

טיפול הורמונאלי משלים בסרטן השד, סימפטומים נלווים והשפעתם על איכות חיים: סקירת ספרות

לאה אוחיון, רויטל זלקר, לונה כדורי, אילנה קדמון

הטיפולים ההורמונאליים המשלימים, הסימפטומים הנלווים לטיפולים השונים, ואת השפעתם על איכות חייהן של מטופלות עם סרטן שד ראשוני. מהסקירה עולה שיש צורך בהתייחסות סיעודית מוגברת לקבוצת מטופלות זו, במטרה לנסח ולקבוע הנחיות לטיפולים השונים, להציע דרכי התמודדות ולפתח תכניות מעקב אחר סימפטומים ואיכות החיים של המטופלות.

כ-60-70% ממטופלות סרטן שד ראשוני הן בעלות גידולים עם קולטני אסטרוגן ו/או פרוגסטרון חיוביים. הטיפול ההורמונאלי הניתן למטופלות אלו מהווה אבן יסוד בטיפול לאחר ניתוח וטיפולים אונקולוגיים נוספים. למרות שטיפול הורמונאלי נחשב קל בעיני המטפלים, הוא מלווה בסימפטומים והפרעה באיכות החיים של המטופלות. מאמר זה סוקר את ההתפתחויות בתחום

להפחית בהערכת הסימפטומים הקשורים בטיפול הורמונאלי, ולכן יש צורך בהעשרת הידע של המטפלים השונים בנושא טיפול הורמונאלי משלים והשלכותיו. מטרת המאמר היא לסקור את ההתפתחויות בתחום הטיפולים ההורמונאליים.

טיפול הורמונאלי בסרטן השד

אחד הגורמים הידועים להיווצרות סרטן השד ולהתפתחות מואצת של המחלה הוא גירוי של הורמון האסטרוגן. בשנת 1895 כירורג סקוטי בשם Beatson ציין, שבעקבות הסרת השחלות (oophorectomy) בנשים עם סרטן שד מתקדם לפני תום הווסת, נצפתה ירידה ברמת האסטרוגן שלהן ושיפור במצבן ובשיעור ההישרדות שלהן (גבאי וכורם, 2002; Fallowfield, 2004). בשנות ה-60-50 של המאה העשרים, כריתה או אבלציה של השחלות על ידי הקרנתן היוו טיפול מקובל לנשים עם סרטן שד גרורתי. לאחר שנות ה-60 הוחלפו טיפולים אלו בטיפולים פרמקולוגיים (Fallowfield, 2004; Jonat et al., 2002). כיום אנו יכולים לחזות בפועל למי יועיל טיפול הורמונאלי, וזאת באמצעות בדיקת קולטני האסטרוגן והפרוגסטרון בגידול. כ-60%-70% מהגידולים הממאירים של השד הם בעלי קולטנים לאסטרוגן ו/או לפרוגסטרון. במצבים אלו מהווה הטיפול האנטי אסטרוגני אבן יסוד בטיפול בחולות סרטן השד (Garreau, Delamelen, 2006; Wals, Karamlou, & Johnson, 2006). קיימים מספר מצבים שונים בהם ניתן טיפול הורמונאלי לסרטן

הקדמה

סרטן השד הינו השכיח ביותר בקרב נשים בעולם המערבי ובישראל. בישראל מאובחנות בכל שנה כ-4000 נשים חולות במחלה (cancer.org.il, 2007). כ-90% מהחולות תוכלנה להירפא, במידה והמחלה תתגלה ותטופל בשלב מוקדם (האגודה למלחמה בסרטן, 2007).

למחלת הסרטן, לטיפולים בה ולסימפטומים אותם חשות המטופלות, יש השפעה על יכולת התפקוד ועל כל תחומי איכות החיים (Rutledge & McGuire, 2004).

טיפולים הורמונאליים מהווים חלק מהפרוטוקול הטיפולי של חולות סרטן שד שהגידול שלהן הוא בעל רצפטורים להורמונים (ויגלר וענבר, 2002). מחקרים מעטים מתארים את הסימפטומים הנובעים מטיפול הורמונאלי. רב המחקרים בדקו את יעילותה של תרופה אחת על פני אחרת, ובין היתר נבדקו גם סימפטומים (Glaus et al., 2006). לפי ויגלר וענבר (2002) ו-I Leonard, Lee, & Harrison (1996), לעובדי הבריאות ישנה נטייה

לאה אוחיון, RN, MSc, אחות ראשית יחידה לרדיותראפיה ומרפאות אונקולוגיה והמטולוגיה, הדסה עין כרם. מכון שרת, הדסה עין כרם, ירושלים. רויטל זלקר, RN, MN, עוזרת אקדמית, הנהלת הסיעוד, הדסה עין כרם, ירושלים. לונה כדורי, MD, רופאה מומחית בתחום אונקולוגיה. מכון שרת, הדסה עין כרם, ירושלים.

אילנה קדמון, RN, PhD, אחות מומחית לבריאות השד ומורה בביה"ס לסיעוד ע"ש הנרייטה סאלד של הדסה והאוניברסיטה העברית, הדסה עין כרם, ירושלים.

במניעת התפתחות סרטן השד (כ- 50%) בקרב נשים פוסט-מנופוזאליות בסיכון גבוה.

בקבוצת ה- SERM's בנוסף לאפקט האנטגוניסטי בשד, יש אפקט אגוניסטי חלקי ברקמות אחרות כמו העצמות, הכבד והרחם. הפעילות האסטרוגנית החלקית הזו היא בעלת השפעות חיוביות ושליליות. למשל, פעילות ה- Tamoxifen שומרת ואף משפרת את צפיפות העצם בנשים פוסטמנופוזאליות, ובעלת אפקט חיובי על רמות השומנים בדם. לעומת זאת שימוש ב- Tamoxifen קשור בקשר הדוק להתפתחות גושים ברחם, ולהגברת הסיכון להתפתחות סרטן הרחם ולהופעת תסחיפים עקב קרישיות יתר (Hassey Dow 2002; Harwood, 2004). במחקר ה- STAR נמצא ששנים שקיבלו Raloxifen במשך ארבע שנים לקו בסרטן הרחם ב- 36% פחות, וב- 29% פחות הופיעו קרישי דם מאשר נשים שקיבלו Tamoxifen (Land et al., 2006).

