

Quale terapia per le donne in peri/post menopausa sintomatiche dopo tumore al seno

N. Biglia, S. Pecchio, E. Piva, V. Bounous, E. Peano, G. Moggio
DIVISIONE UNIVERSITARIA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA - OSPEDALE MAURIZIANO "UMBERTO I"
UNIVERSITÀ DI TORINO

{ABSTRACT}

{ITA} Grazie ai progressi in campo diagnostico e terapeutico, molte donne trattate per un cancro della mammella guariscono o hanno un lungo periodo libero da malattia dopo l'intervento. Questa consapevolezza ha aumentato l'attenzione verso la qualità di vita e la preservazione della salute dai danni della carenza ormonale, particolarmente per le pazienti colpite dal cancro in giovane età. La terapia ormonale con estrogeni, gold standard per il trattamento dei sintomi menopausali, è attualmente controindicata in pazienti con pregresso tumore della mammella al di fuori di studi clinici. A queste pazienti possono essere proposte tuttavia differenti alternative terapeutiche anche non ormonali.

In questa mini review sono illustrate le diverse possibilità di trattamento dei sintomi vasomotori: occorre tuttavia tener presente che negli studi controllati il placebo è in grado di ottenere un beneficio nel 25-35% delle pazienti con vampate di calore. Inoltre, per alcuni preparati, non vi sono informazioni certe sulla sicurezza oncologica.

Circa il 50% delle pazienti lamenta disturbi legati all'insorgenza di atrofia vaginale; le possibilità di trattamento consistono nell'utilizzo di lubrificanti non a base ormonale, la cui efficacia è comparabile a quella degli estrogeni vaginali solo nelle prime settimane di trattamento, oppure di estrogeni locali a basse dosi, assorbiti in minima quantità ed efficaci nel controllo dei sintomi.

- o -

{ENG} Due to the diagnostic and therapeutic advances many women treated for breast cancer have a long survival time after surgery. For this reason the attention towards the quality of life and the health preservation from oestrogen deficiency increased, especially in young women who frequently experienced an early permanent menopause due to adjuvant therapy.

Although oestrogen replacement therapy is the gold standard treatment for menopausal symptoms, it is contraindicated in patients with a previous breast cancer outside of clinical studies. Non hormonal options can be proposed to this women.

The aim of this mini review is to describe the different treatment options for vasomotor symptoms in breast cancer survivors: it should be noted however that, in randomized controlled trials, placebo obtains significant improvement of hot flushes in 25-35% of treated women. Furthermore, the safety of some of these treatment is not yet completely guaranteed.

About 25-50% of menopausal patients complains symptoms related to vaginal atrophy. Therapeutic options include the use of non-hormonal lubricants, which efficacy is comparable to vaginal oestrogen preparation only in the first weeks of treatment, or vaginal estrogens at low dose, which improve symptoms with minimal increase of the levels of seric estrogens.

INTRODUZIONE

Grazie ai progressi in campo diagnostico e terapeutico, molte donne trattate per un cancro della mammella guariscono o comunque hanno un lungo periodo di sopravvivenza dopo l'intervento. Questa consapevolezza ha aumentato l'attenzione verso la qualità di vita e l'opportunità di preservare la salute dai danni dell'invecchiamento e della carenza ormonale, particolarmente per le pazienti colpite dal cancro in giovane età, esposte ai danni di una menopausa precoce. Inoltre la chemioterapia e l'ormonoterapia, ampiamente utilizzate dopo l'intervento chirurgico a scopo adiuvante, se da un lato hanno contribuito a migliorare la prognosi, d'altra parte aumentano la frequenza e la severità dei sintomi menopausali. [1]

Ogni anno circa il 25% delle diagnosi di tumore della mammella avviene in donne in età riproduttiva ed il 70-80% di queste donne va incontro a menopausa precoce in seguito ai trat-

tamenti adiuvanti per il tumore. L'alta incidenza di menopausa precoce in questo gruppo di donne è dovuta ai trattamenti chemioterapici adiuvanti effettuati che possono diminuire la riserva follicolare ovarica, ed ai trattamenti ormonali antiestrogenici. In queste pazienti i sintomi da carenza di estrogeni sono i più frequenti, interessando circa il 70% delle donne, e più intensi rispetto alle donne in menopausa fisiologica [2, 3].

