

Kanser hastalarında halsizlik semptomunun değerlendirilmesi ve birlikte görülen klinik problemler

Tuğba Yavuzşen (*), Şeref Kömürcü (**)

Özet

Halsizlik, kanser hastalarının en yaygın semptomlarından birisi olmasına rağmen sıklıkla gözardı edilir. Hastanın yaşamını olumsuz etkileyen, spesifik olmayan, subjektif bir şikâyettir. Mekanizması çok faktörlüdür. Kronik hastalıklar, tedavi yöntemleri, ortaya çıkan komplikasyonlar (anemi, metabolik bozukluklar, ...) veya psikolojik stres halsizliğe neden olabilir. Kemoterapi veya radyoterapi sırasında ortaya çıkan halsizlik, tedavi yöntemlerine bağlanabilir; fakat tedavilerin bitiminden sonra halsizliğin devam etmesinin etiyolojisini açıklamak kolay değildir. Hastaların tahmini sağkalımının 100 gün veya daha fazla olduğu çalışmalarda, halsizlik sağkalımı negatif etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur. Fakat yaşam beklenti süresi 30 gün olan hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda ise halsizlik sağkalımı etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır. Yaşam beklenti süresi kısa olan hastaların çoğunda halsizlik mevcut olduğu için, halsizlik prognostik önemini kaybeder. Günümüzde kanser hastalarında halsizliğin patofizyolojisi ve tedavisi ile ilişkili yanıtlanamamış birçok soru vardır. Niçin kanser hastalarında halsizlik tanı ve tedaviyi takiben aylar, hatta yıllarca devam ediyor? Hangi tedavi yaklaşımları halsizliğin azaltılmasında veya önlenmesinde etkindir? Halsizliğin tedavi edilmesi kanser hastalarında sağkalımı değiştirebilecek mi?

Anahtar kelimeler: Destek tedavisi, halsizlik, kanser, yorgunluk

Summary

Evaluation of the fatigue symptom in patients with cancer and associated clinical problems

Fatigue is often overlooked in the assessment although it is one of the most common complaints of the patients with cancer. It is a subjective and nonspecific complaint, which negatively affects the life of the patient. Mechanisms of fatigue are multifactorial. Chronic illnesses, treatment modalities, complications (anemia, metabolic abnormalities, ...) or psychological stress may cause fatigue. Fatigue developing during chemotherapy or radiotherapy may depend on the treatment modalities administered, however, it is not easy to explain the etiology of fatigue persisting after the end of treatment. Fatigue has been found to be as a factor affecting survival negatively in studies where predicted survival is ≥ 100 days. However, most of the studies performed on patients with a predicted survival of 30 days failed to find fatigue as a major predictor of survival. Fatigue loses its prognostic significance since almost all patients with short-term survival have fatigue. Currently there are many questions remained unanswered about the pathophysiology and treatment of the fatigue in cancer patients. Why do patients continue to experience fatigue months or even years following the diagnosis and treatment of cancer? Which treatment modalities are effective in preventing or reducing fatigue? Will the treatment of fatigue be able to improve survival in patients with cancer?

Key words: Supportive care, fatigue, cancer, weakness

* The Harry R. Horvitz Center for Palliative Medicine, The Cleveland Clinic Taussig Cancer Center, Ohio, USA

** GATF Tıbbi Onkoloji BD

Ayrı basım isteği: Dr. Şeref Kömürcü, GATF Tıbbi Onkoloji BD, Etlik-06018, Ankara

E-mail: skomurcu@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 22.01.2007

Kabul tarihi: 31.07.2007

Giriş

Halsizlik, kanser hastalarında ve sağlıklı popülasyonda oldukça yaygın görülen bir semptomdur (1-5). Kanser hastalarında yaşam kalitesini, fonksiyonel aktiviteyi ve kanser tedavilerine toleransı anlamlı derecede negatif etkileyen, spesifik olmayan, subjektif bir şikâyettir. Prevalansı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır ve tanı kriterlerine bağlı olarak, halsizlik prevalansı %4 ile %91 arasında değişir (6). Bu yüzden

