

lek. med. Kamila GOLON<sup>a</sup>,  
dr hab. n. med. prof. UR Bożena KARCZMAREK-BOROWSKA<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinika Onkologii Klinicznej, Podkarpackie Centrum Onkologii w Rzeszowie  
Clinic of Clinical Oncology, Supcarpatian Centre of Oncology Rzeszow

<sup>b</sup> Uniwersytet Rzeszowski, Wydział Medyczny / University of Rzeszow, Faculty of Medicine

## ZESPÓŁ PRZEWLEKŁEGO ZMĘCZENIA U CHORYCH Z ROZPOZNANIEM NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO

### Streszczenie

**Wstęp i cele:** Zespołem przewlekłego zmęczenia określa się długotrwałe odczuwanie osłabienia przez chorych, związane z obecnością nowotworu lub leczeniem przeciwnowotworowym. Występuje u 70-100% pacjentów poddanych chemioterapii, immunoterapii, radioterapii, a także leczeniu chirurgicznemu. Wystąpienie ZPZ może być związane z obecnością zaawansowanej choroby nowotworowej, jej leczeniem, brakiem aktywności fizycznej, ale także współistnieć z chorobami układu krążenia, oddechowego, niewydolności narządów, wyniszczeniem nowotworowym, depresją. Najprostszą formą oceny zmęczenia jest badanie jego natężenia. Do oceny najlepiej posłużyć się linearną skalą numeryczną (NRS). Przy rozpoznaniu łagodnego stopnia postępowanie opiera się na edukacji chorych celem zmiany trybu życia, żywienia. Przy nasilonym stopniu podejmuje się leczenie odwracalnych przyczyn ZPZ, ewentualnie należy rozważyć postępowanie farmakologiczne.

**Materiał i metody:** Zastosowano metodę przeglądową literatury.

**Wnioski:** Objawy ZPZ mogą się różnić u poszczególnych osób, mogą mieć różną postać.

**Słowa kluczowe:** Zespół przewlekłego zmęczenia, nowotwór złośliwy, leczenie przeciwnowotworowe.

(Otrzymano: 11.07.2017; Zrecenzowano: 15.07.2017; Zaakceptowano: 20.07.2017)

## CHRONIC FATIGUE SYNDROME IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MALIGNANT NEOPLASM

### Abstract

**Introduction and aim:** Chronic fatigue syndrome (CFS) is determined as prolonged fatigue sensation in patients which is evoked by cancer or cancer treatment. It occurs in 70-100% of patients undergoing chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy and surgical treatment. CFS occurrence may be associated with the presence of advanced cancer, its treatment, lack of physical activity, but also coexisting cardiovascular or respiratory diseases, organ failure, cancer cachexia, depression. The simplest form of fatigue evaluation is to measure its intensity with a linear numerical scale. When a mild CFS is detected, the conduct is based on patient education on lifestyle and nutrition. Severe CFS requires treatment of reversible causes of CFS or pharmacotherapy may be considered.

**Material and methods:** The literature review method was used.

**Conclusion:** Symptoms of CFS may vary from person to person, and may vary in appearance.

**Keywords:** Chronic fatigue syndrome, cancer, cancer treatment.

(Received: 11.07.2017; Revised: 15.07.2017; Accepted: 20.07.2017)

## 1. Wstęp

Zespołem przewlekłego zmęczenia (ZPZ) określa się długotrwałe odczuwanie osłabienia przez chorych, związane z obecnością nowotworu lub leczeniem przeciwnowotworowym. Poza osłabieniem pacjenci zgłaszają znużenie, brak „energii”, szybkie męczenie się, osłabienie mięśniowe, niechęć do wysiłku fizycznego i umysłowego, bezsenność lub przewlekłe uczucie senności, trudności w koncentracji, utratę motywacji i niechęć do wykonywania codziennych czynności oraz obniżenie nastroju. Powyższe dolegliwości doprowadzają do występowania zaburzeń emocjonalnych, poczucia osamotnienia, a także przygnębienia. W przeciwieństwie do osłabienia występującego u osób zdrowych, osłabienie odczuwane przez chorych na nowotwory nie ustępuje po odpoczynku [16]. Mimo kilku lat obserwacji jest nadal wyzwaniem dla naukowców i klinicystów. Objawy mogą mieć różną postać. Z tego powodu, u chorych na nowotwory zespół przewlekłego zmęczenia jest zbyt rzadko rozpoznawany, a w wielu przypadkach nieleczonej [44].