I sintomi menopausali che più frequentemente conducono ad una richiesta di trattamento sono i sintomi vasomotori, quali le vampate di calore e la sudorazione notturna, i sintomi centrali quali l'insonnia e i cambiamenti d'umore, la difficoltà di concentrazione e memoria, ed infine i sintomi urogenitali quali secchezza vaginale e dispareunia che hanno un importante impatto anche sulla sessualità. [4]

La terapia ormonale sostitutiva, che rappresenta il gold standard per il trattamento dei sintomi menopausali, è controindicata in pazienti con pregresso tumore della mammella. L'u-

nico studio randomizzato e controllato con placebo, lo studio HABITS, ha dimostrato che le pazienti affette da carcinoma della mammella che effettuavano terapia ormonale sostitutiva avevano un rischio maggiore di sviluppare recidive (RR 3.3) rispetto ai controlli non trattati [5] [Tabella 1].

Molte speranze erano state riposte nel tibolone, uno steroide sintetico caratterizzato da attività estrogenica, androgenica e progestinica, che in diversi studi sembrava causare una minore stimolazione dei tessuti mammari. Nella popolazione generale in menopausa risulta efficace nel controllo dei sintomi vasomotori e dell'atrofia vulvovaginale, preserva la densità minerale ossea, mentre la componente androgenica determina un'azione favorevole sull'umore e sulla libido e l'azione progestinica previene dall'iperplasia endometriale. Purtroppo lo studio LIBERATE condotto nelle donne con pregresso tumore mammario in menopausa, pur confermando l'efficacia del farmaco sul controllo dei sintomi, ha dimostrato un aumento significativo del rischio di recidive tumorali nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo: per questo motivo lo studio è stato interrotto prematuramente. [6] [Tabella 2]

Attualmente quindi le terapie ormonali sistemiche sono considerate controindicate al di fuori di studi clinici per le donne sintomatiche dopo tumore della mammella, alle quali possono essere proposte tuttavia alternative terapeutiche non ormonali. [7].

SINTOMI VASOMOTORI

Le strategie proposte per il controllo dei sintomi vasomotori sono molteplici, ma quando se ne valuta la reale efficacia occorre tener presente che negli studi controllati il placebo è in grado di dare una buona risposta nel 25-35% delle pazienti. Inoltre per alcune di queste terapie non vi sono informazioni sulla sicurezza oncologica.

Stile di vita. È noto da tempo che alcune norme di comportamento possono influenzare la percezione e l'insorgenza dei sintomi vasomotori. Ad esempio le vampate di calore possono essere scatenate dall'ingestione di cibi piccanti, bevande calde e alcool; il fumo ed il sovrappeso ne aumentano la percezione e la severità quindi si può agire cercando di eliminare questi fattori di rischio. Uno studio ha mostrato che le vampate di calore sono più intense nelle donne che dopo la diagnosi di tumore hanno incrementato il loro peso corporeo di più del 10%. [8]

Vi sono evidenze che lo svolgimento di regolare attività fisica possa ridurre la frequenza delle vampate di calore, forse a causa del rilascio di beta-endorfine a livello ipotalamico implicate nei meccanismi di generazione dei sintomi vasomotori, oltre ai benefici effetti sul sistema cardiovascolare, sull'apparato locomotore e probabilmente sul rischio di recidiva. Una regolare attività fisica viene quindi raccomandata. [9]

Anche gli stati ansiosi sono correlati direttamente con l'insorgenza di vampate; infatti molti studi hanno dimostrato come le terapie comportamentali, il biofeedback, o lo yoga siano efficaci nel ridurre i sintomi vasomotori in una buona percentuale di donne. [10]

