Pojavnost umora kao simptoma u zloćudnih bolesti

Franceschi, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:187973

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nika Franceschi

Pojavnost umora kao simptoma u zloćudnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nika Franceschi

Pojavnost umora kao simptoma u zloćudnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre Milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Nikole Đakovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

Mentor rada: prof.dr.sc. Nikola Đaković, dr.med.

Sadržaj

1. Uvod 1

2. Definicija umora u onkoloških bolesnika 3

3. Prevalencija 3

4. Utjecaj umora na život bolesnika 5

4.1. Utjecaj na svakodnevni život i kvalitetu života 5

4.2. Psihički i emocionalni utjecaj 6

4.3. Ekonomske posljedice 6

5. Etiologija i pridonoseći čimbenici 8

5.1. Klinički faktori 9

5.1.1. Maligna bolest kao uzrok 9

5.1.2. Terapijski postupci kao uzrok 9

5.2. Pridonoseći čimbenici 10

6. Patofiziološki mehanizmi 13

6.1. Teorija proupalnih citokina 13

6.2. Poremećaj cirkadijanog ritma 14

6.3. Poremećaj regulacije serotonina 14

6.4. Prekid osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HPA-osovina) 15

6.5. Poremećaj metabolizma ATP-a 15

6.6 Aktivacija aferentnih vlakana vagalnog živca 16

7. Dijagnostika 17

7.1. Probir (eng. *screening*) 17

7.2. Klinička procjena 18

7.2.1. Ciljani pregled 18
8. Liječenje 21
8.1. Savjetovanje i edukacija 21
8.2. Nefarmakološko liječenje 21
8.3. Farmakološko liječenje 24
9. Zaključak 25
10. Literatura 27
11. Zahvala 42
12. Životopis 43

I. Sažetak

POJAVNOST UMORA KAO SIMPTOMA U ZLOĆUDNIH BOLESTI

Nika Franceschi

Umor je jedan od najčešćih simptoma u bolesnika sa zloćudnom bolesti. Može se javiti tijekom cjelokupnog trajanja bolesti: od dijagnoze, tijekom liječenja, a može trajati mjesecima, pa i godinama nakon završetka terapije. Prevalencija se kreće od 15% do 90% ovisno o korištenim metodama za mjerenje umora i karakteristikama bolesti i liječenja. Umor u onkoloških bolesnika značajno utječe na kvalitetu života, fizičko funkcioniranje i psihičko zdravlje. Ima jači negativni utjecaj na svakodnevni život bolesnika od ostalih simptoma povezanih sa zloćudnom bolesti. Umor također može imati negativan učinak na ishod liječenja smanjujući preživljenje, stoga je neophodno rano otkrivanje i odgovarajuća intervencija. Ipak simptom umora u ovih bolesnika kontinuirano je zanemaren, nedovoljno prijavljen i liječen. Uzroci umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti su multifaktorijalni i slabo razjašnjeni, i njegova terapija često stvara velike poteškoće liječnicima i bolesnicima. S obzirom na to da je umor subjektivan simptom, najbolje se može procijeniti s pomoću upitnika koje ispunjavaju sami bolesnici. Specifično liječenje provodi se ako su identificirani uzrok ili pridonoseći čimbenici. Nespecifično liječenje umora uključuje nefarmakološke metode poput psihosocijalnih intervencija, tjelesne aktivnosti, terapije poremećaja spavanja, akupunkture i joge, dok farmakološko liječenje uključuje psihostimulanse, antidepresive i kortikosteroide. Ovaj rad predstavlja pregled prevalencije, patogeneze, dijagnostike i mogućeg liječenja simptoma umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: umor – zloćudna bolest – kvaliteta života

II. Summary

CANCER-RELATED FATIGUE

Nika Franceschi

Fatigue is one of the most prevalent symptoms in cancer patients. It can occur at any time throughout the course of the disease: at time of diagnosis, during treatment and even months to years after completion of therapy. Prevalence estimates have ranged from 15% to 90% of all cancer patients, depending on methods used for measuring fatigue and patient group characteristics. Cancer-related fatigue (CRF) has an adverse effect on quality of life, physical functioning and can significantly affect daily activities, in some cases more than any other cancer-related symptom. It can also be a risk factor for reduced survival so awareness, early diagnosis and effective intervention are necessary. Despite its impact on patients and caregivers, fatigue is underreported and underrecognized, and remains undertreated among patients with cancer. The causes of CRF are multifactorial and poorly understood. This is the why alleviating CRF is a challenge for physicians and patients. Management of fatigue is cause-specific when conditions known to contribute to fatigue can be identified and treated. Otherwise treatment modalities for CRF are nonspecific and include nonpharmacologic interventions such as psychosocial interventions, exercise, sleep therapy, acupuncture and yoga, while pharmacologic interventions include psychostimulants, antidepressants and corticosteroids. This paper focuses on prevalence, pathogenesis, assessment and possible treatment of cancer-related fatigue.

KEY WORDS: fatigue – cancer – quality of life

1. Uvod

Nova dostignuća u dijagnostici i liječenju zloćudnih bolesti dovela su do povećanja stope preživljenja bolesnika. U dvije trećine novodijagnosticiranih onkoloških bolesnika očekivano preživljenje dulje je od pet godina. Zato se zloćudna bolest danas smatra kroničnom bolesti poput dijabetesa, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Onkološki bolesnici mogu imati znatan broj pridruženih bolesti i simptoma koji utječu ne samo na sveukupno zdravlje nego i na svakodnevni život te kvalitetu života. Zato su razumijevanje etiologije simptoma povezanih sa zloćudnom bolesti i pronalazak njihovog učinkovitog liječenja izuzetno važni.

Umor je jedan od najčešćih i najvažnijih simptoma s kojim se suočavaju bolesnici sa zloćudnom bolesti i ima značajan utjecaj na kvalitetu njihovog života. Utjecaj na sposobnost obavljanja čak i svakodnevnih poslova popriličan je, stoga ovaj simptom u onkoloških bolesnika, njihovih obitelji i skrbnika uzrokuje značajne poteškoće, stres i anksioznost. Bolesnici navode kako im umor stvara najveću nelagodu i ima veći utjecaj od ostalih simptoma povezanih sa zloćudnom bolesti poput mučnine, depresije i boli. Ipak simptom umora u ovih bolesnika kontinuirano je zanemaren, nedovoljno prijavljen i liječen. Istraživanja su pokazala da se umor javlja u većine bolesnika sa zloćudnim bolestima različitog podrijetla, lokalizacije i stadija, bilo kao posljedica samog tumora ili nuspojava terapije. Prevalencija se kreće od 15% do 99% ovisno o korištenim metodama za mjerenje umora i karakteristikama bolesti i liječenja. Umor može biti rani simptom zloćudne bolesti, a može trajati mjesecima, pa i godinama nakon završetka terapije što se primjećuje u čak do 30% bolesnika. Kako očekivano trajanje života bolesnika s karcinomom raste zbog stalnog napretka u dijagnostici i liječenju, tako se i problem umora povećava.

Kliničari, bolesnici i njihove obitelji te znanstvenici sve više uočavaju da umor u onkoloških bolesnika predstavlja značajnu posljedicu karcinoma i njegovog liječenja koja zahtijeva posebnu pažnju i odgovarajuću intervenciju. Umor u onkoloških bolesnika prihvaćen je u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) te su stručne organizacije poput *American Society of Clinical*

Oncology (ASCO) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) izradile terapijske smjernice.

Ovaj rad predstavlja prikaz dosadašnjih saznanja o etiologiji, patogenezi, dijagnostici i liječenju umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti.

2. Definicija umora u onkoloških bolesnika

Umor u onkoloških bolesnika (eng. *cancer-related fatigue*, CRF) ima više definicija. Najčešće se upotrebljava NCCN-ova (*National Comprehensive Cancer Network*) koja definira umor u zloćudnih bolesti kao „uznemirujući, perzistentni, subjektivni osjećaj fizičkog, emocionalnog i/ili kognitivnog umora, odnosno iscrpljenosti, povezan s karcinomom ili terapijom karcinoma, koji nije srazmjeran bolesnikovoj aktivnosti te ometa svakodnevno funkcioniranje“ (NCCN smjernice 2014). Karakteriziran je osjećajem iscrpljenosti, slabosti i manjkom energije. U zdravih ljudi umor je funkcionalni i obrambeni odgovor organizma na fizički i emocionalni stres, dok je u onkoloških bolesnika izgubio svoju zaštitnu ulogu i ne nestaje nakon odmora (Morrow et al. 2005).

3. Prevalencija

Pravu učestalost umora u onkoloških bolesnika teško je odrediti. Postoje veliki rasponi procijenjene incidencije umora, prvenstveno zbog korištenja različitih dijagnostičkih kriterija i metoda procjene.

