des IA sur les fonctions cognitives et la maladie d'Alzheimer.

Tolérance ostéoarticulaire et ostéoporose

Si le tamoxifène a plutôt un effet favorable sur l'ostéoporose et n'entraîne que peu de troubles ostéoarticulaires, les IA s'avèrent, au cours du temps, pourvoyeurs de troubles musculosquelettiques sous-estimés dans les essais thérapeutiques. Ils ont été rapportés par Morales *et al.*, et apparaissent comme un facteur limitant chez certaines patientes dans l'adhésion au traitement [40]. Ces douleurs apparaissent de façon significative plus fréquentes chez les patientes sous THS au diagnostic [41]. Les différents symptômes accusés sont assez proches de ceux présentés par certaines patientes à la ménopause naturelle (dérouillage matinal, douleurs articulaires voyageuses, canal carpien, arthrose au niveau des doigts...) [42-44]. Ces signes cèdent en général très bien à la réintroduction d'estrogènes qui, bien sûr, n'est pas possible chez ces patientes. Ces signes sont sous souvent associés à une déficience en vitamine D et sembleraient être améliorés par l'apport de calcium et de vitamine D [45].

Quoi qu'il en soit, avant de prescrire des IA, il est actuellement conseillé de réaliser une ostéodensitométrie et de veiller à traiter une ostéoporose préalable qui pourrait s'aggraver sous traitement. La place des bisphosphonates est certainement à définir dans les années à venir. La place de l'exercice physique est également, à l'heure actuelle, sous-évaluée et mériterait d'être davantage prise en compte [46].

Événements graves et tolérance quotidienne...

Les IA sont moins pourvoyeurs que le tamoxifène d'événements thromboemboliques profonds, et ils n'ont aucune action délétère au niveau utérin. Ils sont donc associés à moins d'événements graves que le tamoxifène [18].

Les IA, donnés après un traitement par tamoxifène dans le cadre d'un switch, ont même un effet favorable sur l'épaisseur endométriale [47]. Pour mémoire, le tamoxifène est associé à une augmentation significative du risque du cancer de l'endomètre (RR : 2,70 ; IC 95 % : [1,94-3,75]) [48, 49]. En revanche, que ce soit dans l'étude ATAC ou dans l'étude BIC, on constate davantage de décès non liés au cancer du sein dans les bras IA. La différence est significative mais très faible. Cependant, elle mérite, bien sûr, un suivi attentif.

En termes de qualité de vie, ce sont essentiellement les bouffées de chaleur et les arthralgies qui hypothèquent le quotidien [19]. Le traitement hormonal substitutif est, bien sûr, contre-indiqué. Un certain nombre de thérapeutiques peuvent donner des résultats, notamment les inhibiteurs de la sérotonine, la gabapentine. La venlafaxine a été particulièrement étudiée par Loprenzi et donne de bons résultats [50-52]. Fatigue et syndrome dépressif sont fréquents et à ne pas négliger (Reich).

En ce qui concerne la libido et la dyspareunie, de nombreux facteurs interviennent. Elles nécessitent d'être prises en charge avant tout par l'écoute et la disponibilité de l'interlocuteur médical [53]. Il est important également de prendre conscience des troubles par une attention particulière des médecins. En effet, les observations des médecins ne reflètent pas toujours la réalité du vécu des femmes [54-56].

Femmes non ménopausées au diagnostic

Après 40 ans et en fonction des substances utilisées [9, 10], la probabilité d'une ménopause définitive, et donc précoce, est élevée. Les effets secondaires en sont souvent importants, avec, notamment, des troubles climatiques accentués et une qualité de vie altérée.

La prise en charge de cette ménopause nécessite une attention particulière, tant sur le plan thérapeutique possible que sur le plan psychologique compte tenu des répercussions à ce jeune âge. Certaines patientes doivent faire le deuil d'une éventuelle grossesse tardive qui a pu être désirée, et ce changement hormonal trop brutal accentue possiblement la perte de l'estime de soi. C'est indéniablement une étape difficile, pour laquelle l'attitude des soignants, de la famille et du partenaire a un rôle important à jouer [6, 15, 57-59].

Conclusion

Devant des signes climatiques nombreux, des douleurs articulaires et une fatigabilité chronique, la part respective revenant au traitement, au vécu du diagnostic, à la ménopause naturelle et aux perturbations endocriniennes induites est difficile à faire. L'équilibre psychique personnel antérieur, l'entourage familial, socio-amical et l'attitude du conjoint joueront un rôle majeur. L'acuité des signes diminuera avec le temps, mais nécessite impérativement d'être prise en compte par l'oncologue au cours des consultations de surveillance, et notamment dans cette période de transition difficile entre la fin de traitement et le début d'une surveillance, souvent vécue comme un abandon par les patientes. Les effets secondaires liés à certaines classes médicamenteuses doivent être connus et, à efficacité thérapeutique égale, pris en compte

dans certains choix thérapeutiques [60]. La tolérance de certains traitements, potentiellement plus efficaces, peut être suffisamment difficile pour induire un abandon pur et simple de la thérapeutique [61-62]. Il faut rester vigilant sur les conséquences à long terme de ces différents traitements, notamment sur les effets potentiels délétères de ménopause trop précoce.