## 2. Omówienie

Zespół przewlekłego zmęczenia występuje u 70-100% pacjentów poddanych chemioterapii, immunoterapii, radioterapii, a także leczeniu chirurgicznemu [8], [33], [38]. Występowanie ZPZ nie jest ograniczone jedynie do chorych w złym stanie ogólnym. Objawy tego zespołu obserwowane są także u pacjentów w dobrym i bardzo dobrym stanie [35]. Częstość występowania ZPZ zwiększa się zazwyczaj w trakcie stosowania chemioterapii, ale są wyjątki. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca obserwuje się zmniejszenie częstości występowania ZPZ [21]. Na wystąpienie objawów ma wpływ kilka czynników: zwiększanie intensywności leczenia przeciwnowotworowego, nasilenie dotychczasowych dolegliwości oraz z pojawienie się nowych (np. bólu, wymiotów, nudności). Zakończenie leczenia przeciwnowotworowego nie zawsze powoduje szybkie ustąpienie objawów – niemal 40% pacjentów odczuwa osłabienie jeszcze przez okres około 3 lat po zakończeniu chemioterapii [39].

Autorzy pierwszych wzmianek w piśmiennictwie dotyczących opisu stanu przewlekłego zmęczenia używali określenie osłabienie [37]. Później termin przewlekłe zmęczenie zyskał powszechną akceptację w literaturze medycznej i obecnie jest stosowany przy ocenie stopnia toksyczności według *National Cancer Institute (NCI)* (Tab. 1).

Tab. 1. Kryteria zespołu przewlekłego zmęczenia

Tab. 1. Criteria for chronic fatigue syndrome

<i>Toksyczność</i>	<i>Stopień 1</i>	<i>Stopień 2</i>	<i>Stopień 3</i>
Zmęczenie	Ustępuje po odpoczynku	Nie ustępuje po odpoczynku; ograniczenie codziennej aktywności	Nie ustępuje po odpoczynku; ograniczenie podstawowych czynności

Źródło / Source: [15]

Mechanizm rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Wystąpienie ZPZ może mieć wiele przyczyn. Jedną z nich jest niedokrwistość, określana jako stężenie hemoglobiny w surowicy poniżej 12 g/dl. Liczne badania wykazały zależność pomiędzy anemią i zmęczeniem [7], [10], [13], [22], [47]. Częstość anemii zależy od typu nowotworu, stopnia zaawansowania, czasu trwania choroby oraz sposobu leczenia [14].

Przyczyny anemii są różne: krwawienia, hemoliza, naciek szpiku kostnego, mielosupresyjna chemioterapia. Ponadto cytokiny pro-zapalne, takie jak TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IFN- $\gamma$  hamują erytropoezę, co prowadzi do zmniejszenia produkcji erytrocytów [11], [12], [19].

W patogenezie ważną rolę odgrywa również wyniszczenie nowotworowe. Występuje u około 50% pacjentów, sięga nawet 85% chorych w przypadkach takich nowotworów, jak rak żołądka i trzustki [41]. Etiologia kacheksji nowotworowej jest złożona i obejmuje nie tylko zmniejszenie poboru składników odżywczych, ale zmiany metaboliczne, w tym katabolizm białka oraz zmniejszona synteza białek w mięśniach szkieletowych [1], [40].

Wiele badań wykazuje korelacje między depresją i zmęczeniem u pacjentów chorych na nowotwór [2], [3], [17], [18]. Jednak nie zawsze ta zależność występuje. W przeprowadzonym badaniu w trakcie radioterapii stwierdzono wzrost zmęczenia wraz ze wzrostem ilości frakcji, natomiast objawy depresji uległy zmniejszeniu [42].