Umor je čest problem u općoj populaciji. Ankete provedene u ambulantama obiteljske medicine pokazuju da se 28% svih bolesnika žali na umor (David et al. 1990; Kroenke et al. 1988; Radbruch et al. 2008). Umor je, prema NCCN-u, naveden kao gotovo univerzalan simptom u bolesnika koji boluju od zloćudne bolesti. Sva istraživanja s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika zabilježila su značajne razlike umora u bolesnika i opće populacije. Upravo se najpouzdaniji podaci o prevalenciji umora u onkoloških bolesnika nalaze u istraživanjima koja su sadržavala kontrolnu skupinu, koristile metode procjene koje se mogu usporediti s populacijskim pokazateljima ili koja su primijenila dijagnostičke kriterije za umor.

Multidisciplinarna skupina kliničara, znanstvenika i predstavnika bolesnika provela je dvije velike ankete u kojima su istražili prevalenciju, jačinu umora i kvalitetu života bolesnika koji pate od umora (Curt et al. 2000; Vogelzang et al. 1997). U prvom istraživanju sudjelovalo je 419 onkoloških bolesnika iz 1700 nasumično izabranih obitelji. Najviše su bili zastupljeni karcinom dojke (27%), karcinom genitourinarnog

trakta (16%), gastrointestinalnog sustava (13%), te leukemija i limfomi (12%). Kemoterapijom liječeno je 59% bolesnika, radioterapijom 63%, a kombinacijom kemoterapije i radioterapije 24% bolesnika. Ukupno 78% bolesnika navelo je da je patilo od umora za vrijeme bolesti i liječenja, a njih 32% svakodnevno. Ipak samo je 50% dojavilo i razgovaralo o simptomu sa svojim liječnikom iako su smatrali da umor više utječe na kvalitetu života nego simptom boli. U drugom istraživanju sudjelovalo je 379 onkoloških bolesnika koji su bili podvrgnuti kemoterapiji u kombinaciji s radioterapijom ili bez nje. Umor je bio prisutan u 76% bolesnika barem nekoliko dana u mjesecu za vrijeme trajanja terapije, a u njih 30% svakodnevno. Naveli su da je umor najviše negativno utjecao na njihov život, a zatim su slijedile mučnina, depresija i bol.

Kad se objedine podaci svih istraživanja, može se procijeniti da je umor prisutan u otprilike 50% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti. Ako su već prisutne koštane metastaze, prevalencija raste na oko 75%. Za vrijeme liječenja zloćudne bolesti umor je prisutan u 60-96% bolesnika, uključujući 60-93% bolesnika tijekom radioterapije i 80-96% bolesnika tijekom kemoterapije (Stasi et al. 2003). Neovisno o terapijskom postupku, bolesnici očekuju da će umor nestati nakon završetka terapije. Međutim u oko 30% bolesnika sa zloćudnom bolesti umor traje mjesecima i godinama nakon završetka terapije (Curran et al. 2004; Bower et al. 2000; Schwartz et al. 2000).

4. Utjecaj umora na život bolesnika

Umor u bolesnika sa zloćudnom bolesti najočekivaniji je i najčešći simptom (Glaus et al. 1996), a smatra se i simptomom koji bolesnike najviše opterećuje tijekom i poslije liječenja. Procijenjeno je da je umor najviše zabrinjavajući simptom i ima jači negativni utjecaj na dnevne aktivnosti bolesnika i kvalitetu života od svih simptoma povezanih s zloćudnom bolesti uključujući bol, depresiju i mučninu (Curt et al. 2000; Stone et al. 2000; Vogelzang et al. 1997).

4.1. Utjecaj na svakodnevni život i kvalitetu života

Utjecaj umora na obavljanje svakodnevnih aktivnosti velik je i značajan. U studiji provedenoj na 379 bolesnika sa zloćudnom bolesti koji su prošli kemoterapiju, gotovo svi bolesnici koji su osjećali umor (91%), smatrali su da ih je to sprečavalo da vode „normalan" život, a 88% osjećalo je da im je umor promijenio svakodnevnu rutinu (Curt et al. 2000). Bolesnici koji pate od umora žale se na značajno smanjenu sposobnost obavljanja cijelog niza kućanskih poslova uključujući pripremanje hrane, čišćenje, prenošenje lakšeg tereta, druženje s prijateljima i obitelji. Nemogućnost provođenja ovih osnovnih svakodnevnih djelatnosti najvjerojatnije je izravna posljedica umora na fizičko funkcioniranje pojedinca. Brown i suradnici koristili su objektivno mjerilo fizičke sposobnosti – vrijeme potrebno za ustajanje sa stolice – kako bi ocijenili utjecaj umora i utvrdili su da pacijenti s jače izraženim umorom imaju slabiju fizičku sposobnost (Brown et al. 2005). U novijoj studiji Mallinson i suradnici koristili su upitnik za procjenu umora u terapiji kroničnih bolesti – FACIT-F (*Functional Assessmemt of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) i upitnik SF-36 (*Short Form Health Survey-36*) za samoprocjenu fizičkog funkcioniranja te utvrdili inverznu korelaciju između umora i fizičke sposobnosti (Mallinson et al. 2006). Studije u bolesnika s dijagnozom zloćudnih bolesti različitih sijela pokazuju očekivanu negativnu korelaciju između incidencije simptoma umora i kvalitete njihovog života (Ahlberg et al. 2005; Ahlberg et al. 2004; Flechtner et al. 1998; Holzner et al. 2003; Monga et al. 2005; Smets et al. 1998). Tijekom istraživanja povezanosti umora, emocionalne uznemirenosti i funkcionalnog stanja žena podvrgnutih radioterapiji zbog karcinoma maternice, Ahlberg i suradnici pronašli su

statistički značajnu negativnu korelaciju između sveopćeg umora i više područja kvalitete života, uključujući fizičko, emocionalno, kognitivno i socijalno funkcioniranje (svi $p<.001$, osim socijalnog funkcioniranja $p=.002$) (Ahlberg et al. 2005). Također su prikazali kako tijekom vremena fizičko i kognitivno funkcioniranje te društvena uloga i dalje ostaju u visokoj negativnoj korelaciji sa sveopćim umorom.

4.2. Psihički i emocionalni utjecaj

Više studija istaknulo je povezanost umora i povišenih razina depresije, anksioznosti i poremećaja raspoloženja (Bower et al. 2000; Broeckel et al. 1998; Dimeo et al. 1999; Stone et al. 2000). Ovi psihički simptomi utječu na bolesnikovu mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, uključujući njegu i brigu o sebi te mogu imati negativan učinak na ishod liječenja smanjujući preživljenje (McDaniel et al. 1995). Procjenivši prevalenciju i djelovanje umora Curt i suradnici otkrili su da umor ima znatan emocionalan utjecaj na bolesnike. Većina bolesnika (90%) navela je gubitak emocionalne kontrole, 74% imalo je osjećaje izolacije i usamljenosti, a 72% osjećaj utučenosti (Curt et al. 2000). Tchekmedyian i suradnici istražili su da je kod 249 anemičnih pacijenta s karcinomom pluća poboljšanje simptoma umora bilo značajno povezano s poboljšanjem stanja depresije i anksioznosti ($p<.001$) te smatraju da postupci koji smanjuju umor mogu dodatno smanjiti simptome psihičke uznemirenosti (Tchekmedyian et al. 2003).

4.3. Ekonomske posljedice

Osim dosad navedenih posljedica, umor ima i značajan utjecaj na zaposlenje i financijsko stanje onkoloških bolesnika. Curt i suradnici utvrdili su da je od 177 trenutačno zaposlenih bolesnika 77% izostalo barem jedan dan s posla zbog umora, a preko 75% bilo je prisiljeno promijeniti uvjete zaposlenja (Curt et al. 2000). Ekonomske posljedice umora nisu bile ograničene samo na bolesnika, nego i na skrbnike i članove obitelji zato što su mnogi morali raditi skraćeno radno vrijeme kako bi mogli pružiti odgovarajuću skrb bolesnicima. Jedna petina bolesnika bila je prisiljena zaposliti osobu kao pomoć u kućanskim poslovima što je također povećalo financijske troškove (Curt et

al. 2000). Drugi su autori istaknuli da je smanjivanje umora povezano s produktivnijim provođenjem vremena i povećanjem sposobnosti obavljanja svakodnevnih poslova (Berndt et al. 2005). Ova povezanost ukazuje na moguće koristi i dodatno podupire potrebu poduzimanja aktivnijih postupaka u liječenju umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti.

5. Etiologija i pridonoseći čimbenici

Patofiziološki mehanizmi umora u onkoloških bolesnika još nisu u potpunosti razjašnjeni. Dosadašnje kliničke studije bile su pretežno usmjerene na razumijevanje čimbenika koji pridonose umoru: zloćudnu bolest, njezinu terapiju (citotoksične lijekove, molekularnu ciljanu terapiju, hormonsku terapiju i radioterapiju) i razne kronične fizičke i psihološke pridonoseće čimbenike uključujući anemiju, bol, depresiju, anksioznost, kaheksiju, poremećaje spavanja i nepokretnost te druge komorbiditete (hipotireozu, infekcije, srčane, respiratorne, bubrežne i endokrine poremećaje). Premda je predloženo više mogućih mehanizama nastanka umora, identificiranje pouzdanih fizioloških markera kao objektivnog mjerila umora nije postignuto (NCCN smjernice 2014).