kanser hastalarının değerlendirilmesinde rutin olarak sorgulanmalıdır (7). Kanserle ilişkili halsizlik semptomu "National Comprehensive Cancer Network"un (NCCN) uzmanlar panelinde "Kanser veya tedavisi ile ilişkili yaygın, günlük aktiviteleri etkileyen subjektif yorgunluk hissi olarak tanımlanır" (8). Kanserde halsizlik, normal insanlarda görülen halsizlikten farklıdır. Normalde halsizlik aktiviteyle ilişkilidir ve dinlenmekle geçer, oysa kanserde görülen halsizlik şiddetli, aktiviteden bağımsız ve dinlenmekle düzelmeyen karakterdedir. Bu ayırt edici özellikleri nedeniyle patofizyolojisi çok faktörlüdür. Kanserde halsizliğin değerlendirilmesinde halen bir konsensüs yoktur, şiddetini değerlendiren çok yönlü, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış çeşitli anketler oluşturulmuştur (9). Halsizlik sıklıkla kanserde başlangıç semptomu olabilir. Şiddeti ve prevalansı hastalığın evresi ilerledikçe ve kemoterapi veya radyoterapi aldıkça artar. Bin kanser hastasının dahil edildiği çalışmada, en sık görülen semptomlar arasında ikinci sırada yer almaktadır (5). Curt ve ark.nın çalışmasında halsizlik yaşam kalitesini etkileyen önemli bir semptom olarak bulunmuştur ve hastaların %8'inin doktorları ile bu şikayet hakkında hiç konuşmadıkları gözlenmiştir. Hastanın yaşam kalitesine olumsuz etkisi ağrı, bulantı ve depresyonun etkisinden daha etkili ve uzun süreli olarak bulunmuştur (7). Donnelly ve ark. halsizlik semptomunu %48 oranında "klinik olarak önemli" şeklinde değerlendirmişlerdir (10). İleri evre kanser hastalarının katıldığı ve yaşamın son dört haftasındaki semptomların değerlendirildiği bir çalışmada halsizlik, anoreksi ve kaşeksi en fazla strese neden olan semptomlar olarak değerlendirilmiştir (11).

Halsizlik semptomu kanser tanısından, hatta tedavisinin bitiminden sonra uzun süre daha devam edebilir. Cella ve ark.nın çalışmasında tedavi bitiminden bir yıl veya daha uzun süre sonra bile %17 oranında rapor edilmiştir (12). Okuyoma ve ark. meme kanseri hastalarında kemoterapiden (%28 oranında) ve radyoterapiden (%8.9 oranında) 2 yıl veya daha uzun süre (ortalama 789 gün) sonra bile halsizlik semptomunun devam ettiğini göstermişlerdir (13). Hodgkin hastalarının uzun dönem takiplerinin yapıldığı bir diğer çalışmada, halsizliğin kemoterapi ve radyoterapi bitiminden 8 yıl sonra bile önemli bir semptom olarak devam ettiği rapor edilmiştir. Hastalığın evresi veya tedavi tipleri ile halsizlik arasında bir ilişki bulunmamıştır (14).

Kanserde prognozun değerlendirilmesinde kanserin tipi, evresi ile birlikte hastanın karakteristik özellikleri ve semptomları da dikkate alınmalıdır. Halsizlik kanser

hastalarında prognostik değer taşır (7,8,12,15-17). İleri evre kanser hastalarının dahil edildiği ve özellikle tahmini sağkalımın 100 günden kısa olduğu çalışmalarda halsizlik prognostik olarak önemli bulunmamıştır. Bu grup hastalarda halsizliğin çok yüksek prevalansta görülmesi nedeniyle bu sonuç ortaya çıkmış olabilir. Yüz günden daha uzun sağkalım beklenen hastaların dahil edildiği prospektif diğer bir çalışmada, halsizliğin sağkalımı olumsuz etkilediği bulunmuştur (18). Avrupa Palyatif Bakım Araştırma Grubunun ("European Association for Palliative Care") kanserde prognostik faktörler ile ilgili çalışmaları gözden geçirdiği değerlendirmede, ortalama sağkalım süresi 90 gün veya daha kısa olan olgularda halsizlik ile sağkalım süresi ilişkisi olarak bulunmuştur (19).

Halsizlik, kanser hastalığına ve tedavi yöntemlerine fizyolojik bir yanıtıdır. Hastanın fiziksel ve psikolojik performansında azalmaya yol açar. Kanser tanısı ve tedavileri döneminde birçok faktör, halsizliğe sebep olur veya artırır. Bu faktörlerden bazıları anemi, anoreksi/kaşeksi, kognitif bozukluklar, anksiyete, depresyon, metabolik ve hormonal anormallikler, ağrı, enfeksiyon, uyku problemleri (insomnia) ve fiziksel performansın bozulmasıdır (20). Bunların bazılarının birlikte görülmesi literatürde "semptom yükü" ("symptom burden") olarak adlandırılır. Aynı biyolojik mekanizmaları paylaştığı gösterilen bu semptomların halsizlikle ilişkisi ve tedavi yaklaşımları aşağıda açıklanmıştır.