בשנת 1996 הוכנסו לשימוש ה- AI's הראשון ה- Anastrozole (Arimidex) לטיפול בחולות עם סרטן שד גרורתי. אחריו הופיעו ה- Letrozole (Femara) וה- AI's הסטרואידלי: Exemestane (Aromasin) תרופות מקבוצת ה- AI's נמצאו כיעילות ואף יעילות יותר מ- Tamoxifen לטיפול בחולות סרטן שד גרורתי. עקב כך, בוצעה בדיקת יעילותן של תרופות אלו כטיפול משלים בסרטן שד ראשוני (Buzdar, 2004; Grana, 2003).

מחקר ה- Tamoxifen Arimidex Alone or in Combination (ATAC) השווה בין מתן Tamoxifen למתן (Anastrozole) Arimidex או מתן משולב שלהם לסירוגין כטיפול משלים בסרטן שד ראשוני. ממצאים ראשוניים למחקר זה, לאחר 33 חודשים, הראו זמן ארוך יותר לחזרת המחלה והישרדות ללא מחלה (DFS-disease free survival), בזרוע של ה- (89.4%) Arimidex לעומת Tamoxifen (87.4%). בנוסף, בקבוצה שקיבלה Arimidex נמצאה היארעות נמוכה יותר של סרטן שד בשד השני (O.R.: 0.42; p=0.007). לא נמצא הבדל בהישרדות ללא מחלה בין הזרוע שקיבלה טיפול משולב (87.2%), לבין הזרוע שקיבלה Tamoxifen.

חיזוק נוסף לכך שה Arimidex מפחית משמעותית את הסיכויים לחזרת המחלה, נמצא לאחר מעקב של 68 חודשים של מחקר ה- ATAC, ובו נמצאה גם ירידה של 26% בזמן לחזרת המחלה (ATAC Trialist's group, 2004; ATAC Trialist's group, 2006; Buzdar, 2004; Buzdar, 2003; Palmieri & Perez, 2003). בספטמבר 2002 ה- U.S. Food and Drug Administration (FDA) אישר שימוש ב- Arimidex כטיפול הורמונאלי משלים בנשים פוסטמנופוזאליות עם רצפטורים להורמונים חיוביים (Buzdar, 2004).

במחקר ה- MA-17 נבדקה השפעת לקיחת Letrozole (Femara) לעומת placebo לחמש שנים, לאחר שחולות סרטן שד ראשוני פוסטמנופוזאליות אלו קיבלו טיפול ב- Tamoxifen חמש שנים. לאחר מעקב של 2.4 שנים המחקר הופסק על-ידי

שד לנשים עם קולטני אסטרוגן ו/או פרוגסטרון חיוביים (ספרא, גל ולוי-להד, 2006; Lerman & Shields, 2004):

- טיפול הורמונאלי הניתן לאחר ניתוח כטיפול משלים (adjuvant) בנשים צעירות ומבוגרות. ניתן לבדו או לאחר טיפול כימותרפי ו/או קרינתי.

- טיפול הורמונאלי neoadjuvant ניתן לנשים לאחר הפסקת המחזור (postmenopausal), במטרה להקטין את הגוש הסרטני ולאפשר ניתוח משמר שד או ניתוח רדיקאלי עם שוליים נקיים.
- לחולות סרטן שד גרורתי על מנת להקטין או להעלים גרורות.

- טיפול הורמונאלי מונע לאוכלוסיית נשים נשאיות מוטציה ב- BRCA1,2, שהן בעלות סיכוי גבוה להתפתחות סרטן שד, במסגרת ניסויים קליניים.

קבוצות הטיפוליים ההורמונאליים שנמצאות כיום בשימוש כטיפול משלים בחולות סרטן שד ראשוני הם:

- Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM's)
- Aromatase Inhibitors (AI's)
- Leuteinizing Hormone Releasing Hormone Agonists (LHRH agonists)

קבוצת ה- Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM's)

הם תכשירים המונעים התקשרות האסטרוגן לרצפטור, ובכך מונעים פעילות הורמונאלית. תכשירים בקבוצה זו הם:

ה- Tamoxifen וה- Raloxifen (Evista) (Mouridsen, Rose, Brodie & Smith, 2003)

קבוצת ה- Aromatase Inhibitors (AI's), נמצאת בשימוש

בנשים פוסטמנופוזאליות שאצלן מקור האסטרוגן הוא מרקמות שומן ובלוטת האדרנל. AI's מדכאים את סינתזת האסטרוגן ואת כמותו, על-ידי דיכוי אנזים הארומטז. בקבוצה זו נכללים Non Steroidal AI's כמו ה- (Arimidex), Letrozole (Femara) Steroidal AI's וה- Anastrozole (Aromasin) Exemestane כגון ה- (Harwood, 2004; Hassey Dow, 2002).

קבוצת ה- Leuteinizing Hormone Releasing Hormone Agonists (LHRH Agonists)

מדכאים פעילות הורמונאלית של השחלות. נמצא בשימוש אצל נשים פרה-מנופוזאליות (Hallquist-Viale, 2005; McGinn & Moore, 2001). תכשירים בקבוצה זו כוללים את ה- (Zoladex) Goserelin ו- (Lucrin) Leuprorelin.