In particolare il trattamento con agopuntura si è dimostrato migliore rispetto al trattamento con placebo; uno studio ha confrontato l'agopuntura con il trattamento con venlafaxina: dopo 3 mesi di trattamento non si sono osservate differenze

	Hazard Ratio recidive mammarie	95% Intervallo di confidenza
Globale	1.8	1.03 – 3.1
Studio HABITS	3.3	1.5 – 7.4
Stockolm trial	0.82	0.35

Tabella 1 - Rischio di recidiva di tumore della mammella nello studio randomizzato HABITS (confronto HRT versus non trattamento).
(L. Holmberg et al, Lancet 2004)

Recidive	Gruppo in trattamento con tibolone (n= 1556)	Gruppo di controllo (n= 1542)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Globale	237 (15.2%)	165 (10.7%)	1.397 (1.144-1.704)	0.001
Sede Locale	48 (3.1%)	33 (2.1%)	1.419 (0.911-2.211)	0.122
Sede Controlaterale	25 (1.6%)	17 (1.1%)	1.387 (0.742-2.594)	0.305
Sede A distanza	171 (11%)	121 (7.8%)	1.378 (1.092-1.740)	0.007

Tabella 2 - Studio LIBERATE: incidenza e sede di recidiva di carcinoma mammario nei due gruppi di trattamento (titolone versus placebo).

tra i due bracci, le donne trattate con agopuntura hanno mostrato meno effetti collaterali e hanno manifestato un maggior benessere. [11]

Vitamina E

L'impiego di vitamina E 800 UI al giorno è risultato poco efficace rispetto al placebo, riducendo il numero di vampate di calore di una al giorno, anche se ha il vantaggio di non presentare effetti secondari sfavorevoli. [12]

Clonidina

La clonidina è un agonista adrenergico utilizzato in passato per il trattamento delle vampate. Gli studi hanno mostrato un certo beneficio per lo meno a breve termine ma il farmaco è poco maneggevole per gli effetti collaterali (secchezza delle fauci, costipazione, prurito e sonnolenza) e non viene considerato un preparato di prima scelta [13].

Antidepressivi - Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (fluoxetina, paroxetina, citalopram) e della noradrenalina (venlafaxina, duloxetina).

Sono stati utilizzati, in genere a dosi inferiori rispetto a quelle usate per la cura della depressione, per trattare i sintomi vasomotori in relazione al ruolo della serotonina nella patogenesi delle vampate di calore ed è ormai dimostrata in numerosi lavori la loro efficacia nel ridurre in media del 50-70% l'intensità e la frequenza delle vampate di calore. [14]

In pratica, sono gli unici farmaci efficaci e considerati sicuri per il controllo delle vampate di calore nelle donne con pregresso tumore mammario. [12].

Il farmaco più studiato è la venlafaxina, disponibile a dosaggi variabili da 37,5 a 150 mg/die; l'efficacia è dose-dipendente e la

dose che offre il migliore bilanciamento fra efficacia ed effetti collaterali varia fra 37.5 e 75 mg/die. L'effetto è molto rapido, in genere entro 2 settimane dall'inizio della terapia; le dosi più basse tuttavia possono richiedere un periodo anche più lungo di trattamento per dare buoni risultati. La venlafaxina, come gli altri farmaci di questa categoria, è in genere ben tollerata e gli effetti collaterali più frequenti sono limitati a nausea nei primi giorni di assunzione, stipsi, secchezza delle fauci. [15 - 16]

La paroxetina e la fluoxetina sono anch'esse efficaci nel controllo dei sintomi vasomotori ma, a differenza della venlafaxina, potrebbero interferire con il metabolismo del tamoxifene in quanto capaci di inibire in modo irreversibile il CYP2D6, per questo motivo il loro utilizzo è da evitare in donne in trattamento ormonale [17].