Anemi ve halsizlik

Anemi, halsizlik semptomuna katkıda bulunan en önemli faktördür (21,22). Kanser hastalarında sıklıkla hastalık veya tedavi yöntemlerine bağlı olarak hemoglobin (Hb) seviyeleri düşebilir. Anemi, halsizlik semptomunun tedavi edilebilir faktörlerindedir. Kanserde aneminin en önemli nedenleri hemoliz, hemoraji, nütrisyonel eksiklikler ve sitokin üretiminin artmasıdır (23). Kronik hastalıklar ve kanser organizmada demir kullanımının bozulmasına ve eritropoietin (EPO) üretiminin azalmasına neden olur. Cella ve ark. halsizliğin şiddetini anemili kanser hastalarında, anemisi olmayanlara göre daha fazla bulmuşlardır (4). Anemi kanser hastalarının prognozunda olumsuz bir faktör olarak bulunmuştur. Hastaların yaşam kalitesini azaltır ve mortalite riskini artırır (22). Aneminin tedavisi halsizlik semptomunda ve yaşam kalitesinde düzelmeye neden olmuştur, fakat sağkalıma katkısı bazı çalışmalarda önemsiz olarak bulunmuştur (22). Hb düzeyleri ile halsizlik semptomunun şiddeti arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Kemoterapi veya radyoterapi alan baş-boyun ve meme kanserli hastalarda EPO kullanımı ile

halsizlik semptomu ve Hb düzeyleri düzelmektedir, fakat sağkalıma ve kanser tedavilerine etkisi önemsiz bulunmuştur (24,25).

Kan transfüzyonu ileri evre kanser hastalarının anemi tedavisinde diğer bir seçenektir. Kan transfüzyonundan sonra halsizlik semptomundaki düzelme, aneminin derecesi ile ilişkili olmayabilir (26). Özellikle son dönem kanser hastalarında anemiye bağlı halsizlik semptomunun tedavisinde kan transfüzyonu veya EPO'in seçiminde maliyet ve etkinlik göz önünde bulundurulmalıdır.

Anoreksi/kaşeksi ve halsizlik

Anoreksi ve kaşeksi halsizliğe katkıda bulunan faktörler içinde en iyi bilinenlerdendir ve halsizlik ile benzer fizyopatolojiye sahip semptomlardır (27). Aynı proinflatuvar sitokinler anoreksi, kaşeksi ve halsizliğe neden olabilir (28,29). Kanser hücreleri interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin salınımına yol açar. İmmün sistemin tümör ve tedavi yöntemleri ile aktive olması, halsizliğin nedeni olabilmektedir. Halsizlik, sitokin tedavilerinde sıklıkla karşılaşılan bir yan etkidir (30-32). Bunlar santral sinir sistemi ve nöroendokrin sistemde değişikliklere yol açarak halsizlik semptomuna sebep olur (33). Sonuç olarak, santral sinir sisteminin nörotransmitter salınımı ve proinflatasyona yanıtı değişir. Sitokinler iştah azalmasına, enerji balansının kötüleşmesine neden olur. Beslenme desteğine bağlı olarak halsizliğin düzelmesi ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Progestinler (megestrol acetate ve medroxyprogesterone acetate) anoreksi tedavisinde en yaygın kullanılan ve yüksek kanıt düzeyine sahip ilaçlardır. Bunlar anoreksiyi azaltır ve kilo alımına neden olur. Bazı çalışmalarda halsizlik semptomunu da düzelttiği gösterilmiştir (34-36).

Kognitif bozukluk ve halsizlik

Kognitif bozukluk özellikle son dönem kanser hastalarında halsizlik ile sık olarak birlikte görülen bir problemdir (37,38). Kognitif bozukluk ile kısa sağkalım arasında anlamlı bir ilişki vardır (37,39). Kognitif fonksiyonlarda kayıp ile konsantrasyon eksikliği, halsizlik, ağrı ve solunum problemleri birlikte görülebilir. Yaşamın son dönemlerinde kognitif fonksiyonları bozulan hastaların semptom yükü de çok fazladır (37).

