

Robert Pirker, Wilma Minar

Department of Internal Medicine I, Division of Oncology, Medical University Vienna, Austria

Osłabienie w raku płuca

Fatigue in lung cancer

Streszczenie

Osłabienie związane z chorobą nowotworową jest częste u chorych na raka płuca. Osłabienie nowotworowe wpływa niekorzystnie na stan fizyczny, stan emocjonalny oraz ogólną jakość życia pacjenta. Etiologia osłabienia jest wieloczynnikowa. Do jego przyczyn należą: sama obecność nowotworu, towarzyszące zaburzenia, takie jak niedokrwistość i zakażenia, ból, depresja i inne czynniki. Osłabienie można łatwo oceniać za pomocą narzędzi określających jakość życia, np. Skali Osłabienia FACT. Diagnostyka powinna koncentrować się na ocenie obecności i nasilenia osłabienia oraz na identyfikacji potencjalnych przyczyn tego stanu, a leczenie — na usuwaniu przyczyny. Oprócz terapii przeciwnowotworowej oraz intensywnego leczenia objawowego należy uwzględnić wyrównywanie niedokrwistości, leczenie zakażeń, korektę zaburzeń metabolicznych, kontrolę bólu, leczenie przeciwdepresyjne oraz regularny sen. U niektórych pacjentów konieczne jest ograniczanie aktywności fizycznej, u innych natomiast aktywność fizyczna może być korzystna. Onkolodzy powinni być świadomi wpływu osłabienia na komfort życia pacjentów i zapewnić chorym odpowiednie leczenie. Należy przeprowadzić również dalsze badania nad znaczeniem klinicznym osłabienia oraz możliwościami leczenia tego stanu.

Słowa kluczowe: rak płuca, osłabienie, niedokrwistość, jakość życia, leczenie objawowe

Abstract

Cancer-related fatigue is common among patients with lung cancer. Cancer-related fatigue affects physical functioning, emotional well-being and overall quality of life. The aetiology of fatigue is multifactorial and includes cancer itself, anti-cancer therapy, intercurrent disorders such as anaemia and infection, pain, depression and other factors. Fatigue can easily be assessed by QoL instruments such as the FACT Fatigue Scale. Diagnosis should focus on the presence and severity of fatigue and attempt to identify potential causes of fatigue. The treatment of fatigue should focus on correction of the underlying cause. Besides anti-cancer therapy and enhanced supportive care measures, other important treatment options include anaemia correction, treatment of infections, correction of metabolic disorders, pain control, anti-depressive treatment and regular sleep. Whereas avoidance of unnecessary physical activities might be necessary in some patients, physical training might help in selected patients. Oncologists must be aware of the impact of fatigue and offer adequate treatment options to their patients. Finally, more research on the clinical relevance of fatigue and its treatment options are warranted.

Key words: lung cancer, fatigue, anaemia, quality of life, supportive care

Występowanie i objawy osłabienia nowotworowego

Osłabienie jest jednym z najczęściej występujących objawów u pacjentów z nowotworami [1–4]. W chorobie nowotworowej osłabienie jest dużo bar-

Incidence and symptoms of cancer-related fatigue

Fatigue is among the most common symptoms experienced by cancer patients [1–4]. Cancer-related fatigue is more severe than the fatigue which is

Adres do korespondencji (Address for correspondence): Robert Pirker, MD
Department of Internal Medicine I, Division of Oncology, Medical University Vienna
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna, Austria
tel.: (+43) (1) 40400 4422, faks: (+43) (1) 40400 4461; e-mail: robert.pirker@meduniwien.ac.at



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 3, 225–233
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

dziej nasilone niż u osób zdrowych. Stan ten ma niekorzystny wpływ na jakość życia oraz zdolność do normalnej aktywności w codziennym życiu. Osłabienie narasta wraz z postępem choroby i pod wpływem leczenia przeciwnowotworowego. W niedawno przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że ponad 3/4 pacjentów z nowotworem odczuwa osłabienie związane z chorobą nowotworową i jej leczeniem, 32% skarży się na codzienne osłabienie, a u 32% stan ten znacząco pogarsza jakość życia [4]. Chorzy uważają, że niekorzystny wpływ osłabienia na jakość codziennego życia jest większy niż wpływ bólu [4]. Występowanie i nasilenie osłabienia zależy od cech charakteru pacjenta, typu nowotworu oraz rodzaju i intensywności leczenia [1–3].

