

Strokovni prispevek/Professional article

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA KLIMAKTERIČNIH TEŽAV PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJK

TREATMENT POSSIBILITIES OF MENOPAUSAL SYMPTOMS IN BREAST CANCER  
PATIENTS

*Darja Arko*

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5,  
2000 Maribor

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Klimakterične težave, ki zelo poslabšajo kakovost življenja pri ženskah vseh starosti, so pogost sopojav sistemskega zdravljenja, tako hormonskega zdravljenja kot zdravljenja s citostatiki.*

**Metode** *V prispevku je predstavljen pregled literature o vzrokih, načinu obravnave in možnostih zdravljenja klimakteričnih težav pri bolnicah z rakom dojk.*

**Rezultati** *Za lajšanje vazomotornih simptomov obstaja več vrst nehormonskih zdravil in nekaj alternativnih zdravljenj, na primer z rastlino cimicifugo, fitoestrogeni, homeopatijo, akupunkturo, joga in spremembo načina življenja. Za kakšno vrsto farmakološkega ali nefarmakološkega zdravljenja se bomo odločili, zavisi od vrste težav ter želja bolnice. Najbolj učinkovita zdravila za zmanjšanje vročinskih oblivov so venlafaksin, paroksetin in gabapentin, žal pa so sopojavi pogosti. Za lajšanje težav zaradi atrofičnega kolpitisa so najbolj učinkoviti lokalno aplicirani estrogeni, vendar varnost pri bolnicah z rakom dojk ni povsem dognana.*

**Zaključki** *Klimakterične težav pri bolnicah z rakom dojk so pogost in resen problem, ki bistveno vpliva na kakovost življenja. Možnosti zdravljenja so na žalost precej omejene.*

**Ključne besede** *rak dojk; klimakterične težave; zdravljenje*

---

### Abstract

**Background** *Breast cancer is the most common cancer in women. Menopausal symptoms, which can highly reduce quality of life in women of all ages, are frequent side-effects of systemic treatment of early breast cancer whether treated by hormonal or cytotoxic therapy.*

**Methods** *The article presents literature review of the causes, assessment and management of menopausal symptoms in breast cancer patients.*

**Results** *There are a number of non-hormonal drugs effective in treating vasomotor symptoms, and same alternative therapies, such as black cohosh, phytoestrogens, homeopathy, acupuncture, yoga and behaviour strategies. The decision, whether and which pharmacologic or non-pharmacologic treatment to choose, depends on symptoms and on patient wishes. The most effective drugs for reducing hot flashes are venlafaxine, paroxetine and gabapentin, unfortunately, the side effects are common. Vaginal estrogens are the most effective for treating atrophic vaginitis, but the safety in breast cancer patients is not established.*

**Conclusions** *Menopausal symptoms after breast cancer are severe and frequent and significantly reduce quality of life. Unfortunately, the possibility of treatment is limited.*

**Key words** *breast cancer; menopausal symptoms; treatment*

## Uvod

Pri bolnicah z rakom dojk so zaradi različnih vzrokov, ki se lahko prepletajo in dopolnjujejo, klimakterične težave pogoste in neredko močno vplivajo na kakovost življenja. Največkrat so posledica sistemskega zdravljenja raka dojk, bodisi kot sopojav hormonske terapije ali zaradi s citostatiki jatrogeno povzročene menopavze. Poleg tega precej bolnic zboli v starostnem obdobju, ko se klimakterične težave pojavljajo zaradi popuščanje delovanje jajčnikov. V Sloveniji je leta 2006 za rakom dojk zbolelo 1114 bolnic, od tega kar tretjina (367) v starostnem obdobju med 45. in 60. letom.<sup>1</sup> Mnoge med njimi v tem obdobju, v času, ko zbolijo za rakom dojk, uporabljajo hormonska nadomestna zdravila (HNZ), s katerimi morajo zaradi bolezni prenehati. Težave, ki vodijo v spolno disfunkcijo, dodatno poslabšajo še psihosocialni vzroki, povezani z diagnozo raka in s spremembo telesne podobe.