Središnji model nastanka umora pretpostavlja da se umor razvija u mozgu i kralježničnoj moždini („centralni umor", nasuprot „perifernom umoru" koji nastaje u neuromuskularnim spojnicama i mišićnom tkivu) (Ryan et al. 2007; Weir et al. 2006). Centralni umor definiran je kao poteškoća u započinjanju i održavanju svojevoljnih aktivnosti. Očituje se neuspjehom izvršavanja fizičkih i mentalnih zadataka koji zahtijevaju intrinzičnu motivaciju ako istodobno nisu prisutni dokazani kognitivni poremećaji ili motoričke poteškoće (Chaudhuri & Behan 2000; Chaudhuri & Behan 2004). Međutim malo je istraživanja na primjeru slikovnih metoda mozga u bolesnika s umorom i ne zna se je li svjesni osjećaj umora povezan s određenom lokalizacijom u mozgu ili je povezan s cjelokupnom aktivnošću mozga. S obzirom na subjektivnost umora kao simptoma, istraživanja je teško provoditi na pretkliničkim modelima i na laboratorijskim životnjama.

Ipak, neće svi bolesnici s tako ozbiljnim bolestima i poremećajima razviti umor (Mendoza et al. 1999; Mock 2004). Varijabilnost u prognozi karcinoma, odgovora na liječenje bolesti ili simptoma bolesti (uključujući placebo učinak) može dodatno utjecati na razvoj ovog simptoma. Umor je vjerojatnije uzrokovan skupinom čimbenika rizika umjesto jednim uzrokom. Također se može vidjeti kompleksna povezanost etioloških faktora i osjetljivosti domaćina. Klinička zapažanja pokazuju da su u svakog pojedinca uključeni mnogi fizički i psihosocijalni faktori.

5.1. Klinički faktori

5.1.1. Maligna bolest kao uzrok

Umor je neuobičajeno jako izražen u velikom broju slučajeva kao prvi simptom zbog kojeg ljudi potraže medicinsku pomoć. Značajan umor često je prisutan u bolesnika s novodijagnosticiranim karcinomom, posebno karcinomom bubrega ili mikrocelularnim karcinomom pluća u kojih se razvio paraneoplastični sindrom. U bolesnika s uznapredovalim stadijem maligne bolesti umor može biti još jače izražen. Napredovanje bolesti izravno utječe na više organskih sustava i dovodi do neurofizioloških promjena u skeletnim mišićima. Sam tumor proizvodi tvari (poput upalnih citokina) koje koče metabolizam i normalan rad mišića (Kurzrock 2001). Također dolazi do smanjenog stvaranja metaboličkih produkata, kaheksije i posljedičnog gubitka tjelesne mase, mišićnog i masnog tkiva i progresivnog funkcionalnog oštećenja (Mondello et al. 2015).

5.1.2. Terapijski postupci kao uzrok

1. **Kirurško liječenje**

Umor je često prisutan nakon opsežnih operacija i usporava oporavak (Rubin et al. 2004). Najčešće se pripisuje fiziološkom odgovoru organizma na kirurško liječenje i povezuje se s anestezijom, vrstom analgezije, smanjenom ventilacijom pluća, imobilizacijom, infekcijama ili anksioznošću.

2. **Kemoterapija**

Neželjene posljedice kemoterapije poput mučnine, povraćanja i proljeva mogu pridonijeti umoru (Gutstein 2001). Umor se također povezuje s anemijom i nakupljanjem nusprodukata razorenih tumorskih stanica (Stasi et al. 2003). Kemoterapijski lijekovi koji prolaze krvno-moždanu barijeru mogu uzrokovati neurološku toksičnost koja uzrokuje umor.

3. Radioterapija

Umor je jedan od najtežih simptoma koji bolesnici navode tijekom radioterapije (Wang et al. 2006). Radioterapija dovodi do anemije, proljeva, gubitka tjelesne mase, anoreksije, kronične boli, a svi ti simptomi pridonose jačini umora. Za vrijeme radioterapije često dolazi do pogoršanja jakosti umora (Curt et al. 2000), a kombinirano liječenje kemoterapijom i radioterapijom dokazan je čimbenik rizika za kroničan umor (Jereczek-Fossa et al. 2001).

4. Imunoterapija

Bolesnici liječeni modifikatorima biološkog odgovora, primjerice proupalnim citokinima, mogu osjećati vrlo intenzivan i nepodnošljiv umor koji im ograničava daljne liječenje ovim lijekovima (Porock & Juenger 2004). Primjena citokina često dovodi do simptoma nalik gripi – skupini simptoma koja uključuje umor, visoku temperaturu, zimicu, glavobolju, mialgiju i slabost. Od biološke terapije najviše je istražen IFN-α koji uzrokuje umor u oko 70% bolesnika te može izazvati hipotireozu, koji također dovodi do umora, u oko 20% bolesnika (Kirkwood et al. 2002).

5. Hormonska terapija

Neželjeni učinci hormonske terapije nisu dobro istraženi i često su podcijenjeni. Tromost i gubitak energije navedeni su kao nuspojava u bolesnika s karcinomom dojke (Tchen et al. 2003). Novija istraživanja pokazuju kako je umor prisutan u oko polovice bolesnika s karcinomom prostate liječenih hormonskom terapijom te da učestalost raste za vrijeme trajanja terapije (Storey et al. 2012).

5.2. Pridonoseći čimbenici

1. Anemija

Anemija može nastati kao rezultat maligne bolesti ili terapije bolesti. NCCN prepoznao ju je kao jedan od izlječivih čimbenika koji mogu pridonijeti umoru. Učestalost anemije u bolesnika s karcinomom razlikuje se ovisno o vrsti, stadiju, trajanju bolesti i njezinog

liječenja (Groopman & Itri 1999). Višestruki su uzroci nastanka anemije kao posljedice maligne bolesti poput krvarenja, hemolize, infiltracije koštane srži i prehrambenih nedostataka. Česta je komplikacija kemoterapije, pogotovo mijelosupresivne, pa u prosjeku više od jedne trećine bolesnika razvije anemiju nakon tri ciklusa kemoterapije (Glaspy et al. 2002). Također proupalni citokini, TNF-α, IL-1, IL-6 i IFN-γ, koče eritropoezu i dovode do smanjenog stvaranja eritrocita i posljedične anemije i umora (Dicato 2003).

Mnoge studije pokazale su povezanost između anemije i umora. Zbog izmjena u toku iona natrija, klorida i magnezija kroz membranu eritrocita može doći do promijenjenog djelovanja hemoglobina. Skraćeni životni vijek eritrocita u anemiji zloćudnih bolesti i dokazana uloga razine magnezija u eritrocitima u sindromu kroničnog umora idu u prilog toj hipotezi (Bron 2001). Mehanizam kojim anemija ili poremećaj hemoglobina dovodi do umora u bolesnika još je nepoznat, a predložena je disfunkcija organa kao posljedica hipoksije (Mercuriali & Inghilleri 2001).

2. Kaheksija

Kaheksija je kompleksan sindrom kojeg karakterizira gubitak masnog i mišićnog tkiva dovodeći do anoreksije, gubitka tjelesne mase, umora, poremećene funkcije i u konačnici kraćeg životnog vijeka. Tumorska kaheksija zahvaća oko 50% bolenika s malignom bolesti, odnosno oko 85% bolesnika s određenim karcinomima, npr. karcinomom želudca i gušterače. Uzrok je nastanka složen, a uključuje ne samo nedovoljan unos hranjivih tvari nego i brojne metaboličke promjene, katabolizam proteina i smanjenu sintezu u skeletnim mišićima. Katabolizam je posredovan proupalnim citokinima (TNF-α i IL-6) te čimbenikom indukcije proteolize (PIF) i čimbenikom mobilizacije lipida (LMF) koje proizvodi tumor (Tisdale 2005; Argiles et al. 2006). Proupalni citokini mogu potaknuti oslobađanje CRH koji ima anoreksigeni učinak (Connan et al. 2007). Terapija usmjerena na sprječavanje gubitka misićne mase mogla bi olakšati umor.

3. Depresija

Iako manje prisutna od umora, depresija je čest simptom u onkoloških bolesnika. Velik broj istraživanja ukazalo je na jaku korelaciju između učestalosti depresije i umora u onkoloških bolesnika (Bower et al. 2000; Jacobsen et al. 2003). Neki dokazi predlažu i zajedničku etiologiju, a depresija je već poznat predisponirajući čimbenik za razvoj sindroma kroničnog umora. Međutim, druga istraživanja navode kako su umor i depresija nezavisni simptomi sa različitim tijekom. Prilikom istraživanja bolesnika liječenih radioterapijom umor je za vrijeme liječenja postajao sve učestaliji, dok je depresija bila sve manje prisutna (Visser & Smets 1998).

4. Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja, poput otežanog uspavljivanja i spavanja, buđenje s osjećajem umora, rano ustajanje i dugotrajno spavanje po danu često se nalaze u bolesnika s malignom bolesti. Istraživanja su pokazala snažnu povezanost između umora i poremećaja spavanja pa je vrlo vjerojatno da se nalaze u uzajamnoj vezi. Predloženo je da poremećaji spavanja nastaju istim patofiziološkim mehanizmima kao i umor (poremećajem cirkadijanog ritma i HPA-osi, poremećajima regulacije serotonina i proupalnih citokina) te da ciljana terapija jednog simptoma pozitivno utječe na drugi (Roscoe et al. 2007).

6. Patofiziološki mehanizmi

Patofiziološki mehanizam nastanka umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti još uvijek nije u cijelosti razjašnjen iako postoji više teorija mogućeg nastanka ovog složenog simptoma. Tu spadaju teorija proupalnih citokina, poremećaj cirkadijanog ritma, poremećaj regulacije serotonina, prekid osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda, poremećaj metabolizma ATP-a i aktivacija aferentnih vlakana vagalnog živca. Daljnja istraživanja ovih potencijalnih mehanizama nastanka umora pridonijet će boljem razumijevanju prirode umora koji je najčešći i najsloženiji simptom u bolesnika sa zloćudnom bolesti.

6.1. Teorija proupalnih citokina

Proupalni citokini poput IL-1, IL-6 i TNF-α upleteni su u mnoge mehanizme za koje se smatra da sudjeluju u nastanku umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti. Zloćudna bolest i njezino liječenje povezani su s porastom razine citokina u plazmi (Barsevick et al. 2010; Ryan et al. 2007), a proupalni citokini IL-1, IL-6 i TNF-α nađeni su u mikrookolišima tumora (Barsevick et al. 2010). Osim tumorskih stanica, glija stanice u središnjem živčanom sustavu također mogu proizvoditi citokine kao odgovor na stres (Wieseler-Frank et al. 2005). Ovi citokini mogu pridonijeti nastanku umora jer mogu pogodovati razvoju anemije, kaheksije, anoreksije i depresije (Barsevick et al. 2010; Kurzrock 2001), ali i izravno utjecati na osovinu hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HPA-osovina). Osim aberantne ekspresije, istraživanja su našla tri pojedinačna nukleotidna polimorfizma u genima za IL-1, IL-6 i TNF-α kao mogući ishodišni mehanizam umora u bolesnika s jako izraženim umorom nakon terapije karcinoma dojke (Bower et al. 2013; Collado-Hidalgo et al. 2008). Također se pokazalo da povećanje broja alela s jakom ekspresijom određuje jakost umora što može objasniti razlike u razini umora među bolesnicima (Bower et al. 2013).

6.2. Poremećaj cirkadijanog ritma

Drugi mogući proces koji uzrokuje umor u bolesnika sa zloćudnom bolesti poremećaj je cirkadijanih ritmova. Cirkadijani ritmovi genetski su i fiziološki bazirani endogeni obrasci koji su pod kontrolom „biološkog sata“ organizma. Ovi ritmovi obično imaju 24-satno ponavljanje i osjetljivi su na mnoge okolišne (svjetlo, tama) i psihološke (tjeskoba, stres, bolest) čimbenike. U bolesnika sa zloćudnom bolesti uočena je varijabilnost cirkadijanog ritma koja se očituje promjenama sekrecije hormona (kortizol, melatonin, prolaktin), metaboličkih procesa (temperatura, cirkulirajuće razine hormona), imunološkog sustava (cirkulirajuće razine leukocita i neutrofila) i ciklusa budnosti – spavanja. Ritmičke promjene uključuju smanjene amplitude, fazne pomake, periodične promjene I nepredviđene vrhunce. Bolesnici s uznapredovalom bolešću pokazuju najveće varijacije ritma (Bower et al. 2005; Focan et al. 1986; Mormont & Levi 1997; Sephton & Spiegel 2003; Touitou et al. 1995).

6.3. Poremećaj regulacije serotonina

Ova teorija pretpostavlja da zloćudna bolesti i/ili njezina terapija dovode do povišenja razine serotonina (5-HT) u lokaliziranim regijama mozga i uzlazne regulacije određenih 5-HT receptora. To može dovesti do smanjenja somatomotornog nagona, modifikacije funkcije HPA-osovine i osjećaja smanjene sposobnosti izvršavanja fizičkog rada. Dokazi, uzeti primarno iz istraživanja o umoru izazvanog vježbanjem i sindromu kroničnog umora, podupiru ulogu metabolizma i neurotransmisije 5-HT u nastanku centralnog umora. Istraživanja na životinjama pokazala su kako se neprekidnim vježbanjem koncentracije serotonina povećavaju u hipotalamusu i moždanom deblu, dostižući maksimum kada dođe do umora (Blomstrand et al. 1989; Bailey et al. 1993). Isto tako davanje 5-HT štakorima dovelo je do smanjenja izdržljivosti tijekom trčanja ovisno o dozi, dok je davanje antagonista 5-HT poboljšalo izdržljivost (Bailey et al. 1992; Bailey et al. 1993). Istraživanja u bolesnika sa sindromom kroničnog umora pokazala su povišene razine slobodnog triptofana u plazmi koje bi mogle dovesti do visokih razina centralnog 5-HT (Badawy et al. 2005; Castell et al. 1999). U nekoliko studija davanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) dovelo je do

smanjene sposobnosti izvođenja tjelesne aktivnosti. Iako znatni dokazi ukazuju na ulogu metabolizma serotonina i njegove transmisije u nastanku umora u zloćudnim bolestima, drugi istraživači nisu mogli pronaći povezanost koncentracije centralnog 5-HT i umora u onkoloških bolesnika (Morrow et al. 2003; Roscoe et al. 2005).

6.4. Prekid osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HPA-osovina)

Teorija poremećaja funkcije HPA-osovine govori kako maligna bolest ili terapija modificiraju funkciju HPA-osovine što dovodi do endokrinih promjena koje uzrokuju ili pridonose umoru (Swain & Maric 1995; Bakheit et al. 1992). Umor je povezan sa smanjenom funkcijom HPA-osovine: poremećajem središnjeg oslobađanja kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) te silaznom regulacijom CRH receptora kao odgovor na kroničan stres i hiperkortizolemijom u bolesnika sa zloćudnom bolesti, sindromom kroničnog umora i reumatiodnim artritisom (Ryan et al. 2007). U bolesnika s zloćudnom bolesti promjene HPA-osovine mogu biti uzrokovane različitim čimbenicima, primjerice određenim proupalnim citokinima (IL-1, IL-6, TNF-α) ili komorbiditetima (poremećaji spavanja) (Wichers & Maes 2002; Vgontzas & Chrousos 2002). Terapija zloćudne bolesti (glukokortikoidi, radioterapija i neki kemoterapeutici) isto može dovesti do izravnog potiskivanja HPA-osi (Schmiegelow et al. 2003; Del Priore et al. 1995).

6.5. Poremećaj metabolizma ATP-a

Osjećaj „slabosti" i „manjka energije" zabilježeni su kod većine bolesnika sa zloćudnom bolesti. Oni često imaju i smanjenju sposobnost obavljanja fizičkog rada (Dimeo et al. 1997; Akechi et al. 1999). Zloćudna bolest ili njezino liječenje mogu dovesti do poremećaja regeneracije ATP-a i nakupljanja metaboličkih produkata u neuromišićnim spojnicama i skeletnoj muskulaturi. Ovaj mehanizam nastanka umora naziva se „periferni umor". Također je predloženo da onkološki bolesnici, pogotovo oni s anoreksijom i kaheksijom, imaju promijenjen metabolizam proteina u mišićima (Giordano et al. 2003). Ovaj potencijalni mehanizam nastanka umora u početku je bio

podržan randomiziranim kliničkim pokusom u kojem se bolesnicima s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica dao ATP što je povećalo snagu mišića i smanjilo umor (Agteresch et al. 2000). Međutim, rezultati se nisu mogli potvrditi u daljnjim kliničkim ispitivanjima (Beijer et al. 2010).

6.6 Aktivacija aferentnih vlakana vagalnog živca

Teorija aktivacije aferentnih vlakana vagalnog živca zasnovana je na istraživanjima na životinjama i predlaže da zloćudna bolest i njezina terapija uzrokuju oslobađanje cijelog spektra neuroaktivnih molekula (serotonina, citokina, prostaglandina) na periferiji koje mogu aktivirati aferentna vlakna vagusa (Blackshaw & Grundy 1993; Niijima 1996; Ek et al. 1998). Ukupni učinak očituje se sniženim motoričkim odgovorom (supresija somatske mišićne aktivnosti) i promjenama u regijama mozga koje su povezane s umorom induciranim IL-1β „bolesnim ponašanjem“ (eng. *sickness behavior*). „Bolesno ponašanje“ odnosi se na oblik ponašanja u bolesti koje se očituje nizom simptoma: hiperalgezijom, poremećajem spavanja, gubitkom apetita i umorom uočenim u životinja nakon fizičke povrede ili davanja specifičnih proupalnih citokina (Hansen & Krueger 1997; Opp & Toth 1998). Kao odgovor na davanje IL-1β, aferentna vlakna vagusa štakora induciraju stvaranje IL-1β na više mjesta u središnjem živčanom sustavu (Hansen et al. 1998). Uzimajući u obzir utjecaj HPA-osi na umor, stvaranje citokina u hipotalamusu posebno je značajno.

