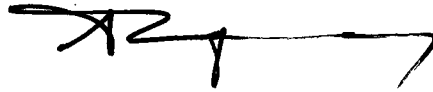


T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

107583

50 YAŞ VE ÜZERİ KANSERLİ HASTALARDA KOMORBİDİTE VE  
YORGUNLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ KOMPLİANSI  
İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ



Uzm. Dr. Andaç Argon

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İSTANBUL-2001

107583

## **TEŐEKKÜR**

*Tezimin seçimi ve hazırlanmasında büyük emeği geçen ve tıbbi onkoloji eğitiminin son bir yılını yanında tamamlamaktan onur ve mutluluk duyduğum Sayın Prof.Dr. Haluk Onat'a; eğitim sürecim boyuncaengin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sağladıkları samimi ve sıcak ortamda yetişmemde önemli katkıları olan Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı ve Onkoloji Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Erkan Topuz'a, Sayın Prof.Dr. Faruk N.Aykan'a, Sayın Prof.Dr.Adnan Aydınler'e, Sayın Prof.Dr. Sevil Bavbek'e, Sayın Prof.Dr. Koray Dinçol'a, Sayın Prof.Dr. Nakiye Öztürk'e, Sayın Doç.Dr. Pınar Saip'e ve Sayın Doç.Dr.Faruk Taş'a ; üç yıla yaklaşan birlikte çalışmamızdan büyük zevk aldığım ve desteklerini gördüğüm hekim ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm onkoloji enstitüsü çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.*

**Dr.Andaç Argon**

## İÇİNDEKİLER

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b>Giriş.....</b>             | <b>1</b>  |
| <b>Genel bilgiler.....</b>    | <b>3</b>  |
| <b>Materyal ve metod.....</b> | <b>15</b> |
| <b>Bulgular.....</b>          | <b>18</b> |
| <b>Tartışma.....</b>          | <b>24</b> |
| <b>Sonuç.....</b>             | <b>32</b> |
| <b>Özet.....</b>              | <b>33</b> |
| <b>Kaynaklar.....</b>         | <b>35</b> |

## GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Yaşlanmayla beraber birçok hastalıkla beraber kanser prevalansı da artmaktadır. Kanserli yaşlı bir hastada beraberinde bulunan diğer hastalıklar (komorbidite) genel sağ kalım üzerine olumsuz etki gösterebileceği gibi tedavi komplikasyonlarının da artmasına neden olabilir.

Kanser tanısı konmuş olan yaşlı bir hastada komorbiditenin dikkatli ve uygun bir yöntemle değerlendirilmesiyle kür, yaşam kalitesinin artışı, nüksün önlenmesi, komplikasyonların en aza indirilmesi ve mevcut hastalık belirtilerinin iyileştirilmesi gibi konularda klinisyenin en doğru kararı vermesi sağlanabilir.

Günümüzde yaygın olarak kabul görmüş standart komorbidite ölçüm ve değerlendirme yöntemlerinin olmayışı, prospektif çalışmalara yaşlı hastaların katılmayışının en önemli sebebi sayılmaktadır. Sonuç olarak onkolojik çalışmaların çoğunda “dahil edilmeme” kriterleri içinde salt kronolojik yaşın olması yaşlı popülasyonda kanser tedavisinin etkinliği ve sonuçları hakkında yeterli veri sahibi olamamamız ile sonuçlanmıştır. Oysa ki kanser klinisyenleri giderek daha fazla yaşlı ve komorbiditesi olan hasta tedavi edeceklerdir. Bu da tanı, tedavi ve prognostik çalışmalarda yaş-komorbidite ve kanserin bütünleştirildiği araştırmalara olan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada 50 yaş ve üzeri kanserli hastalarda gerek komorbidite oranı gerekse de komorbiditenin hastaların tedavi alabilme; diğer bir deyişle tedavi kompliyansı üzerine olan etkileri incelendi.

Çalışmanın ikinci kısmında aynı hasta grubunda tanı sonrasında herhangi bir onkolojik tedavi yapılmadan önce yorgunluk (fatigue) ölçümleri yapılarak 50 yaş ve üzeri kanserli hastalarda yorgunluk prevalansı ve ilişkin faktörler araştırıldı. Yorgunluğun da komorbidite gibi hastaların tedaviyi alabilmeleriyle olan ilişkisi incelendi. Yorgunluk kanserli bir hastada en sık karşılaşılan şikayet ve yaşam kalitesinin en önemli bileşeni olması nedeniyle üzerinde durulması gereken bir konudur.

Komorbideye benzer olarak yorgunluğun da yaygın kabul görmüş standart bir ölçüm metodunun olmaması ve gerek hekim gerekse hasta tarafından doğal bir belirti gibi algılanması nedeniyle kanserli hastanın sağ kalımı , tedavi kompliyansı ve yaşam kalitesiyle sıkı ilişkileri olan bu fenomen onkolojide şimdiye kadar üzerinde en az araştırma yapılan bir alan olarak kalmıştır. Bu konuyla ilgili olarak literatürde 1992 öncesine ait hemen hiç araştırma yazısı bulunmamaktadır. Bulunacak olan birkaç referans da hemşirelik çalışmalarına aittir.



## GENEL BİLGİLER

### I-KANSER VE KOMORBİDİTE

**Yaşlılarda kanser yükü:** Kanser, insidensi yaşla artan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde tüm kanserli hastaların % 58'i nüfusun yaşlı segmentinde yer alır. Kansere bağlı ölümlerin ise % 67'si yaşlılarda meydana gelir<sup>1</sup>. Hatta kanser yükünün yaşlılarda artışı bazı kanser tiplerinde çok belirginleşir. Amerikan istatistiklerine göre akciğer, kolorektal, mide, mesane ve pankreas gibi majör tümörlerin üçte ikisi ile dörtte üçü popülasyonun bu diliminde görülürken; meme ve prostat kanseri insidansı ve mortalitesi de 65 yaş ve üzerinde belirgin bir artış göstermektedir<sup>2</sup>. Nüfusun yaşlı kesimi giderek çoğaldığı için bu oranlar bir sonraki dekatta daha da artacaktır. Ortalama yaşam beklentisi, 65 yaş ve üzeri erkeklerde yaklaşık 13 yıl, kadınlarda 19 yıldır. Bu sürelerin istatistiksel olarak erkeklerde 11 yılı, kadınlarda ise 16 yılı problemsiz geçecektir. 80 yaşına ulaşmış bir insanın ise hala 7 yıllık bir yaşam beklentisi vardır<sup>3</sup>.

**Yaşla artan komorbidite yükü:** Öte yandan yaşlanmayla beraber yaşla ilişkili diğer sağlık problemleri de hızla artmaktadır. Yeni tanı konmuş kanserli hastalar yaşamlarının ilerki yıllarında diabet, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, hipertansif ve aterosklerotik kalp hastalıkları, romatizmal hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla karşılaşacaklardır. Dolayısıyla onkologlar giderek daha çok komorbiditesi olan kanserli yaşlı hastayı tedavi edeceklerdir<sup>4</sup>. Ancak şimdiye kadar yaşlı veya genç olsun kanserli bir hastada kanserin dışında da başka hastalıklar olabileceği gerçeği hekimin çok ilgisini çekmemiştir. Kansere etraflı ve detaylı yaklaşım onun kronik bir hastalık olduğunu ve yaşlanmayla artan insidansının de beraberinde diğer kronik hastalıkların insidansında bir artışı getirdiği bilincine varılmasıyla mümkündür<sup>5</sup>.

Komorbidite kanserli hastalarda sağ kalımı olumsuz yönde etkilerken tedavi komplikasyonlarını da artırmaktadır<sup>6</sup>. Bu bağlamda gündeme gelen “geriatrik onkoloji” kavramından gerçekte kastedilen onkolojik “karar-verme (decision-making)” mekanizmalarını etkileyecek şekilde bir hasta popülasyonunda diğer sağlık problemlerinin birlikte bulunması durumudur; yoksa salt belirli bir yaşla sınırlandırılmış bir hasta grubu kastedilmemektedir<sup>7</sup>. Sıklıkla komorbiditesiyle karşımıza gelecek olan yaşlı bir hastada kanserin yanısıra bulunan hastalıkların hastanın tanıs ve tedaviye yönelik girişimlerini ne ölçüde etkileyebileceğini önceden kestirebilmek çok güçtür<sup>7</sup>. Komorbidite yükü özellikle 65 yaş ve üzerinde belirgin artış gösterir. 65 yaş ve üzeri beş insanın dördünde bir veya daha fazla kronik hastalık vardır<sup>9</sup>. Bu kronik hastalıkların yanısıra yaşlılarda “geriatrik sendromlar” olarak adlandırabileceğimiz bazı problemler de sıkça görülmektedir. Aşırı fiziksel zayıflık, idrar inkontinansı, malnutrisyon, depresyon ve denge kusurları gibi bu sorunlar hastanın kendi başına yemek yemesini, yıkanmasını, tuvalet ihtiyacını görmesini, giyinmesini, hareket edebilmesini ve bir yere gidebilmesini(transport) olumsuz etkileyerek fonksiyonel durumunu da bozmaktadır. Bu durum komorbidite değerlendirmesinde ve ölçümünde giderek artacak olan ilave metotlara gereksinimi de beraberinde getirmektedir<sup>10</sup>. Sonuç olarak bu geriatrik sendromlar da komorbiditenin yanında ve ötesinde kanser tanı ve tedavisinde hekimin karar verme sürecinde etkili olacaktır.