בקבוצת ה- SERM's, התרופה הנפוצה ביותר בשימוש המהווה את ה- gold standard היא ה- Tamoxifen (Hallquist-Viale, 2005). מחקרים הראו שהטיפול בתרופה זו הפחית את חזרת המחלה ב- 47% לתקופה של עשר שנים בקרב 30,000 נשים עם גידולים בעלי רצפטורים חיוביים לאסטרוגן (Grana, 2003; Hallquist-Viale, 2005). תוצאות ראשוניות של מחקר ה- STAR אשר השווה בין Tamoxifen ל- Raloxifen (Evista), הראו ש- Raloxifen (Evista) בעלת אותה יעילות כמו Tamoxifen

סימפטומים של טיפולים הורמונאליים

טיפול הורמונאליים לסרטן בדרך כלל נחשבים פחות רעילים מטיפול סרטן אחרים. מחקרים מעטים בוצעו בנושא בדיקת סימפטומים ואיכות חיים בעקבות קבלת טיפולים הורמונאליים, בהשוואה למספר המחקרים שנכתבו בנושא זה על כימותרפיה (Glaus et al., 2006). את הסימפטומים מטיפולים הורמונאליים ניתן לחלק למספר קבוצות: סימפטומים ואזומוטוריים, סימפטומים ואגינאליים, עליה במשקל ובעיות בדימוי גוף, שינויים קוגניטיביים או במצב רוח, בעיות בשליטה במתן שתן וכאבי מפרקים (Alfano, et al., 2006; ATAC trialist's group, 2004; ATAC Trialist's group, 2006; Buzdar, 2003; Day et al., 1999; Glaus et al., 2006).

לרב, המידע על סימפטומים מטיפול הורמונאלי מבוסס על מחקרים גדולים שבאו בראש ובראשונה לבדוק יעילות טיפולית של תרופה זו או אחרת, ובין היתר נבדקו גם סימפטומים נפוצים. במחקרים הקליניים שנבדקה יעילות של טיפול הורמונאלי אחד מול השני או מול placebo הם: מחקר ה- Wisconsin – ב-1991 שהשווה בין מתן Tamoxifen לעומת אינבו לשנתיים (Whelan & Pritchard, 2006), מחקר ה- NSABP-P – ב-1998 שהשווה בין מתן Tamoxifen לעומת placebo לחמש שנים, מחקר ה- ATAC, מחקר ה- MA-17, מחקר ה- BigI-98, מחקר ה- IES ומחקר ה- STAR (שפורטו קודם). בחלק מעבודות אלה נבחרה תת קבוצה (subgroup) שבה נבדקו סימפטומים והשפעתם על איכות חיים (Fallowfield et al., 2004; Fallowfield et al., 2006; Land et al., 2006).

בהתייחסות בספרות לסימפטומים של טיפולים הורמונאליים עלו מספר בעיות: בעיה בדיווח ובתקשורת לגבי סימפטומים אלה בין המטופלות לצוות המטפל, דיווח המטופלות שאינו מפריד בין סימפטומים פוסט-מנופוזאליים שנובעים מכימותרפיה או מהפסקת המחזור לבין סימפטומים מטיפול הורמונאלי משלים. בעיה נוספת קשורה לשיטות מחקר שונות, שאינן מאפשרות השוואה בין מחקרים. כמו כן, הסימפטומים מטיפולים הורמונאליים נחשבים מינימאליים וסבילים, ותיאור סימפטומים אלו שונה בתיאורם ובתדירותם בספרות (Glaus et al., 2006).

מחקרים מראים שלמטפלים אין מספיק ידע בנושא סימפטומים נפוצים של טיפולים הורמונאליים ועוצמתם. כמו כן הרישום האובייקטיבי של סימפטומים אלו בתיקים רפואיים אינו מספק. עובדות אלו יכולות לפגוע באיכות הטיפול הניתן ואף לגרום לנשירה מטיפול (Blackledge et al., 1998; Fellowes, Fallowfield, Saunders, & Houghton, 2001; McGurk, Fallowfield, & Winters, 2006).

מחקר cohort של Barron, Connolly, Benett, Felly, & Kenedy (2007) על 2816 נשים שהתחילו טיפול ב- Tamoxifen בין ינואר 2001 לינואר 2004, בדק עקביות בנטילת הטיפול בקרב חולות סרטן שד באירלנד. נמצא שלאחר תקופה של שנה של נטילת

ה- Data Safety Monitoring Board, כי בזרוע בה קיבלו Letrozole (Femara) נמצא יתרון משמעותי מבחינת חזרת המחלה ו/או הופעת סרטן חדש בשד השני (75 מקרים לעומת 132 בקבוצת ה- placebo, ו-93% הישרדות ללא מחלה בזרוע ה- Letrozole לעומת 87% (Hallquist Viale, 2005). במחקר ה- (BIGI-98) Breast International Group I-98 בו השתתפו 4003 נשים בזרוע עם Letrozole ו-4007 נשים בזרוע עם Tamoxifen, נמצאו חזרה של 351 מקרים בזרוע ה- Letrozole ו-428 מקרים בזרוע ה- Tamoxifen לאחר מעקב של 25.8 חודשים, עם הישרדות ללא מחלה (DFS) ל-5 שנים של 84% בזרוע ה- Letrozole לעומת 81.4% בזרוע ה- Tamoxifen. כלומר שימוש ב- Letrozole כטיפול משלים הקטין את סיכויי חזרת המחלה, במיוחד פיזור לאתרים מרוחקים (BIG I-98 Collaborative group, 2005). מחקר ה- IES Intergroup Exemestane Study (IES) גייס 4,724 חולות סרטן שד ראשוני פוסטמנופוזאליות שקיבלו 2 עד 3 שנים טיפול ב- Tamoxifen וחולקו לשתי זרועות: זרוע אחת שתמשך בהשלמת חמש שנים טיפול ב- Tamoxifen וזרוע שנייה שתקבל בשנתיים עד 3 שנים הנוספות טיפול ב- Exemestane (Aromasin). לאחר מעקב של 37 חודשים נמצא שבזרוע שקיבלה Exemestane היו פחות חזרות של המחלה, פחות מקרים של סרטן בשד השני ויותר הישרדות ללא מחלה (DFS) גבוה יותר (Fallowfield et al., 2006).

בשנת 2004, בהתבסס על מחקרים גדולים, הוחלט על ידי ה- American Society of Clinical Oncology (ASCO) שטיפול משלים בחולות סרטן שד ראשוני פוסטמנופוזאליות עם רצפטורים להורמונים חיוביים, צריך לכלול AI's על מנת להפחית את שיעורי חזרת המחלה. לנשים שיש אצלן התוויות נגד טיפול ב- Tamoxifen יש לתת חמש שנים טיפול ב- AI's, ולחולות פוסטמנופוזאליות אחרות שקיבלו 2, 3 או 5 שנים של Tamoxifen יש להוסיף עוד 2, 3 או 5 שנים של טיפול ב- AI's (Winer et al., 2005).