## Vazomotorni simptomi

V dopolnilnem hormonskem zdravljenju raka dojk uporabljamo pri premenopavznih bolnicah goserelin in/ali tamoksifen ter pri pomenopavznih bolnicah tamoksifen ali aromatazne inhibitorje. Pri vseh se lahko kot sopojav pojavijo vazomotorni znaki, predvsem vročinski oblivi. Priporočeno trajanje dopolnilnega hormonskega zdravljenja je 5 let, izsledki novejših raziskav pa kažejo, da bodo imele nekatere bolnice dodatno dobrobit od podaljšane, 10-letnega zdravljenja. Glede na to, da je kar dve tretjini rakov dojk hormonsko odvisnih, lahko torej pričakujemo veliko število žensk z rakom dojk, s katerimi se srečujemo ginekologi in onkologi, ki bodo imele bolj ali manj izražene klimakterične težave. Poročajo, da kar petina bolnic prekine hormonsko dopolnilno zdravljenje prav zaradi klimakteričnih težav,<sup>2,3</sup> kljub temu, da so seznanjene z zvečano možnostjo ponovitve bolezni. Vazomotorni simptomi se pojavijo tudi pri mlajših, premenopavznih bolnicah, pri katerih nastopi jatrogena menopavza zaradi zdravljenja s citostatiki. Zaenkrat ne poznamo zanesljivega načina, kako oceniti, ali bo amenoreja po kemoterapiji stalna ali samo začasna. Verjetnost stalne amenoreje narašča s starostjo bolnice in je odvisna od ovarijske rezerve, ki jo lahko najbolje ocenimo s pomočjo vrednosti Anti-Muellerjevega hormona (AMH) v serumu.<sup>4</sup>

## Atrofični kolpitis

Za razliko od vazomotornih znakov, ki sčasoma izzvenijo, se težave zaradi atrofije sluznice v nožnici stopnjujejo. Tamoksifen, ki je bil dolga leta zlati standard hormonskega dopolnilnega zdravljenja, ima nekaj estrogenske aktivnosti v nožnici in je zato atrofični kolpitis značilno manj pogost kot pri aromataznih inhibitorjih, ki postajajo vse pogostejša vrsta zdravil za dopolnilno hormonsko zdravljenje pomenopavznih bolnic z rakom dojk.<sup>5,6</sup>

Ocenjujejo, da ima kar polovica bolnic z rakom dojk težave s spolno disfunkcijo, navajajo disparevnijo in

zmanjšan libido. Pogosto je spolna disfunkcija povezana tudi s psihosocialnimi travmami zaradi diagnoze in spremenjene telesne podobe, predvsem zaradi mastektomije in izgube las po kemoterapiji.<sup>7</sup>

## Ocena klimakteričnih težav

Pri oceni klimakteričnih težav moramo upoštevati pogostost in jakosti vazomotornih znakov, znake atrofičnega kolpitisa, oceniti spolno disfunkcijo, motnjo spanja in depresijo.<sup>8</sup> Za natančnejšo in lažjo oceno teh težav lahko uporabljamo standardizirane tabele, kot je na primer Greenova tabela, s katero ocenjujemo izraženo 21 klimakteričnih simptomov.<sup>9</sup> Odločitev o tem, ali je potrebno klimakterične težave zdraviti, je odvisna od tega, kako izrazite so in ali vplivajo na dnevne dejavnosti. Zdravljenje je odvisno od tega, kateri simptomi prevladujejo ter od pričakovanj in želja bolnice. Nekaterim zadošča že to, da se zmanjša intenzivnost in pogostost težav, druge pričakujejo, da bodo težave v celoti izzvenele.