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren beklenmedik bir epidemiyolojik olgu haline gelen ve tıp pratiğinde önemli etkileri hissedilen yaşlanmanın tıbbi boyutları tablo-1’de özetlenmiştir<sup>11</sup>. Tablodan da görülebileceği gibi geleneksel tıp pratiğinde önemli değişikliklerin gerektiği geriatrik grupta başlıca sorunsallar şunlardır:

- Sosyal ve emosyonel akomodasyon: Yaşlı kanserli bir hastayı etkin olarak tedavi edebilmek için nakil(transportasyon), beslenme, egzersiz ve evde destek öğelerinin yeterli olması şarttır

- Klinik paradigmların değiştirilmesi: Komorbidite ve fonksiyonel bağımlılık hastalığın prezantasyonunu ve tedavinin etkinliğini değiştirir
- Multidispliner yaklaşım: Yaşlanma okboyutlu bir olgu olduğu için sosyal hizmet uzmanı, beslenme uzmanı, psikiyatr gibi diğer profesyonellerle işbirliği şarttır
- Tarama ve korunmanın önemi vurgulanmalıdır

**Tablo-1. Yaşlılığın tıbbi sorunsalları**

| <i>Klinik problem</i>                    | <i>Yapılması gerekenler</i>  |
|--|--|
| Yaşın tanımı                             | Klinik ve laboratuvar değerlendirme<br>Yaşlanmanın zaman içinde değişen dinamiklerinin irdelenmesi                       |
| Kronik hastalıkların artan insidensi     | Tedavinin amacı: Küt vs palyasyon<br>Tedavinin risk / yarar oranı<br>Komorbiditenin değerlendirilmesi<br>Maliyet analizi |
| Fonksiyonel bağımlılığın artan insidensi | Evde bakımın etkinleştirilmesi<br>Sosyal desteğin sağlanması   |
| Korunma                                  | Hastalıklardan, sakatlıklardan korunma   |

**Onkoloji pratiğinde komorbidite:** Onkoloji pratiğinde komorbidite ile ilgili çalışmalar başlıca meme, kolorektal ve bař-boyun kanserlerine sınırlı kalmıştır. Kolon ve meme kanserinde komorbidite çalışmaları genellikle adjuvan tedavi uygulayıp uygulamama üzerine komorbiditenin etkisini incelemek şeklinde olmuştur; çünkü bu hastalar özellikle de kolon kanserliler çoğunlukla populasyonun yaşlı segmentinde yer alırlar ve hastalıklarının belirli evrelerinde, örneğin lenf nodu negatif olan evre II hastalarda adjuvan tedavinin mutlak yararı oldukça dūřuktur ve bu hastalardan komorbiditesi olanlara adjuvan kemoterapi verirken bu ajanların toksik etkilerine maruz bırakmak rasyonel grnmemektedir.<sup>12,13</sup> Dolayısıyla adjuvan tedavi kararı vermeden önce fonksiyonel durum, geriatrik sendromların varlığı ve

komorbiditenin varlığı ve derecesi yeterince irdelenmelidir. Baş-boyun kanserlerinde yapılan çalışmaların başlıca odak noktası ise komorbiditenin sağ kalım ve toksisite üzerindeki etkileri olmuştur<sup>14</sup>.

**Komorbiditenin ölçümü:** Öncelikle belirtmeli ki komorbiditenin bugün için standart bir ölçüm metodu yoktur. Halbuki komorbiditenin güvenilir ve kolay uygulanabilir bir ölçüm metodunun olması, klinik çalışmalarda bugüne dek bir dışlanma kriteri olan komorbiditeli kanserli hastaların uygun şekilde stratifiye edilip çalışmalara alınması yolunu açıp, bu hastalarda kanser tanısı, tedavinin etkinliği, tedavi komplikasyonları, yaşam kalitesi ve maliyet-etkinliği gibi belirsizliklerle dolu konulara açıklık getirilebilir<sup>15</sup>.

Günümüzde en çok kullanılan komorbidite ölçüm testleri şunlardır:

- Charlson Comorbidity Index (Charlson)<sup>16</sup>
- The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)<sup>17</sup>
- The Index of Coexistent Disease (ICED)<sup>18</sup>
- The Kaplan-Feinstein index<sup>19</sup>

Tüm bu metotların hepsi kolay uygulanabilir ve bir hasta için hekimin maksimum 10 dakikasını alır. Testi yapanlar arasında (inter rater) ve yeniden test yapılması durumunda (test-retest) güvenilirlik oranları oldukça yüksektir<sup>7</sup>. Şimdiye dek en çok veri bu dört metotla yapılan çalışmalardan toplanmıştır. Klinik onkolojik çalışmalarda komorbidite ölçümünde etkin olarak kullanılan bu metotlar ileride prospektif çalışmalara da veri tabanı olabilecek metotlardır. Şimdiye dek en iyi karakterize edilenleri Charlson ve CIRS olmuştur.

Fonksiyonel statusun aksine çok boyutlu bir değişken olan komorbiditenin ölçümü epidemiyolojik çalışmalar (tümör kayıtları), kronik hastalıkların klinik çalışmaları (kooperatif onkolojik çalışmalar) ve akut bakım şartları (yoğun bakım üniteleri) gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.

**Charlson:** En sık kullanılan metottur. Bir dahili tıp bilimleri kliniğine yatan hastalardaki bir yıllık mortalite oranının hesaplanması esasına dayanır. Göreceli ölüm riskinin (relative risk, RR) 1,2'den büyük olduğu herhangi bir komorbidite Charlson skalası içinde yer almıştır.

Skalada 1-6 arası puan verilmiş 19 hastalık yer alır.Örneğin  $1,2 \leq RR < 1,5$  olan bir komorbid duruma 1 puan verilmişken; RR'i 6'nın üzerinde olan veya iki komorbid duruma 6 puan verilmiştir. Retrospektif ve prospektif olarak birçok çalışmada test edilip doğrulanmış olan Charlson skalası ile meme kanserinden vertebra cerrahisine dek bir çok durumda birkaç hafta ila 10 yıllık periyotlar boyunca ölüm riskini doğru tayin edebilme olanağı vardır<sup>16,20,21</sup>.

Örneğin meme kanserinde bir kohort çalışmada, 10 yıllık mortalite end-point olarak alındığında 50 yaşından başlamak suretiyle her bir dekatın 1 ekstra puana karşılık geldiği gösterilmiştir.

Charlson metotunun ayrıca postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresi ve bakım evine çıkarılması gibi parametrelerle de korele olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Ayrıca kanserli yaşlı hastalarda özellikle progresyonsuz sağ kalımla da (PFS) korele olduğu doğrulanmıştır<sup>22</sup>.

**CIRS:** İlk olarak 1968'de Linn ve arkadaşlarınca tanımlanan CIRS metodunun prensibi komorbiditeleri tutulan organ sistemlerine göre sınıflayıp, toksisite derecelendirmesinde olduğu gibi 0-4 arası puanlamak esasına dayanmaktadır. Daha sonra Miller gibi diğer araştırmacılar bu skalayı en son şekliyle 14 hastalık grubuna ayırıp modidfiye ettiler ve bugün geriatrik onkolojide kullanılan CIRS-G gibi yeni skalalar oluşturdular.Charlson skalasıyla karşılaştırılabilir bir prognostik performansı olan CIRS'in de, yaşlı kanserli hastalarda özellikle PFS ile korele olduğu doğrulanmıştır<sup>22</sup>.Uygulaması Charlson'dan biraz daha zor olan bu skalanın da inter-rater ve test-retest güvenilirliği Charlson gibi yüksektir.

**ICED:** 1987'de Greenfield tarafından tanımlanan bu skalanın fiziksel ve fonksiyonel olmak üzere iki alt skalası mevcuttur. Fiziksel alt skala 14 hastalık grubunu CIRS'deki gibi 0-4 arası puanlarken fonksiyonel alt skala 12 fonksiyonel bozukluğu 0-2 arasında derecelendirmektedir. Kanserli hastalarda ICED ile komorbidite ve tedavi paternleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve meme ve prostat kanserinin tedavi yoğunluğu ile komorbiditenin korele olduğu gösterilmiştir<sup>18,23,24</sup>.

**Kaplan-Feinstein indeksi:** Bu iki araştırmacı tarafından 1974'de geliştirilen skala hastanın uzun dönemde sağkalımını bozması beklenebilen durumların bir listesini içerir. 12 kategoride incelenen bu hastalıklar 0-3 arası derecelendirilirler. Komorbiditelerin sayısı ve dereceleri daha sonra toplanarak genel bir puan verilir. İndeksin meme ve prostat kanseri gibi birkaç durumda mortaliteyle korele olduğu gösterilmiştir<sup>16,25</sup>. Ayrıca prostat ve baş-boyun kanserlerinde kanserin akıbetiyle ilgili olarak prediktif bir skor olarak ta kullanılmıştır<sup>25,26</sup>.

Bu dört metot bugüne dek üzerinde en çok çalışılan ve herbiri ile yayımlanmış en az 6-7 çalışmanın olduğu metotlardır. Ancak komorbiditenin nispeten genç bir araştırma sahası olduğu gözönüne alınırsa bu indekslerin bu yolda son durak olamayacağı ve daha çok ilerlemeye gereksiniminin olduğu aşikardır.