Références

1. Clemons M, Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. *Breast Cancer Res Treat* 2007 ; 104 : 115-20.
2. Gainford MC. The latest is the greatest? Results of a structured lecture about aromatase inhibitor use for breast cancer.... *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 96 : 203-6.
3. Smith IE. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea; caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2444-7.
4. World Health Organization. *Technical report series: research on the menopause. WHO Technical Report Series No.670. Geneva, Switzerland*. 1981.
5. Cooper GS, Baird DD, Darden FR. Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive and behavioural characteristics in a population-based study of women aged 35-49 years. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 1159-65.
6. Ganz PA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Desmond KA. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results Cancer Res* 1998 ; 152 : 396-411.
7. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1718-29.
8. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2365-70.
9. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5769-79.
10. Han HS, Ro J, Lee KS. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-008-0071-9.
11. Anders C, Marcom PK, Peterson B. A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008 ; 26 : 286-95.
12. Delrio G, De Placido S, Pagliarulo C. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women with operable breast cancer treated with adjuvant CMF and tamoxifen. *Tumori* 1986 ; 72 : 53-61.
13. Groom GV, Griffiths K. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, estradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J Endocrinol* 1976 ; 70 : 421-8.
14. Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P. Tamoxifène en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. *Ref Gynecol Obstet* 2003 ; 10 : 21-6.
15. Thewes B, Meiser B, Duric VM. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 581-8.

16. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 2003 ; 45 : 29-38.
17. Morales L, Neven P, Timmerman D. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2004 ; 15 : 753-60.
18. Hadji P. Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. *Endocr Relat Cancer* 2008 ; 15 : 73-90.
19. Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 107 : 167-80.
20. Lesur A, Cutuli B, Teissier MP. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006 ; 35 : 327-40.
21. Buzdar A, Howell A, Cuzick J. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006a ; 7 : 633-43.
22. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 486-92.
23. Goss PE, Ingle JN, Martino S. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1262-71.
24. Savard MH, Savard J, Quesnel C. The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *J Pain Symptom Manage* 2008 (in press).
25. Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms. A review of causes, effects, and evidence-based treatment options. *J Reprod Med* 2005 ; 50 : 155-65.
26. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum* 2002 ; 29 : E16-25.
27. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998 ; 82 : 1682-91.
28. Howell A, Cuzick J, Baum M. Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 ; 365 : 60-2.
29. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2747-57.
30. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 455-62.
31. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1081-92.
32. Jenkins V, Atkins L, Ambrosine L. Preliminary results from the IBIS II (prevention) cognitive sub-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 100 : S238 (Abstract 5076).
33. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004 ; 13 : 61-6.
34. Bender CM, Sereika SM, Ryan CM. Memory impairments with anastrozole versus tamoxifen therapy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 : S274 (Abstract 6074).
35. Ernst T, Chang L, Cooray D. The effects of tamoxifen and estrogen on brain metabolism in elderly women. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 592-7.
36. Ganz PA, Castellon SA, Silverman DH. Estrogen, tamoxifen and the brain. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 547-9.
37. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007 ; 69 : 1074-83.
38. Shumaker SA, Legault C, Kuller L. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004 ; 291 : 2947-58.
39. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ. American Society of Clinical Oncology Technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 619-29.
40. Morales L, Neven P, Paridaens R. Choosing between an aromatase inhibitor and tamoxifen in the adjuvant setting. *Curr Opin Oncol* 2005 ; 17 : 559-65.
41. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 866-72.
42. Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 275-82.
43. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2594-8.
44. Crew KD, Apollo A, Greenlee H. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women on aromatase inhibitors for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006a ; 100 : S235, Abstract 5068.
45. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C. The Women's Health Initiative Randomized Trial of calcium plus vitamin D: effects on breast cancer and arthralgias. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 930s (Abstract LBA6).
46. Morandi P, Rouzier R, Altundag K. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer* 2004 ; 101 : 1482-9.
47. Garudi G, Cellani F, Centinaio F. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 599-603.
48. Braitwaite RS, Chlebowski RT, Lau J. Meta-analysis of vascular a neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003 ; 18 : 937-47.
49. Bland AE, Calingaert B, Secord AA. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2008 (in press).
50. Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther* 2007 ; 29 : 230-41.
51. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 818-24.

-
52. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer : a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 110 : 9-17.
53. Ganz PA, Desmond KA, Berlin TR. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2371-80.
54. Garreau JR, Delamelena T, Walts D. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg* 2006 ; 192 : 496-8.
55. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climateric* 2006 ; 9 : 49-58.
56. Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for "well-tolerated" treatments? *Breast Cancer Res Treat* 2001 ; 66 : 73-81.
57. Leining MG, Gelber S, Rosenberg R. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol* 10.1093/annonc/mdl299.
58. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf* 2005 ; 28 : 401-16.
59. Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1086-94.
60. Buijs C, de Vries EGE, Mourits MJ, Willemse PH. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 640-55.
61. Martin B, Barghout V, Hutchins L. Compliance and persistence of tamoxifen and aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006 ; 4 : 96-7 (Abstract 179).
62. Horne R, Weinmann J. Patients beliefs about prescribed medicines and their role in an adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999 ; 47 : 555-67.