

## НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ СЛЕД ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ ПРИ ЖЕНИ С РАК НА ГЪРДАТА

Ив. Иванова<sup>1,3</sup>, С. Цветкова<sup>2</sup>, М. Камбурова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение по медицинска онкология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен,

<sup>2</sup>Сектор „Предклинични и клинични науки“, Факултет „Фармация“,  
Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Катедра „Социална медицина и здравен мениджмънт“, Факултет „Обществено здраве“,  
Медицински университет – Плевен

## SLEEP DISTURBANCES AFTER ENDOCRINE THERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Iv. Ivanova<sup>1,3</sup>, S. Tsvetkova<sup>2</sup>, M. Kamburova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, UMHAT “Dr Georgi Stranski” – Pleven

<sup>2</sup>Section of Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

<sup>3</sup>Department of Social Medicine and Health Management, Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

**Резюме. Въведение:** Ендокринната терапия е стандартно лечение при жени с карцином на млечна жлеза. Тя може да причини нарушения на съня, които повлияват нормалното функциониране на жените. **Целта** на настоящото проучване е да се анализират резултатите от въпросите, свързани с нарушенията на съня, и резултатите от скалите за физическо, ролево и емоционално функциониране при жени с карцином на гърдата, провеждащи хормонална терапия. **Материал и методи:** Представени са резултатите на 210 жени. Използван е въпросник за демографски показатели и въпросник за качество на живот. За статистически анализ и обработка на данните са използвани Excel и SPSS програма v26. **Резултати и обсъждане:** Над 2/3 от анкетираните лица споделят за нарушения на съня – 72%. Между резултатите за проблемите със съня и физическата функция се открива умерена корелационна зависимост при ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.000$ ), безсънието, лошото качество на съня се отразяват неблагоприятно на осъществяването на нормалните ежедневни дейности. Между нарушенията на съня и емоционалната функция се наблюдава умерена корелационна връзка при ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.000$ ). Проблемите със съня са в умерена зависимост с ролевото функциониране ( $r = 0.343$ ,  $p = 0.000$ ). **Заключение:** Нарушението на съня е сериозно предизвикателство пред жените, които са подложени на хормонална терапия за рак на гърдата. Своевременната оценка на симптомите на безсъние е необходима, за да се разбере проблемът и да се приложи необходимата терапия.

**Ключови думи:** карцином на млечна жлеза, нарушение на съня, качество на живот

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Ивелина Иванова, email: dr\_ivelina\_ivanova@abv.bg

**Abstract. Introduction:** Endocrine therapy is a standard treatment for women with breast cancer. It can cause sleep disturbances that affect women's normal functioning. **Objective:** **The aim** of the present study is to analyze the results of the questions related to sleep disturbances and the results of the physical, role and emotional functioning scales in women with breast cancer undergoing hormonal therapy. **Materials and Methods:** The results of 210 women are presented. A demographic questionnaire and a quality of life questionnaire were used. Excel and SPSS v26 were used for statistical analysis and data processing. **Results and Discussion:** Over 2/3 of the respondents reported sleep disorders – 72%. A moderate correlation was found between the results for sleep problems and physical function at ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.000$ ); insomnia and poor sleep quality adversely affect the performance of normal daily activities. A moderate correlation was observed between sleep disorders and emotional function ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.000$ ). Sleep problems correlated moderately with role functioning ( $r = 0.343$ ,  $p = 0.000$ ). **Conclusion:** Sleep disturbance is a serious challenge for women undergoing hormonal therapy for breast cancer. Timely assessment of insomnia symptoms is necessary to gain an understanding of the problem and implement the necessary therapy.

**Key words:** breast cancer, sleep disorder, quality of life

**Address for correspondence:** Ivelina Ivanova, MD, email: dr\_ivelina\_ivanova@abv.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на млечната жлеза е най-честото онкологично заболяване при жените [1]. Приблизително 75% от туморите на гърдата са положителни за естрогенен рецептор, което предполага прилагане на антиестрогенна ендокринна терапия [2].