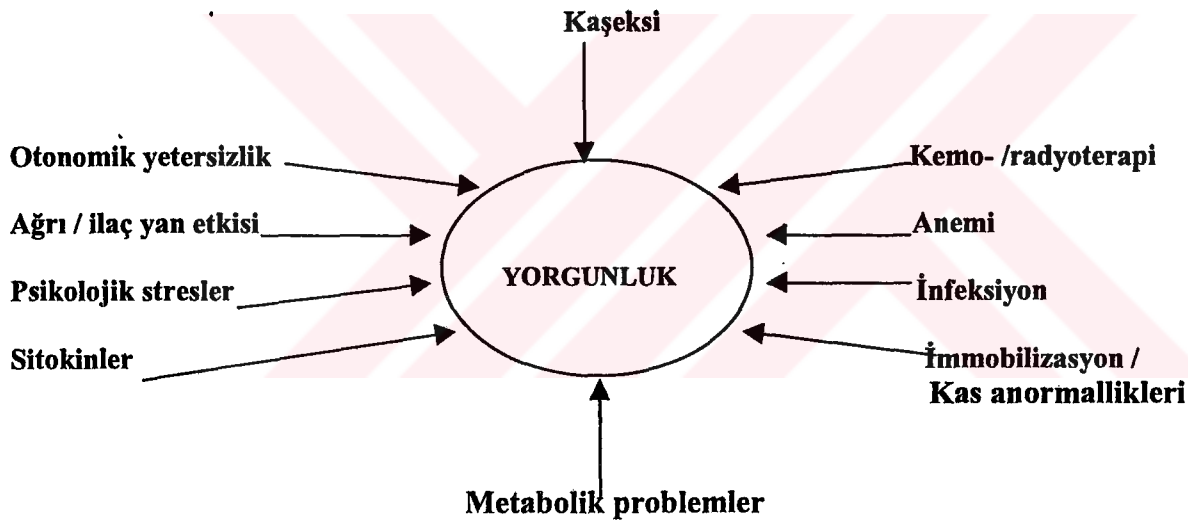
## II-KANSER VE YORGUNLUK (FATIGUE)

Yorgunluk kanserli hastalarda en sık görülen ve en rahatsız edici semptomdur. En sık aktif olarak tedavi görmekte olan hastalarda olmak üzere henüz onkolojik tedavi almamış ileri evre kanserli hastalarda da görülebilen ve genel olarak % 14-96'sında karşılaşılabilen bir olgudur<sup>27</sup>. Buna rağmen hakkında çok az bilgimiz olan bir konudur. Altta yatan hastalığın ilk belirtisi olabileceği gibi daha sonra yapılacak olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapilerden sonra da ortaya çıkabilir veya bu tedavilerle daha da artabilir<sup>28</sup>. Aistars'ın<sup>29</sup> çok boyutlu bir sorun olduğundan tanımlamanın zor olduğunu ve her duruma uygulanabilecek genel bir tanımın olmadığını belirttiği yorgunluğu hastalar halsizlik, bitkinlik, ağırlık hissi, çabuk yorulma, yavaşlama ve tükenmişlik gibi terimlerle tanımlarken hekimler de enerji kaybı, güçsüzlük, asteni, kuvvet kaybı gibi terimlerle tanımlamaktadırlar.

Yorgunluk hastalıkların evrensel bir semptomudur, sıklıkla da vücuttaki bir anormalliğin ilk belirtisidir. Hastalar yorgunluğu hastalıklarının doğal bir parçası gibi gördükleri için sorulmazsa çoğu kez ifade bile etmezler. Oysa ki yorgunluk hastaların yaşamındaki en önemli konudur. Yorgunluk hastanın iyilik hissini yok ettiği gibi günlük performansını, aktivitelerini, meslek yaşamını, ailesi ve arkadaşlarıyla olan ilişkilerini, cinsel yaşamını ve tedaviye olan dayanıklılığını son derece olumsuz etkileyebilmektedir. Büyük bir araştırmada yorgunluk nedeniyle kanserli hastaların % 28'inin işlerini tamamen bırakmak zorunda kaldıkları görülmüştür<sup>30</sup>. Yorgunluk kişinin duygu durumunu (mood) bozarak tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca ağrı, depresyon, anksiyete, anoreksia ve taşikardi gibi başka semptomlarla da birlikte olabilir<sup>31</sup>. Kanserli hastanın yaşamındaki en önemli stres yaratıcı ve semptom olmasının yanı sıra kanserin de sürekli bir hatırlatıcısı olması nedeniyle de üzerine gidilmesi gereken bir olgu olan yorgunluğun standart bir değerlendirme yöntemi ve tedavisi yoktur. Yorgunluğun mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi ancak etkin

girişimler yapılabilmesini olanaklı kılabilir; aksi halde yorgunluğun son aşaması tam bir tükenmişlik ve total enerji kaybıdır<sup>28</sup>.

**Yorgunluğun patogenezi:** Çokboyutlu ve çok nedenli bir olgu olan yorgunluğun mekanizmaları için ilk belirtilmesi gereken kaşeksiye yol açan metabolik anormalliklerin yorgunluğa da neden olacağı gerçeğidir. Ayrıca ilerlemiş bir kanserde özellikle tip-2 kas lifleri içeren tümörsüz kas dokusu aşırı laktat üreterek yorgunluk nedeni olabilir. Fakat şekil-1'de gösterilen yorgunluk mekanizmalarından da anlaşılacağı gibi belirgin kas ve ağırlık kaybı olmadan da yorgunluk olabilir<sup>32</sup>.



Şekil-1. Yorgunluk mekanizmaları

İmmobilizasyon hastada kondisyon kaybı yoluyla yorgunluğa neden olurken, bazı kanserli hastalarda görülen kas anormallikleri kasın karbonhidrat kullanımını bozarak yorgunluk yaratabilir.

Diğer bir neden olan kemoterapinin vakaların % 75-100'ünde yorgunluğa neden olduğu görülmektedir. Hastaların % 45'inde kemoterapiden bir hafta; %33'ünde ise iki hafta

sonrasına dek yorgunluk sürmektedir. Hatta bu etki tedavi tamamlandıktan aylar, yıllar sonrasında dek dahi sürebilmektedir. Kemoterapi veya radyoterapinin yorgunluk yapıcı etkisi başlıca oluşan anemi veya hücre yıkım ürünlerine bağlıdır. Bioterapötik ajanlar da (interferonlar, interleokinler, tümör nekroz faktörleri ve koloni uyarıcı faktörler) yorgunluk etiolojisinde önemli bir yer tutarlar. Bunlar vücudun çeşitli sitokinlere maruz kalmasına yol açarak flu-like sendromuna neden olmak suretiyle yorgunluğa neden olabilir. Bioterapötik ajanlar ayrıca mental yorgunluk ve bilişsel (kognitif) defisitlere de neden olabilirler.

Radyoterapi herne kadar lokalize bir tedavi yöntemi ise de özellikle abdominal radyoterapi ile yorgunluk insidensinde belirgin bir artış görülmektedir. Burada da tedavi tamamlandıktan aylar sonra dahi yorgunluğu devam ettiği görülmüştür. Radyoterapinin ayrıca hasarlanmış epitel hücrelerinin rejenerasyonu için enerji gereksinimi doğurup yorgunluğa neden olduğu da iddia edilmektedir<sup>33</sup>.

Kemoterapötikler dışında kullanılan ilaçlar da önemli bir yorgunluk nedeni olabilir. Örneğin kullanılan opioid analjezikler, anksiyolitikler, antidepresanlar, nöroleptikler, beta blokerler, benzodiazepinler ve antihistaminikler başlıca sedasyon yaparak yorgunluğa yol açabilir. Otonomik disfonksiyon ilerlemiş bir kanserin sık görülen bir komplikasyonudur. Özellikle ciddi postural hipotansiyonu olanlarda şüphelenilmelidir<sup>34</sup>.

Anemi ise ya hastalığın kendisine ya da uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişir ve yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyebilir. Aneminin tedavisiyle de yorgunluk düzelebilmektedir<sup>35</sup>.

Kanser dışında yorgunluğun %75'inden psikolojik faktörler sorumluyken kanserde bu oran % 15-25 arasındadır. İlgi azalması, konsantrasyon güçlüğü, letarji ve ümitsizlik hissi semptom olarak yorgunlukla karşımıza gelebilir. Kanser tanısı konmasından sonra oluşan anksiyete ve korku fiziksel, psikososyal ve ekonomik iyilik halinin bozulmasına yol açarak yorgunluk şeklinde kendisini gösterebilir. Uyku paterninde bozulma ve insomnia da kanserli hastalarda görülen ve yorgunluk nedeni olabilen önemli bir psikolojik faktördür<sup>36</sup>. Öte yandan

depresyon ve anksiyetenin tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir yan etkisi de yorgunluktur.