תכשירים בקבוצת ה- LHRH הגורמים לאבלציית השחלות נמצאו יעילים בדומה לטיפול כימותרפי. תכשירי ה- LHRH analogs (Zoladex, Lucrein) מהווים תחליף לדיכוי ייצור האסטרוגן על-ידי השחלות. זהו דיכוי הפיך של השחלות כך שבגמר הטיפול השחלות יוכלו לחזור לפעילות רגילה ונשים צעירות תוכלנה לבייץ וללדת לפי רצונן לאחר מספר שנים. ה- LHRH analogs לעיתים ניתנים בנוסף לטיפול כימי ולטיפול הורמונאלי אחר ב- Tamoxifen או ב- AI's (לאחר שהאישה הפכה לפוסטמנופוזאליית בעקבות טיפול ב- LHRH analogs) (Jonat et al., 2002). ההתקדמות והשינויים שחלו במתן טיפולים הורמונאליים הם בעלי השלכות על הסימפטומים הנלווים לטיפול ועל איכות החיים של הנשים בתקופת הטיפול. השלכות אלו הן ארוכות טווח, היות שטיפולים אלו ניתנים לתקופה ארוכה של חמש שנים לפחות, ולעיתים אף לתקופה של עשר שנים (ויגלר וענבר, Hallquist Viale, 2005; 2002).

סימפטומים גינקולוגיים, ואזמוטוריים ושל שליטה על מתן שתן בלקיחות Raloxifen, וירידה במספר מקרי סרטן הרחם (ב-26%) וירידה במקרים של קרישיות יתר (ב-29%). לעומת זאת, בקבוצה שקיבלה Tamoxifen היו פחות סימפטומים במערכת שריר-שלד ופחות עלייה במשקל (Land et al., 2006).

מחקר ה-Big I-98 הראה יותר סימפטומים של מערכת השלד, יותר מקרים של עליה בערכי כולסטרול, ויותר אירועים לבביים בקבוצה שקיבלה Letrozole (BigI-98 collaborative gr., 2005). יש לציין שהסימפטום הבולט ביותר בכל המחקרים שצינו קודם הוא גלי חום. סימפטום זה מופיע בתדירות שונה בין מחקר למחקר (נע בין 41% ל-78%), אך נחשב בכל זאת לסימפטום הנפוץ ביותר בנטילת טיפולים הורמונאליים, במיוחד בנטילת Tamoxifen.

ניתן לראות שהמחקרים שבדקו סימפטומים בצורה אובייקטיבית יותר נערכו בשנה האחרונה, אך עדיין קשה להצביע באופן מדויק על סוג הסימפטומים ועוצמתם בכל אחד מהטיפולים ההורמונאליים המצויים כיום כטיפול משלים לחולות סרטן שד בשלבים ראשוניים. לגבי הדור החדש של ה-AI's עדיין נעשה מעקב לבדוק סימפטומים והשפעות לא רצויות (adverse events) לאורך זמן. חשוב גם לבדוק השפעת סימפטומים מטיפולים הורמונאליים על איכות חיי החולות, מכיוון שטיפולים אלו ניתנים לתקופה ארוכה, שאף מוארכת לאחרונה (המלצות ה-ASCO, 2004).

איכות חיים וסרטן השד

ארבעים אחוז מחולות סרטן השד, שסיימו טיפולים ושורדות ללא חזרת המחלה, מדווחות על הפרעות בריאותיות שונות, לעומת קבוצת נשים בריאות באוכלוסיה הכללית (Tchen et al., 2003). חלק מהסימפטומים שחשות נשים נובעים מתהליך הפסקת המחזור, וחלק כתוצאה מהטיפולים שקבלו לסרטן השד. לגבי שורדות סרטן השד יש התוויות נגד לקבל (HRT) Hormone Replacement Therapy כדי להקל על סימפטומים מנופוזאליים שחשות, זאת בניגוד לנשים בריאות (Carpenter et al., 2002; Carpenter & Andrykowski, 1999; Ganz et al., 2000; Ganz et al., 1998; Schultz et al., 2005; Shilling & Jenkins, 2006; Tchen et al., 2003).

התהליך הטבעי של הפסקת המחזור נובע מירידה הדרגתית של פעילות השחלות, הנמשכת מספר שנים עד הפסקה סופית של המחזור. בקרב נשים צעירות עם סרטן שד, התהליך הפיזיולוגי הזה מואץ והשינוי ההורמונאלי הפתאומי, בנוסף לאבחון של מחלת הסרטן ולאי היכולת להפחית את הסימפטומים, מחריף את המעבר לשלב המנופוזאלי. בתקופה הראשונית לאחר האבחון ובתקופת קבלת הטיפול הכימותרפי המשלים, נשים נוטות להתייחס פחות ואף להתעלם מהסימפטומים המנופוזאליים שחשות, כי הן עסוקות בבעיות קיומיות חשובות יותר. ככל שעובר הזמן סימפטומים אלה מהווים חלק חשוב

Tamoxifen הייתה נשירה של 22.1%, ולאחר 3.5 שנים של טיפול הייתה נשירה של 35.2%. תוצאות מחקר זה מראות שיש צורך במעקב יותר צמוד אחר טיפולים שנלקחים דרך הפה במסגרת ביתית וגם אחר הסימפטומים שלהם, על מנת למנוע נשירה מטיפול. חשוב גם לאתר את המטופלות שבסיכון גבוה לנשירה, ולספק פתרונות נגד סימפטומים וטיפולים חלופיים למטופלות אלו (Grana, 2003; Hallquist-Viale, 2005). בחלק גדול מהמחקרים אין הפרדה בין סימפטומים פוסט-מנופוזאליים לסימפטומים מטיפול הורמונאלי, ובמספר מחקרים נבדקו סימפטומים מנופוזאליים בחולות שרק חלקן קיבלו טיפול הורמונאלי (Alfano et al., 2006; Avis, Crawford, et al., 2006; Badger, Braden & Mishel, 2001; Biglia et al., 2003; Carpenter & Andrykowski, 1999; Carpenter, Johnson, Wagner, & Andrykowski, 2002; Ganz et al., 2000; Ganz, Rowland, Desmond, Meyerowitz, & Wyatt, 1998; Leining et al., 2006; Shultz, Klein, Beck, Stava, & Sellin, 2005; Shilling & Jenkins, 2007).