## Uporaba estrogenov pri bolnicah z rakom dojk

Znano je, da je HNZ z estrogeni daleč najbolj učinkovit način lajšanja klimakteričnih težav pri zdravih ženskah.<sup>10</sup> Učinkovitost in varnost te terapije pa pri bolnicah z rakom dojk ni povsem jasna in proučena. Rezultati prospektivne randomizirane klinične raziskave imenovane HABITS so pokazali, da je pri bolnicah z rakom dojk, ki prejemajo HNZ, trikrat večje tveganje za nastanek novega raka ali za ponovitev bolezni.<sup>11</sup> Raziskava, ki se je začela leta 1997, je bila zaradi tega predčasno prekinjena decembra 2003. Povečano tveganje se kaže tudi po daljšem obdobju opazovanja.<sup>12</sup> Le nekoliko prej, kot so prekinili raziskavo HABITS, se je začela prospektivna randomizirana klinična raziskava LIBERATE, v kateri so pri bolnicah z operabilnim rakom dojk primerjali tibolon s placebom. Tibolon inhibira proliferacijo celic dojke in naj bi celo stimuliral apoptozo tumorskih celic pri raku dojk, vendar so tudi raziskavo LIBERATE junija 2007 predčasno prekinili, saj je bilo pri bolnicah, ki so prejemale tibolon, značilno več ponovitev raka dojk (15,2 %) v primerjavi s skupino s placebom (10,7 %).<sup>13</sup>

## Zdravljenje klimakteričnih težav pri bolnicah z rakom dojk

Pri odločanju o načinu zdravljenja klimakteričnih težav pri bolnicah z rakom dojk moramo upoštevati vzroke zanje, oceniti, katere težave so najbolj izražene in/ali najbolj moteče, ter ob tem upoštevati želje bolnic.

Pri bolnicah, kjer so v ospredju klimakterične težave, ki so posledica hormonskega zdravljenja, lahko v nekaterih primerih spremenimo hormonsko terapijo. Čeprav razlika ni velika, je več vročinskih oblivov pri terapiji s tamoksifinom. Nasprotno je bistveno več atrofičnih kolpitisov pri bolnicah, ki prejemajo aromatazne inhibitorje, zato lahko težave zmanjšamo z zamenjavo aromataznih inhibitorjev za tamoksifen.<sup>14, 15</sup>

## Farmakološko zdravljenje vazomotornih znakov

Malo je raziskav, ki so neposredno primerjale HNZ z estrogeni in nehormonska zdravila. Prav tako je zelo malo neposrednih primerjav med različnimi vrstami nehormonskih zdravil. Poleg tega so bolnice, ki so zajete v raziskavah, med seboj težko primerljive, saj so nekatere dobivale sistemska zdravila, in to različna (kemoterapijo in/ali hormonska zdravila), druge pa ne. Poročajo tudi o močno izraženem placebo učinku, ki je po nekaterih podatkih lahko prisoten v kar do 70 %.<sup>16</sup>

Med nehormonskimi zdravili za lajšanje vazomotornih težav se uporabljajo nekateri antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in serotonin noradrenalina (SSRI, SNRI), antiepileptik gabapentin in agonist alfa-adrenergičnih receptorjev klonidin.

Mehanizem delovanja SSRI in SNRI na vazomotorne znake ni poznan, je pa hitrejši in kot izgleda neodvisen od antidepresivnega učinka.<sup>17</sup> Zdravila imajo številne in ne ravno zanemarljive sopojeve (glavoboli, slabost, suha usta, gastrointestinalne težave, motnje spanja), zaradi katerih 10 do 20 % bolnic z zdravljenjem preneha.<sup>16</sup> Zaenkrat optimalni čas te vrste zdravljenja ni znan.

Med SSRI so pri bolnicah z rakom dojke preizkušali uporabo in učinek fluoksetina, citaloprama, paroksetina in sertralina, med SNRI pa venlafaksina in desvenlafaksina. Fluoksetin naj bi po nekaterih podatkih zmanjšal vročinske oblike za 50 %.<sup>18</sup> Drugi pa poročajo, da niti fluoksetin niti citalopram v devetih mesecih uporabe nista pokazala večje učinkovitosti od placeba.<sup>19</sup> Učinkovitost sertralina je vprašljiva, saj so podatki v literaturi zelo nasprotujoči.<sup>20, 21</sup> Kaže, da je med SSRI najbolj učinkovit paroksiten. Opisujejo do 65 % zmanjšanje vazomotornih znakov.<sup>22</sup>

Vročinski oblivi so se, odvisno od odmerka, zmanjšali za 37 % do 61 % pri bolnicah z rakom dojke, ki so jemale venlafaksin.<sup>23</sup> Tako kot učinkovitost so bili tudi sopojevi odvisni od odmerka zdravila.