Osłabienie nowotworowe ma charakter wielowymiarowy i wywołują zaburzenia fizyczne, neuropsychiatryczne, społeczne, a także ekonomiczne (tab. 1). Do fizycznych objawów osłabienia należą: ogólna słabość, szybkie męczenie się oraz zmniejszona energia. Objawy neuropsychiatryczne polegają na pogorszeniu koncentracji i pamięci, zaburzeniach snu, wahaniami nastroju oraz labilności

Tabela 1. Osłabienie nowotworowe

Table 1. Cancer-related fatigue

Porównanie zwykłego osłabienia z osłabieniem nowotworowym

Normal fatigue versus cancer-related fatigue

Subiektywne, wielowymiarowe odczucia
Subjective multidimensional sensations

Fizyczne Physical
Słabość Weakness
Zmniejszona energia Decreased energy
Neuropsychiatryczne Neuropsychiatric
Zaburzenia pamięci Decreased memory
Zaburzenia koncentracji Decreased concentration
Wahania nastroju Mood disturbances
Społeczne Social
Izolacja Isolation
Ekonomiczne Economic
Trudności w wykonywaniu pracy zawodowej Work-related impairment
Wpływ na codzienną aktywność, jakość życia oraz akceptację/tolerancję leczenia Impact on daily activities, quality of life and acceptance/ tolerance of treatment

also experienced by healthy persons. Cancer-related fatigue has a detrimental effect on health-related quality of life and affects the patient's ability to perform normal daily activities. Fatigue often increases as cancer and cancer treatment progress. In a recent survey, more than three quarters of cancer patients experienced fatigue during the course of their disease and treatment, 32% experienced fatigue daily, and 32% reported that fatigue significantly affected their daily routines [4]. Patients felt that fatigue adversely affected their daily lives more than pain [4]. The incidence and severity of fatigue depends on the characteristics of the patient, the malignancy and both type and the intensity of the treatment [1–3].

Cancer-related fatigue is multidimensional and results in physical, neuropsychiatric, social and even economic problems (Table 1). Physical symptoms of fatigue include generalised weakness, easy tiring and decreased energy. Neuropsychiatric symptoms are diminished concentration, memory loss, sleep disturbances, mood disturbances, and emotional lability. Fatigue is associated with anxiety and depression [3]. Fatigue impairs daily work and can lead to social isolation [1–4].

The aetiology of cancer-related fatigue

The aetiology of cancer-related fatigue is multifactorial (Table 2) [1]. Major causes are cancer itself and cancer therapies. Treatment-related fatigue is time-related to cancer therapy and is experienced by most cancer patients undergoing chemotherapy, radiotherapy, surgery or immunotherapy. Chemotherapy often results in fatigue shortly after treatment, is usually worst on following days 4 to 7 and then improves. Nadir-associated fatigue can occur in the case of severe myelosuppression. Radiotherapy-associated fatigue begins approximately in week 2 and gradually improves after completion of radiotherapy.

Fatigue can also be due to intercurrent disorders, such as anaemia and infection. Anaemia is a frequent cause of fatigue in lung cancer patients (see reference 5 for review). Anaemia can be caused by myelosuppressive chemotherapy and radiotherapy, tumour involvement of the bone marrow, a relative deficiency of erythropoietin, inappropriate response of the bone marrow, functional iron deficiency, nutritional deficiencies, bleeding, haemolysis, cytokines and other factors [6]. A special type of cancer-related anaemia is the anaemia of chronic disease [7]. In chemotherapy and radiotherapy-naive lung cancer patients, this type of anaemia is

emocjonalnej. Oslabieniu towarzyszy niepokój i depresja [3]. Powoduje ono także upośledzenie zdolności do pracy w ciągu dnia i może prowadzić do izolacji społecznej [1–4].

Etiologia osłabienia nowotworowego

Oslabienie nowotworowe ma etiologię wieloczynnikową (tab. 2) [1]. Przeważnie przyczyną jest sam nowotwór lub leczenie onkologiczne. Oslabienie związane z terapią wiąże się z okresową intensyfikacją leczenia onkologicznego i występuje u większości chorych poddawanych chemioterapii, radioterapii, leczeniu chirurgicznemu oraz immunoterapii. Oslabienie często towarzyszy chemioterapii i przeważnie występuje krótko po jej zastosowaniu, osiągając największe nasilenie w 4.–7. dobie po podaniu leków, potem następuje poprawa. W przypadku silnego działania depresyjnego na szpik kostny osłabienie towarzyszy nadirowi. Oslabienie związane z radioterapią przeważnie rozpoczyna się w 2. tygodniu leczenia, a stopniową poprawę obserwuje się po zakończeniu terapii.