Silne korelacje obserwuje się między zmęczeniem a zaburzeniami snu u chorych na nowotwory [31]. Mogą one powstać w wyniku działania kilku mechanizmów. Przede wszystkim dochodzi do zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy, a tym samym upośledzenia produkcji kortyzolu odpowiedzialnego za prawidłowe ciśnienie krwi, funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, odpornościowego, metabolizm węglowodanów. Zmiany metabolizmu serotoniny powodują zakłócenie rytmu dobowego snu. Stwierdzono również upośledzenie produkcji cytokin pro-zapalnych [34]. Czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu przewlekłego zmęczenia przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 2. Przyczyny zespołu przewlekłego zmęczenia  
Tab. 2. Causes of chronic fatigue syndrome

<i>Fizjologiczne:</i>
Zaawansowanie choroby nowotworowej
Leczenie
- chemioterapia
- radioterapia
- chirurgiczne
Choroby towarzyszące
Zaburzenia snu
Brak aktywności fizycznej
Przewlekły ból
Leki działające ośrodkowo, np. opioidy
<i>Psychologiczne:</i>
Zaburzenia lękowe
Zaburzenia depresyjne

Źródło / Source: [29]

Częściej obserwowano ZPZ u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, leczeniem onkologicznym oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Pod koniec lat 90 powstało wiele skal badających różne aspekty zmęczenia, niektóre z nich opisuje tabela 3.

Tab. 3. Narzędzia służące do oceny zmęczenia, zmodyfikowane  
 Tab. 3. Tools used to evaluate fatigue, modified

	Narzędzie badawcze:
Rhoten (1982)	Rhoten Fatigue Scale
Aaronson i wsp. (1993)	EORTC QLQ C-30
Ware i wsp. (1993)	The MOS 36-item Short Form Survey (SF-36)
Hann i wsp. (1998)	Fatigue Symptom Inventory
Mendoza i wsp. (1999)	Brief Fatigue Inventory
Cleeland i wsp. (2000)	M.D. Anderson Symptom Inventory
Okuyama i wsp. (2000)	Cancer Fatigue Scale
Holley (2000)	Cancer-Related Fatigue Distress Scale
Kirsh i wsp. (2001)	Zung Self-Rating Depression Scale
Passik i wsp. (2002)	Fatigue Management Barriers Questionnaire

Źródło / Source: [45]

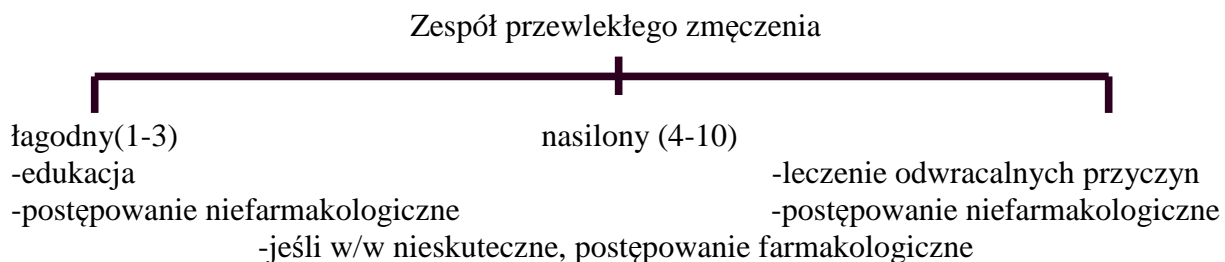
W praktyce okazało się, że są zbyt długie i trudne, aby mogły być wykorzystane do ogólnego użytku.

Do oceny jakości życia związanej ze zmęczeniem może posłużyć *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F)*. Zmęczenie, które bardzo często wiązane jest z chorobą nowotworową, postrzegane jest jako spadek energii, słabość i obniżenie aktywności. Skala *FACIT-F* zawiera ocenę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta [20]. Narzędzie składa się z 13 pytań. Każde z nich oceniane jest w skali od 0 do 4. Im wyższe wyniki, tym większe odczucie zmęczenia.