Altri farmaci antidepressivi che hanno mostrato efficacia in studi preliminari su donne con carcinoma mammario sono la duloxetina, l'escitalopram e la mirtazapina, appartenente alla classe dei NASSA (Noradrenergic and specific Serotonergic antidepressant). Uno studio recente con mirtazapina al dosaggio di 30 mg/die ha mostrato una riduzione del 50% circa della frequenza e dell'intensità delle vampate dopo due mesi di trattamento; il principale effetto collaterale di questo farmaco, lamentato dal 20% delle donne, è costituito dalla sonnolenza. [18].

Gapapentin

E' un farmaco utilizzato da anni ad alto dosaggio con varie indicazioni, dall'epilessia, al dolore cronico, agli attacchi di

panico, che agisce presumibilmente sui canali del calcio. E' stato impiegato anche in alcuni lavori per il controllo delle vampate di calore in donne con carcinoma della mammella mostrando una buona efficacia anche sulla qualità del sonno. La dose ottimale per questa indicazione sembra essere 900 mg al giorno; a questo dosaggio si ottiene una diminuzione delle vampate di calore in oltre il 50% delle donne trattate anche se gli effetti collaterali (sonnolenza, affaticamento e vertigini) sono frequenti. [19]

In questo momento è in fase di valutazione l'associazione di gabapentina con SSRI e i risultati sembrano essere incoraggianti.

Fitoestrogeni

Sono derivati simil-estrogenici di origine vegetale il cui utilizzo è molto diffuso nella popolazione generale per il controllo delle vampate di calore. L'ultima revisione sistematica della letteratura ha dimostrato tuttavia che non si hanno differenze statisticamente significative nel controllo dei sintomi vasomotori tra le donne in trattamento con fitoestrogeni ed il gruppo placebo. Inoltre non si ha alcuna informazione riguardo la sicurezza dell'utilizzo di questi preparati in donne con pregresso carcinoma mammario. [20] [Tabella 3]

Attualmente la prescrizione di fitoestrogeni quali isoflavoni di soia o derivati di trifoglio rosso non è quindi raccomandata.

Black cohosh

tutti gli studi a proposito sono stati condotti sull'utilizzo della

Lead author	Trial design	Tx length	N (age)	Daily dosage	Hot flash decreases		
					Soy	Control	Significance
Soy foods							
Albertazzi ⁶⁴	R, DB, PC	12 wk	104 (45-62)	76 mg iso	45%	31%	S
Burke ⁶⁵	R, DB, PC	24 mo	241 (mean 51)	42 mg iso	42%	77%	NS
				58 mg iso	59%	77%	NS
Dalais ⁶⁶	R, DB, CO	12 wk	52 (45-65)	45 g soy grits (53 mg iso)	22% ^a	51% ^b	—
Knight ⁶⁷	R, DB, PC	12 wk	24 (mean 53)	77 mg iso	43%	20%	NS
Murkies ⁶⁸	R, DB	12 wk	58 (mean 54-56)	45 g soy flour	40%	25%	NS
				45 g wheat flour			
St. Germain ⁶⁹	R, DB, PC	24 wk	69 (42-62)	40 g iso-rich soy protein	57%	76%	NS
				40 g iso-poor soy protein	54%	76%	NS
Van Patten ⁷⁰	R, DB, PC	12 wk	123 (mean 54)	500 mL soy beverage (90 mg iso)	30%	40%	NS
Soy isoflavone supplements							
Faure ⁷¹	R, DB, PC	16 wk	75 (mean 54)	soy iso extract (70 mg iso)	61%	21%	S
Han ⁷²	R, DB, PC	16 wk	82 (45-55)	150 g soy protein (100 mg iso)	27%	1%	S
Nikander ⁷³	R, DB, PC, CO	12 wk	62 (mean 54)	114 mg iso	10%	14%	NS
Penotti ⁷⁴	R, DB, PC	24 wk	62 (45-60)	72 mg iso	40%	40%	NS
Quella ⁷⁵	R, DB, PC, CO	4 wk	177 (18 to >50)	600 mg soy tablets (50 mg iso)	35%	38%	NS
Scambia ⁷⁶	R, DB, PC	6 wk	39 (mean 53-54)	400 mg soy extract (50 mg iso)	44%	24%	S
Upmalis ⁷⁷	R, DB, PC	12 wk	177 (55)	soy iso extract (50 mg iso)	28%	19%	NS