Zaradi možnih interakcij SSRI in SNRI s tamoksifenom je pri predpisovanju teh zdravil potrebna previdnost. Kot kaže imata najmanj vpliva na metabolizem tamoksifena citalopram in venlafaksin, zato sta najprimernejša za bolnice, ki prejemajo tovrstno dopolnilno hormonsko terapijo.<sup>24</sup>

Čeprav je o vplivu gabapentina na pojavljanje vročinskih oblivov na voljo manj podatkov kot za SSRI in SNRI, kaže, da je učinkovitost podobna.<sup>25, 26</sup> Najpogosteje opisani sopojevi so vrtoglavica, motnje ravnotežja in utrujenost, vendar so prehodni in po 4 tednih večinoma izzvenijo.<sup>26</sup> Pomembna prednost je, da ni znanih interakcij z drugimi zdravili.

Klonidin, centralno delujoč alfa adrenergični agonist za zdravljenje arterijske hipertenzije, lahko zmanjša vročinske oblike za 46 %.<sup>16</sup> Odmerek 0,1 mg na dan, ki se uporablja v te namene, ne vpliva na krvni tlak.

## Alternativno zdravljenje vazomotornih znakov

Čeprav obstajajo številne raziskave o komplementarnem in alternativnem zdravljenju predvsem vazomo-

tornih težav, gledano v celoti rezultati niso potrdili uspešnosti, predvsem pa je malo podatkov o varnosti.<sup>27, 28</sup> Randomizirana raziskava, kjer so primerjali učinek rastline cimicifuge (angl. black cohosh), preparatov s sojo, HNZ in placebo, je pokazala, da je učinkovito edino zdravljenje z estrogeni, da se je stanje po pripravkih s sojo celo poslabšalo in da cimicifuga ni učinkovita.<sup>29</sup> Med alternativnimi pripravki je najbolj razširjena in preizkušena uporaba cimicifuge, vendar so podatki v literaturi nasprotujoči, tudi zaradi različnih odmerkov, pomanjkanja randomiziranih in s placebom kontroliranih raziskav, vprašljiva pa je tudi varnost uporabe takšnih pripravkov.<sup>30</sup> Opozarjajo predvsem na možnost okvare jeter.

Tudi glede učinkovitosti uporabe homeopatskih zdravil za lajšanje klimakteričnih težav pri bolnicah z rakom dojke so podatki v literaturi različni. V glavnem opisujejo manjše, vendar neznačilno izboljšanje klimakteričnih težav.<sup>31, 32</sup>

## Nefarmakološka zdravljenja

Za lajšanje klimakteričnih težav priporočajo akupunkturo, dihalne vaje, jogo in spremembo načina življenja. Poročajo, da lahko z akupunkturo zmanjšamo pogostost vazomotornih simptomov in da se zmanjšajo težave s spanjem.<sup>33</sup> Drugi avtorji dobrobiti akupunkture za lajšanje klimakteričnih težav niso potrdili.<sup>34, 35</sup>

Joga in dihalne vaje lahko zmanjšajo pogostost in intenzivnost pojavljanja vročinskih oblivov, ublažijo motnje spanje in zmanjšajo utrujenost.<sup>36</sup>

Pri obvladovanju vročinskih oblivov pomaga tudi zmanjšanje prekomerne telesne teže, opustitev kajenja, zmerna telesna dejavnost, oblačenje v slojih in izogibanje pikantni hrani. Pri nekaterih bolnicah lahko že sam razgovor o težavah in nasveti usposobljenega osebjem (npr. medicinskih sester) o spremembi življenjskega sloga bistveno izboljšajo kakovost življenja.