Хормоналната терапия е стандартно лечение в неoadювантен, адювантен и метастатичен аспект на заболяването [3, 4, 5].

Ендокринните терапии, прилагани на пациенти с карцином на млечната жлеза, понижават риска от рецидив или метастазиране чрез потискане на

действието на естрогена посредством инхибиране на синтеза на естроген (т.нар. *ароматазни инхибитори*) или действат като *селективни модулатори на естрогенния рецептор* (т.е. тамоксифен) [6]. Въпреки че са ефективни, хормоналните лечения водят до множество странични ефекти като мускулно-ставни болки, горещи вълни, психичен дистрес, възпрепятстват нормалния сън, водейки до безсъние или влошено качество на съня [7-11]. Нарушението на съня може да варира от леки симптоми до хронично безсъние [12-15]. Различни проучвания разкриват, че нарушенията на съня могат да засегнат между 30-50% от жените с рак на млечната жлеза [16-18]. В сравнение с 20% в общата популация нарушенията на съня може да достигне до 60% при преживели рак на гърдата, които провеждат ендокринна терапия [19].

Според 5-ото издание на *Диагностичния и статистически наръчник за психични разстройства* безсънието се характеризира с неудовлетвореност от количеството или качеството на съня, свързано с един или повече от следните симптоми: затруднено заспиване, затруднено поддържане на съня или ранно сутрешно събуждане. Освен това безсънието трябва да възникне въпреки адекватната възможност за сън и трябва да причини клинично значим дистрес или увреждане на функционирането [20]. Нарушението на съня често не може да се свърже с една единствена причина, но може да е налице още преди диагностициране на заболяването. Проучване, направено от Харис, съобщава, че пациентите с рак на гърдата имат проблеми със съня преди диагнозата и нарушенията на съня се влошават след диагностициране на онкологичното заболяване и продължаващата терапия [21]. Промени в съня при лицата с карцином на млечната жлеза имат значително въздействие върху *качеството на живот* и здравето и са основен фокус на изследванията и грижите за пациентите [22, 23]. Докладвани са няколко нарушения на съня в редица проучвания, включително безсъние, значително съкращаване на общото време на сън, намаляване на ефективността на съня, повече нощни събуждания и увеличаване на будността след началото на съня [24]. Пациентите с рак на гърдата са един от най-честите примери за страдащи от нарушения на съня болни с онкологични заболявания [21, 25, 26].

Емоционалният дистрес при лицата с рак на млечната жлеза е често срещано явление, влияещо отрицателно върху качеството на живот и носещо повишен риск от смъртност. Заболяването се оценява като заплаха за болните и у тях възниква тревожна емоционална реакция. Ракът се възприема като значителна загуба (загуба на здраве, психологично благополучие, очаквана продължителност на живота и т.н.), която ще доведе до тъга, чувствителност, тревожност, които

могат да предизвикат или увеличат депресията и нарушенията на съня [27].

Някои от разстройствата като депресия, тревожност, болка също са резултат от нарушения в съня [28]. Промени в съня са свързани с промени във физическата и ролевата функция на жените, повишават риска от емоционална нестабилност [29]. Физическите и психичните неразположения са свързани с проблеми на съня, като по-лошо качество на живот, депресия, влошено социално и професионално функциониране, ранна смъртност [20].

Необходими са повече изследвания за по-добро разбиране и справяне с нарушенията на съня при преживелите рак на гърдата пациенти, провеждащи ендокринна терапия, за да се поддържа добро качество на живот и придържане към назначеното лечение.