Oslabienie może być również spowodowane zaburzeniami współistniejącymi, takimi jak niedokrwistość lub zakażenie. Niedokrwistość jest częstą przyczyną zmęczenia u chorych na raka płuca [5]. Przyczyną niedokrwistości może być działanie depresyjne chemioterapii i radioterapii na szpik kostny, zajęcie szpiku kostnego przez nowotwór, względny niedobór erytropoetyny, niedostateczna odpowiedź szpiku kostnego, funkcjonalny niedobór żelaza, niedobory żywieniowe, krwawienie, hemoliza, cytokiny i inne czynniki [6]. Szczególnym rodzajem niedokrwistości nowotworowej jest niedokrwistość w chorobie przewlekłej [7]. U chorych na raka płuca, których dotychczas nie podano chemioterapii ani radioterapii, ten rodzaj niedokrwistości spowodowany jest przede wszystkim nieprawidłową odpowiedzią szpiku kostnego na erytropoetynę oraz częściowo względnym niedoborem jej wytwarzania [8].

Częstość i nasilenie niedokrwistości zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, czasu trwania choroby oraz rodzaju i intensywności przebytej i obecnie trwającej chemioterapii [6]. Spośród wszystkich guzów litych właśnie w raku płuca niedokrwistość występuje najczęściej; u około 50–70% chorych. Duża częstość występowania niedokrwistości w raku płuca związana jest ze stosowaniem chemioterapii opartej na związkach platyny, które powodują upośledzenie wytwarzania erytropoetyny w nerkach oraz supresję szpiku kostnego [9, 10]. Nowsze leki przeciwnowotworowe w jeszcze większym stopniu powodują istotną klinicznie niedokrwistość. W ostatnio prze-

mainly due to an impaired bone marrow response to erythropoietin and partly to a relative inadequacy of erythropoietin production [8].

The frequency and severity of anaemia depend on tumour stage, duration of the cancer and type as well as type and the intensity of previous and current chemotherapy [6]. Patients with lung cancer have the highest incidence of anaemia among patients with solid tumours, as approximately 50% to 70% of lung cancer patients experience anaemia during the course of their disease. The high prevalence of anaemia in lung cancer is due to platinum-based chemotherapy, which causes both impairment of the renal production of erythropoietin and myelosuppression [9, 10]. Newer anticancer drugs have made myelosuppression an even more important clinical problem. In recent chemotherapy trials in advanced lung cancer anaemia of any degree occurred

Tabela 2. Etiologia osłabienia nowotworowego (zmodyfikowano wg [1])

Table 2. Aetiology of cancer-related fatigue (modified from [1])

Czynniki fizjologiczne

Physiological

Nowotwór
Cancer itself
Leczenie przeciwnowotworowe
Cancer treatment
Niedokrwistość
Anaemia
Przewlekły ból
Chronic pain
Zakażenia
Infection
Niewydolność narządów
Organ failure
Niedożywienie
Malnutrition
Zaburzenia wodno-elektrolitowe
Fluid and electrolyte imbalances
Schorzenia nerwowo-mięśniowe
Neuromuscular disorders
Brak ćwiczeń, unieruchomienie
Lack of exercise, immobility
Zaburzenia snu
Sleep disorders
Cytokiny
Cytokines
Leki
Drugs

Czynniki psychospołeczne

Psychosocial

Niepokój
Anxiety
Depresja
Depression

prowadzonych badaniach nad chemioterapią w zaawansowanym raku płuca niedokrwistość stwierdzono u ponad 90% pacjentów, przy czym u 30% chorych była to niedokrwistość w stopniu ciężkim lub zagrażającym życiu (stopień 3–4) [5].

Niedokrwistość powoduje wiele różnych objawów, upośledza jakość życia, może opóźnić leczenie przeciwnowotworowe lub nawet pogarszać jego wyniki. Na nasilenie objawów wpływa bezwzględne stężenie hemoglobiny, a także szybkość narastania niedokrwistości, mechanizmy kompensacyjne, choroby współistniejące i inne czynniki [11]. U chorych na raka płuca upośledzona funkcja płuc i inne choroby towarzyszące powodują nasilenie objawów niedokrwistości. Jej właściwa ocena obejmuje określenie i analizę nasilenia objawów, wyników badań laboratoryjnych z uwzględnieniem parametrów magazynowania żelaza oraz poziomu witamin, wpływu na aktywność w codziennym życiu oraz potencjalnych przyczyn. Zastosowanie wielowymiarowych narzędzi, takich jak ocena za pomocą Liniowej Skali Analogowej (LASA, *Linear Analog Scale Assessment*) oraz Funkcjonalna Ocena Leczenia Nowotworów — Niedokrwistość (FACT-Anemia, *Functional Assessment of Cancer Therapy — Anemia*), pozwala na dokładniejsze określenie wpływu niedokrwistości na jakość życia [12, 13]. Niedokrwistość może być również czynnikiem rokowniczym przeżycia i/lub czynnikiem predykcyjnym wyników leczenia. U chorych na raka płuca z niedokrwistością względne ryzyko zgonu zwiększa się o 19% [14].