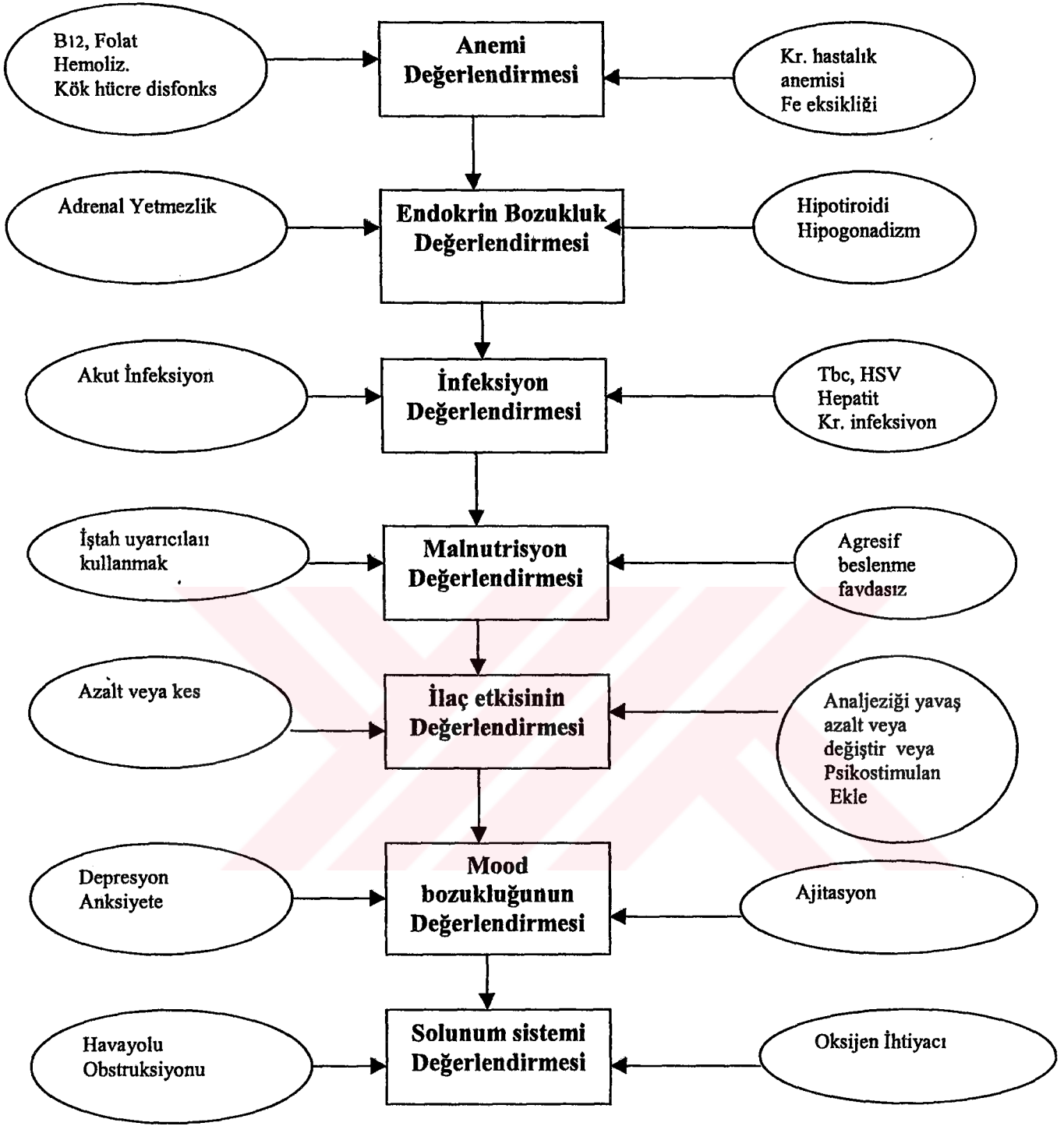
**Yorgunluğun Ölçümü:** Subjektif bir duygu olan yorgunluğun değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem yoktur. İdeal olanı bu değerlendirmeyi hastanın kendi sözleri ile kendisinin yapmasıdır<sup>37</sup>. Bir vizüel analog veya sayısal skala (ağrının ve analjeziklere verdiği cevabın monitorizasyonunda kullanılanlara benzer) kullanılarak yorgunluk değerlendirmesi oldukça doğru olarak yapılabilir. Bunun dışında daha komplike olan tek ve çok boyutlu yorgunluk skalaları da vardır; ancak yorgunluk değerlendirmesi yapılırken dikkat edilecek en önemli nokta testin veya skalanın kısa, spesifik ve kolay anlaşılır olmasıdır.

Komplike testlere örnek olarak Piper'in yorgunluk skalası ( PFS), the Edmonton Functional Assesment Tool (EFAT), the Brief Fatigue Inventory, the Functional Assesment of Cancer Therapy-fatigue ( FACT-F) sayılabilir<sup>38</sup>.

**Yorgunluğun tedavisi:** Yorgunluğun tedavisi ile ilgili bilinenlerin çoğu sağlıklı kişilerde veya kas yorgunluğu olan hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Kanserde yorgunluğun mekanizmalarını bilmeksizin yapılacak girişimler semptomaya yönelik ve emosyonel destek sağlamaktan öteye geçemeyecektir. Şekil-2' de de gösterildiği gibi bazı tedavi tavsiyeleri öne sürülmüştür ancak bunlar bilimsel bir değerlendirmeden ziyade teorik ve anektodal yaklaşımlardan ibarettir.

Algoritmada belirtilen aşamalarla ilgili olarak yorgunluğun tedavisinde hastanın yaşam stilini değiştirmesi yönünde nonfarmakolojik bir takım tavsiyelerde de bulunulabilir.

- Yatak istirahati ve aktivite arasında denge kurma
- Normal uyku ve uyanıklık sikluslarını düzenleme
- Enerjik olduğu zamanlar önemli aktiviteleri yerine getirme
- Önemsiz aktiviteleri elimine etmek/ aerobik egzersizler/fizik tedavi
- Psikoterapi, destek grupları, ruhsal danışma ve stres tedavisi



Şekil-2. Yorgunluk Tedavisinin Algoritması

İZMİR İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
 TIP FAKÜLTESİ  
 İÇ HASTALIK ANA BİLİM DALI  
 İZMİR

Bunların dışında farmakolojik girişimler de sözkonusu olabilir. Örneğin:

- ❖ Dexamethasone: 0,75-4 mg , her sabah
- ❖ Prednisone: 10-30mg , her sabah
- ❖ Megestrol acetate: 400mg/gün
- ❖ Medroxyprogesterone acetate(MPA): 750mg /gün
- ❖ Pemoline: 18,75-75mg , qd veya bid (çiğnenebilir)
- ❖ Eritropoietin
- ❖ Yeterli analjezik

Sonuç olarak çoğu onkoloğun inancının aksine kanserli bir hastanın hayatını ağrıdan daha çok olumsuz etkileyen yorgunlukla mücadele için öncelikle bu semptomu genelde ifade etmeyen hastaları şikayetlerini dile getirmeye zorlamak ve kolay ve anlaşılır skalalarla ortaya koymak daha sonrada algoritmada gösterilen basamaklara göre hastayı tedavi etmeye çalışmak esas olmalıdır.

## MATERYAL VE METOD

### Hastalar

Bu çalışmaya Ağustos 2000– Nisan 2001 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsüne başvuran 50 yaş ve üzeri 115 çeşitli kanserli hasta alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo-2’de gösterilmiştir. Hastaların tümü daha önce hiçbir onkolojik tedavi almamıştı.

**Tablo-2. Hastaların demografik özellikleri**

|                       | n          |
|-----------------------|------------|
| Cinsiyet              |            |
| Erkek                 | 50         |
| Kadın                 | 65         |
| Yaş                   |            |
| Medyan                | 64 (50–82) |
| Kanser tipi           |            |
| Akciğer               | 20         |
| Kolorektal            | 20         |
| Meme                  | 17         |
| Lenfoma               | 17         |
| Over                  | 11         |
| Prostat               | 5          |
| Özefagus              | 4          |
| Sarkom                | 4          |
| Mide                  | 4          |
| Böbrek hücreli kanser | 3          |
| Mesane                | 2          |
| Diğerleri             | 8          |
| Toplam                | 115        |

## Metod

**Komorbidite değerlendirmesi** için Charlson komorbidite skalası kullanıldı. Bu skalada yer alan komorbid durumlar ve sorgulamaları aşağıdaki gibi yapıldı:

1. Miyokard infarktüsü: Medikal olarak dökümente edilmiş olanlar
2. Konjestif kalp yetmezliği: Semptomatik, radyolojik ve fizik muayene ile dökümente edilmiş veya tedavi altında olanlar
3. Periferel vasküler hastalık: İntermittan klodikasyonu olanlar, periferel arteriyel by-pass yapılanlar, gangren ve akut arter tıkanması anamnezi olanlar ile 6cm ≥ tedavisiz anevrizması olanlar
4. Serebrovasküler hastalık: Hemipleji gelişenler veya hemipleji olmaksızın geçici iskemik atak veya serebrovasküler hadise atlatıp sekel kalmayanlar
5. Demans: Kronik kognitif bozukluğu olanlar
6. Bağ doku hastalığı: SLE, orta veya ciddi romatoid artrit, dermato / polimiyozit, mikst bağ doku hastalığı, polimiyalji, ciddi osteoartroz
7. Ülseratif hastalık: Tedavi gerektirmiş, radyolojik veya endoskopik dökümente ülserler
8. Diabetes mellitus: Antidiabetik tedavi alan uç organ hasarı gelişmiş veya komplikasyonsuz diabet
9. Orta derecede (kreatinin  $\geq 3$ mg/dl) veya ciddi (dializ gerektiren, transplantasyon yapılmış veya üremik semptomları olanlar) böbrek yetersizliği olanlar
10. Orta derecede veya ciddi karaciğer yetersizliği olanlar (siroz  $\pm$  portal hipertansiyon)
11. İkinci solid tümörü olanlar: nonmelanomatöz deri kanserleri ve in-situ serviks kanserleri hariç olmak üzere nonmetastatik veya metastatik ikinci solid tümörlüleri
12. Lösemiler: Akut ve kronik lösemiler ve polisitemia verası olanlar
13. Lenfoma grubu: Hodgkin, Non-Hodgkin, Waldenström ve multiple myeloma

14. Kronik akciğer hastalığı: Kronik hastalığa bağlı semptomatik dispnesi ve efor kapasiteleri düşük olanlar(astımda dahil)

15. Depresyon: Hamilton depresyon skalası denen poliklinik şartlarında uygulanan ve 9 soruluk modifiye şeklinin kullanıldığı oldukça sensitif bir skala ile toplam skora göre ağır gruba girenler(major depresyon)

Charlson komorbidite skalasının testi yapanlar arasında (inter-rater reliability) ve yeniden test güvenilirliği(test-retest reliability) oranları sırasıyla 0,159-0,945 ve 0,86-0,92 gibi yüksek değerlere sahiptir.