Depresyon ve halsizlik

Psikolojik faktörler sıklıkla halsizlik semptomuna neden olur (40). Kanser hastalarında depresyon ile halsizlik arasında güçlü bir ilişki vardır ve kanserde

depresyonun prevalansı %1 ile %50 oranında değişir ve hastalığın evresi, ağrı ve halsizlik gibi semptomlarla artar (41-43). Depresyon ile halsizlik semptomunu tam olarak ayırt etmek oldukça zordur. Sıklıkla beraber görülür ve ayırt edici bir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Kanser insidansı, progresyonu ve mortalite ile depresyon arasındaki ilişki tartışmalıdır (44). Bir çalışma depresyonun kansere karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir (45). Halsizlik, depresif hastalıklar için ana semptom olarak belirtilse de, literatürde sınırlı sayıda çalışma bu ilişkiyi göstermiştir (46,47).

Depresyonla ilişkili olan diğer psikolojik faktörler olan insomnia ve anksiyete de halsizliğin şiddetini etkiler. Psikososyal destek ve depresyon, anksiyete ile ağrıyı azaltabilir ve sağkalımı da artırabilir (44). Farmakolojik tedavilerin (antidepresif ve psikostimülan ilaçlar) halsizlik semptomuna etkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (30,48,49). Methylphenidate, psikostimülan bir ilaçtır ve opioidlere bağlı sedasyon, kognitif yetersizlik, hıçkırık, halsizlik ve depresyon tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (50,51). Methylphenidate ile ilgili kohort çalışmalarda pozitif sonuçlar bulunsa da, randomize klinik çalışmalar henüz yeterli değildir (30,52,53). Kohort çalışma sonuçlarında ilacın başlanmasından sonra 7 gün içinde hastaların halsizlik semptomunda düzelme saptanmıştır (52,53). Antidepresif ilaçlar depresyonu anlamlı ölçüde tedavi etmesine rağmen, halsizlik semptomunda düzelme sağlamamıştır (54,55). Halsizlik ve depresyon semptomları birlikte görülebilmelerine rağmen, fizyopatolojileri farklıdır.

Metabolik, hormonal anormallikler ve halsizlik

Diyabetes mellitus, hipotiroidizm ve elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi veya hiperkalsemi) sıklıkla halsizlik semptomuna yol açar. Bunlar kanserde halsizlik etiyolojileri arasında tedavi edilebilir olanlardır. Hipotiroidizm yaşlı kanser popülasyonunda yaygın görülen ve morbiditeye katkıda bulunan önemli bir faktördür (56). Meme kanseri hastalarında kemoterapi tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyen, halsizliği artıran ve fiziksel aktiviteyi azaltan bir faktör olarak gösterilmiştir (57). Hipotiroidizmde semptomlar hafif olsa da, tiroid fonksiyonları düzeltilmelidir.

Ağrı ve halsizlik

Ağrı, depresyon ve halsizlik kanser hastalığının her döneminde ortaya çıkabilen ve kontrolü zor semptomlardır. Ağrı kanser ve onun tedavileri ile ilişkili ve uzun dönem kalıcı olabilen mutlaka tedavi edilmesi gereken bir semptomdur. Kontrol altına alınmayan ağrı halsiz-

liğe neden olabilir ve etkili tedavisi ile halsizlikte de rahatlama sağlanabilir (58). Analjezikler (opioid, steroid ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar) veya adjuvan ilaçlar (antidepresif, antikonvulzif ve psikostimulanlar) ağrı tedavisinde kullanılan tedavilerdir. Halsizlik, opioid tedavisinde ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın bozulmasıyla da ilişkilidir. Kortikosteroidler halsizlik semptomunu düzeltilebilir, fakat yanıt uzun süreli değildir (59-61). Sadece bir çalışmada 8 haftadan uzun süren yanıt elde edildiğinden bahsedilmiştir (59).

Performans durumu ve halsizlik

Son dönem kanser hastalarında sağkalım tahmini ile ilgili iki sistematik değerlendirmede (62,63) hastaların fonksiyonel aktivite durumu (Karnofsky performans durumu-KPS) en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur. Performans durumu ile sağkalım arasında güçlü bir korelasyon vardır (18). Diğer semptomlarla beraber değerlendirildiğinde, fonksiyonel aktivite durumunun prognostik anlamlılığı artmaktadır. Kanser hastalarında azalan aktivite ile diğer semptomların şiddeti de ilişkili bulunmuştur. Performans azalmasına bağlı enerji ve motivasyon kaybı halsizlik olarak ifade edilebilir. (41). Dimeo ve ark.nın çalışmasında hematolojik kanserli hastalarda halsizlik azalan performans ve depresif tutum ile ilişkili bulunmuştur (41).