Do innych przyczyn zmęczenia należą: choroby współistniejące, niewydolność narządów, zaburzenia endokrynologiczne, niedożywienie, zaburzenia elektrolitowe (np. hiperkalcemia, hiponatremia, hipokaliemia), a także inne zaburzenia metaboliczne lub nerwowo-mięśniowe. Schorzenia współistniejące mają szczególne znaczenie u chorób na raka płuca — często występują choroba wieńcowa oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc. Przyczyną osłabienia mogą być także następujące czynniki: ból, zaburzenia snu, niepokój i depresja oraz inne zaburzenia nastroju. Ból, depresja i osłabienie często współistnieją ze sobą, jednak nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między osłabieniem fizycznym a depresją. Osłabienie może być również skutkiem stosowania leków, zwłaszcza działających na ośrodkowy układ nerwowy.

Diagnostyka osłabienia nowotworowego

Lekarze muszą zdawać sobie sprawę z dużej częstości oraz znaczenia klinicznego osłabienia nowotworowego oraz rozpoznawać wielowymiarowe objawy tego stanu. Zgodnie z 10 Wydaniem Międzynarodowym

in up to 90% of the patients with severe or life-threatening anaemia (grade 3–4) in up to 30% of the patients (see reference 5 for review).

Anaemia leads to a wide range of symptoms, impairs health-related quality of life, might delay cancer therapy or even affect its outcome. The severity of symptoms depends on the absolute Hb level but is also affected by the rapidity of onset, compensatory mechanisms, co-morbidity and other factors [11]. In lung cancer patients, the symptoms of anaemia are often heightened by diminished pulmonary function and other co-morbidities. Adequate assessment of anaemia should focus on its symptoms and severity, laboratory findings including storage of iron, as well as vitamin levels, impact on the activities of daily living and potential causes. Multi-dimensional instruments such as the Linear Analog Scale Assessment (LASA) and the Functional Assessment of Cancer Therapy — Anemia (FACT-Anemia) scales allow a more detailed assessment of the impact of anaemia on quality of life [12, 13]. Anaemia may also be a prognostic factor for survival and/or a predictive factor for the outcome of therapy. The relative risk of death increases by 19% in anaemic patients with lung cancer [14].

Other causes of fatigue are co-morbidities, organ failure, endocrine disorders, malnutrition, electrolyte disturbances (e.g. hypercalcaemia, hyponatremia, hypokalaemia) or other metabolic disorders and neuromuscular disorders. Co-morbidities are of particular importance in lung cancer patients, who often suffer from coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Pain, sleep disturbances, anxiety, depression and other mood disorders often cause fatigue. Pain, depression and fatigue are often associated but the cause-and-effect relationship between physical fatigue and depression remains unclear. Finally, drugs, particularly those acting on the central nervous system, might cause fatigue.

Diagnosis of cancer-related fatigue

Treating physicians must be aware of both the high prevalence and clinical relevance of cancer-related fatigue and should recognise the multidimensional symptoms of cancer-related fatigue. According to the International Classification of Diseases 10th Revision — Clinical Modification, the diagnosis of cancer-related fatigue requires the presence of at least 5 of the following symptoms: generalised weakness, decreased motivation, sleep disturbance, memory problems, problems with daily activities, the need to struggle to overcome fatigue, prolonged malaise

rodowej Klasyfikacji Chorób — Modyfikacją Kliniczną rozpoznanie osłabienia nowotworowego wymaga zidentyfikowania przynajmniej 5 z następujących objawów: uogólniona słabość, zmniejszona motywacja, zaburzenia snu, zaburzenia pamięci, trudności w wykonywaniu codziennych czynności, wysiłek przy przewidywaniu zmęczenia, utrzymujące się złe samopoczucie po wysiłku, zmniejszona koncentracja, frustracja i sen niedający odpoczynku. Objawy te muszą występować codziennie przez 2 tygodnie, prowadzić do upośledzenia czynnościowego i nie mogą być spowodowane chorobą psychiczną.

Narzędzia do określania jakości życia pozwalają na bardziej szczegółową ocenę osłabienia i są raczej przedmiotem zainteresowania klinicystów. Skala Funkcjonalna Ocena Leczenia Nowotworów — Osłabienie (FACT-F, *Functional Assessment of Cancer Therapy — Fatigue*) zawiera w sobie Czynnościową Ocenę Leczenia Nowotworów — Ogólną (FACT-G, *Functional Assessment of Cancer Therapy — General*) oraz Podskalę Osłabienia (*Fatigue Subscale*) — 13 punktów związanych z osłabieniem [12, 13]. Inne narzędzia to Skala Osłabienia Pipera, Skala Osłabienia Nowotworowego Schwartza, *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory* oraz *Multidimensional Fatigue Inventory*.