**Yorgunluk değerlendirilmesi** ise her hastaya aynı anda:

1. Görsel(Vizüel )analog
2. Sözel (Verbal) analoglar kullanarak yapılmıştır.

Görsel analogta hastaya aşağıdaki gibi düz bir çizgi üzerinde yorgunluğuna karşılık gelen noktayı işaretlemesi söylenerek yapıldı:



Sözel analog ise hastadan aşağıdaki seçeneklerden kendisi için en uygun olanı seçmesi

söylenerek uygulandı:

1. Yorgun değilim
2. Hafif derecede yorgunum
3. Orta derecede yorgunum
4. Oldukça yorgunum
5. Çok fazla yorgunum

**İstatistiksel** analizler SPSS 8.0 statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların 50-69 yaş arası ve 70 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edildiği komorbidite oranları tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo-3. Yaşlara göre komorbidite oranları**

| Yaşlar, n (%)       | 50-69  | 70+   | Toplam |
|---------------------|--------|-------|--------|
| <b>Erkek( n=50)</b> |        |       |        |
| <b>Komorbidite:</b> |        |       |        |
| 0                   | 19(38) | 7(14) | 26(52) |
| 1                   | 10(20) | 4 (8) | 14(28) |
| 2                   | 3 (6)  | 1 (2) | 4(8)   |
| 3+                  | 4 (8)  | 2 (4) | 6(12)  |
| <b>Kadın(n=65)</b>  |        |       |        |
| <b>Komorbidite:</b> |        |       |        |
| 0                   | 25(38) | 5 (7) | 32(45) |
| 1                   | 11(17) | 3 (4) | 14(21) |
| 2                   | 13(20) | 1 (1) | 14(21) |
| 3+                  | 3 (4)  | 4 (6) | 7(10)  |

Tablo-3'de hastalar 0, 1, 2 ve 3  $\geq$  komorbiditeye sahip olmalarına göre ayrı olarak gruplandırılmıştır. Erkeklerde komorbidite oranı tüm grup için % 48; kadınlarda ise % 55 olarak saptanmıştır. 1 komorbiditesi olanlar erkeklerde % 14, kadınlarda %15; 2 komorbiditesi olanlar erkeklerde %8, kadınlarda %14,5 ve 3  $\geq$  komorbiditesi olanlar

erkeklerde %12, kadınlarda %7 oranında bulunmuştur.Sonuç olarak çalışmaya alınan 50 yaş ve üzeri 115 kanserli hastadan 59'unda yani % 51'inde en az 1 komorbid duruma rastlanmıştır. Komorbidite ile cinsiyet arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı(p=0,68) Komorbidite ile yaş arasında da anlamlı bir fark görülmedi (p= 0,66) Komorbiditesi olan hastalar 70 yaş altı ve üstü iki grupta incelendiğinde eksik ve standart dışı tedavi alma nedenleri ve komorbidite ile ilişkileri tablo-4'de gösterilmiştir.

**Tablo-4.Komorbidit durumlar ve yetersiz tedavi ile ilişkileri \***

| Komorbidite<br>n(%) | 70yaş↓ | 70yaş↑ | Yetersiz tedavi nedenleri |        |
|---------------------|--------|--------|---------------------------|--------|
|                     |        |        | 70yaş↓                    | 70yaş↑ |
| Kalp Hast.          | 10(22) | 10(66) | 8(80)                     | 9(90)  |
| Akciğer Hast.       | 18(40) | 4(26)  | 11(61)                    | 2(50)  |
| Derin ven tromb.    | 5 (11) | 0(0)   | 3(60)                     | 0(0)   |
| Karaciğer Hast.     | 8(18)  | 0(0)   | 2(25)                     | 0(0)   |
| Böbrek Hast.        | 4 (9)  | 0(0)   | 4(100)                    | 0(0)   |
| Diabet              | 12(27) | 4(26)  | 6(50)                     | 3(75)  |
| İkinci kanser       | 3 (6)  | 3(20)  | 1(33)                     | 1(33)  |

\* Bu tabloda aynı hastada birden fazla komorbiditesi olanlardan yetersiz tedaviye herbirinin katkısı olabileceği düşüncesiyle ayrı ayrı hesaba katılmıştır.

Görüldüğü gibi 70 yaş altı grupta en sık görülen komorbidit durumlar akciğer hastalıkları (%40), kalp hastalıkları (%22), diabet (%27), karaciğer hastalıkları(orta ve ciddi seviyeli, %18) ve böbrek yetersizliği (%9) olurken yetersiz tedaviden en çok sorumlu olanlar da böbrek yetersizliği (%100), kalp hastalıkları (%80), akciğer hastalıkları (%61) ile diabet (%50) olmuştur. 70 yaş üstünde ise en sık karşılaşılan komorbidite kalp hastalıkları (%66) olurken akciğer hastalıkları (%26),diabet (%26) ve ikinci kanserler (%20) diğer sık karşılaşılan

komorbiditeleri oluşturmuştur. Yetersiz tedavi nedenleri sıralamasında ise ilk üç sırayı 70yaş altında olduğu gibi kalp (%90), diabet (%75) ve akciğer hastalıkları (%50) almıştır.

Komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda tedavi toksisiteleri incelendiğinde tablo-5'de görülebileceği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Komorbidite ve ilişkili olabilecek parametreler tablo-6'de verilmiştir. Görüldüğü gibi en az 1 komorbidit durumun varlığı ile yetersiz tedavi alan hastalar arasında Pearson ki-kare testi kullanılarak yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur ( $p<0,001$ );  $\chi^2=14,88$ , s.d.=1. En az 1 komorbiditesi olan hastaların yetersiz tedavi alma riski (odds ratio) ise komorbiditesi olmayanlara göre 1,97 kat fazla bulundu (%95 CI:1,4-2,77).

Aynı hasta grubunda yapılan yorgunluk prevalansı sonuçları ve yorgunlukla ilişkili hasta özellikleri tablo-7'de gösterilmiştir. Bizim örneklemimizin %62'sinde hastalar yorgun olduklarını dile getirdiler (erkeklerde %60, kadınlarda %66). Hastalar postoperatif en az 3 hafta sonra enstitümüze refere edildikleri için operasyonla ilişkili yorgunluk etiolojide ekarte edildi. Yorgunlukla ilişkili parametreler ise tablo-8'de özetlenmiştir.

Yorgunluk ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,79$ )

Yorgunluk dereceleri 1 ve 2 olanlar birinci grup; 3, 4 ve 5 olanlar ikinci grup olmak üzere iki farklı gruba ayırıp analiz edildi. Komorbidite ile yorgunluk dereceleri 3,4 ve 5 olan hastaların oluşturduğu ikinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ );  $\chi^2=18$ , s.d.=1. Odds ratio ise 4,29 (%95 CI: 1,7-10,8) idi.

Orta ve ciddi derecede yorgunluğu olan hastalar (3.,4. ve 5. derece, yani ikinci grup) ve yetersiz tedavi alımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,009$ );  $\chi^2=6,8$ , s.d.=1. Bu hasta grubunda yeterli tedavi alamama riski, yani odds ratio ise 2.28 (%95CI:1.21-4.31) kat daha fazla bulundu.

Anemi için hemoglobin alt sınırı 10 gr/dl alındığında örneklemimizde bulunan 7 anemik hastanın yorgunluk derecelerinin hiçbirisiyle Fisher kesin ki-kare testi yapıldığında istatistiksel bir ilişki gösterilemedi(p=0,066).

Her iki yorgunluk grubu (1. ve 2. gruplar) ile majör depresyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu(p<0,011);  $\chi^2=6,4$ , s.d.=1. Hafif ve orta dereceli depresyonu olanlarla yorgunluk arasında anlamlı ilişki saptanmadı( p=0,719)

**Tablo-5. Grad 3-4 toksisiteler**

|                  | Komorbiditesi olanlar | Komorbiditesi olmayanlar | p   |
|------------------|-----------------------|--------------------------|-----|
| n (%)            | n= 59                 | n=56                     |     |
| Anemi            | 2(3)                  | 3(5)                     | NS* |
| Nötropeni        | 3(5)                  | 2(3)                     | NS  |
| Trombositopeni   | 0                     | 0                        | NS  |
| Febril nötropeni | 3(5)                  | 1(1)                     | NS  |
| Alopesi          | 21(35)                | 17(30)                   | NS  |
| Mukozit          | 4(6)                  | 1(1)                     | NS  |
| Diare            | 4(6)                  | 2(3)                     | NS  |
| Emezis           | 4(6)                  | 4(7)                     | NS  |
| Anoreksi         | 0                     | 1(1)                     | NS  |
| Karın ağrısı     | 0                     | 1(1)                     | NS  |

\* İstatistiksel olarak anlamsız

**Tablo-6. Komorbidite ve ilişkili parametreler**

|                       | <i>Komorbidite</i> |
|-----------------------|--------------------|
| Yaş                   | p= 0,66            |
| Cinsiyet              | p= 0,68            |
| Yetersiz tedavi alımı | p< 0,001           |

**Tablo-7. Yorgunluk dereceleri ve hasta özellikleri**

| Yorgunluk dereceleri*<br>(n) | 1  | 2  | 3  | 4 | 5 | Toplam |
|------------------------------|----|----|----|---|---|--------|
| Erkek                        | 20 | 18 | 8  | 3 | 1 | 50     |
| Kadın                        | 23 | 25 | 10 | 6 | 1 | 65     |
| 70 yaş ↑                     | 8  | 10 | 5  | 3 | 0 | 26     |
| 70 yaş ↓                     | 35 | 33 | 13 | 6 | 2 | 89     |
| Depresyon                    |    |    |    |   |   |        |
| Var <sup>¶</sup>             | 21 | 21 | 14 | 6 | 2 | 64     |
| Yok                          | 22 | 21 | 5  | 3 | 0 | 51     |
| Anemi                        | 1  | 2  | 2  | 1 | 1 | 7      |
| Komorbidite                  |    |    |    |   |   |        |
| 0                            | 29 | 21 | 4  | 0 | 0 | 54     |
| 1                            | 8  | 12 | 6  | 3 | 1 | 30     |
| 2                            | 3  | 5  | 5  | 4 | 1 | 18     |
| 3+                           | 3  | 4  | 4  | 2 | 0 | 13     |

\* Yorgunluk derecelerinden kastedilen sayfa 17'de belirtilen sözel analog derecelerdir

¶ Hamilton skalasına göre tüm depresyon dereceleri( hafif- orta- ağır)

**Tablo-8. Yorgunlukla ilişkili parametreler\***

|                         | <i>Yorgunluk</i> |
|-------------------------|------------------|
| Yetersiz tedavi alımı   | p< 0,009         |
| Komorbidite             | p< 0,001         |
| Majör depresyon         | p< 0,001         |
| Anemi                   | p= 0,066         |
| Cinsiyet                | p= 0,79          |
| Hafif ve orta depresyon | p= 0,71          |

\*Yorgunluk derecesi 3., 4. ve 5. olan hastalar

## TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda 50 yaş ve üzeri kanserli hastalarda genel olarak komorbidite prevalansı %51'dir. Bu değer literatürle uyumludur. Erkeklerde bu oran %48, kadınlarda %55 ile yine literatürde verilen rakamlara yakındır. Literatürün aksine 70 yaş ve üzeri segmentte komorbidite oranını 50-69 yaşa göre daha az bulmamızın nedeni ise bizim örnekleminizde bu yaş grubunda daha az hasta bulunmasıdır.