7. Dijagnostika

U posljednjih nekoliko godina umor je postao središte interesa palijativne skrbi u onkologiji i razne stručne grupe, uključujući *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), izdale su smjernice za dijagnosticiranje i liječenje umora u bolesnika sa zloćudnom bolesti (Bower et al. 2014; Mitchell et al. 2014). S obzirom na to da je umor subjektivan simptom, najbolje se može procijeniti s pomoću upitnika koje ispunjavaju sami bolesnici (eng. *self-report*). Povijest bolesti, fizikalni pregled, laboratorijski nalazi i podatci dobiveni od obitelji važan su izvor dodatnih informacija, pogotovo kod djece.

Trenutačno probir nije organiziran ni učinkovit u mnogim ambulantama iz raznih razloga koji nerijetko uključuju prepreke koje postavljaju bolesnici, njihove obitelji, ali i sami liječnici. Primjerice, bolesnici su zabrinuti da će im terapija biti promijenjena ako priznaju osjećaj visoke razine umora. Neki pretpostavljaju da moraju osjećati umor ili vjeruju da nema terapije za umor. Liječnici također često ne prepoznaju težinu problema koji umor predstavlja za bolesnika. Sve donedavno simptom umora nije bio prepoznat kao problem u onkoloških bolesnika i zbog toga je ostao neliječen. Sada su istraživanja počela izvještavati ne samo prevalenciju i učestalost umora nego i način na koji utječe te smanjuje kvalitetu života bolesnika (Barsevick et al. 2001; Curt et al. 2000; Holley 2000).

7.1. Probir (eng. *screening*)

Prvi korak uključuje probir svih bolesnika sa zloćudnom bolesti kojima se određuje prisutnost ili odsutnost umora. Probir bi se trebao vršiti pri prvom pregledu bolesnika, na kraju primarne terapije, barem jednom godišnje tijekom praćenja bolesnika, pri dijagnozi uznapredovale bolesti i nakon svakog ciklusa kemoterapije (Bower et al. 2014). Ako se dokaže umor, provodi se kvantitativna ili semikvantitativna procjena težine umora. Jedan je primjer vizualno-analogna skala – VAS („Kako biste ocijenili jakost umora na ljestvici od 1 do 10?“) u kojoj 0 označuje odsutnost umora, a 10 najgori mogući umor (Bower et al. 2014; Mendoza et al. 1999; Mitchell et al. 2014). Blagi umor predstavljaju ocjene 1-3, umjereni 4-6, a izraženi 7-10.

Razvijene su i druge ljestvice i upitnici koji dokazano kvantificiraju umor (Wu & McSweeney 2004). Neki od češće korištenih jesu „Funkcionalna procjena terapije zloćudne bolesti – anemija, umor“ (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Anaemia, Fatigue* – FACT-An, FACT-F), „Kratki upitnik umora“ (*Brief Fatigue Inventory* – BFI) (Mendoza et al. 1999), „Višedimenzionalna procjena simptoma umora“ (*Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form* – MFSI-SF) (Stein et al. 2004), i „Upitnik kvalitete života“ (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC-QLQ-C30) (Minton & Stone 2009).

7.2. Klinička procjena

Potreba za daljnjom obradom bolesnika ovisi o razini izraženosti umora. Ako je umor procijenjen kao blag (VAS/BFI ocjena 1 do 3) i ne utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, daljnja obrada nije potrebna. Bolesnike se tada može educirati o općim strategijama očuvanja i smanjenja potrošnje tjelesne energije. Umor procijenjen kao umjeren do izražen (ocjenama 4 do 10) znatno više utječe na kvalitetu života i pogoršava ostale simptome zloćudne bolesti. Tada je potrebna detaljnija obrada usmjerena na povijest bolesti i klinički pregled kako bi se pronašli mogući reverzibilni i izlječivi pridonoseći čimbenici (Bower et al. 2014).

7.2.1. Ciljani pregled

Ciljani pregled uključuje detaljniju ciljanu povijest bolesti usredotočenu na sam umor, određivanje trenutačnog stanja zloćudne bolesti, pronalaženje mogućih čimbenika koji pridonose umoru (NCCN smjernice 2014) kao i procjenu mogućnosti da određene vrste terapijskih postupaka uzrokuju umor (Bower et al. 2014; NCCN smjernice 2014).

1. Ciljana povijest bolesti

Ciljana povijest bolesti, usredotočena na sam umor, uključuje određivanje početka umora, trajanje i obrazac umora te pronalazak čimbenika koji doprinose ili olakšavaju umor. Procjenjuje se utjecaj umora na bolesnikove fizičke i kognitivne sposobnosti, obavljanje dnevnih aktivnosti i kvalitetu života. Posebno je važan sveobuhvatan osvrt na

pojedine organske sustave kako bi se utvrdila njihova zahvaćenost i na njih usmjerila fizička i dijagnostička obrada. Pri uzimanju ciljane povijesti bolesti također je potrebno provjeriti razinu tjelesne aktivnosti i njezino podnošenje kod bolesnika.

2. Status maligne bolesti

Važna sastavnica ciljanog pregleda precizna je procjena trenutačnog stanja maligne bolesti, vrste i trajanja liječenja te odgovor bolesnika na liječenje. Rizik nastanka recidiva može se procijeniti ovisno o stadiju bolesti, patološkim čimbenicima i prijašnjoj terapiji. Ako se utvrdi da umor nije povezan s napredovanjem bolesti ili recidivom, informiranje bolesnika i članova obitelji o tome može značajno smanjiti razine anksioznosti.

3. Pridonoseći čimbenici

Čimbenike koji pridonose ili su često uzročno povezani s umorom treba posebno ocijeniti. Tu spadaju anemija, bol, psihička uznemirenost, poremećaji prehrane i spavanja, poremećaji ravnoteže elektrolita, smanjena razina tjelesne aktivnosti, zlouporaba alkohola i drugih supstancija.

Komorbiditeti koji nisu povezani s malignom bolesti i njezinim liječenjem (npr. infekcije, različiti kardiopulmonalni, endokrini, jetreni, bubrežni i neurološki poremećaji) također mogu značajno pridonijeti umoru kod onkoloških bolesnika. Optimalno liječenje tih stanja može znatno smanjiti umor.

4. Lijekovi

Lijekovi se često zanemaruju pri evaluaciji umora. Pregled svih lijekova (propisanih i nepropisanih – biljni pripravci, vitamini i ostali) vrlo je bitan jer može ukazati na moguće nuspojave i interakcije lijekova. Primjerice, beta blokatori mogu uzrokovati bradikardiju i kao posljedicu imati umor. Kombiniranjem različitih skupina lijekova kao što su antidepresivi i antihistaminici također može doći do prekomjerne pospanosti i umora. U nekim slučajevima promjena doze ili intervala doziranja lijekova bitno poboljšava umor.

5. Razina aktivnosti

Bolesnike treba ispitati o sveukupnoj razini tjelesne aktivnosti i spremnosti. Ispituju se o sposobnosti ispunjavanja osnovnih funkcija (kupanje, oblačenje, obavljanje nužde, hranjenje, hodanje) i nešto složenijih aktivnosti svakodnevnog života (kupovina, putovanje, pripremanje hrane, čišćenje, uzimanje lijekova, vođenje financija, telefoniranje) te sudjeluju li u kakvim vježbama tjelesne aktivnosti. Tjelesna se aktivnost pokazala jako dobrom u smanjenju umora u određenih skupina onkoloških bolesnika. Ipak često je teško uvjeriti kronično umorne bolesnike da će vježbanjem poboljšati svoje simptome. Iako vježbanje može biti vrlo korisno u smanjivanju umora u određenih bolesnika, prije provođenja takvog načina liječenja treba se točno odrediti razina tjelesne spremnosti bolesnika zbog mogućeg nastanka komplikacija i još izraženijeg simptoma umora.

6. Prehrana

Ocjena prehrambenih navika onkoloških bolesnika s umorom obuhvaća procjenu promjene tjelesne težine, promjene dnevnog unosa kalorija, poremećaje ravnoteže tekućine i elektrolita te zapreke unosu hrane. Odstupanja vrijednosti natrija, kalija, kalcija i magnezija također mogu biti povezana s umorom i adekvatnom nadoknadom tih elektrolita moguće je poboljšanje umora. Napori usmjereni k poboljšanju i održavanju nutricionalnog statusa mogu smanjiti i spriječiti nastanak simptoma umora.

8. Liječenje

Ako se tijekom pregleda i procjene stanja bolesnika pronađe izlječiv i reverzibilan pridonoseći čimbenik umoru, liječenje treba biti usmjereno na taj čimbenik. Nespecifično simptomatsko liječenje umora u onkoloških bolesnika obuhvaća savjetovanje i edukaciju, nefarmakološke (tjelesna aktivnost, joga, akupunktura) i farmakološke mjere (psihostimulansi, kortikosteroidi, antidepresivi) (NCCN smjernice 2014).