Najprostszą formą oceny zmęczenia jest badanie jego natężenia. Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* każdy pacjent z chorobą nowotworową powinien być poddawany badaniom przesiewowym w kierunku ZPZ. Do oceny nasilenia zespołu przewlekłego zmęczenia najlepiej posłużyć się linearną skalą numeryczną (*NRS*) (od 0 do 10 punktów), gdzie 0 oznacza brak zmęczenia, a 10 bardzo silne zmęczenie.

### 3. Leczenie

Strategia postępowania opiera się na edukacji chorych, która ma na celu zmianę trybu życia, żywienia. Bardzo ważne jest także, żeby skupić się na eliminacji przyczyn bądź leczeniu chorób współistniejących (Rys. 1) [23].



Rys. 1. Strategia postępowania w zespole przewlekłego zmęczenia [23]

Fig. 1. Strategy for chronic fatigue syndrome [23]

Po dokonaniu oceny nasilenia zespołu przewlekłego zmęczenia podejmuje się odpowiednie działania. Jeśli rozpoznano łagodny stopień ZPZ (chory wskazał 1 do 3 punktów na skali NRS), leczenie rozpoczyna się od podjęcia zajęć relaksacyjnych (taniec, muzyka, czytanie), zwiększenia aktywności fizycznej, poradnictwa żywieniowego, psychoterapii. Jeżeli rozpoznano nasilony stopień (4-10 punktów) należy rozważyć podawanie steroidów, leków psychostymulujących, medroxyprogesteronu.

Pierwsze większe badanie oceniające wpływ glikokortykoidów na jakość życia przeprowadzono w latach 70-tych. Mechanizm działania steroidów nie jest do końca poznany. Przypuszczalnie glikokortykoidy działają euforyzująco na receptory w OUN [6]. Po zastosowaniu dexametazonu doustnie po 4 tygodniach leczenia obserwowano poprawę samopoczucia u 34% chorych z zaawansowanymi nowotworami układu pokarmowego, w porównaniu z 13% pacjentów, u których stosowano placebo. Różnica pomiędzy tymi grupami nie była jednak znamienne statystycznie [27]. W badaniach z użyciem metylprednizolonu doustnie uzyskano poprawę jakości życia, jednak nie dłużej niż do 4 tygodni od rozpoczęcia badania [9]. Niektórzy badacze sugerują włączenie 4 mg dexametazonu na dobę i przeprowadzenie ponownej oceny po 5-7 dniach. W przypadku braku poprawy należy odstawić lek, natomiast u chorych z zauważalnym zmniejszeniem zmęczenia kontynuować leczenie, stopniowo zmniejszając dawkę steroidu [30].

Progestageny również oceniano pod kątem wpływu na zmęczenie. Wyniki są niejednoznaczne. W badaniu z octanem megestrolu wykazano poprawę aktywności w porównaniu do grupy z placebo [5]. W badaniu z medroxyprogesteronem nie potwierdzono redukcji zmęczenia [36]. Istnieją doniesienia potwierdzające skuteczność psychostymulantów w redukcji zmęczenia u pacjentów z HIV [4] oraz w stwardnieniu rozsianym [43]. Nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań kontrolujących wpływ tej grupy leków u chorych, ale wykazano zmniejszenie senności powodowanej opioidami oraz zmniejszenie objawów depresji u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej [32].

Zakładając, że przyczyną ZPZ jest depresja, przeprowadzono randomizowane badanie obejmujące 704 pacjentów poddanych chemioterapii, u których zastosowano paroksetynę lub placebo. Po zakończonym leczeniu wykazano zmniejszenie depresji, bez wpływu na poziom zmęczenia [28]. Według najnowszych zaleceń wydanych przez NCCN nie zaleca się stosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w zwalczaniu zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej [26].

W kilku dużych badaniach wykazano pozytywny wpływ rekombinowanej erytropoetyny na jakość życia, poziom aktywności i zmęczenie u pacjentów z niedokrwistością [22]. Dotąd nie badano wpływu erytropoetyny na ZPZ u pacjentów bez anemii, przez co wskazania do jej zastosowania są ograniczone.

Wśród doniesień naukowych wymienia się karnitynę, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2) (celekoksyb i rofekoksyb), preparaty Gingko Biloba, które mają wpływ na układ cytokin [6].