Halsizliğin farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

Hasta ve hasta yakınlarının eğitimi halsizlik semptomunun değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Ayrıca halsizliğin yukarıda bahsedilen spesifik nedenlerinin taranması ve bir etiyoloji tespit edilirse tedavi edilmesi önemlidir. Örneğin, fiziksel aktivite kaybının önlenmesi için yapılan egzersiz tedavileri veya anemi için verilen EPO'nin halsizlik semptomunu düzelttiği gösterilmiştir (22,30,48). NCCN tarafından önerilen algoritimde (8), tedavi edilebilir 7 faktör belirtilmektedir; anemi, kronik hastalıklar, emosyonel stres, malnütrisyon, ağrı, sedanter yaşam ve insomnia. Bunların tedavisi halsizliği düzeltilebilir, fakat sağkalıma etkisi açık değildir.

Halsizlik semptomunun tedavisinde farmakolojik olmayan diğer yaklaşımlar egzersiz programları ve uyku düzenleyicileridir. Kanser hastalarında fiziksel egzersiz programlarına ilgi artmaktadır ve kanıta dayalı veriler bulunmaktadır (30,48,64-66). Uyku bozuklukları halsizliği artıran ve yeterli araştırılmayan bir alandır (67,68). Uyku süresinden ziyade uyku kalitesinin halsizlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Depresyon, anksiyete, ağrı ve gıda alımının zamanı ve tipi gibi faktörler uyku problemlerini etkiler. Stresin azaltılması önemli diğer bir

faktördür. Çalışmalarda emosyonel stresle halsizlik arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir, fakat stresin azaltılması ile halsizliğin düzelmesi arasındaki ilişki anlaşılammıştır (4,45, 66,69).

Kanser hastalarında beslenme durumu değerlendirilmelidir. Yetersiz beslenme göstergeleri olan bazı laboratuvar bulguları, örneğin pre-albumin halsizlik semptomu ile ilişkili bulunmamıştır ve halsizliği değerlendirme kriteri olarak kullanılmamaktadır (70). Bahçe düzenleme, meditasyon, gönüllü aktiviteler ve çevre yürüyüşleri de halsizlik semptomunu azaltır, fakat kanıt düzeyleri düşüktür.

Sonuç

Halsizliğin kanser prognozu ile ilişkili etkisi net değildir. Bireyselleştirilmiş tedavi modellerine ihtiyaç vardır. İyi planlanmış randomize klinik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle, farmakolojik tedavilerin halsizliğin kontrolündeki ve sağkalımdaki katkısı net değildir. Kanserde halsizlik semptomunun anlaşılmasında birçok belirsizlikler vardır. Neden bazı erken evre kanser hastalarında halsizliğin başlangıç semptomu olduğu veya neden tedavilerden sonra uzun süre devam ettiği bilinmemektedir. Halsizlik semptomu tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan birçok yaklaşım araştırılmaktadır. Düzeltililebilir faktörlerin tedavisi ile halsizlik kontrol edebilir, fakat bunların sağkalıma etkisi bilinmemektedir. Bu belirsizliklerin cevaplarının ortaya çıkması için birçok çalışmaya gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (Suppl 3): 67-72.
2. Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1479-1486.
3. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 651-567.
4. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002; 94: 528-538.
5. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 175-179.
6. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*