8.1. Savjetovanje i edukacija

Ovaj oblik liječenja uključuje savjetovanje o općim strategijama očuvanja tjelesne energije i metodama odvraćanja pozornosti te edukacija bolesnika i obitelji o etiologiji umora, značaju, terapijskim mogućnostima i njihovom očekivanom ishodu. Bolesnici uče različite metode očuvanja i pažljivoga planiranja potrošnje tjelesne energije na važne aktivnosti (Barsevick et al. 2002). Uz vođenje dnevnika, može se utvrditi specifičan obrazac pojave umora i mogu se identificirati određene aktivnosti povezane s povećanom razinom umora. Na temelju ovih informacija predlažu se promjene rasporeda u obavljanju pojedinih aktivnosti uz uvođenje odgovarajućih razdoblja odmora (predlaže se dnevno spavati maksimalno jedan sat kako se ne bi poremetio noćni ritam spavanja) kako bi se sačuvala neophodna razina tjelesne energije. Nedavna istraživanja pokazuju da različite metode odvraćanja pažnje (igre, glazba, čitanje i druženje) također pomažu u smanjivanju razine umora (Finnegan-John et al. 2013).

8.2. Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje uključuje povećanje tjelesne aktivnosti (individualizirani programi vježbanja), akupunkturu, masažu, jogu, psihosocijalne intervencije, nutricionističko savjetovanje i terapiju poremećaja spavanja (NCCN smjernice 2014).

1. Tjelesna aktivnost

Od svih nefarmakoloških metoda, tjelesna aktivnost ima najjače dokaze koji podupiru njezinu uspješnost u liječenju umora (McNeely et al. 2006; Kangas et al. 2008; Galvao

& Newton 2005; Dimeo et al. 2008). Ako nema kontraindikacija (značajna trombocitopenija, anemija, visoka temperatura, infekcija, prisutnost ekstenzivnih litičkih koštanih metastaza), kod većine bolesnika (onih na terapiji i onih koji su završili s terapijom) preporučuju se individualizirani programi umjerene aerobne aktivnosti. Smjernice *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) za liječenje umora preporučuju 150 minuta umjerene aerobne aktivnosti tjedno (brzo hodanje, bicikliranje, plivanje) uz dodatna 2 do 3 treninga snage (dizanje utega) (Bower et al. 2014).

Brojne su studije pokazale učinkovitost tjelesne aktivnosti na razinu umora i kvalitetu života u bolesnika s različitim vrstama karcinoma, pri čemu su posebno dobri rezultati zabilježeni u bolesnica s karcinomom dojke. Cochrane sustavni pregled, objavljen 2012. godine, analizirao je podatke 56 randomiziranih studija o bolesnicima koji pate od umora i došli do rezultata koji su potvrdili tjelesnu aktivnost kao značajno učinkovitiju od ostalih intervencija na kontrolnu skupinu bez obzira na to je li ona uključena za vrijeme terapije ili nakon nje (Cramp & Byron-Daniel 2012).

Program tjelesne aktivnosti treba biti individualiziran za svakog bolesnika uzimajući u obzir cjelokupno zdravlje bolesnika, kondiciju, specifičnosti terapije maligne bolesti. Pojedine bolesnike sa značajno smanjenom razinom aktivnosti najbolje je uputiti specijalistu fizikalne medicine i rehabilitacije. Bolesnici s ozbiljnim komorbiditetima trebaju proći detaljan medicinski pregled prije započinjanja s takvim načinom liječenja.

2. Akupunktura, masaža, joga

S obzirom na pozitivne učinke ovih metoda i usprkos činjenici da su studije bile male te samim time nedovoljno pouzdane, ove vrste terapija mogu se primijeniti za ublažavanje umora (van der Lee & Garssen 2012; Lengacher et al. 2012; Hoffman et al. 2012). Za konkretniju potvrdu ovih rezultata potrebne su daljnje randomizirane kontrolirane studije.

3. Psihosocijalne intervencije

Bolesnicima treba pružati upute vezane uz kontrolu stresa, anksioznosti i depresije. Psihosocijalne intervencije uključuju smanjenje stresa, kvalitetniju psihosocijalnu potporu poput edukacije (Fawzy 1995), grupa podrške, individualnog savjetovanja, sveobuhvatnih mjera za suočavanje i podnošenje stresa (Jacobsen et al. 2002) te

bihevioralne intervencije (Given et al. 2002). Ostali pristupi uključuju svakodnevne metode vizualizacije željenoga ishoda liječenja s pomoću glazbe i naracije, stvaranje ljestvice prioriteta dnevnih aktivnosti i poticanje razgovora o utjecaju umora na stil života i emocionalno stanje.

Rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja upućuju na to da ova vrsta simptomatskog liječenja snižava razinu umora u bolesnika koji su pod terapijom i onih kod kojih je već završena terapije zloćudne bolesti, bez obzira provodi li ju profesionalac ili ne, bilo pojedinačno ili u grupi (Jacobsen et al. 2007). Ipak potrebno je daljnjim istraživanjima definirati optimalan način primjene, kao i optimalnan sadržaj ove vrste liječenja.

4. Nutricionističko savjetovanje

Budući da maligna bolest i njezino liječenje utječu na nutritivni status bolesnika, nutricionističko savjetovanje može pomoći u zbrinjavanju prehrambenih poremećaja. Rezultati nedavno provedenih randomiziranih studija predstavljaju preliminarne dokaze o učinkovitosti individualiziranog nutricionističkog savjetovanja tijekom provođenja drugih oblika simptomatske terapije u svrhu smanjenja razine umora (Mustian et al. 2007).

5. Terapija poremećaja spavanja

Poremećaji spavanja značajan su problem u bolesnika sa zloćudnom bolesti, a češće uključuju poremećenu kvalitetu nego kvantitetu sna. Razni čimbenici mogu utjecati na spavanje, a uključuju spavanje po danu, anksioznost, depresiju, nuspojave lijekova, prehrambene uzroke i buđenje noću. Bihevioralna terapija za poboljšanje sna uključuje metode za poboljšanje higijene sna, restrikciju sna i promjenu navika spavanja. Kad je riječ o promjenama navika spavanja, bolesnicima se preporučuje spavati kada osjećaju pospanost, imati rutinu ustajanja i odlaska na spavanje i da ne inzistiraju na spavanju ako ne mogu zaspati u roku od 20 minuta. Metoda restrikcije sna uključuje izbjegavanje dugog i kasnog poslijepodnevnog spavanja i ograničavanje ukupnog vremena provedenog u krevetu. U prijedloge za poboljšanje higijene sna ulaze izbjegavanje

kofeina i vježbanja prije spavanja, stvaranje ugodne atmosfere i uživanje u umirujućim aktivnosti poput čitanja.

Velik broj studija govori u prilog intervencijama koje poboljšavaju kvalitetu sna i ujedno smanjuju razinu umora (Espie et al. 2008; Epstein & Dirksen 2007; Dirksen & Epstein 2008).

8.3. Farmakološko liječenje

Farmakološko liječenje umora uključuje psihostimulanse (metilfenidat, deksametilfenidat, modafinil), antidepresive i kortikosteroide. Za bolesnike s jako izraženim umorom kojima nefarmakološke metode nisu pomogle, a anemija i druga medicinska stanja povezana sa zloćudnom bolesti nisu uzrok, predlaže se uvođenje psihostimulansa (Minton et al. 2010). Druga skupina bolesnika koja bi mogla imati koristi od njihove upotrebe jesu oni sa sedacijom uzrokovanom opioidima. Najčešće korišteni psihostimulansi u liječenju umora su metilfenidat i modafinil. Metilfenidat je stimulans središnjeg živčanog sustava sličan amfetaminu, a modafinil neamfetaminski stimulans središnjeg živčanog sustava. Atipični antidepresivi daju se bolesnicima kod kojih je umor praćen depresijom (Palesh et al. 2012), a kortikosteroidi bolesnicima u terminalnoj fazi bolesti koji uz umor imaju i velik broj ostalih simptoma (Yennurajalingam et al. 2013).