Oprócz stwierdzenia obecności i oceny nasilenia osłabienia nowotworowego istotne jest zidentyfikowanie jego przyczyn w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Leczenie osłabienia nowotworowego

Leczenie osłabienia nowotworowego ma ogromne znaczenie kliniczne i można je prowadzić za pomocą różnych metod [15]. Jeśli istnieje taka możliwość, należy dążyć do usunięcia jego przyczyn. Gdy przyczyną osłabienia jest sam nowotwór, konieczne jest stosowanie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego z intensywną terapią wspomagającą. U pacjentów z osłabieniem spowodowanym głównie leczeniem przeciwnowotworowym należy zastosować intensywne leczenie wspomagające lub zmienić rodzaj terapii onkologicznej. Do innych ważnych metod terapeutycznych należą: udzielenie wyczerpujących informacji, wyrównywanie niedokrwistości, wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i innych zaburzeń metabolicznych, leczenie zakażeń i bólu, nauka sposobów oszczędzania energii i terapie farmakologiczne.

Informacja i edukacja

Chorych na nowotwory powinno się poinformować o wszystkim, co dotyczy osłabienia i jego przy-

after exertion, decreased concentration, frustration and non-restorative sleep. These symptoms have to be present daily for at least 2 weeks, must lead to functional impairment and must not be due to a psychiatric illness.

Quality-of-life instruments allow a more sophisticated evaluation of fatigue and are of particular interest in clinical trials. The FACT — Fatigue (FACT-F) consists of the Functional Assessment of Cancer Therapy — General (FACT-G) plus 13 fatigue items (the Fatigue Subscale) [12, 13]. Other instruments are The Piper Fatigue Scale, the Schwartz Cancer Fatigue Scale, the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory, and the Multidimensional Fatigue Inventory.

Besides assessing the presence and severity of cancer-related fatigue, identification of its underlying cause(s) is important for specific therapeutic interventions.

Treatment of cancer-related fatigue

Treatment of cancer-related fatigue is of major clinical relevance and can be achieved by a variety of strategies [15]. Whenever possible, correction of the underlying cause of fatigue should be attempted. If cancer itself is the cause of fatigue, effective anti-cancer therapy with enhanced supportive care measures is warranted. In patients in whom fatigue is primarily related to anti-cancer therapy, enhanced supportive care measures or a change in treatment are appropriate. Other important interventions include information, correction of anaemia, pain management, correction of electrolyte and other metabolic disorders, treatment of infections, energy conservation and pharmacological interventions.

Information and education

Patients with cancer have to be educated about fatigue and its causes. Patients should be given sufficient information about potential symptoms related to cancer treatment. Patients have to be counselled regarding strategies for coping with fatigue. In particular, patients should be informed that giving priority to essential activities and avoidance or postponement of unnecessary activities might help to counteract severe fatigue.

Treatment of anaemia

Because anaemia is one of the major causes of cancer-related fatigue, anaemia management is of major relevance with regard to the treatment of fatigue. Whenever possible, treatment should attempt to correct the cause of anaemia. Symptom-

czyn, a także możliwych objawów związanych z leczeniem nowotworu. Należy również zapewnić im konsultację w zakresie strategii zwalczania osłabienia. Pacjenci muszą wiedzieć, że pomocne w radzeniu sobie z tym stanem może być skupienie się na czynnościach ważnych, natomiast czynności niepotrzebne można odłożyć.

Leczenie niedokrwistości

Niedokrwistość jest jedną z najważniejszych przyczyn osłabienia nowotworowego, zatem jej leczenie ma zasadnicze znaczenie przy jego łagodzeniu. Jeśli jest to możliwe, należy usunąć przyczynę niedokrwistości. Leczenie objawowe polega na przetaczaniu masy erythrocytarnej oraz stosowaniu czynników wzrostu hematopoezy.

Przetoczenie krwinek czerwonych powoduje natychmiastowe, lecz najczęściej przejściowe złagodzenie objawów niedokrwistości. W raku płuca niedokrwistość i jej leczenie za pomocą transfuzji ma szczególne, większe niż w przypadku innych nowotworów, znaczenie kliniczne [16]. Przynajmniej jednego przetoczenia wymaga 43% chorych, a więcej niż jednego — 22% [16]. Najczęściej krew przetacza się dopiero wtedy, gdy wartość stężenia hemoglobiny spadnie poniżej 10 g/dl, a nawet poniżej 8 g/dl i/lub gdy wystąpią objawy ciężkiej niedokrwistości. U wielu chorych jednak efekty takiego postępowania są niezadowolające.