**Целта** на настоящото проучване е да се анализира резултатите от въпросите, свързани с проблемите със съня, и данните от скалите за физическо, ролево и емоционално функциониране от въпросника за качество на живот EORTC QLQ-C30, при жени с карцином на млечна жлеза, провеждащи хормонална терапия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представени са резултатите на 210 жени с хистологично доказан карцином на млечна жлеза. Използван е въпросник за демографски показатели, като в настоящото проучване се интерпретира въпросът за проблем със съня, който е с 2 възможни отговора – "да" или "не".

Приложен е *Въпросник за качеството на живот – EORTC QLQ-C30* (Качество на живот Questionnaire-Core 30 от Европейската организация за изследвания и лечение на рак). EORTC QLQ-C30 се използва, за да оцени качеството на живот при болни с онкологични заболявания. Оценката на качеството на живот чрез този метод е надеждна, информативна и икономична.

Въпросникът спада към генеричните скали и включва няколко анализируеми елементи: **функционални скали** (физическо, ролево, емоционално, когнитивно и социално функциониране); **симптомни скали** (умора; гадене и повръщане; болка; диспнея; безсъние; загуба на апетит; запек; диария и финансови затруднения); **глобален здравен статус**.

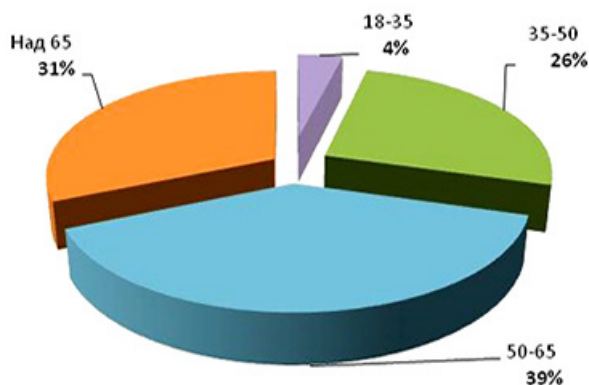
В настоящото проучване се интерпретират резултатите от три функционални скали – физическа, ролева и емоционална функция, както и за данните от симптомна скала за безсъние.

За статистически анализ и обработка на данните са използвани Excel и програма SPSS v26. При анкетираните участници са **спазени принципите за добронамереност, доброволност, конфиденциалност**.

## РЕЗУЛТАТИ

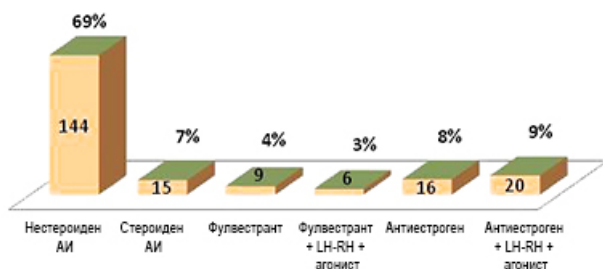
В настоящото проучване взеха участие 210 жени (n = 210) с верифициран карцином на млечната жлеза, на възраст между 29 и 84 години, средна възраст 58.36 години.

Според разпределението по възраст (фиг. 1) най-голям е дялът на жените във възрастовия диапазон 50-65 год. – 39% (n = 82), следвани от тези във възрастова група > 65 год. (n = 66) и пациентките на възраст от 35 до 50 год. (n = 54), а най-малко жени попадат в групата до 35 години – 8 (4%).



Фиг. 1. Разпределение по възрастови групи (%)

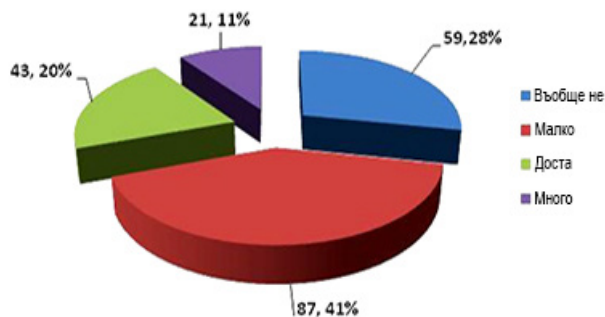
Всички анкетиранни лица към момента на проучването провеждат или са провели хормонална терапия в неoadювантен, адювантен или метастатичен аспект с различен ендокринен медикамент (фиг. 2).