Kanserli yaşlı hastalarda komorbiditenin etkilerinin ölçümü henüz çok yeni bir dönemdir. Komorbiditenin yüksek prevalansı ve sağ kalım üzerindeki etkilerine dair birçok kanıt olmasına rağmen konu halen bir çok araştırmaya gereksinim duymaktadır. Komorbidite prevalansı ile ilgili az sayıda yapılmış çalışmalardan birisi olan ve ilk Amerikan çalışması özelliği taşıyan Ogle ve ark. 15626 çeşitli kanserli hasta ile yaptıkları araştırmada 40-49 yaş arası hastalar referans kol alınmak suretiyle 50 yaş ve üzerinde en az bir komorbiditesi olanların oranını %68,7; en az iki komorbiditesi olanların oranını ise % 32,6 olarak bulmuşlardır<sup>5</sup>. Bu çalışmada en yüksek oran % 76 ile Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda bulunmuştur. Beyaz erkek ve kadınlarda ise oranlar yaklaşık eşit bulunmuştur(sırasıyla %67,4 ve %67,8). Yine aynı araştırmacıların yapmış olduğu bir MEDLINE taramasında aynı yaş grubunda en az bir komorbiditesi olanların oranını %67; en az iki olanlar %33 ve en az üç olanlar %10 olarak bulmuşlardır. Daha yaşlı segmentte daha fazla komorbidite olduğunu ve yine Afrika kökenlilerde özellikle de kadınlarda daha çok komorbiditeye rastlandığını bildirmişlerdir.

Hollanda'dan bildirilen bir çalışmada ise yeni tanı konmuş seçilmemiş kanserli hastalarda yapılan bir araştırmada 45 yaş altı kanserli hastalarda komorbidite oranının %12 olmasına karşın 45-59, 60-74 ve 75 yaş ve üzeri segmentlerde sırasıyla %28, %53 ve %63 oranında komorbidite saptanmıştır<sup>39</sup>. Komorbidite prevalansı ise en yüksek akciğer, böbrek, mide, mesane ve prostat kanserlerinde bulunmuştur.

Sabinin çalışmasında Charlson skalası kullanılarak 152 larinks kanserli hastada her dekat yaş için skalaya ilaveten 1 puan eklenerek yapılan komorbidite incelemesinde düşük dereceli komorbiditeye 126 ve yüksek dereceli komorbiditeye 26 hastada rastlanmıştır<sup>14</sup>.

Piccirillo, standart bir komorbidite indeksi kullanarak çeşitli kanserli 3378 hasta içinde baş ve boyun kanserli hastalarda komorbidite yükünü saptamak ve diğer kanserlerle karşılaştırmak, komorbiditenin sağ kalım üzerindeki bağımsız etkisini incelemek ve komorbiditenin başlangıçtaki tedavi üzerindeki etkilerini görmek için yaptığı bir çalışmada orta ve ciddi derecede komorbidite oranını %21 olarak saptamıştır<sup>40</sup>. Bu çalışmada en çok komorbiditeye sahip kanserlerin akciğer (%40) ve kolorektal (%25) olduğu görülmüştür.

Komorbidite ve genel sağ kalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. De Marco ve ark.'nın kolorektal kanserli 3355 hasta üzerinde yaptıkları ve Charlson skalasını kullandıkları bir çalışmada ise 70 yaş altında komorbidite oranı erkek ve kadınlarda sırasıyla % 49 ve % 41 ; 70yaş ve üzerinde bu değerler sırasıyla %74 ve 66 olarak bulunmuştur<sup>13</sup>. Bu çalışmada en sık görülen komorbidit durumlar kardiovasküler hastalıklar, son 10 yıl içinde tanı konmuş ikinci kanserler ve hipertansiyon olmuştur. Komorbidite nedeniyle düzenli kontrollere giden hastaların kolon kanseri tanılarının da erken evrede konması nedeniyle komorbidite en çok Dukes A evresinde görülmüştür. Bu çalışmada kısa vadeli sağ kalımın komorbiditesi olanlarda daha kötü olduğu da görülmüştür.

Bergman ve ark.'nın 55 yaş ve üzeri 300 meme kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada hastaların %50'sinde komorbidite olduğu ve bunların 75 yaş üzeri olanlarında adjuvan

radyoterapi ve kemoterapi alma oranının bu nedenle oldukça daha az olduğunu göstermişlerdir<sup>41</sup>.

Komorbiditenin meme kanserinde sağ kalım üzerindeki etkisini araştıran diğer bir çalışmada Satarino ve ark. merkezlerinde uyguladıkları 7 seçilmiş komorbid durumdan 3 ve daha fazlasını taşıyan 40-84 yaş arası 936 kadın hastada komorbiditesi olmayanlara göre meme kanseri dışı mortalite oranının 20 kat, tüm nedenlerden mortalite oranının ise 4 kat daha fazla olduğunu ve komorbiditenin etkisinin yaş, evre, tedavinin şekli, ve histolojik tipten bağımsız olduğunu gösterdiler<sup>42</sup>.

Yancik ve ark.'nın meme kanserinde yaptıkları ve 55 yaş üzeri 1800 hastanın katıldığı bir çalışmada ise meme kanserine bağlı ölüm oranının %51, kalp hastalıklarından ölümün %17, önceki kansere bağlı ölüm oranının ise % 8,4 olduğu görülmüştür. 70 yaş üzeri komorbiditesi olan hastalarda NIH konsensus panelindeki kabul edilmiş olan meme kanserinde standart tedavi modalitelerinden de büyük ölçüde sapıldığı görülmüştür<sup>12</sup>.

Yancik ve ark. bu kez 55 yaş üzeri 1610 kolon kanserli hastada komorbiditenin varlığını ve erken mortalite üzerine etkilerini inceledikleri başka bir çalışmada NIA(National Institute of Aging)/NCI(National Cancer Institute) / SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) çalışmasında yer alan komorbid durumlar listesine göre her iki cinste de eşit olmak üzere komorbidite prevalansının %40 olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde erken mortaliteyi etkilediğini göstermişlerdir. Özellikle kalp problemleri, derin ven trombozu ve karaciğer hastalıklarının etkisi ise diğer komorbid durumlara göre daha büyük etki göstermiştir<sup>43</sup>.

Meme kanserinde yapılan diğer bir çalışmada West ve ark. 1196 hastada Charlson komorbidite indeksini kullanarak siyah ve beyaz kadınlarda 10 yıllık mortalite oranlarını incelediler. 0; 1-2 ve 3+ komorbiditesi olanlarda sırasıyla 10 yıllık mortalite risk oranları

1,23; 2,58 ve 3,44 olarak bulunmuştur. Değerler arasında ırka göre farklılık olmadığı görülen bu çalışmada komorbiditenin sürvi üzerinde etkisinin olduğuda kanıtlanmıştır<sup>44</sup>.

Fleming ve ark.'nın 848 yaşlı meme kanserli hastada yaptıkları bir kohortta da hastaların üçte ikisinde en az bir komorbidite olduğu ve bunun sürvi üzerinde olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Gerek şimdiye dek yayınlanmış tüm bu çalışmalardan gerekse de bizim çalışmamızın sonuçlarından da anlaşılacağı gibi yaşlı kanserli hastalarda komorbidite prevalansı azımsanamayacak kadar yüksek ve bu durumun genel sağ kalım üzerinde anlamlı olumsuz etkileri mevcuttur. Ancak yanıtının verilmesi gereken bazı sorular da vardır.

- İlk soru bazı spesifik komorbid durumlar mı ön planda yoksa genel komorbidite yükü mü sağ kalım üzerinde daha belirleyici olmaktadır? Yukarıda sözü edilen bazı çalışmalarda kardiovasküler hastalıklar, derin ven trombozu ve ikinci kanserlerin daha sık ve prognoz üzerinde daha belirleyici olduğu irdelenmiştir. Bizim çalışmamızda amaç genel sağ kalım analizi değildir; ancak tedavi kompliansı ile bazı spesifik komorbiditeler arasında bir ilişki olup olmadığına baktığımız zaman gerek 70 yaş ve üzeri gerekse de 50-69 yaş arası segmentlerde kardiovasküler hastalıkların ve kronik akciğer hastalıklarının prevalansının daha yüksek olduğunu ve yine bu iki grup hastalığın eksik ve standart dışı tedavi alma nedenlerinden de en sık sorumlu komorbiditeler sıralamasında başlarda yer aldığını gördük. Bu durumun daha sonraki aşamada sağ kalımı da olumsuz etkilemesi olasılığı doğal olarak yüksek olacaktır. Extermann'a göre de bazı spesifik hastalıklar ön plana çıkmaktadır ancak yazar bunların diğer komorbiditelere göre daha fazla sağ kalıma etkisinin olmasından ziyade yaşlılarda bir "domino etkisi" olduğunu ve herhangi bir komorbid durumun stres altındaki diğer sistemlerde de genel bir düşüklüğe neden olacağını sonuçta da nispeten kompanse minör disfonksiyonların bu etkiyle sağ kalım üzerine belirleyici

olabileceğini söylemektedir<sup>7</sup>. Yine bu bağlamda bu komorbid durumların karşılıklı etkileşiminin additif veya sinerjistik olup olmadığına ilişkin Fried ve ark.'nın kadın hastalarda yaptıkları bir çalışmada komorbid durumların additif etkili olduğu gösterilmiştir<sup>46</sup>. Satarino'nun<sup>42</sup> çalışmasında ise aksine komorbiditelerin mortalite üzerine bu yönde bir etkisinin olmadığı iddia edilirken Newschaffer ve ark. minimal bir additif etkinin olduğunu göstermişlerdir<sup>47</sup>.