בעייתיות נוספת קשורה לבדיקת סימפטומים מנופוזאליים בקרב נשים עם מחלת סרטן ראשונית ובקרב נשים עם סרטן שד גרורתי באותו מחקר. בנשים עם סרטן שד גרורתי ישנם סימפטומים אחרים הקשורים למחלה עצמה וגם הסתכלות שונה מבחינת סימפטומים ואיכות חיים. שונות זו מקשה על הסקת מסקנות משותפות לשתי הקבוצות הללו (Garreau, et al., 2006; Glaus et al., 2006).

שיטת בדיקת הסימפטומים מהווה אף היא קושי בהשוואה בין מחקרים. בדיקת הסימפטומים נעשית בדרכים שונות כגון דיווח עצמי על ידי החולות (Symptom Check List (SCL), שאלונים על איכות חיים כגון (FACT-ES) או שאלונים ספציפיים של סימפטומים מטיפולים הורמונאליים כמו ה-(C-PET) Checklist for Patients with Endocrine Therapy.

כל הדרכים השונות הללו לבדיקת סימפטומים של טיפולים הורמונאליים, גורמות לכך שישנם הבדלים בדיווח מבחינת סוגי הסימפטומים, עוצמתם ואחוז הנשאלות הסובלות מסימפטום זה או אחר בין מחקר למחקר.

מחקר ה-ATAC הראה גם פחות סימפטומים מ-Anastrozole מאשר מ-Tamoxifen וגם פחות נשירה מהטיפול ב-Anastrozole, אך ישנם כבר מחקרים שמוכיחים שגם לקבוצת ה-AI's (Aromasin, Letrozole, Anastrozole) יש סימפטומים משמעותיים שגורמים להחלפת טיפול, או לשימוש בתכשירים להקלה על הסימפטומים (Garreau, et al., 2006; Mouridsen, et al., 2006; Winters, Habin, & Gallagher, 2007).

מחקר המשכי של ה-ATAC (ATAC Trialist's Group, 2006; Wilkinson, 2004) מצביע על יותר סימפטומים וזמוטוריים וגינקולוגיים עם Tamoxifen לעומת ה-Anastrozole, שבנטילתו גרם ליותר יובש בנרתיק, סימפטומים של כאבי מפרקים ושיריים ויותר שברים. במחקר ה-STAR נמצאו פחות

נשים שקיבלו Raloxifen סבלו יותר מבעיות במערכת שריר-שלד, עליה במשקל, dyspareunia (כאבים בזמן יחסי מין) ותפקוד מיני ירוד יותר. בקבוצת ה-Tamoxifen נשים דיווחו על יותר בעיות גינקולוגיות, סימפטומים וזומוטוריים ובעיות בשליטה על שתן (Land et al., 2006).

בתת מחקר של Zoladex in Premenopausal Patient Trial (ZIPP) נבדקה איכות החיים בקרב חולות פרה-מנופוזאליות שעברו דיכוי שחלתי ע"י Gosereline (LHRH-agonist). במחקר זה נמצאו יותר סימפטומים וזומוטוריים מוקדמים ויובש בנרתיק, אך ללא השפעה על המצב הנפשי של הנשים. לגבי איכות חיים וסימפטומים בשימוש ב-AI's, ישנם מחקרים גדולים שבדקו את יעילות טיפול משלים (extended adjuvant therapy) לאחר קבלת טיפול ב- Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's) (בדרך כלל Tamoxifen) או את יעילות AI's לעומת שימוש ב-SERM's, ובתת מחקרים בדקו את השפעת שני סוגי הטיפול על איכות חיים. איכות חיים נבדקה בכלים שונים אך ניתן לראות שבשנים האחרונות שימוש בכלי ה-FACT-ES נעשה נפוץ יותר לבדיקת איכות חיים וסימפטומים מטיפול הורמונאלי (Fallowfield, Leaity, Howell, Benson, & Cella, 1999).

בתת המחקר של MA.17, נערכה השוואה בין מתן Letrozole לעומת מתן אינבו לאחר קבלת Tamoxifen לחמש שנים, ונמצאו הבדלים מזעריים ברמת הסימפטומים בין שתי הקבוצות לטובת האינבו. בקבוצת החולות שקיבלו Letrozole נצפו במספר קטן של משתתפות החמרה בכאבים בגוף (4%, $p < 0.01$) ובסימפטומים הואזומוטוריים (7%, $p < 0.001$). לא נצפו הבדלים באיכות חיים בין שתי הקבוצות (Tchen et al., 2003; Whelan & Pritchard, 2006).

בתת המחקר של ה-Intergroup Exemestane Study (IES) שבו נערכה השוואה בין מתן Exemestane למתן Tamoxifen למשך 2-3 שנים, לאחר 2-3 שנים של קבלת Tamoxifen, נבדקה איכות החיים במשך שנתיים בעזרת כלי ה-FACT-ES, ולא נמצאו הבדלים בין שתי הקבוצות באיכות חיים. באופן כללי נצפה שהסימפטומים המנופוזאליים גברו עם הזמן, במיוחד סימפטומים ואזומוטוריים. החולות בקבוצה שהמשיכה ב-Tamoxifen סבלו מיותר הפרשות וגינאליות ($p < 0.001$) (Fallowfield et al., 2006).

תת המחקר של ה-Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Adjuvant Breast Cancer Trial (ATAC), שהשווה בין מתן Arimidex או Tamoxifen או שילוב ביניהם במשך חמש שנים, בדק איכות חיים במשך שנתיים בעזרת כלי ה-FACT-ES ולא נמצאו הבדלים בין הקבוצות מבחינת איכות חיים באופן כללי. הסימפטומים המנופוזאליים הלכו וגברו מתחילת הטיפול עד שלושה חודשים לאחר תחילתו והתייצבו בהמשך. הבדלים מעטים נצפו בין שתי התרופות ברמת הסימפטומים (Fallowfield et al., 2004). לאחר מעקב של חמש שנים איכות החיים עם שני סוגי התרופות המשיכה להשתפר,

בחיי האישה, במיוחד בקרב נשים שאצלן הסימפטומים יגברו בעקבות המשך טיפול הורמונאלי לתקופה ארוכה (Knobf, 2001).