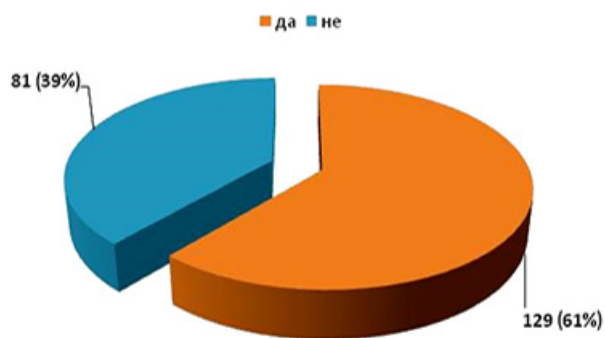
Фиг. 2. Разпределение според вида на ендокринната терапия (брой, %)

Във въпросника за качество на живот на въпроса за проблеми със съня над 2/3 от анкетираните лица споделят за **нарушения на съня в различна степен – 72%** (n = 151), едва 28% (n = 59) не изпитват проблеми с безсъние, продължителност и качество на съня.

В частта с демографски въпроси от анкетата (фиг. 4) също е включен въпрос за проблеми със съня при жените, без да е необходимо те да дефинират степента на нарушение, ако е налична такава. От пациентките 61% (n=129) споделят за **нарушения в съня и безсъние – повече от 1/2** от жените страдат от този проблем.



Фиг. 3. Проблеми със съня от EORTC QLQ-C30 (брой, %)



Фиг. 4. Проблеми със съня от демографските показатели (брой, %)

**Анализ на скалата „физическо функциониране“.** Резултатите от скалата за физическо функциониране показват, че само 26 (12%) от жените, подложени на ендокринна терапия въобще не изпитват затруднения при извършване на обичайните физически дейности в ежедневието като пазаруване или разходки извън дома, не се нуждаят от подкрепа при хранене и обличане. Малки трудности срещат 129 (61%) от жените при осъществяване на ежедневиите занимания, 48 (23%) от жените „доста“ са затруднени, а 7 (4%) изпитват сериозни затруднения. Анализът на резултатите отчита, че с най-голям относителен дял са жените, изпитващи „малко“ затруднения и можещи самостоятелно да осъществяват обичайните си ежедневни дейности. Резултатите демонстрират стремежа на пациентките да са активни и силни, за да поддържат оптимално физическото си функциониране, което са имали преди поставяне на диагнозата.

**Анализ на скалата „ролево функциониране“.** Ролевото функциониране при жените с рак на гърдата се изследва с два айтема: *професионално-трудова ангажираност* и *социално-ролева функция*, свързана с хоби, интереси и свободно време. От резултатите за ролевата функция, свързана със професионално-трудовете и ролевото функциониране в ежедневието на жените се вижда, че 3 (2%) от пациентките изпитват „много“ трудности в справяне с тези задачи, 21 (10%) изпитват „доста“ затруд-

нения. Останалите 164 (88%) лица са в състояние да се справят с изискванията на работното място и с домашните си задължения. По отношение на ролевата функция, свързана с упражняването на хоби и интереси в свободното време, 128 жени (61%), т.е. повече от половината отговорили на този въпрос, въобще нямат затруднения с упражняване на хобито си или други дейности в свободното време, само 3 жени (1%) изпитват „много“ затруднения. 65 (31%) от анкетиранията лица изпитват „малко“ затруднения и 14 (7%) пациентки са посочили отговор "доста".

Проведеното лечение за тази диагноза се отразява върху ролевата функция на жената, в една или друга степен се нарушава нормалната ѝ ежедневна роля в професионално-трудова среда и в изпълнение на обичайните ежедневни дейности.