Obok leków pozytywny wpływ na redukcję zmęczenia u pacjentów z chorobą nowotworową wykazuje aktywność ruchowa, szczególnie ćwiczenia aerobowe: ćwiczenia z użyciem cykloergonometru, chód na bieżni ruchomej, ale skuteczny bywa też zwykły taniec. Podczas umiarkowanego wysiłku obserwowano spadek natężenia zmęczenia o średnio 40-50%, a także obniżenie się poziomu stresu towarzyszącego chorobie nowotworowej [24], [25]. Warto również rozważyć, zwłaszcza u chorych z objawami depresji, konsultację psychologa lub psychoterapeuty [46].

#### 4. Wnioski

Etiologia zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ) jest wieloczynnikowa i najprawdopodobniej wiąże się z rozregulowaniem kilku powiązanych ze sobą systemów fizjologicznego, biochemicznego i psychologicznego. Mimo kilku lat obserwacji jest nadal wyzwaniem dla naukowców i klinicystów. Objawy ZPZ mogą się różnić u poszczególnych osób, mogą mieć różną postać. W przyszłości należy skoncentrować się na zrozumieniu współzależności między różnymi rodzajami nowotworów, stopniem zaawansowania choroby, sposobem leczenia, a zmęczeniem.

#### Literatura

- [1] Argiles J.M., Busquets S., Lopez-Soriano F.J.: *Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia*. *Cancer. Treat. Res.* 2006; 130: 199-217.
- [2] Blesch K.S., Paice J.A., Wickham R. i wsp.: *Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer*. *Oncol. Nurs. Forum* 1991; 18: 81-87.
- [3] Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A. i wsp.: *Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life*. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 743-753.
- [4] Breitbart W., Rosenfeld B., Kaim M., Funesti-Esch J.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease*. *Arch. Intern. Med.* 2001; 16: 411-420.
- [5] Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., Hanson J., MacDonald R.N.: *A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer*. *Cancer* 1990; 66: 1279-1282.
- [6] Burks T.F.: *New agents for the treatment of cancer-related fatigue*. *Cancer* 2001; 92: 1714-1718.
- [7] Cella D.: *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT- An) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue*. *Semin. Hematol.* 1997; 34: 13-19.
- [8] de Jong N., Candel M.J., Schouten H.C. i wsp.: *Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy*. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 896-905.
- [9] Della Cuna G.R., Pellegrini A., Piazzini M.: *Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study*. *The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group*. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 1989; 25: 1817-1821.
- [10] Demetri G.D., Kris M., Wade J. i wsp.: *Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study*. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3412-3425.
- [11] Dicato M.: *Anemia in cancer: Some pathophysiological aspects*. *The Oncologist* 2003; 8: 19-21.
- [12] Faquin W.C., Schneider T.J., Goldberg M.A.: *Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production*. *Blood* 1992; 79: 1987-1994.
- [13] Glaspy J., Degos L., Dicato M. i wsp.: *Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: A retrospective subanalysis of two large, community-based trials*. *The Oncologist* 2002; 7: 126-135.
- [14] Groopman J.E., Itri L.M.: *Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment*. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1999; 91:1616-1634.
- [15] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (Accessed October 22, 2013).