- 2004; 32: 40-50.
7. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-360.
 8. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. Version 1 2004.
 9. Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Ins Monogr* 2004; 32: 93-97.
 10. Donnelly S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity. *J Palliat Care* 1995; 11: 27-32.
 11. Oi-Ling K, Man-Wah DT, Kam-Hing DN. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. *Palliat Med* 2005; 19: 228-233.
 12. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-3391.
 13. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000; 8: 215-222.
 14. Hjermstad MJ, Fossa SD, Oldervoll L, Holte H, Jacobsen AB, Loge JH. Fatigue in long-term Hodgkin's Disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6587-6595.
 15. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. The Fatigue Coalition. Patient, caregiver, and oncologist perceptions cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *Semin Oncol* 1997; 34: 4-12.
 16. Cella D, Paul D, Yount S, et al. What are the most important symptoms targets when treating advanced cancer? Survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cancer Investigation* 2003; 21: 526-535.
 17. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 240-247.
 18. Llobera J, Esteva M, Rifa J, et al. Terminal cancer: duration and prediction of survival time. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2036-2043.
 19. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations-a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6240-6248.
 20. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 2003; 97: 2919-2925.
 21. Turner R, Anglin P, Burkes R, et al. Epoetin alfa in cancer patients: evidence based guidelines. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 954-965.
 22. Harper P, Littlewood T. Anemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 2): 2-7.
 23. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, et al. Cancer-related fatigue. *Cancer* 2003; 98: 1786-1801.
 24. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-5972.
 25. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 362: 1255-1260.
 26. Monti M, Castellani L, Berlusconi A, et al. Use of red blood cell transfusions in terminally ill cancer patients admitted to a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 18-22.
 27. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 686-694.
 28. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer related fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1684-1688.
 29. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1678-1683.
 30. Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon induced fatigue in patient with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nursing Forum* 2002; 29: E85-E90.
 31. Farag SS, George SL, Lee EJ, et al. Postremission therapy with low-dose interleukin 2 with or without intermediate pulse dose interleukin 2 therapy is well tolerated in elderly patients with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 9420. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2812-2819.
 32. Naglieri E, Lopez M, Lelli G, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and medroxyprogesterone acetate in metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 3045-3051.
 33. Demitrac MA. Neuroendocrine aspects of chronic fatigue syndrome: a commentary. *Am J Med* 1998; 105: 11S-14S.
 34. Bruera E, Ernst S, Hagen N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998; 2: 74-78.
 35. Neri B, Garosi VL, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncology patient: a multicentric cooperative study. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 459-465.
 36. Westman G, Bergman B, Albertsson M, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomized, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 586-595.
 37. Klinkenberg M, Willems DL, van der Wal G, et al. Symptom burden in the last week of life. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 5-13.
 38. Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, et al. Prognostic value

- of quality of life scores in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 32-41.
39. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Delirium a predictor of survival in older patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2866-2868.
 40. Winnigham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome. *Cancer* 2001; 92: 988-997.
 41. Dimeo F, Schmittl A, Fietz T, et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann Oncol* 2004; 15: 1237-1242.
 42. Jacobsen PB, Weitzner MA. Evaluating the relationship of fatigue to depression and anxiety in cancer patients. In: Portenoy R, Bruera E (eds). *Issues in Palliative Care Research*. New York: Oxford University Press, 2003: 127-150.
 43. Winell J, Roth AJ. Depression in cancer patients. *Oncology* 2004; 18: 1554-1560.
 44. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanism and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 269-282.
 45. Derogatis LR, Abeloff MD, Melisaratos N. Psychological coping mechanism and survival time in metastatic breast cancer. *JAMA* 1979; 242: 1504-1508.
 46. Loberiza FR, Rizzo JD, Bredeson CN, et al. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem cell transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2118-2126.
 47. Stommel M, Given BA, Given CW. Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. *Cancer* 2002; 94: 2719-2727.
 48. Schwartz AL. Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract* 2000; 160: 526-534.
 49. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2005 Aug 12; [Epub ahead of print].
 50. Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer* 2000; 8: 385-397.
 51. Homsy J, Nelson KA, Sarhill N, et al. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 403-407.
 52. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 187-192.
 53. Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4439-4443.
 54. Marrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from The University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4635-4641.
 55. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1937-1943.
 56. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Hypothyroidism. A frequent event after radiotherapy and after chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2892-2897.
 57. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 149-159.
 58. Fleishman SB. Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 119-123.
 59. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisone in terminal cancer patients: a prospective randomized double blind study. *Cancer Treat Reports* 1985; 69: 751-754.
 60. Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J* 1984; 288: 27.
 61. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33: 1607-1609.
 62. Glare P, Virik K, Jones M, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *Br Med J* 2003; 327: 195-198.
 63. Vigano A, Dorgan M, Buckingham J, et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of medical literature. *Palliat Med* 2000; 14: 363-374.
 64. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1660-1668.
 65. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005; 14: 464-477.
 66. Mock V, Pickett M, Ropka ME, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001; 9: 119-127.
 67. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28: 465-470.
 68. Mercandate S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer* 2004; 12: 355-359.
 69. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743-753.
 70. Beach P, Siebeneck B, Buderer NF, Ferner T. The relationship between fatigue and nutritional status in patients receiving radiation therapy to treat lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28: 1027-1031.