**Анализ на скала „емоционално функциониране“.** Въпросите, свързани с **емоционалната функция**, от EORTC QLQ-30 въпросника са четири. Целта им е установяване на нивото на емоционални проблеми като напрегнатост, тревожност, раздразнителност, потиснатост. От лицата в проучването 45 (21%) въобще не изпитват тревога, напрегнатост, раздразнителност, потиснатост, т.е. заболяването и лечението не са променили емоционалното им функциониране. При останалите 155 (79%) жени отговорите варират по степени, т.е. **емоционалното функциониране е засегнато при 2/3 от участниците**. Тези жени са тревожни, напрегнати, раздразнителни, сприхави, бързо избухват.

## ОБСЪЖДАНЕ

Възможните обяснения за нарушенията на съня, които се появяват по време на ендокринната терапия, включват вазомоторни симптоми (ВМС), които са свързани с естествения спад на нивата на естроген [31, 32]. Жените с ВМС обикновено страдат от изпотяване, тахикардия, епизоди на горещи вълни, нарушаващи съня [30, 33]. Тежестта на ВМС варира значително между отделните индивиди, като някои съобщават за силен дискомфорт, който в по-голяма или в по-малка степен влошава качеството им на живот и предизвиква проблеми със съня [34, 35, 36]. ВМС са сред основните проблеми, свързани с ендокринната терапия, които влошават качеството на съня и за които жените търсят медицинско лечение [37].

Някои автори описват няколко механизма, които са в основата на проблемите със съня при рак на гърдата, като стрес, свързан с диагнозата и лечението; предшествашото медицинско и психично състояние на пациентите; въздействие на тумора върху цялостната биология и регулиране на съня [38-41].

Ендокринната терапия предизвиква по-високи нива на ендоксифен, най-активният метаболит на тамоксифена (едно от най-използваните лекар-

ства за хормончувствителен рак на гърдата), предизвикващ нарушения на съня [42]. Според някои автори 64% от жените, приемащи тамоксифен, изпитват горещи вълни, които могат самостоятелно да допринесат за нарушения на съня [42]. Савард и Айвърс в свое проучване споделят, че както химиотерапията, така и хормоналното лечение са свързани със значителни нарушения на съня и че връзката между химиотерапията и нарушения сън се медира от наличието на гадене, горещи вълни и болка [43]. Синтетичните глюкокортикоиди, използвани в някои схеми на лечение и в поддържащите грижи, също могат да нарушат циркадния ритъм. По-нови таргетни молекули (напр. инхибитори на тирозин киназата) също могат да повлияят на съня при пациентите с рак на гърдата [44].

При обработката на резултатите на анкетиранията лица в настоящото проучване със статистическата програма SPSS v26 открихме някои корелационни зависимости. Между резултатите за проблемите със съня от въпросника EORTC QLQ-30 и физическата функция при жените се установи умерена корелационна зависимост при ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.000$ ). Физическото функциониране на лицата е повлияно от нарушенията в съня. Непълноценният и неефективен сън възпрепятства нормалното ежедневно функциониране. Редица изследвания проучват качеството на съня при пациенти с рак на гърдата, преди да стартират ендокринната терапия, и показват, че качеството на съня се нарушава при употреба на ендокринна терапия и е свързано с по-лошо физическо благополучие, проблеми в ролевото функциониране и повишена умора [45-47].

Между резултатите за проблемите със съня от въпросника EORTC QLQ-30 и емоционалната функция при анкетиранията пациентки се откри умерена корелационна зависимост при ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.000$ ). Проблемите със съня, недоспиването, качеството на съня нарушават нормалното емоционално функциониране. Емоционалната функция от своя страна също увеличава риска от проблем със съня и безсънието. Прекомерната тревожност, раздразнителност, потиснатост вследствие на ендокринната терапия водят до проблеми със съня. По данни от литературата по-доброто физическо и емоционално функциониране се свързват с по-добро качество на съня [48, 49].