נשים צעירות עם סרטן שד מדווחות על יותר סימפטומים ועל ירידה באיכות חייהן, לעומת נשים צעירות בריאות (Biglia et al., 2003). קבלת טיפול משלים בכימותרפיה ו/או הורמונותרפיה גורמת לירידה באיכות החיים של הנשים, אשר נמשכת גם מעבר ל-10-5 שנים מאבחון המחלה (Avis, Crawford, & Manuel, 2005; Biglia et al., 2003; Cassa, Buist, & Taplin, 2004; Knobf, 2001).

הסימפטומים המנופוזאליים קשורים אחד לשני וגוררים אחריהם בעיות בדימוי גוף, בתפקוד המיני, בעיות ביחסים עם בן הזוג וקשיים בהתמודדות, אשר משפיעים על איכות חיי הנשים הצעירות (Avis et al., 2005; Knobf, 2001). לעומת זאת Schultz ועמיתיו מצאו במחקרם ש-47% מחולות סרטן שד דיווחו על שיפור ביחסים במשפחה לאחר סרטן שד, והשפעה חיובית של המחלה וטיפוליה על איכות חייהן (Schultz et al., 2005).

בשל השינויים במצבי רוח והמצוקה הפסיכולוגית הנלווים לסימפטומים שחשות חולות סרטן שד מהטיפולים המשלימים, חשוב לשים לב למצבן הנפשי לפני תחילת הטיפולים, במהלכם ולאחר שהסתיימו (Badger, Braden, & Mishel, 2001).

העבודות שהובאו להלן לא הבדילו בין חולות סרטן שד המקבלות טיפול הורמונאלי משלים לבין אלה שאינן מקבלות טיפול הורמונאלי, אלא התייחסו יותר לאלה ששרדו לאחר טיפול כימותרפי, הסימפטומים שחשות ואיכות חייהן, בין אם הן ממשיכות בטיפול הורמונאלי משלים ובין אם לאו. אי לכך, קשה להסיק מסקנות לגבי השפעת טיפול הורמונאלי על סימפטומים ואיכות החיים מהידוע עד עתה.

השפעתם של סימפטומים מטיפולים הורמונאליים על איכות חיי חולות סרטן שד

השפעת סימפטומים מטיפול הורמונאלי משלים על איכות חיי חולות סרטן שד הינה בעלת חשיבות רבה לגבי החלטות טיפוליות לכלל ולפרט. טיפולים הורמונאליים משלימים ניתנים לתקופה ארוכה של חמש שנים לפחות, ועד עשר שנים לעיתים (Whelan & Pritchard, 2006).

שני מחקרים עיקריים בדקו בעזרת שאלון איכות חיים את השפעת נטילת טיפול הורמונאלי משלים ב-Tamoxifen על איכות החיים: ה-Wisconsin Tamoxifen Trial (1991), וה-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project PI Breast Cancer Prevention Trial (NSABP-PI).

למרות שבשני המחקרים הללו נשים דיווחו על סימפטומים ואזומוטוריים, גינקולוגיים וכן על בעיות בתפקוד מיני, לא נמצא הבדל באיכות חייהן באופן כללי (Day et al., 1999; Whelan & Pritchard, 2006). תת מחקר של ה-STAR הראה שטיפולים ב-Tamoxifen או ב-Raloxifen (Evista) גורמים לירידה באיכות חיי הנשים באופן כללי, ללא הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות.

וללא התערבות מתאימה, חולות עלולות לנטוש טיפולים בעלי פוטנציאל רפיו (Barron et al., 2007), או שמצוקתן עלולה לגבור ובעיות נוספות יתפתחו אצלן.

התמודדות יעילה וקידום טיפול עצמי עשויים להפחית את המצוקה מהסימפטום, ובכך לשפר את איכות חיי החולות. מכיוון שטיפול הורמונאלי משלים נלקח לתקופה ארוכה (5–10 שנים), נשים יכולות לחוות קושי בחזרה לחיים רגילים. בעתיד יש צורך בביצוע מחקרים נוספים בסיעוד, אשר מטרתם הראשונית היא לבדוק סימפטומים מטיפולים הורמונאליים והטיפול בהם, ולהרחיב את הידע הקיים בנושא זה.

מקורות

גבאי, פ., וכורם, ד. (2002). טיפול הורמוני בסרטן השד – אתגר להתערבות סיעודית יזומה. במה, 13, 111–115.

דלבר, ו. (2004). מסע הסרטן ואיכות חיים. ביטאון הסיעוד האונקולוגי בישראל, י"ג, 3.

האגודה למלחמה בסרטן – סרטן השד (2007). שכחות / סרטן השד <http://www.cancer.org.il/> (Retrieved 21.10.2007)

ויגלר, נ., וענבר, מ. (2002). טיפול הורמונאלי בסרטן השד. במה, 13, 52–56.

ספרא, ת., גל, מ., ולוי-להד, א. (2006). גנטיקה של סרטן השד. במה, 17, 14–17.

Alfano, C.M., McGregor, B.A., Kuniuki, A., Reeve, B.B., Bowen, D.J., Baumgartner, K.B., Bernstein, L., Ballard-Barbash, R., Malone, K.E., Ganz, P.A., & McTiernan, A. (2006). Psychometric properties of a tool for measuring hormone-related symptoms in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 15, 985-1000.

ATAC Trialist's group. (2004) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 year's adjuvant treatment for breast cancer. Retrieved May 16, 2007. <http://image.thelancet.com/extras/04/et1112web.pdf>

ATAC Trialist's group. (2006) Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: long term safety analysis of the ATAC trial. Retrieved May 16, 2007. <http://oncology.thelancet.com>.