- [16] Jacobsen P.B.: *Assessment of fatigue in cancer patients*. J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. 2004; 32: 93-97.
- [17] Jacobsen P.B., Donovan K.A., Weitzner M.A.: *Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer*. Semin. Clin. Neuropsychiatry 2003; 8: 229-240.
- [18] Jacobsen P.B., Hann D.M., Azzarello L.M. i wsp.: *Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Characteristics, course, and correlates*. J. Pain. Symptom. Manage 1999; 18: 233-242.
- [19] Jelkmann W., Wolff M., Fandrey J.: *Modulation of the production of erythropoietin by cytokines: In vitro studies and their clinical implications*. Contrib. Nephrol. 1990; 87: 68-77.
- [20] Lai J., Cella D., Chang Ch., Bode R.K., Heinemann A.W.: *Item banking to improve, shorten and computerize self-reported fatigue: An illustration of steps to create a core item bank from the FACIT- Fatigue Scale*. Quality of Life Research 2003, 12; 485-501.
- [21] Lawrence D.P., Kupelnick B., Miller K. i wsp.: *Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients*. J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. 2004; 32: 40-50.
- [22] Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. i wsp.: *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2865-2874.
- [23] Łacko A., Kowalski D.M.: *Zespół zmęczenia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Red. Krzakowski M. Warzocha K; ViaMedica, Gdańsk 2013: 568-571.
- [24] Mock V., Dow K.H., Meares C.J. i wsp.: *Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer*. Oncol. Nurs. Forum. 1997; 24: 991-1000.
- [25] Mock V., Pickett M., Ropka M.E. i wsp.: *Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment*. Cancer Pract. 2001; 9: 119-127.
- [26] Mock V.: *Fatigue management: evidence and guidelines for practice*. Cancer 2001; 92: 1699-1707.
- [27] Moertel C.G., Schutt A.J., Reitemeier R.J., Hahn R.G.: *Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer*. Cancer. 1974; 33: 1607-1609.
- [28] Morrow G.R., Hickok J.T., Roscoe J.A. i wsp.: *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.
- [29] Portenoy K.R., Itri L.M.: *Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management*. The Oncologist 1999; 4: 1-10.
- [30] Ream E. Stone P.: *Clinical interventions for fatigue*. (Edit.) Krishnasamy M., Armes J., Higginson I. Fatigue in cancer. Oxford University Press, Oxford, 2004: 255-277.
- [31] Roscoe J.A., Kaufman M.E., Matteson-Rusby S.E. i wsp.: *Cancer-related fatigue and sleep disorders*. The Oncologist 2007; 12: 35-42.
- [32] Rozans M., Dreisbach A., Lertora J.J. i wsp.: *Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review*. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 335-339.
- [33] Rucińska M., Tokajuk P., Wojtukiewicz M.Z.: *Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych na nowotwory leczonych energią promienistą*. Nowotwory 2004; 54: 143-147.
- [34] Ryan J.L., Carroll J.K., Ryan E.P. i wsp.: *Mechanisms of Cancer-Related Fatigue*. The Oncologist 2007; 12: 22-34.

- [35] Shafqat A., Einhorn L.H., Hanna N. i wsp.: *Screening studies for fatigue and laboratory correlates in cancer patients undergoing treatment*. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1545-1550.
- [36] Simons J.P., Aaronson N.K., Vansteenkiste J.F. i wsp.: *Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study*. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1077-1084.
- [37] Sobrero A., Puglisi F., Guglielmi A. i wsp.: *Fatigue: a main component of anemia symptomatology*. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 15-18.
- [38] Stasi R., Abriani L., Beccaglia P. i wsp.: *Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment*. *Cancer* 2003; 98: 1786-1801.
- [39] Sugawara Y., Akechi T., Okuyama T. i wsp.: *Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression*. *Support Care Cancer* 2005; 13: 628-636.
- [40] Tisdale M.J.: *Molecular pathways leading to cancer cachexia*. *Physiology* 2005; 20: 340-348.
- [41] Tisdale M.J.: *Wasting in cancer*. *J. Nutr.* 1999; 129: 243-246.
- [42] Visser M.R., Smets E.M.: *Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: How are they related?* *Support Care Cancer* 1998; 6: 101-108.
- [43] Weinschenker B.G., Penman M., Bass B. i wsp.: *A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis*. *Neurology* 1992; 42: 1468-71.
- [44] Wojtukiewicz M.Z., Sawicki Z., Sierko E. i wsp.: *Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii*. *Nowotwory* 2007; 54: 695-701.
- [45] Wu H.S.: *The assessment and measurement of fatigue in people with cancer*. (Edit.) Krishnasamy M., Armes J., Higginson I. *Fatigue in cancer*. Oxford University Press, Oxford 2004: 193-221.
- [46] Yates P., Aranda S., Hargraves M. i wsp.: *Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer*. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6027-6036.
- [47] Yellen S.B., Cella D.F., Webster K. et al.: *Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system*. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997; 13: 63-74.