Между резултатите за проблемите със съня от въпросника EORTC QLQ-30 и ролята на жените в ежедневието и професионално-трудова сфера се установи умерена корелационна зависимост при ( $r = 0.343$ ,  $p = 0.000$ ). Проблемите със съня нарушават нормалното ролево функциониране на жените [45-47].

Между резултатите от скалата за физическо и скалата за емоционално функциониране се наблюдава умерена корелационна връзка при ( $r = 0.313$ ,  $p = 0.000$ ). Физическите проблеми при жените с

рак на гърдата водят и до емоционални смущения, до чувство за затруднения в ежедневието, за невъзможност за извършване на обичайните ежедневни задачи, пораждащи повишена тревожност, раздразнителност, чувство за непълноценност [48, 49].

Между резултатите от скалата за физическо и за ролево функциониране се наблюдава умерена корелационна зависимост при ( $r = 0.451$ ,  $p = 0.000$ ). Физическите проблеми на пациентките нарушават тяхната роля в ежедневието на жена, майка, съпруга, работещо лице [50].

Емоционалното функциониране е в умерена корелационна зависимост с ролевото функциониране ( $r = 0.379$ ,  $p = 0.000$ ) при тенденция за проблеми в ролевата функция на пациентките се отчитат нарушения в емоционалното функциониране, увеличава се чувството за потиснатост, напрегнатост, тъга [51].

Не се открива корелационна зависимост между възрастта на жените и проблемите със съня.

Резултатите от настоящото проучване показват висок дял нарушения на съня при пациентките на хормонална терапия. Това съответства на данните от литературата, потвърждаващи относително висок дял на жените с тази диагноза, страдащи и от нарушения на съня в сравнение с общата популация пациенти с онкологични заболявания [8, 52, 53].

Сънят е изключително важен за поддържане на физиологичното и психичното здраве на жените с карцином на млечна жлеза. Оценката на нарушенията на съня в извършеното изследване демонстрира, че пациентките с рак на гърдата проявяват в различна степен нарушения. Тези данни са в съответствие с резултатите, показващи, че около от 30 до 70% от болните с онкологични заболявания съобщават за проблеми със съня [54].

## ИЗВОДИ

- Около 2/3 (72%) от анкетираните с въпросника EORTC QLQ лица отбелязват **нарушения в съня в различна степен**.

- В демографската част на анкетата на въпроса за проблеми със съня повече от 1/2 от жените (61%), споделят за нарушения в съня без да дефинират степента на нарушение.

- Физическото и ролевото функциониране се повлияват при налични проблеми със съня.

- Емоционалната функция се променя (влошава) при проблеми със съня, а от своя страна нарушеният сън допринася за ескалиране на степента на емоционални проблеми.

- Физическото, емоционалното и ролевото функциониране са в умерена корелационна връзка, промяната във всяка една от тези области на функциониране повлиява на другите.

## ПРЕПОРЪКИ

1. Да се откриват наличните проблеми със съня при жените с карцином на млечна жлеза, които провеждат хормонално лечение.