9. Zaključak

Simptom umora vrlo je čest i ozbiljan problem u bolesnika sa zloćudnom bolesti. Karakteriziran je osjećajem iscrpljenosti, slabosti, manjka energije i povećanom potrebom za odmorom nesrazmjernoj bolesnikovoj aktivnosti, a zabilježen je tijekom cjelokupnog trajanja zloćudne bolesti: od dijagnoze, tijekom liječenja i još dugo nakon završetka terapije dok su bolesnici u remisiji. Umor dovodi do smanjenja fizičkog djelovanja, radne sposobnosti i poremećaja spavanja. Također ima značajne emocionalne i psihološke učinke, može uzrokovati promjene raspoloženja te ima osjetne ekonomske posljedice za bolesnika, obitelj i skrbnike. Umor utječe na liječenje zato što kao nuspojava može zahtijevati smanjenje terapijske doze ili ograničavati bolesnikovu spremnost na toleranciju i pridržavanje terapije, a time ugroziti vremensko trajanje i uspješnost liječenja. Uzroci i glavni čimbenici koji pridonose umoru su sama zloćudna bolest i njezina terapija, anemija, bol, depresija, prehrambeni poremećaji i poremećaji spavanja. Patofiziološki mehanizmi umora još nisu u potpunosti razjašnjeni. Postoji više teorija mogućeg nastanka ovog složenog simptoma, a one uključuju teoriju proupalnih citokina, poremećaj cirkadijanog ritma, poremećaj regulacije serotonina, prekid osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda, poremećaj metabolizma ATP-a i aktivaciju aferentnih vlakana vagalnog živca. Procjena umora trebala bi započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti, redovito se provoditi za vrijeme liječenja i nakon liječenja tijekom praćenja bolesnika. Potreba za daljnjom obradom bolesnika ovisi o razini izraženosti umora. Ovisno o jakosti umora i pridonosećim čimbenicima odlučuje se o terapijskim postupcima. NCCN je objavio učinkovit algoritam za procjenu i liječenje umora u zloćudnih bolesti. NCCN-ove smjernice savjetuju uzimanje detaljne povijesti bolesti, fizikalni pregled, procjenu obrasca umora, pridonosećih čimbenika i utjecaj na svakodnevni život te normalno funkcioniranje. Također je potrebno pažljivo razmotriti potencijalno reverzibilne uzroke umora poput boli, poremećaja spavanja, anemije, hipotireoze i depresije koja je posebice učestala u tih bolesnika. Umjereni i izraženi umor može se ublažiti nefarmakološkim i farmakološkim postupcima, dok kod blagog umora često nije potrebno liječenje već samo savjetovanje i provođenje edukacije. Nefarmakološko liječenje uključuje povećanje tjelesne aktivnosti, akupunkturu, masažu, jogu, psihosocijalne intervencije,

nutricionističko savjetovanje i terapiju poremećaja sna, dok farmakološko liječenje umora uključuje psihostimulanse (metilfenidat, deksametilfenidat, modafinil), antidepresive i steroide.

Kliničari, bolesnici i njihove obitelji te znanstvenici sve više uočavaju da umor u onkoloških bolesnika predstavlja značajnu posljedicu tumora i njegovog liječenja koja zahtijeva posebnu pažnju i odgovarajuću intervenciju. Umor u onkoloških bolesnika prihvaćen je u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Daljnja klinička istraživanja simptoma umora u onkoloških bolesnika trebaju biti usmjerena na razjašnjavanje etiologije, odnosa između umora i pridonosećih čimbenika te na procjenu uspješnosti terapijskih intervencija. To bi u konačnici moglo dovesti do individualno prilagođenih pristupa liječenju umora u svrhu poboljšanja fizičkog funkcioniranja, kvalitete života, emocionalnog i psihološkog zdravlja te ublažavanja ekonomskih posljedica uzrokovanih zloćudnom bolesti.

10. Literatura

Agteresch HJ, Dagnelie PC, Van Der Gaast A, Stijnen T, Wilson JH (2000) Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 92:321-8.

Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F (2005) Fatigue, psychological distress, coping resources, and functional status during radiotherapy for uterine cancer. Oncol Nurs Forum 32:633-40.

Ahlberg K, Ekman T, Wallgren A, Gaston-Johansson F (2004) Fatigue, psychological distress, coping and quality of life in patients with uterine cancer. J Adv Nurs 45:205-13.

Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Yamawaki S, Uchitomi Y (1999) Fatigue and its associated factors in ambulatory cancer patients: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 17:42-8.

Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ (2006) Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia. Cancer Treat Res 130:199-217.

Badawy AA, Morgan CJ, Llewelyn MB, Albuquerque SR, Farmer A (2005) Heterogeneity of serum tryptophan concentration and availability to the brain in patients with the chronic fatigue syndrome. J Psychopharmacol 19:385-91.

Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN (1992) Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. Acta Physiol Scand 145:75-6.

Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN (1993) Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. J Appl Physiol (1985) 74:3006-12.

Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, Gray CE, O'keane V (1992) Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. BMJ 304:1010-2.

Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M, Consortium G (2010) I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. Qual Life Res 19:1419-27.

Barsevick AM, Whitmer K, Sweeney C, Nail LM (2002) A pilot study examining energy conservation for cancer treatment-related fatigue. Cancer Nurs 25:333-41.

Barsevick AM, Whitmer K, Walker L (2001) In their own words: using the common sense model to analyze patient descriptions of cancer-related fatigue. Oncol Nurs Forum 28:1363-9.

Beijer S, Hupperets PS, Van Den Borne BE, Wijckmans NE, Spreeuwenberg C, Van Den Brandt PA, Dagnelie PC (2010) Randomized clinical trial on the effects of adenosine 5'-triphosphate infusions on quality of life, functional status, and fatigue in preterminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 40:520-30.

Berndt E, Kallich J, Mcdermott A, Xu X, Lee H, Glaspy J (2005) Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy. Pharmacoeconomics 23:505-14.

Blackshaw LA, Grundy D (1993) Effects of 5-hydroxytryptamine on discharge of vagal mucosal afferent fibres from the upper gastrointestinal tract of the ferret. J Auton Nerv Syst 45:41-50.

Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA (1989) Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. Acta Physiol Scand 136:473-81.

Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB, American Society of Clinical O (2014) Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol 32:1840-50.

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2000) Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol 18:743-53.

Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL (2005) Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. Psychoneuroendocrinology 30:92-100.

Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Castellon S, Arevalo J, Cole SW (2013) Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. J Clin Oncol 31:1656-61.

Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH (1998) Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 16:1689-96.

Bron D (2001) Biological basis of cancer-related anaemia. In: Marty M, Pecorelli S, editors. Fatigue and Cancer. European School of Oncology Scientific Updates, 5. Amsterdam:. Elsevier:45-50.

Brown DJ, Mcmillan DC, Milroy R (2005) The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. Cancer 103:377-82.

Castell LM, Yamamoto T, Phoenix J, Newsholme EA (1999) The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. Adv Exp Med Biol 467:697-704.

Chaudhuri A, Behan PO (2000) Fatigue and basal ganglia. J Neurol Sci 179:34-42.

Chaudhuri A, Behan PO (2004) Fatigue in neurological disorders. Lancet 363:978-88.

Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Cole SW (2008) Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: early findings. Brain Behav Immun 22:1197-200.

Connan F, Lightman SL, Landau S, Wheeler M, Treasure J, Campbell IC (2007) An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: the role of CRH and AVP. J Psychiatr Res 41:131-43.

Cramp F, Byron-Daniel J (2012) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 11:CD006145.

Curran SL, Beacham AO, Andrykowski MA (2004) Ecological momentary assessment of fatigue following breast cancer treatment. J Behav Med 27:425-44.

Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ (2000) Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. Oncologist 5:353-60.

David A, Pelosi A, Mcdonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, Mann A (1990) Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. BMJ 301:1199-202.

Del Priore G, Gurski KJ, Warshal DP, Angel C, Dubeshter B (1995) Adrenal function following high-dose steroids in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 59:102-4.

Dicato M (2003) Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. Oncologist 8 Suppl 1:19-21.

Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E (2008) Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. Ann Oncol 19:1495-9.

Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J (1997) Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. Ann Oncol 8:1251-5.

Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J (1999) Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. Cancer 85:2273-7.

Dirksen SR, Epstein DR (2008) Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. J Adv Nurs 61:664-75.

Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A (1998) Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. J Neurosci 18:9471-9.

Epstein DR, Dirksen SR (2007) Randomized trial of a cognitive-behavioral intervention for insomnia in breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 34:E51-9.

Espie CA, Fleming L, Cassidy J, Samuel L, Taylor LM, White CA, Douglas NJ, Engleman HM, Kelly HL, Paul J (2008) Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. J Clin Oncol 26:4651-8.

Fawzy NW (1995) A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. Cancer Nurs 18:427-38.

Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E (2013) A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. Integr Cancer Ther 12:276-90.

Flechtner H, Ruffer JU, Henry-Amar M, Mellink WA, Sieber M, Ferme C, Eghbali H, Josting A, Diehl V (1998) Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe D'Etude des Lymphomes de L'Adulte and German Hodgkin Study Group. Ann Oncol 9 Suppl 5:S147-54.

Focan C, Focan-Henrard D, Collette J, Mechkouri M, Levi F, Hrushesky W, Touitou Y, Franchimont P (1986) Cancer-associated alteration of circadian rhythms in carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) in humans. Anticancer Res 6:1137-44.

Galvao DA, Newton RU (2005) Review of exercise intervention studies in cancer patients. J Clin Oncol 23:899-909.

Giordano A, Calvani M, Petillo O, Carteni M, Melone MR, Peluso G (2003) Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. J Cell Biochem 90:170-86.

Given B, Given CW, Mccorkle R, Kozachik S, Cimprich B, Rahbar MH, Wojcik C (2002) Pain and fatigue management: results of a nursing randomized clinical trial. Oncol Nurs Forum 29:949-56.

Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD (2002) Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. Oncologist 7:126-35.