Erytropoetyny (erytropoetyna α , erytropoetyna β) i darberytropoetyna α powodują wzrost (lub utrzymanie) stężenia hemoglobiny, zmniejszenie częstości przetoczeń i poprawę jakości życia [17–28]. U chorych na raka płuca wykazano korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem erytropoetyny równocześnie z chemioterapią lub radiochemioterapią [5].

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [29] stosowanie erytropoetyn zaleca się w leczeniu chorych z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią przy stężeniu hemoglobiny równym lub niższym od 10 g/dl. W takich przypadkach można również przetoczyć krwinki czerwone zależnie od nasilenia niedokrwistości i sytuacji klinicznej. U chorych z obniżającym się stężeniem hemoglobiny, ale mniej nasiloną niedokrwistością (Hb > 12 g/dl lub u tych, u których nie doszło do spadku poniżej 10 g/dl) decyzję o natychmiastowym zastosowaniu erytropoetyny lub o jej odroczeniu do czasu, kiedy stężenie hemoglobiny spadnie do 10 g/dl, podejmuje się na podstawie oceny stanu klinicznego, przy czym możliwe jest również przetoczenie krwinek czerwonych, jeżeli stan kliniczny tego wymaga.

ic treatment includes red blood cell transfusions and the use of haematopoietic growth factors.

RBC transfusions result in an immediate but often only transient improvement in anaemia-related symptoms. Anaemia and its treatment by transfusions are of greater clinical relevance in lung cancer than in other cancers [16]. A total of 43% of cancer patients require at least one and 22% more than one transfusion [16]. The common practice that transfusions are given only when the Hb levels drop below 10 g/dl or even 8 g/dl and/or when patients show signs of severe anaemia results in inadequate treatment of anaemia in many cases.

Epoetins (epoetin α , epoetin β) and darbepoetin α increase (or maintain) Hb levels, decrease RBC transfusions and improve quality of life [17–28]. In lung cancer, the clinical benefits of epoetin treatment have been demonstrated for patients undergoing chemotherapy or chemo-radiotherapy (see reference 5 for a review).

According to the practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology [29], epoetins are recommended as a treatment option for patients with chemotherapy-associated anaemia and a Hb concentration that has declined to a level equal to or less than 10 g/dl, but the use of red blood cell transfusions is also considered a treatment option depending on the severity of anaemia or clinical circumstances. For patients with declining Hb levels but less severe anaemia (those with haemoglobin < 12 g/dl but who have never fallen below 10 g/dl), the decision as to whether to use epoetin immediately or to wait until Hb levels fall closer to 10 g/dl should be determined by clinical circumstances and red blood cell transfusion is also a therapeutic option when warranted by severe clinical conditions.

The impact of anemia correction by erythropoietic growth factors on outcome of both anticancer therapy and survival is currently heavily debated. A randomized trial in cancer patients undergoing non-platinum chemotherapy suggested that epoetin α treatment of anemia may be associated with improved survival [19]. Similarly, a retrospective analysis of the phase III darbepoetin trial in anemic lung cancer patients receiving chemotherapy suggested that progression-free survival of patients with small-cell lung cancer was prolonged in the darbepoetin alfa group when compared to the placebo group [27]. However, both trials were not primarily designed to study the impact of treatment with erythropoietic growth factors on survival. Recently, a trial in breast cancer [30] and another trial in head and neck cancer [31] suggested

Obecnie znaczenie wyrównywania niedokrwistości za pomocą czynników wzrostu erytropoezy jest przedmiotem intensywnej dyskusji. Wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego u chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii niezawierającej związków platyny wykazały, że leczenie niedokrwistości erytropoetyną α wiązało się z poprawą czasu przeżycia [19]. Podobnie w analizie retrospektywnej badania III fazy z darberythropoetyną u chorych na raka płuca z niedokrwistością poddanych chemioterapii wykazano, że czas do progresji u chorych na drobnokomórkowego raka płuca był dłuższy w grupie osób leczonych darberythropoetyną niż w grupie otrzymujących placebo [27]. Oba badania nie były jednak pierwotnie zaprojektowane do oceny wpływu czynników erytropoetycznych na przeżycie. Niedawno w badaniu nad rakiem piersi [30] oraz w innym badaniu dotyczącym nowotworów głowy i szyi [31] stwierdzono, że stosowanie erytropoetyny wywiera potencjalnie niekorzystny wpływ na czas przeżycia i zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Oba te badania są jednak krytykowane z powodu niedociągnięć w ich projektowaniu i przeprowadzeniu, zatem nie jest jasne, czy ich wyniki mają związek ze stosowaniem erytropoetyny, czy też z nierównowagą dotyczącą czynników rokowniczych w obu grupach.