2. Насочване на пациентите със смущения в съня към различни техники за овладяването на тези състояния с цел съхраняване на качеството на живот и нормалното функциониране по време на провеждане на ендокринната терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушението на съня е сериозно предизвикателство пред жените, подложени на хормонална терапия за рак на гърдата. Директните и косвените ефекти от понижаването на естрогенната функция при жените са основен фокус на редица проучвания. Нарушението на съня се очертава като важен проблем. Своевременната оценка на симптомите на безсъние е необходима, за да се разбере същността на проблема и да се приложи необходимата терапия. Бързият темп на развитие на лечението на рак на гърдата трябва да е в унисон с поддържащите грижи за пациентите, вкл. справяне с безсънието и съхраняване на качеството на живот.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Howlander N, Noone A, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review. 2019; 1975-2016.
2. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression J Clin Oncol, 2016; 34:1689-1701.
3. Cuzick J, Sestak I, Baum 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; 11:1135-1141. doi:10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
4. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the st. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017 Ann Oncol, 2017; 28:1700-1712, doi:10.1093/annonc/mdx308.
5. Mouridsen H, Giobbie A, Hurder A et al. Coates BIG 1-98 collaborative group, letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer N Engl J Med, 2009; 361:766-776. doi:10.1056/NEJMoa0810818.
6. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update J Clin Oncol, 2019; 37:423-438. doi:10.1200/JCO.18.01160.
7. Yeo SM, Lim JY, Kim SW et al. Impact of Adjuvant Hormone Therapy on Sleep, Physical Activity, and Quality of Life in Premenopausal Breast Cancer: 12-Month Observational Study. J Breast Cancer. 2023; 26(2):93-104. doi: 10.4048/jbc.2023.26.e11.
8. Savard J, Ivers H, Morin CM et al. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study Cancer, 2015, 121:1703-1711. doi:10.1002/cncr.29244.
9. Park JY, Lee SK, Bae SY et al. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: incidence and associated factors J Korean Surg Soc, 2013, 85:205-211, doi:10.4174/jkss.2013.85.5.205.