Glaus A, Crow R, Hammond S (1996) A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. Eur J Cancer Care (Engl) 5:8-23.

Groopman JE, Itri LM (1999) Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 91:1616-34.

Gutstein HB (2001) The biologic basis of fatigue. Cancer 92:1678-83.

Hansen MK, Krueger JM (1997) Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin-1beta. Am J Physiol 273:R1246-53.

Hansen MK, Taishi P, Chen Z, Krueger JM (1998) Vagotomy blocks the induction of interleukin-1beta (IL-1beta) mRNA in the brain of rats in response to systemic IL-1beta. J Neurosci 18:2247-53.

Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW (2012) Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. J Clin Oncol 30:1335-42.

Holley S (2000) Cancer-related fatigue. Suffering a different fatigue. Cancer Pract 8:87-95.

Holzner B, Kemmler G, Meraner V, Maislinger A, Kopp M, Bodner T, Nguyen-Van-Tam D, Zeimet AG, Fleischhacker WW, Sperner-Unterweger B (2003) Fatigue in ovarian carcinoma patients: a neglected issue? Cancer 97:1564-72.

Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ (2007) Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. Health Psychol 26:660-7.

Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA (2003) Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. Semin Clin Neuropsychiatry 8:229-40.

Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC (2002) Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. J Clin Oncol 20:2851-62.

Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R (2001) Radiotherapy-related fatigue: how to assess and how to treat the symptom. A commentary. Tumori 87:147-51.

Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH (2008) Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. Psychol Bull 134:700-41.

Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L (2002) Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. J Clin Oncol 20:3703-18.

Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB (1988) Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. JAMA 260:929-34.

Kurzrock R (2001) The role of cytokines in cancer-related fatigue. Cancer 92:1684-8.

Lengacher CA, Reich RR, Post-White J, Moscoso M, Shelton MM, Barta M, Le N, Budhrani P (2012) Mindfulness based stress reduction in post-treatment breast cancer patients: an examination of symptoms and symptom clusters. J Behav Med 35:86-94.

Mallinson T, Cella D, Cashy J, Holzner B (2006) Giving meaning to measure: linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities. J Pain Symptom Manage 31:229-41.

Mcdaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB (1995) Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 52:89-99.

Mcneely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS (2006) Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 175:34-41.

Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL (1999) The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 85:1186-96.

Mercuriali F, Inghilleri G (2001) Treatment of anaemia in cancer patients: Transfusion of rHuEPO. In: Marty M, Pecorelli S, eds. Fatigue and Cancer. European School of Oncology Scientific Updates, 5. Amsterdam:. Elsevier:185-200.

Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P (2010) Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. Cochrane Database Syst Rev:CD006704.

Minton O, Stone P (2009) A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). Ann Oncol 20:17-25.

Mitchell SA, Hoffman AJ, Clark JC, Degennaro RM, Poirier P, Robinson CB, Weisbrod BL (2014) Putting evidence into practice: an update of evidence-based interventions for

cancer-related fatigue during and following treatment. Clin J Oncol Nurs 18 Suppl:38-58.

Mock V (2004) Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. J Natl Cancer Inst Monogr:112-8.

Mondello P, Mian M, Aloisi C, Fama F, Mondello S, Pitini V (2015) Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. Nutr Cancer 67:12-26.

Monga U, Kerrigan AJ, Thornby J, Monga TN, Zimmermann KP (2005) Longitudinal study of quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing radiotherapy. J Rehabil Res Dev 42:391-9.

Mormont MC, Levi F (1997) Circadian-system alterations during cancer processes: a review. Int J Cancer 70:241-7.

Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, Hynes HE, Banerjee TK, Kirshner JJ, King DK, University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology P (2003) 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 21:4635-41.

Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian K (2005) Management of cancer-related fatigue. Cancer Invest 23:229-39.

Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC (2007) Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. Oncologist 12 Suppl 1:52-67.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue (version 1.2014). Available: www.nccn.org. Accessed 15 March 2015.

Niijima A (1996) The afferent discharges from sensors for interleukin 1 beta in the hepatoportal system in the anesthetized rat. J Auton Nerv Syst 61:287-91.

Opp MR, Toth LA (1998) Somnogenic and pyrogenic effects of interleukin-1beta and lipopolysaccharide in intact and vagotomized rats. Life Sci 62:923-36.

Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, Janelsins M, Sprod LK, Kesler S, Innominato PF, Roth T, Manber R, Heckler C, Fiscella K, Morrow GR (2012) Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. Sleep Med 13:1184-90.

Porock D, Juenger JA (2004) Just go with the flow: a qualitative study of fatigue in biotherapy. Eur J Cancer Care (Engl) 13:356-61.

Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Goncalves JF, Loge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P, Research Steering Committee of the European Association for Palliative C (2008) Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. Palliat Med 22:13-32.

Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, Perlis ML, Morrow GR (2007) Cancer-related fatigue and sleep disorders. Oncologist 12 Suppl 1:35-42.

Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, Bushunow P, Qazi R, Smith B (2005) Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and

depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 89:243-9.

Rubin GJ, Cleare A, Hotopf M (2004) Psychological factors in postoperative fatigue. Psychosom Med 66:959-64.

Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR (2007) Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 12 Suppl 1:22-34.

Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J (2003) Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. J Clin Endocrinol Metab 88:3149-54.

Schwartz AL, Nail LM, Chen S, Meek P, Barsevick AM, King ME, Jones LS (2000) Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. Cancer Invest 18:11-9.

Sephton S, Spiegel D (2003) Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? Brain Behav Immun 17:321-8.

Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Oldenburger F, Van Tienhoven G, De Haes JC (1998) Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. Br J Cancer 78:899-906.

Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S (2003) Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. Cancer 98:1786-801.

Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, Thors C (2004) Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. J Pain Symptom Manage 27:14-23.

Stone P, Richards M, A'hern R, Hardy J (2000) 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 11:561-7.

Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N (2000) Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol 11:971-5.

Storey DJ, Mclaren DB, Atkinson MA, Butcher I, Frew LC, Smyth JF, Sharpe M (2012) Clinically relevant fatigue in men with hormone-sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy. Ann Oncol 23:1542-9.

Swain MG, Maric M (1995) Defective corticotropin-releasing hormone mediated neuroendocrine and behavioral responses in cholestatic rats: implications for cholestatic liver disease-related sickness behaviors. Hepatology 22:1560-4.

Tchekmedyian NS, Kallich J, Mcdermott A, Fayers P, Erder MH (2003) The relationship between psychologic distress and cancer-related fatigue. Cancer 98:198-203.

Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, Clemons M, Crump M, Goss PE, Warr D, Tweedale ME, Tannock IF (2003) Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 21:4175-83.

Tisdale MJ (2005) Molecular pathways leading to cancer cachexia. Physiology (Bethesda) 20:340-8.

Touitou Y, Levi F, Bogdan A, Benavides M, Bailleul F, Misset JL (1995) Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors. J Cancer Res Clin Oncol 121:181-8.

Van Der Lee ML, Garssen B (2012) Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. Psychooncology 21:264-72.

Vgontzas AN, Chrousos GP (2002) Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 31:15-36.

Visser MR, Smets EM (1998) Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? Support Care Cancer 6:101-8.

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK (1997) Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 34:4-12.

Wang XS, Fairclough DL, Liao Z, Komaki R, Chang JY, Mobley GM, Cleeland CS (2006) Longitudinal study of the relationship between chemoradiation therapy for non-small-cell lung cancer and patient symptoms. J Clin Oncol 24:4485-91.

Weir JP, Beck TW, Cramer JT, Housh TJ (2006) Is fatigue all in your head? A critical review of the central governor model. Br J Sports Med 40:573-86; discussion 586.

Wichers M, Maes M (2002) The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. Int J Neuropsychopharmacol 5:375-88.

Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR (2005) Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. Neurosignals 14:166-74.

Wu HS, Mcsweeney M (2004) Assessing fatigue in persons with cancer: an instrument development and testing study. Cancer 101:1685-95.

Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, Tannir NM, Litton JK, Reddy A, Hui D, Dalal S, Massie L, Reddy SK, Bruera E (2013) Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 31:3076-82.

11. Zahvala

Zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc. Nikoli Đakoviću na uloženom strpljenju, vodstvu i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojim sestrama, bratu i prijateljima na bezuvjetnoj podršci.

Posebno sam zahvalna svojim roditeljima na neizmjernom trudu, pomoći i ljubavi.

12. Životopis

Rođena sam 15. siječnja 1991. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Pavleka Miškine, a gimnazijsko sam obrazovanje stekla u V. Gimnaziji u Zagrebu. Za to vrijeme sam također pohađala Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2009. godine. Tijekom studija sam bila aktivni član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske – CroMSIC i Studentske sekcije za kardiologiju. U kolovozu 2014. sam provela 4 tjedna na edukaciji iz kardiologije u „Jamaica Hospital Medical Center" u New Yorku, a u rujnu iste godine sam bila na edukaciji iz kardiotorakalne kirurgije u „Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School" u Bostonu. U travnju 2015. sam aktivno sudjelovala na „CROatian Student Summit" kongresu u Zagrebu. Izvrsno se služim engleskim jezikom i osnovama njemačkog i španjolskog.