Mimo to na podstawie dostępnych danych można sformułować pewne wnioski, co pozwoli na zastosowanie odpowiednich środków ostrożności. Po pierwsze, obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania czynników erytropoetycznych u chorych bez niedokrwistości, poza badaniami klinicznymi. Po drugie, wydaje się, że u chorych na nowotwory z towarzyszącą niedokrwistością, leczenie czynnikami erytropoetycznymi powinno się zakończyć zanim stężenie hemoglobiny osiągnie górną granicę normy. Ten środek ostrożności ma szczególne znaczenie przy zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym. Po trzecie, należy uwzględnić obecność receptorów dla erytropoetyny na komórkach nowotworowych i związaną z nimi potencjalną proliferacją nowotworu pod wpływem czynników erytropoetycznych. Ostatecznie, wpływ erytropoetyny na przebieg choroby ocenia się we właśnie trwających, dobrze zaprojektowanych i ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych.

Niektóre aspekty stosowania klinicznego czynników erytropoetycznych, takie jak czas rozpoczęcia leczenia, wyjściowe stężenie hemoglobiny, optymalna dawka i częstość jej podawania w zależności od współczynnika i szybkości odpowiedzi, charakterystyka pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie oraz koszt terapii, wciąż wyma-

that epoetin treatment has a potentially negative impact on survival and increases the risk of thromboembolic events. However, both trials were criticized for shortcomings in their design and conduct and, therefore, it remains unclear whether the findings of these two trials were due to epoetin treatment or imbalances in prognostic factors between the two groups.

Nevertheless, several conclusions can be drawn from the available data and corresponding precautions should be taken. Firstly, the routine use of erythropoietic growth factors in non-anemic cancer patients outside clinical trials cannot be recommended at the present time. Secondly, in anemic cancer patients receiving erythropoietic growth factors it might be appropriate to stop treatment with these agents before Hb levels reach the high normal range. This precaution could be of particular importance for avoiding thromboembolic events. Thirdly, the presence of erythropoietin receptors on tumor cells and their potential role with regard to tumor proliferation mediated by erythropoietic growth factors have to be considered. Finally, the impact of erythropoietin on disease outcome has to be determined in properly designed and closely monitored clinical trials which are currently ongoing.

Open issues with regard to the clinical use of erythropoietic growth factors include time of treatment initiation, the starting Hb threshold, optimal dose and scheduling with regard to both rate and rapidity of response, the characterisation of responders or non-responders, and the impact of costs. Further research is also warranted on the relationship between Hb levels, symptoms and patient well-being in the various settings of lung cancer.

Pain management

Chronic pain is often associated with depression and fatigue. Thus patients with pain must be offered efficient analgesics and, when necessary, antidepressants too.

Treatment of depression

Depression is 3 times more frequent in cancer patients than in the normal population. Fatigue, depression and psychological distress are the most prevalent symptoms in cancer patients. Anti-depressants are indicated in patients with depression, particularly in those who suffer additional pain.

Energy conservation, sleep hygiene and training

Energy conservation is one important way to counteract fatigue. Patients have to set priorities and, in

gają wyjaśnienia. Konieczne są również badania dotyczące związku między stężeniem hemoglobiny, objawami i samopoczuciem chorego w różnych sytuacjach towarzyszących rakowi płuca.

Leczenie bólu

Przewlekły ból często powoduje depresję i osłabienie. Pacjenci z bólem muszą otrzymywać leki przeciwbólowe, a gdy jest to konieczne, również przeciwdepresyjne.

Leczenie depresji

U chorych z nowotworami depresja występuje 3-krotnie częściej niż w ogólnej populacji. Osłabienie, depresja oraz niepokój psychiczny są najczęstszymi objawami u pacjentów z nowotworami. U osób z depresją wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza u tych, którzy skarżą się również na ból.

Oszczędzanie energii, higiena snu i trening

Oszczędzanie energii jest jednym z ważnych sposobów przeciwdziałania osłabieniu. Pacjenci muszą wyznaczać sobie priorytety i, zwłaszcza przy silnym osłabieniu, unikać niepotrzebnych aktywności. Należy ograniczyć stosowanie leków działających ośrodkowo do niezbędnego minimum, gdyż często wywołują one sedację, co może powodować nasilenie zmęczenia. Pacjenci z nowotworami często cierpią na zaburzenia snu, zatem ważne są sposoby poprawy w tym zakresie.

Mimo że u chorych osłabionych często zaleca się ograniczenie aktywności w celu oszczędzania energii, w wybranej grupie korzystny może być trening. Może on być pomocny przy przeciwdziałaniu szybkiemu męczeniu się, unieruchomieniu oraz zaburzeniom snu. Istnieją badania nad wieloma różnymi nowotworami, jednak żadne z nich nie dotyczy raka płuca. Możliwe jednak, że programy ćwiczeń spacerowych są korzystne dla chorych na raka płuca, których sprawność pozwala na uczestnictwo w nich. Nauka właściwej techniki oddychania może pomóc w łagodzeniu objawów ze strony płuc.