Superscript numbers refer to citations in the reference list. Tx, treatment; R, randomized; DB, double-blind; PC, placebo-controlled; OL, open label; CO, crossover; iso, isoflavones; S, statistically significant vs control; NS, not statistically significant vs control.
^aNS v baseline; no between-group comparison.
^bS v baseline; no between-group comparison.

Tabella 3 - Efficacia dell'utilizzo di fitoestrogeni per il trattamento delle vampate di calore.

molecola in commercio remifemina. L'ultima review ha concluso che non vi sono dati attendibili che dimostrino l'efficacia del black cohosh nel ridurre le vampate di calore; la tollerabilità di questo trattamento è buona, gli effetti avversi sono stati pochi sebbene in due casi è stato necessario un trapianto per insufficienza epatica. [21]

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di questo preparato in pazienti colpite da carcinoma della mammella.

Progesterone.

L'efficacia dei progestinici nel ridurre le vampate di calore è stata ben documentata, infatti sia il megestrolo acetato a basse dosi sia il MAP ne riducono l'incidenza di circa l'80% ed anche in modo duraturo, anche in pazienti in trattamento con tamoxifene; tuttavia non ci sono dati convincenti a proposito della sicurezza rispetto alla morbilità e mortalità legata al tumore mammario. [22]

Blocco del ganglio stellato.

E' una metodica usata da tempo per il controllo del dolore, recentemente proposta anche per il trattamento delle vampate di calore con buoni risultati. Si basa sul presupposto che le vampate siano portate da un restringimento della cosiddetta "fascia termoneurale" all'interno della quale non si innescano meccanismi di adattamento termoregolatorio. Il ganglio stellato può interagire in questo meccanismo interrompendo la connessione tra il sistema nervoso centrale ed il sistema nervoso simpatico. La procedura non è tuttavia scevra da complicanze, le maggiori sono di tipo neurologico e possono essere ridotte eseguendo l'intervento sotto guida fluoroscopia e non a mano libera. La risposta in termini di riduzione delle vampate di calore e di durata nel tempo sembra essere buona anche se per un esito definitivo a proposito sono necessari trials randomizzati controllati. Un ulteriore limite attuale è l'elevato costo della procedura. [23]

Atrofia vulvo-vaginale

Circa il 25-50% delle donne in post-menopausa lamentano disturbi legati all'insorgenza di atrofia vaginale; i sintomi si manifestano in genere alcuni anni dopo la menopausa, ma in alcuni casi possono essere anche precoci. [1,2]

I tessuti urogenitali sono molto sensibili agli estrogeni: i recettori estrogenici sono concentrati soprattutto a livello della vulva, della vagina, della muscolatura del pavimento pelvico, sulla vescica e sull'uretra. La deprivazione estrogenica indotta dalla menopausa porta ad un assottigliamento dell'epitelio vaginale, alla secchezza vaginale e ad una maggiore tendenza all'infiammazione della mucosa; inoltre il deficit estrogenico porta anche con sé una riduzione della flora vaginale lattobacillare con conseguente aumento dell'alcalinità del pH ed un maggior rischio di infezioni delle vie urinarie e vaginiti su base atrofica.

Nelle donne giovani con tumore della mammella i trattamenti adiuvanti necessari determinano spesso l'insorgenza di una menopausa precoce con importante diminuzione della lubrificazione vaginale, dispareunia e riduzione della libido. A questo si può aggiungere un'alterazione dell'immagine corporea femminile legata ai trattamenti chirurgici demolitivi ed una tendenza alla depressione reattiva alla diagnosi oncologica; questi fattori possono concorrere al deterioramento dei rapporti ses-

suali e più in generale del rapporto con il partner lamentato da più della metà delle pazienti. [24 - 25]

Anche nelle donne già in menopausa al momento dell'intervento l'uso degli inibitori dell'aromatasi, causa un sensibile peggioramento dell'atrofia vaginale con tutto ciò che ne può conseguire.