Avis, N.E., Crawford, S., & Manuel, J. (2005) Quality of life among younger women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 3322-3330.

Badger, T., Braden, C.J., Mishel, M.H. (2001) Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 28, 567-574.

Barron, T.I., Connolly, R.M., Bennett, K. Feely, J., & Kennedy, M.J. (2007) Early discontinuation of Tamoxifen: A lesson for oncologists. *Cancer*, 109, 832-839.

ולא נראו הבדלים באיכות החיים בין הקבוצות, אך ההבדלים בסימפטומים המשיכו להיות דומים למה שהוצג לאחר שנתיים (Whelan & Pritchard, 2006).

השלכות לסיעוד

לאחיות יש תפקיד חשוב בהדרכת מטופלות המקבלות טיפול הורמונאלי משלים ובמניעת נשירה מהטיפול. תפקיד זה כולל מתן מידע, מתן תמיכה רגשית ומעשית בהתייחס לצרכי המטופלות (Miaskowski, Shockney, & Chlebowski, 2008).

כפי שעולה מסקירת הספרות, יש לנקוט בהתערבויות סיעודיות שונות לצורך הגברת ההיענות לטיפול ההורמונאלי ולשיפור איכות חיי המטופלות לאורך זמן:

- אומדן רמת ההבנה של המטופלת לגבי חשיבות הטיפול ההורמונאלי ומטרותיו, כולל מתן הסבר על הקטנת סיכויי חזרת המחלה.
- מתן מידע מפורט תוך דיון עם המטופלות לגבי הטיפולים ההורמונאליים השונים, והסימפטומים הנלווים של כל אחד מהם. מידע זה עשוי לשפר את שיתוף הפעולה של המטופלות ולהגביר את השתתפותן בהחלטות הטיפוליות.
- הצעת דרכי פתרון להקלה ולהתמודדות עם הסימפטומים השונים, כגון שינויים באורח החיים הכוללים פעילות פיזית לשיפור חוזק העצם והפסקת עישון להקלה בגלי חום.
- יצירת מערך מעקב מובנה אחר מטופלות המקבלות טיפול הורמונאלי, על מנת לבחון את תוכנית הטיפול לאורך זמן. במסגרת זו יש לספק למטופלות אפשרות ליצירת קשר עם אנשי מקצוע וקבוצות תמיכה שונות, כדי להרחיב את היעוץ והתמיכה הניתנים.
- פיתוח כלים ברורים ויעילים לשימוש במדידת סימפטומים בעת קבלת טיפול הורמונאלי, לאור השונות בכלים אלו המתוארת בספרות. (Leining et al., 2006; MCGurk, Fallowfield & Winters., 2006; Miaskowski et al., 2008; Pennery, 2008)

סיכום

חולות סרטן שד ראשוני שאצלן יש רצפטורים חיוביים לאסטרוגן ו/או פרוגסטרון, תקבלנה עפ"י הנחיות ה-ASCO (2004) טיפול הורמונאלי משלים. לרב הטיפולים הניתנים הם Tamoxifen, LHRH antagonist, או Aromatase inhibitors. טיפולים אלו יינתנו במשך כחמש שנים לפחות (Winer et al., 2005). ישנם סימפטומים הנלווים לקבלת הטיפול ההורמונאלי היכולים לפגוע באיכות חיי החולות (Whelan & Pritchard, 2006). הופעת הסימפטומים כוללת את תדירותם, משכם ועוצמתם. לרב חווית הסימפטומים לא ניתנת לצפייה מראש, וניתן למדוד אותם רק באמצעות דיווח של החולה. סימפטומים המלווים במצוקה בקרב חולות סרטן שד המקבלות טיפול הורמונאלי יכולים לשנות את הערכת איכות חייהן. ללא אומדן ומעקב

- Big 1-98 collaborative group, (2005). A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353, 2747-2757.
- Biglia, N., Cozzarella, M., Cacciari, F., Ponzone, R., Maggiorotto, F., & Sismondi, P. (2003). Menopause after breast cancer: A survey on breast cancer survivors. *Maturitas*, 45, 29-38.
- Blackledge, G., Baum, M., Vander Bogaret, W., Dwlozier, T., Denton, S., Fallowfield, L., Ferrario, R., Gledhill, J., Guastalla, J.P., Hopwood, P., Kohler, U., Lee, L., Liberati, A., Paradiso, A. & Veyret, C. (1998). Living with advanced breast cancer hormone treatment: The nurse's perspective. *European Journal of Cancer Care*, 7, 113-119.
- Buzdar, A. (2004). Hormonal therapy in early and advanced breast cancer. *The Breast Journal*, 10, (suppl. 1), 19-21.
- Buzdar, A. (2003). Arimidex (Anastrozole) versus Tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer- efficacy overview. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 86, 399-403.
- Carpenter, J.S. (2005). State of the science: Hot Flashes and cancer, Part 1: Definition, scope, impact, physiology and measurement. *Oncology Nursing Forum*, 32, 959- 968.
- Carpenter, J.S., Andrykowsky, M.A. (1999). Menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 268, 1311-1317
- Carpenter, J.S., Johnson, D.H., Wagner, L.J., & Andrykowsky M.A. (2002). Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology Nursing Forum*, 29, 16-25.
- Day, R., Ganz, P.A., Costantino, J.P., Cronin, W.M., Wickerham, D.L., & Fisher, B. (1999). Health- related quality of life and Tamoxifen in breast cancer prevention: A report from the national surgical adjuvant breast and bowel project p-1 study. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 2659-2669.
- Fallowfield, L. (2004). Evolution of breast cancer treatment: current options and quality of life considerations. *European Journal of Oncology Nursing*, 85, 75-82.
- Fallowfield L.J, Bliss, J.M., Porter, L.S., Price, M.H., Snowdon, C.F., Jones, S.E., Coombes, R.C., & Hall, E. (2006). Quality of life in the intergroup exemestane study: A randomized trial of Exemestane versus continued Tamoxifen after 2 to 3 years of Tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 910-917.
- Fallowfield L. Cella, D., Cuzick, J., Francis, S., Locker, G., & Howell, A. (2004). Quality of life of postmenopausal women in Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination (ATAC). Adjuvant breast cancer trial, *Journal of Clinical Oncology*, 22, 4261-4271.
- Fallowfield L.J, Leaty, S.K., Howell, A., Benson, S., & Cella, D. (1999). Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Research and Treatment*, 55, 189-199.
- Fellowes, D., Fallowfield L.J, Saunders, C.M., & Houghton, J. (2001). Tolerability of hormone therapies for breast cancer: How informative are documented symptom profiles in medical notes for "well- tolerated" treatments? *Breast Cancer Research and Treatment*, 66, 73-81.
- Ganz, P.A., Greendale, G.A., Petersen, L., Zibecchi, L., Kahn, B., & Belin, T.R. (2000). Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: Results of a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1054- 1064.
- Ganz, P.A., Rowland, J.H., Desmond, K., Meyerowitz, B.E., & Wyatt, G.E. (1998). Life after breast cancer: Understanding women's health related quality of life and sexual functioning. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 501-514.
- Garreau, J.R., Delamelena, T., Walts D., Karamlou, K., & Johnson, N. (2006). Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: The patient's perspective. *The American Journal of Surgery*, 192, 496-498.
- Glaus, A., Boehme, Ch., Thurlimann, B., Ruhstaller, T., Hsu Schmitz, S.F., Morant, R., Senn, H.J., & Von Moos, R. (2006). Fatigue and menopausal symptoms in women with breast cancer undergoing hormonal cancer treatment. *Annals of Oncology*, 17, 801-806.
- Grana, G. (2003). New developments in endocrine therapy. *Cancer Nursing*, 26, 4-9.
- Hallquist-Viale, P. (2005). Aromatase inhibitor agents in breast cancer: Evolving practices in hormonal therapy treatment. *Oncology Nursing Forum*, 32, 343-351.
- Harwood, K.V. (2004). Advances in endocrine therapy for breast cancer: Considering efficacy, safety and quality of life. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 8, 629-637.