Unikanie niepotrzebnych leków

Należy ograniczyć stosowanie leków działających ośrodkowo do niezbędnego minimum, gdyż często wywołują one sedację, co może powodować nasilenie zmęczenia.

Farmakoterapia

Można stosować leki przeciwdepresyjne, nasenne, psychostymulujące, octan megestrolu oraz sterydy kory nadnerczy.

particular in the case of severe fatigue, avoid unnecessary activities. Centrally active drugs should be restricted to those that are absolutely necessary as centrally active drugs often result in sedation and might thereby further increase tiredness. Patients with cancer often suffer from sleep disturbances and, therefore, ways to improve sleep are of importance.

Although patients with fatigue are often advised to limit their activities and conserve energy, training might be appropriate for selected patients with cancer. Training could help to counteract easy tiring, immobilisation and sleep disturbances. Trials have been performed in several cancer types but no trials have been reported for patients with lung cancer. However, it is feasible that walking exercise programmes might be of value in patients with lung cancer who are fit enough to participate in such programmes. Instruction with regard to proper breathing techniques might help to improve pulmonary symptoms.

Avoidance of unnecessary drugs

Centrally active drugs should be restricted to those that are absolutely necessary as centrally active drugs often result in sedation and might thereby further increase tiredness.

Pharmacological interventions

Pharmacological interventions include anti-depressants, hypnotics, psychostimulants, megestrol acetate and corticosteroids.

Other treatment options

Other treatment options, such as participation in support groups, psychotherapy, coping strategy programmes, relaxation therapy and massage have been described for the management of cancer-related fatigue but their clinical value for lung cancer patients remains to be determined.

Piśmiennictwo

1. Portenoy R.K., Itri L.M. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4: 1–10.
2. Curt G.A., Breitbart W., Cella D. i wsp. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353–360.
3. Stone P., Richards M., A'Hern R. i wsp. 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: 561–567.
4. Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D. i wsp. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin. Hematol.* 1997; 34 (supl. 2): 4–12.

Inne możliwości terapeutyczne

Znane są również inne metody terapeutyczne, takie jak uczestnictwo w zajęciach grup wsparcia, psychoterapia, programy strategii radzenia sobie z problemem, terapia relaksacyjna i masaż, ale ich wartość kliniczna u chorych na raka płuca wymaga dalszej oceny.

5. Pirker R., Wiesenberger K., Pohl G., Minar W. Anemia in lung cancer: clinical impact and management. *Clinical Lung Cancer* 2003; 5: 90–97.
6. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.
7. Krantz S.B. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am. J. Med. Sci.* 1994; 307: 353–359.
8. Dowlati A., R'Zik S., Fillet G. i wsp. Anaemia of lung cancer is due to impaired erythroid marrow response to erythropoietin stimulation as well as relative inadequacy of erythropoietin production. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 297–299.
9. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1650–1659.
10. Rothmann S.A., Paul P., Weick J.K. i wsp. Effect of cisplatin on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. *Int. J. Cell. Cloning* 1985; 3: 415–423.
11. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 8): 7–14.
12. 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 (supl. 2): 13–19.
13. Yellen S.B., Cella D.F., Webster K. i wsp. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J. Pain. Symptom. Manage* 1997; 13: 63–74.
14. Caro J.J., Salas M., Ward A. i wsp. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–2221.
15. Stasi R., Abriani L., Beccaglia P., Terzoli E., Amadori S. Cancer-related fatigue. Evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1786–1801.
16. Barrett-Lee P.J., Bailey N.P., O'Brien M.E. i wsp. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 93–97.
17. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. i wsp. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1218–1234.
18. Quirt I., Robeson C., Lau C.Y. i wsp. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4126–4134.
19. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. i wsp. Epoetin Alfa Study Group. 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.
20. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. i wsp. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996; 87: 2675–2682.
21. Glimelius B., Linne T., Hoffman K. i wsp. Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 434–440.
22. Johansson J.E., Wersall P., Brandberg Y. i wsp. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer — a randomized study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2001; 35: 288–294.
23. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. i wsp. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1204–1214.
24. Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin β , in hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2486–2494.
25. Boogaerts M., Coiffier B., Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 988–995.
26. Cella D., Zagari M.J., Vandoros C. i wsp. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 366–373.
27. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B. i wsp. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1211–1220.
28. Pirker R., Smith R. Darbepoetin alfa: potential role in managing anemia in cancer patients. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002; 2: 377–384.
29. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4083–4107.
30. Leyland-Jones B. on behalf of the BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology* 2003; 4: 459–460.
31. Henke M., Laszig R., Rube C. i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.