## Zdravljenje atrofičnega kolpitisa

Prav tako kot za zdravljenje vazomotornih simptomov so tudi za zdravljenje atrofičnega kolpitisa najbolj učinkoviti estrogeni, bodisi, da jih ženske prejemajo sistemsko ali lokalno. Ker je uporaba sistemskih estrogenov pri bolnicah z rakom dojke kontraindicirana, se postavi vprašanje, kako je pri njih z varnostjo lokalne terapije. Podatki kažejo, da se tudi pri lokalni aplikaciji poveča raven estrogenov v serumu,<sup>37</sup> zato obstaja, predvsem pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom, določeno tveganje. Zaradi tega moramo pri bolnicah z rakom dojke najprej poizkusiti z nehormonskimi lubrikanti. Če so težave zelo izrazite in za bolnico moteče in kadar z nehormonskimi preparati ne dosežemo zadovoljivega učinka, lahko za krajši čas uporabimo lokalne estrogene, vendar je potrebno bolnico seznaniti s koristmi in tveganjem.<sup>38</sup> Kadar se odločimo za uporabo lokalnih estrogenov, imajo prednost pripravki, ki vsebujejo estriol, ki je manj potenten estrogen od estradiola.<sup>39</sup>

## Zaključki

Pri bolnicah z rakom dojke so klimakterične težave, ki so sopojev ali posledica sistemskega zdravljenja,

zelo pogoste in izrazite v vseh starostnih obdobjih. Edino res učinkovito zdravilo za lajšanje klimakteričnih simptomov je HNZ z estrogeni, ki je pri raku dojke kontraindicirano. Največkrat uporabljana nehormonska zdravila so nekateri antidepressivi in antiepileptik gabapentin. Vsi so bistveno manj učinkoviti od HNZ in povezani s številnimi sopojava. Rastlinski pripravki imajo minimalen ali nikakršen učinek, poleg tega varnost ni preizkušena.

Alternativne nefarmakološke metode, kot so akupunktura, joga, dihalne vaje, lahko priporočamo, saj so varne in neškodljive, večinoma pa tudi malo učinkovite. Atrofični kolpitis lahko z določenim tveganjem izjemoma zdravimo tudi z lokalnimi estrogeni, kadar nehormonski pripravki ne zadoščajo in so težave zelo moteče.

Pred uvedbo farmakološkega zdravljenja je potreben temeljit pogovor z bolnico o vrsti težav in vplivu na kakovost življenja. Včasih lahko že razgovor in nekaj praktičnih nasvetov o načinu življenja zadošča in odtehta uporabo malo učinkovitih zdravil.

## Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2009.
2. Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, Houghton J. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for »well-tolerated« treatment? *Breast cancer Res Treat* 2001; 66: 73–81.
3. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832–9.
4. Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sonneveld P, et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2008; 23: 674–8.
5. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
6. 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.
7. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2815–21.
8. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005; 6: 687–95.
9. Greene J. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25–31.
10. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002978
11. Holmberg L, Anderson H. Habits steering data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.
12. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J et al; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 475–82.
13. Kenemans P, Bundrel NJ, Foidart JM, Kubista E, Von Schoultz B, Sismondi P et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.
14. Baum MBA, Cuzick J, Forber, Houghton J, Howell A, Sahmound T et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802–10.
15. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261–71.
16. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
17. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: psychologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 97–106.
18. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578–83.
19. Suvanto-Lukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in treatment of postmenopausal symptoms: a prospective randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12: 18–26.
20. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 2006; 13: 568–75.
21. Grady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 823–30.
22. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827–34.
23. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–63.
24. Stearns V. Clinical update: new treatments for hot flushes. *Lancet* 2007; 369: 2062–4.
25. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systemic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31: 221–35.
26. Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29:74–81.
27. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805–13.
28. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 23–6.
29. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869–79.
30. Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials. *Drugs Aging*. 2009; 26: 23–36.
31. Jacobs J, Herman P, Herok K, Olsen S, Vaughtner L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized trial. *J Alter Complement Med* 2005; 11: 21–7.
32. Thompson EA, Relton C. Designing clinical trials of homeopathy for menopausal symptoms: a review of the literature. *Menopause Int* 2009; 15: 31–4.
33. Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertil Steril* 2006; 86: 700–10.
34. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2006; 14: 45–52.
35. Deng G, Vickers A, Yeung S, Cassileth B. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5584–90.
36. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewald VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from randomized trial. *Support Care Cancer*. V tisku 2009.
37. Kendall A, Dowsett M, Folkler E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584–7.

38. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007; 14: 20-40.
39. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1669-80.

---

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01