In effetti una quota significativa delle richieste di consulenza ginecologica in donne con tumore della mammella è relativa alle possibilità di trattamento di questo problema che consistono nell'utilizzo o di semplici lubrificanti/reidratanti vaginali oppure di preparati estrogenici per via vaginale. [1]

Lubrificanti non a base ormonale.

Consistono in combinazioni di agenti protettivi e rinforzanti per la mucosa vaginale in soluzione acquosa e sostanze a base non ormonale con effetti maturativi sull'epitelio urogenitale. Gli idratanti, tra cui i trattamenti locali a base di acido ialuronico, sono polimeri bioadesivi idrofili e insolubili che si legano alle mucine ed alle cellule epiteliali della parete vaginale trattenendo acqua. L'effetto benefico sull'atrofia vaginale sembra essere legato alle proprietà di stimolo sulla riduzione del pH vaginale: nei pochi studi controllati tuttavia l'efficacia è comparabile a quella degli estrogeni vaginali solo nelle prime settimane di trattamento. D'altra parte sono gli unici preparati che possono essere utilizzati con sicurezza nelle pazienti colpite da tumore della mammella, in quanto non determinano alcuna stimolazione proliferativa sulle cellule mammarie. [26]

Estrogeni vaginali.

Gli estrogeni locali sono il trattamento di scelta per l'atrofia urogenitale nella popolazione generale, ma il loro utilizzo nelle donne con tumori ormono-dipendenti è discusso. Infatti in percentuale variabile, seppur minima, questi preparati vengono assorbiti e quindi potrebbero teoricamente influenzare la crescita di focolai di cellule tumorali mammarie.

Esistono in commercio diversi preparati contenenti estriolo oppure estradiolo, in ovuli, creme o compresse vaginali. Dati recenti dimostrano che è possibile ottenere buoni risultati di efficacia anche con dosaggi molto inferiori rispetto a quelli standard comunemente utilizzati, minimizzando l'assorbimento sistemico degli estrogeni potenzialmente pericoloso nelle donne con pregresso tumore. [27 - 28 - 29 - 30]

In uno studio preliminare condotto con estrogeni vaginali a basse dosi (estradiolo E3 in crema 0,25 mg) o estradiolo micronizzato emiudrato in ovuli (estradiolo E2 12,5 microgr) l'efficacia dei trattamenti estrogenici a basse dosi è stata comparabile e significativamente superiore all'idratante vaginale. [31] Tra le pazienti sottoposte a trattamento con estrogeni locali a basse dosi si è evidenziato un miglioramento soggettivo ed oggettivo dell'atrofia vaginale con miglioramento dei sintomi non solo a breve termine ma anche a 3 mesi di terapia, a differenza di ciò che osserviamo tra le donne trattate solo con idratante vaginale. [Figura 1]

Pur in assenza di studi che dimostrino la sicurezza di questi trattamenti si ritiene che possano essere utilizzati con relativa tranquillità nelle donne che ricevono contemporaneamente il tamoxifene, che ne bilancerebbe il potenziale effetto proliferativo, mentre dubbi esistono sull'impiego nelle donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi. [32]

Gli inibitori dell'aromatasi determinano invece una completa soppressione della produzione di estrogeni inibendo l'aromatizzazione nei tessuti periferici; nelle pazienti così trattate quindi anche la minima stimolazione estrogenica determinata dalla terapia topica vaginale potrebbe essere di qualche rilievo. Alcuni Autori suggeriscono che una soluzione per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi con sintomi importanti derivanti dall'atrofia vaginale possa essere l'utilizzo di estrogeni vaginali a dosi molto basse (5 microgr, 2,5 microgr, 1,25 microgr). [32]