10. Bujijs C, de Vries EGE, Mourits MJE, Willemse PHB. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life *Cancer Treat Rev*, 2008, 34:640-655. doi:10.1016/j.ctrv.2008.04.001.
11. Savard J, Davidson JR, Ivers H et al. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors *J Pain Symptom Manag*, 2004, 27:513-522. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.10.013.
12. Ganz PA, Cecchini RS, Julian TB et al. Patient-reported outcomes with anastrozole versus tamoxifen for postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial *Lancet*, 2016, 387:857-865.
13. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy *Cancer*, 2014, 120:2403-2411.
14. Henry NL, Azzouz F, Desta Z et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer, 2012.
15. Palesh O, Zeitzer JM, Conrad A et al. Vagal regulation, cortisol, and sleep disruption in women with metastatic breast cancer *J Clin Sleep Med*, 2008, 4:441-449.
16. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a Review of a neglected problem *J Clin Oncol*, 2001, 19:895-908, doi:10.1200/JCO.2001.19.3.895.
17. Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in cancer: a Review *Sleep Med Res*, 2015, 6. doi:10.17241/smr.2015.6.2.45.
18. Gabra, RH, Hashem, DF Sleep disorders and their relationship to other psychiatric disorders in women with breast cancer: a case-control study. *Middle East Curr Psychiatry*, 2021, 28(10). <https://doi.org/10.1186/s43045-021-00090-z>.
19. Ford ES, Cunningham TJ, Giles WH, Croft JB. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012 *Sleep Med*, 2015, 16:372-378.
20. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*, 2014; 37(5):837e42
21. Harris B, Ross J, Sanchez-Reilly S. sleeping in the arms of cancer: a review of sleeping disorders among patients with cancer. *Cancer J*. 2014; 20(5):299-305.
22. Ancoli-Israel, Liu L, Marler M, Parker, BA et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer FACT-B: functional assessment of cancer therapy-breast. FOSQ: functional outcome of sleep questionnaire. MFSI-SF: multidimensional fatigue symptom inventory-short form. PSQI: pittsburgh sleep quality index *Support Care Canc*, 2006, 14:201-202.
23. Bower JE. Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors: fatigue, insomnia, depression, and cognitive disturbance *Julienne J Clin Oncol*, 2008, 26:768-777.
24. Hajj A, Hachem R, Khoury R et al. Clinical and Genetic Factors Associated With the Breast Cancer-Related Sleep Disorders: The ВЪНCAGE-SleepBЪK StudyBЪA Cross-Sectional Study, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2021;62(3):e46-e55, <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.02.022>.
25. Angford DJ, Lee K, Miaskowski C. Sleep disturbance interventions in oncology patients and family caregivers: a comprehensive review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2012;16(5):397-414.
26. Win MR, Olmstead RE, Ganz PA, Haque R. Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. *Brain Behav Immun*, 2013; 30(Suppl):S58-S67.
27. Cano A. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: Ansiedad y cáncer. *Psicooncología*, 2005; 2(1):71-80.
28. Rand KL, Otte JL, Flockhart D et al. Modeling hot flashes and quality of life in breast cancer survivors, *Climacteric*, 2011; 14:1, 171-180.
29. Hayley MC, Williams LJ, Kennedy GA et al. Prevalence of excessive daytime sleepiness in a sample of the Australian adult population. *Sleep Med* 15(3):348-354
30. Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas*. 2011;68(3):224-32.
31. Blumel JE, Cano A, Mezones-Holguin E et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas*. 2012;72(4):359-66.
32. Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in women across the life span. *CHEST*. 2018;154(1):196-206.
33. Hachul De Campos H, Brando LC, D'Almeida V et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006;9(4):312-9.
34. Silva BH, Martinez D, Wender MCO. A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for menopausal insomnia. *Arch Women's Mental Health*. 2011;14(6):505-8.
35. Whiteley J, Bushmakina A, Racketta J et al. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause*. 2013;20(5):518-24.
36. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531.
37. Holloway D. Managing the menopause: symptoms, consequences and treatment. *Prim Health Care*. 2016;26(7):40-9.
38. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:994-1000.
39. Innominato PF, Levi FA, Bjarnason GA. Chronotherapy and the molecular clock: clinical implications in oncology. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:979-1001.
40. Palesh O, Peppone L, Innominato PF et al. Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer. *Nat Sci Sleep* 2012;4:151-162.
41. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer J et al. Actigraphy measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):Abstract 9532.
42. Lorizio W, Wu AH, Beattie MS et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 2012;132:1107-1118.
43. Savard J, Ivers H. The initiation of chemotherapy, but not radiation therapy, coincides with increased insomnia. *Psychooncology*, 2012;21:37-38.
44. Palesh O, Peppone L, Innominato PF et al. Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer. *Nat Sci Sleep*, 2012;4:151-162.
45. Vargas S, Wohlgenuth WK, Antoni MH et al. Sleep dysfunction and psychosocial adaptation among women undergoing treatment for non-metastatic breast cancer. *Psychooncology*, 2010;19:669-673.
46. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*, 2006;14:201-209.
47. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR et al. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manag*, 2007;33:398-409.
48. Phillips KM, Jim HS, Donovan KA et al. Characteristics and correlates of sleep disturbances in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:357-365.
49. Berger AM, Kuhn BR, Farr LA et al. One-year outcomes of a behavioral therapy intervention trial on sleep quality and cancer-related fatigue. *J Clin Oncol*. 2009;27:6033-6040.
50. Grayson S, Sereika S, Harpel C et al. Factors associated with sleep disturbances in women undergoing treatment for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer*, 2022; 30:157-166. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06373-9>.
51. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC et al. Sleep and Quality of Life in Breast Cancer Patients, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2002; 24(5):471-480, [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00500-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00500-6).
52. Desai K, Mao JJ, Su I et al. Gehrman Prevalence and risk factors for insomnia among breast cancer patients on aromatase inhibitors *Support Care Cancer*, 2013; 21:43-51, doi:10.1007/s00520-012-1490-z.
53. Savard J, Liu L, Natarajan L et al. Breast cancer patients have progressively impaired sleep-wake activity rhythms during chemotherapy *Sleep*, 2009; 32:1155-1160, doi:10.1093/sleep/32.9.1155.
54. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al. Sleep quality in advanced cancer patients. *J Psychosom Res*, 2007; 62:527e533.