- İkinci soru komorbid durumların mortaliteyle aynı dercede fonksiyonel azalmayı, tedavi toksisitesini veya yaşam kalitesini de predikte etme potansiyelinin olup olmadığıdır. Bu soruya tam bir yanıt vermek için yaşam kalitesi skalalarına benzer uygun modeller geliştirilmesi gerekir. Bizim çalışmamızda hematolojik ve hematoloji dışı toksisite açısından komorbiditesi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Extermann ve ark.'nın bir başka çalışmasında 203 yaşlı kanserli hastada yapılan bir çalışmada komorbiditenin Charlson ve CIRSG ile karşılaştırması yapılmış ve fonksiyonel status ile ilişkileri araştırılmış ve gerek Charlson gerekse de CIRSG'nin komorbidite için uygun skalalar olduğu ancak performans statusu(PS) ve günlük yaşam aktiviteleri(activities of daily living, ADL) gibi fonksiyonel status göstergeleriyle ilişkilerinin olmadığını gösterilmiştir<sup>15</sup>.
- Üçüncü ve belki de en önemli soru ise komorbidite ölçümlerinin onkolojik çalışmalarda geçerlilik kazanıp kazanamayacağı ve şimdiye dek çalışma dışı bırakılmış yaşlı ve komorbiditesi olan hastaların çalışmalara dahil edilip edilemeyeceği sorusudur. Bu sorulara yanıt bulunması durumunda komorbiditesi olan kanserli hastaların klinik çalışmalara dahil edilmesi ile onkoloğun "karar-verme" mekanizmalarını daha iyi işletmesi ve çalışmasının kurgusunu bu doğrultuda düzenleme olanağı bulması beklenmektedir (örneğin yüksek riskli hastalarda büyüme faktörü kullanılması gibi).

Çalışmamızın ikinci bölümünde aynı hasta grubunda onkolojik tedavi öncesi yorgunluk insidensi araştırıldı. Bizim çalışmamızda henüz onkolojik tedavi almamış ve postoperatif dönemi tamamlamış hastalarda yorgunluk prevalansı % 62 gibi oldukça yüksek bir değerde bulundu. Yorgunlukla cinsiyet ve anemi arasında anlamlı ilişki yoktu; ancak ağır(majör) depresyon ve komorbidite ile yorgunluk arasında anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca orta ve ciddi yorgunluk seviyelerinde yani 3., 4, ve 5.derece yorgunluğu olan hastalarda yetersiz tedavi alımıyla da istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gördük.Henüz onkolojik tedavi görmemiş bu grupta yorgunluğun %62 gibi yüksek oranda bulunması bu hastalarda kanserin ve tedavilerinin katkısını gölgemekte dolayısıyla hastaların en çok şikayet ettiği bu semptomun daha detaylı ortaya konması ve kanserin katkısının saptanması tedavisinde de en önemli adım olacaktır.

Literatürde az sayıda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre kanserli hastalarda yorgunluk insidensi %14-96 gibi çok geniş bir aralıkta değerlerle verilmektedir. Hiç kuşkusuz bunda en önemli etken standart ve her hastanın anlayabileceği bir ölçüm yönteminin olmayışıdır.

Bunun dışında olgunun çok boyutlu ve çok değişkenli doğası da farklı sonuçların diğer nedenleri arasında sayılabilir.Kemoterapi alanlarda %75-96, radyoterapi alanlarda % 75-100 ve hiçbir tedavi almamış ileri evre kanserli hastalarda % 33-89 gibi değişken değerlerde yorgunluğa rastlanmaktadır<sup>48,49,50</sup>. Öte yandan yorgunluk genel popülasyonda da azımsanmayacak bir sıklıkta görülmektedir.Cox ve ark.'a göre erkeklerin %20'si; kadınların %30'u değişken derecelerde de olsa yorgunluk hissetmektedir<sup>51</sup>. Shepherd ve ark.'nın bir çalışmasında ise genel popülasyonda erkeklerin %13'ü, kadınların %23'ü yorgunluk ve tam tükenmişlik şeklinde hislerini dile getirdikleri gösterilmiştir<sup>52</sup>. Kanserli bir hastanın yorgunluğunun normal bir insanın hissettiğinden farkını ortaya koymanın güçlüğü de kanserde görülen çok farklı yorgunluk değerlerinin bir nedeni olabilir. Ancak bu farkı doğru

ve tam olarak ortaya koymadıktan sonra kanserli hastalarda yorgunluğun tedavisine doğru yaklaşmak olanağı bulunamaz.

Stone ve ark.'nın , kontrol grubunun hissettiği yorgunluğun %95'inden daha fazlasını hisseden kanserli hastaları dahil ettikleri bir çalışmada subjektif yorgunluğun prevalansının %75 olduğunu bulmuşlardır. Yorgunlukla yaşın, cinsiyetin, tanının, metastaz bölgelerinin, aneminin, opioid veya steroid dozunun, üre dışındaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin, beslenme durumunun ve duygu durumunun(mood) ilişkisiz değişkenler olduklarını göstermişlerdir<sup>53</sup>.

Given ve ark. 841 yaşlı kanserli hastalarda yorgunlukla ilişkili faktörleri aramak için yaptıkları bir çalışmada yorgunlukla, kanserin evresinin, akciğer kanserinin ve komorbiditenin varlığının istatistiksel olarak anlamlı birlikteliğini göstermişlerdir<sup>54</sup>.

Son tedavilerini en az 2 yıl önce almış Kanadalı 913 kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar %78 halsizlik ve %77 anksiyete olarak saptanmıştır<sup>55</sup>.

Vogelzang ve ark.'da hastalık ve tedavi sırasında hastaların %78'inin yorgunluktan şikayetçi olduğunu ancak %39'unun hastalık ve tedaviden bağımsız olarak sürekli kendilerini yorgun hissettiklerini bildirmişlerdir<sup>56</sup>.

Danimarka'dan bildirilen diğer bir çalışmada ise EORTC'nin yaşam kalitesi skalasının (QLQ-C30) kullanılarak yapılan yorgunluk prevalansı çalışmalarının yayınlanmış 14'ünün analizinde kanserli hastalarda ortalama yorgunluk skoru 50 olarak saptanırken sağlıklı gönüllülerde bu skor ortalama 26 olarak bulunmuş. Yorgunluğun en fazla halen tedavi görenler, performans statusu kötü olanlar ve ileri evre kanserlilerde olduğu da belirtilmiştir<sup>57</sup>. Bunların dışında yapılan 3 çalışmada belirgin yorgunluğun kanserli hastalarda prevalansının %20, %72 ve %41 gibi farklı değerlerde bulunmuştur<sup>50</sup>.

Morant ve Pickard ise diğer çalışmaların aksine sağlıklı gönüllüler ile kanserli hastalar arasında yorgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir<sup>58,59</sup>.

Literatürde nispeten az sayıda olan bu çalışmalarda başlıca yorgunluğun prevalansı ve ilişkili faktörler ortaya konmuştur. Bizim alışmamızda farklı olarak yorgunluğun ayrıca tedavi kompliyansı üzerine etkisi incelenerek kliniğe olan en önemli yansıması ortaya çıkarılmıştır. Görüldüğü gibi yorgunluk salt subjektif bir duygu olmaktan öte kanser tedavisinde de önemli bir engel olabilmektedir. Dolayısıyla yorgunluğun doğru ve etrafıca ölümü ve oluşum mekanizmalarının tam olarak anlaşılması ile geliştirilecek olan tedavi metotlarıyla sonuçta kanser tedavisindeki başarıyı da artırmak olanağı yakalanabilecektir.



## SONUÇ

Komorbidite kanserli yaşlı bir hastada önemli bir problemdir.Öncelikle çok boyutlu ve geçerliliği herkes tarafından kabul gören ölçüm metotlarına gereksinim vardır.Bu sayede prognostik önemini daha doğru ve etraflıca ortaya koymak olanaklı olabilir.Bu da ancak prospektif çalışmalar ve meta-analizlerden gelecek bilgiler ışığında oluşturulacak indekslerle sağlanabilir. Bugüne kadar en çok kullanılan ve geçerliliği en fazla kabul gören yöntem Charlson indeksidir. Komorbiditenin iyi bir ölçümü ve hakkında sahip olunacak detaylı bilgilerle geriatrik onkolojide karanlıkta kalmış olan bir çok konu aydınlatılabilecektir. Örneğin yaşlılarda kanser tanı ve tedavisinde uygulanacak stratejiler ve tedavi komplikasyonları ile mücadele gibi çok önemli konularda yeni standartlar bu şekilde oluşturulabilecektir.

Yorgunluk (fatigue) ise kanserli bir hastanın yaşam kalitesini ağrıdan da çok olumsuz etkilemesi nedeniyle gerek tanısı ve gerekse de tedavisiyle ilgili acil bilgilere gereksinim olan bir olgudur. Komorbiditeye benzer olarak yorgunluğun da geçerliliği herkes tarafından onanmış ölçüm metotlarına gereksinimi vardır. Yorgunluk hem normal popülasyonda hem de kanserli hastalarda tedaviyle ilişkisiz olarak oldukça yüksek oranlarda bulunması nedeniyle prevalansını doğru olarak ortaya koyacak ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile kanserli hasta bakımında önemli bir savaşımın kazanılmasına yol açacaktır.