- Hassey Dow, K. (2002). Existing and emerging endocrine therapies for breast cancer. *Cancer Nursing*, 25, 6-11.
- Jonat, W., Kaufman, M., Sauerbrei, W., Blamey, R., Cuzick, J., Namer, M., Fogelman, I., De Haes, J.C., de Matteis, A., Stewart, A., Eiermann, W., Szkolczai, I., Palmer, M., Schumacher, M., Geberth, M., & Lisboa, B. (2002). Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouacil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer-Research Association Study. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 4628-4635.
- Knobf, M. T. (2001). The menopausal symptom experience in young mid-life women with breast cancer. *Cancer Nursing*, 24, 201-211.
- Land, S. R., Wickerham, D.L., Costantino, J.P., Ritter, N.W., Vogel, V. G., Lee, M., Pajon, E. R., Wade, J. L., Dakhil, S., Lockhart, J. B., Wolmark, N., & Ganz, P. A. (2006). Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with Tamoxifen or Raloxifen for breast cancer prevention: The NSABP study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) p-2 trial, 295, 2874-2786.
- Leining, M. G., Gelber, S., Rosenberg, R., Przypyszny, M., Winer, E. P., & Partridge, A.H. (2006). Menopausal type symptoms in young breast cancer survivors. *Annals of Oncology*, 17, 1777-1782.
- Leonard R.C.F., Lee, L., & Harrison, M.E. (1996). Impact of side-effects associated with endocrine treatment for advanced breast cancer: Clinician's and patient's perceptions. *Breast*, 5, 259-269.
- Lerman, C., & Shields, A.E. (2004). Genetic testing for cancer susceptibility: The promise and the pitfalls. *Nature Reviews/ Cancer*, 4, 235-240.
- McGinn, K., & Moore, J. (2001). Metastatic breast cancer: Understanding current management options. *Oncology Nursing Forum*, 28, 507-512.
- McGurk, R., Fallowfield, L., & Winters, Z. (2006). Information provision for patients by breast cancer teams about the side-effects of hormone treatments. *European Journal of Cancer*, 42, 1760-1767.
- Miaskowski, C., Shockney, L., Chlebowski, R. T. (2008). Adherence to oral endocrine therapy for breast cancer: a nursing perspective. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12, 213-21.
- Mouridsen, H. T. (2006). Incidence and management of side effect associated with Aromatase Inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Current Medical Research and Opinion*, 22, 1609-1621.
- Mouridsen, H.T., Rose, C., Brodie, A. H., & Smith, I. E. (2003). Challenges in the endocrine management of breast cancer. *The Breast*, supplement 2, s2- s19.
- Palmieri, F. M., & Perez, E. A. (2003). Recent advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 19,4, (supplement 2), 10-16.
- Pennery, E. (2008). The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 12, 233-43.
- Rutledge, D. N., & McGuire, C. (2004). Evidence-based symptom management. In C. Henke yarbrow, M. Hansen Frogge and M. Goodman (EDs.), *Cancer symptom management* (pp. 3-10). Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
- Shultz, P. N., Klein, M. J., Beck, M. L., Stava, C., & Sellin, R. V. (2005). Breast cancer: Relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. *Journal of Clinical Nursing*, 14, 204-211.
- Shilling, V., & Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 11, 1, 6-15.
- Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F.P., Yi, Q.L., Hu, H., Chemerynsky, I., Clemons, M., Crump, M., Goss, P.E., Warr, D., Tweedal, M. E., & Tannock, I.F. (2003). Cognitive function, fatigue and menopausal symptom in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 4175-4183.
- Whelan, T.J., & Pritchard K. I. (2006). Managing patients on endocrine therapy: Focus on quality of life issues, *Clinical Cancer Research*, 12, (supplement), 1056s-1060s.
- Wilkinson, K. (2004). Anastrozole. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 8, 87-88.
- Winer, E. P., Hudis, C., Burstein, H.J., Wolff, A. C., Pritchard, K.I., Ingle, J. N., Chlebowski, R.T., Gelber, R., Edge, S. B., et al. (2005). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 23,3, 619-629.
- Winters, L., Habin, K., & Gallagher J. (2007). Aromatase inhibitors and musculoskeletal pain in patients with breast cancer. *Journal of Oncology Nursing*, 11, 433-439.