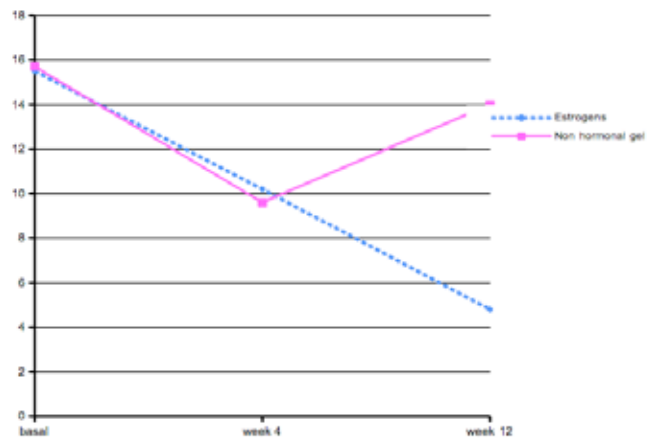


Figura 1 - Modificazione dello score dei sintomi vaginali durante le 12 settimane di trattamento con estrogeni vaginali a basse dosi e con reidratante vaginale [31]

{BIBLIOGRAFIA}

1. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* 45 (2003) 29-38
2. Ganz PA. Menopause and breast cancer: symptoms, late effects, and their management. *Semin Oncol* 2001;28(3):274-83.
3. Kontos M, O. F. Agbaje, J. Rymer et al. What can be done about hot flashes after treatment for breast cancer? *CLIMACTERIC* 2010;13:4-21
4. Hickey M, Saunders CM, et al. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *Maturitas* 57 (2007) 85-89
5. Holmberg H, Anderson. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
6. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. LIBERATE Study Group. 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.
7. Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, et al. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 68 (2011) 148-154
8. Caan BJ, Emond JA, Su HI, et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1492-7.
9. Elavsky S, Gonzales JU, Proctor DN et al. Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures. *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1095-103.
10. Soliman NF. Treatment of vasomotor symptoms: Is there an alternative to hormone replacement therapy? *Gynaecological endocrinology. Reviews in Gynaecological Practice* 5 (2005) 109-114
11. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):634-40. Epub 2009 Dec 28.
12. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004923.
13. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Centre Community. *Oncology Program* study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-93.
14. Kontos M, Agbaje OF, Rymer J et al. What can be done about hot flashes after treatment for breast cancer? *CLIMACTERIC* 2010;13:4-21
15. Biglia N, Torta R, Roagna R, et al. Evaluation of low-dose venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2005 Sep 16;52(1):78-85.
16. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5147-52. Epub 2010 Nov 8.
17. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010;28:2768-76.
18. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P et al. Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J*. 2007 Sep-Oct;13(5):490-5.
19. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-

- blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):818-24.
20. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD001395.
 21. Roberts H. Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas* 66 (2010) 363–369
 22. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):883-8.
 23. Haest K, Kumar A, Van Calster B et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1449-54. Epub 2011 Oct 29
 24. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas* 2010;66:397–407 [Erratum in: *Maturitas* 2011;70:312].
 25. Biglia N, Moggio G, Peano E et al. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med*. 2010 May;7(5):1891-900. Epub 2010 Mar 2.
 26. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *CLIMACTERIC* 2010;13:509–522
 27. Ellen A.G. Lammerinka, Geertruida H. de Bockb, et al. The management of menopausal symptoms in breast cancer survivors: A case-based approach. *Maturitas*. 2012 Nov;73(3):265-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.07.010. Epub 2012 Aug 9
 28. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69; quiz 370-1.
 29. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol Absorption From Vaginal Tablets in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 556–62.
 30. Bachmann G, Lobo RA, Gut R. et al. Efficacy of low-dose estradiol Vaginal Tablets in the treatment of Atrophic Vaginitis. A randomised Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2008; 111 (1): 67-76.
 31. Biglia N., Peano E., Sgandurra P. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study *Gynecological Endocrinology*, June 2010; 26(6): 404–412
 32. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):584-7. Epub 2006 Jan 27.