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Dünya nüfusunun yaşlı kesimi giderek artmaktadır. Kanser ise insidensi yaşla beraber artan bir hastalıktır. Yaşla beraber kanserin yanı sıra kronik hastalıkların insidensinde de artış olmaktadır. Dolayısıyla yakın bir gelecekte komorbiditesi olan kanserli yaşlı hastalar onkologların tedavi ettikleri hasta grubunun en büyük kısmını oluşturacaklardır. Ancak yaşlı ve komorbiditesi olan kanserli hastalarla ilgili tanı, tedavi ve tedavi komplikasyonları ile tedavi kompliyansı konusunda çok az veriye ve bilgiye sahibiz. Bunun belki de en önemli nedeni kanserli bir hastada komorbiditeyi tüm boyutlarıyla gerçek prognostik değerini ortaya koyacak şekilde ölçüm metotlarının geliştirilmiş olmamasıdır. Kanserli bir hastada yaşam kalitesini en az ağrı kadar bozan ve karşılaşılan en sık semptom olan yorgunluk için de aynı komorbidite gibi geçerliliği herkes tarafından kabul görmüş bir ölçüm metodu yoktur. Bu önemli semptomun tedavisinde en önemli adım olguyu doğru ve etraflıca ortaya koyacak ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesidir. Bu çalışmada hem komorbiditenin hem de yorgunluğun 50 yaş ve üzeri çeşitli kanserli hastada prevalansı araştırıldı ve tedavi kompliyansı ile olan ilişkileri araştırıldı.

**Materyal ve metod:** Ağustos 2000-Nisan 2001 arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsüne başvuran 50 yaş ve üzeri 115 çeşitli kanserli hastada Charlson komorbidite indeksi ve görsel ve sözel yorgunluk skalaları uygulanarak komorbidite ve yorgunluk prevalansı araştırıldı. Daha sonra bu hastalarda komorbidite ve yorgunluğun varlığının tedavi kompliyansı ile olan ilişkisi incelendi. Bunun için hastaların alması gereken kemoterapi, hormonoterapi, immunoterapi ve/veya radyoterapiden olan sapmaları incelendi.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 64 (50-82) ve en az bir komorbiditesi olan hastaların prevalansı %51(kadınlarda % 55 ,erkeklerde % 48) bulundu. Yorgunluk prevalansı ise %61 olarak saptandı. Komorbidite ile yetersiz tedavi alımı arasında anlamlı ilişki saptandı

( $p < 0,001$ ). Orta ve ciddi derecede (3., 4. ve 5. grup) yorgunluk ile yetersiz tedavi alımıyla ve komorbiditeyle de anlamlı ilişki olduğu bulundu (sırasıyla  $p < 0,009$  ve  $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Yaşlı kanserli hastalarda komorbidite prevalansı oldukça yüksek ve bu hastalarda yetersiz tedavi alımının ve standart tedaviden sapmanın önemli bir nedenidir. Yorgunluk prevalansı da henüz daha onkolojik tedavi almamış hastalarda bile oldukça yüksektir ve orta ve ciddi yorgunluğu olan hastalarda yetersiz tedavi alımının nedenleri arasında yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons. Magnitude of the problem—how do we apply what we know? *Cancer* 74: 1995-2003; 1994
- 2- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF et al(eds). *SEER Cancer Statistics Review* , 1973-1996. Bethesda, MD, NCI,NHI Publication No.99-27789,1999
- 3- Guralnik JM, Land KC, Blazer D,et al. Educational status and active life expectancy among older blacks and whites. *N Engl J Med* 329: 110-116; 1993
- 4- Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 6: 376-380, 1996
- 5- Ogle KS, Swanson GM, Woods N,et al. Cancer and comorbidity: Redefining chronic diseases. *Cancer* 88(3):653-663, 2000
- 6- Cova D, Beretta G, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older patient. In Balducci L, Lyman GH (eds): *Comprehensive Geriatric Oncology* (ed 2). Hardwood,Amsterdam, 1998, pp 429-442
- 7- Extermann M. Review: Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 36: 453-471; 2000
- 8- Repetto L, Granetto C, Venturino A. Comorbidity and cancer in the aged : the oncologists point of view. *Rays* 22(1): 17-19; 1997
- 9- Fried LP, Wallace RB. The complexity of chronic illness in the elderly : From clinic to community, in Wallace RB, Woolson RE (eds): *The epidemiologic study of elderly*.New York,NY, Oxford University Press,Inc, 1992, pp 10-19

- 10- Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, et al. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: Approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 19(4): 1147-1151; 2001
- 11- Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 36: 1741-1754; 2000
- 12- Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *Jama* 285(7): 885-892; 2001
- 13- De Marco MF, Janssen MLG, van der Heijden LH, et al. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur J cancer* 36: 95-99; 2000
- 14- Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, et al. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. *Ear Nose Throat J* 78(8): 578-581; 1999
- 15- Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 16(4): 1582-1587; 1998
- 16- Charlson ME, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-383; 1987
- 17- Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research : Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 41: 237-248; 1992
- 18- Greenfield S, Blanco DM, Elashoff RM, et al. Patterns of care related to age of breast cancer patients. *J Am Med Assoc* 257: 2766-2770; 1987
- 19- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 27: 387-404; 1974

- 20- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 45: 613-619;1992
- 21- D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: The Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med* 32: 382-387; 1993
- 22- Chen H, Overcash J, Extermann M, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients : impact on overall survival and progression-free survival. *Am Geriatric Soc Meeting*, P76,1999
- 23- Bennett CL, Greenfield S, Aronow H, et al. Patterns of care related to age of men with prostate cancer. *Cancer* 67: 2633-2641; 1991
- 24- Guadagnoli E, Shapiro C, Gurwitz JH, et al. Age related patterns of care : evidence against ageism in the treatment of early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 15: 2338-2344; 1997
- 25- Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, et al. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostatic cancer. *J Chron Dis* 39: 913-928; 1986
- 26- Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology* 9: 831-836; 1995
- 27- Miaskowski C, Portenoy RK. Update on the assessment and management of cancer-related fatigue. *Principles and practice of Supportive Oncology Updates* 2: 1-10; 1998
- 28- Smets EMA, Garssen B, Schuster ALJ. Review: Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 68:220-224; 1993
- 29- Aistars J. Fatigue in the cancer patient : a conceptual approach to a clinical problem. *Oncology Nursing Forum* 14(6): 25-30; 1987
- 30- Curt GA, Breitbart W, Cella DF, et al for the Fatigue Coalition. Impact of cancer related fatigue on the lives of patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:2214; 1999

- 31- Waltzman R, Gabrilove J. Cancer related fatigue. *Oncology special edition* 3:129-131;2000
- 32- Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *The lancet oncology* 1:138-147; 2000
- 33- Simon AM, Zittoun R. Fatigue in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 11: 244-249; 1999
- 34- Bruera E, Chadwick S, Fox R. Study of cardiovascular autonomic insufficiency in advanced cancer patients. *Cancer Treat Rep* 70: 1383-1387; 1986
- 35- Coquard IR, Cesne A, Rubia MT, et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 17(9): 2840-2846; 1999
- 36- Passik SD, Dugan W, McDonald MV, et al. Oncologist' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 16(4): 1594-1600; 1998
- 37- Neuenschwander H, Bruera E. Pathophysiology of cancer asthenia. In Bruera E, Portenoy R, eds. *Topics in palliative care*. Oxford, Oxford University Press, pp171-183;1998
- 38- Richardson A. Measuring fatigue in patients with cancer. *Support Care Cancer* 6:94-100; 1998
- 39- Coebergh JW, Janssen HML, Post PN, et al. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of the Netherlands in 1993-1996. *J Clin Epidemiol* 52(12): 1131-1136; 1999
- 40- Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 110(4): 593-602; 2000
- 41- Bergman L, Dekker G, vanKerkhoff EH, et al. Influence of age and comorbidity on treatment choice and survival in elderly patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 18(3): 189-198; 1991

- 42- Satarino WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120(2): 104-110; 1994
- 43- Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population based study. *Cancer* 82(11): 2123-2134; 1998
- 44- West DW, Satarino WA, Ragland DR, et al. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. *Ann Epidemiol* 6(5): 413-419; 1996
- 45- Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A. A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities: a focus on breast cancer. *Med Care* 37(6): 601-614; 1999
- 46- Fried LP, Bandeen RK, Kasper JD, et al. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* 52:27-37; 1999
- 47- Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LE, et al. Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *J Gerontol* 53:372-378; 1998
- 48- Meyerowitz BE, Sparks FC, Spears IK. Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: psychosocial implications. *Cancer* 43(5): 1613-1618; 1979
- 49- Nail LM. Coping with intracavitary radiation treatment for gynecological cancer. *Cancer Practice* 1(3): 218-224; 1993
- 50- Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Br J Cancer* 34(11):1670-1676; 1998
- 51- Cox B, Blaxter M, Buckle A, et al. The health and lifestyle survey. London, Health Promotion Research Trust; 1987
- 52- Shepherd M, Cooper B, Brown A, et al. Psychiatric illness in general practice, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Oxford University Press; 1981

- 53- Stone P, Hardy J, Broadley K, et al. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 79(9-10): 1479-1486; 1999
- 54- Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 21(6):456-466; 2001
- 55- Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B, et al. A Canadian survey of cancer patients experience: are their needs being met? *J Pain Symptom Manage* 16:298-306; 1998
- 56- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. The Fatigue Coalition: patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer related fatigue: results of tripart assessment survey. *Semin Hematol* 34: 4-12; 1997
- 57- King MT. The interpretation of scores from the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 5(6): 555-567; 1996
- 58- Morant R. Asthenia: an important symptom in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 22: 117-221; 1996
- 59- Pickard HS. Fatigue in cancer patients: a descriptive study. *Cancer Nurs* 14(1): 13-19; 1991