

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

癌症症狀之 cytokines 模式之實證研究：癌症護理及治療
之臨床應用--台灣癌症病人之症狀群集現象及其 cytokines
生物機轉之探討(II)
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：整合型
計畫編號：NSC 94-2314-B-038-046-
執行期間：94年08月01日至95年10月31日
執行單位：臺北醫學大學護理學研究所

計畫主持人：林佳靜
共同主持人：陳美伶、許準榕、林建煌、呂思潔、陳炳常
邱仲峰
計畫參與人員：學士級-專任助理：楊若嫻

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96 年 02 月 12 日

目錄

(一) 前言.....	1
(二) 研究目的.....	1
(三) 文獻探討.....	1
(四) 研究方法.....	5
(五) 研究結果.....	7
(六) 結論.....	8
(七) 參考文獻.....	16

(一) 前言

癌症病人常因疾病本身或抗癌治療而同時經歷多種的症狀(Cleeland et al., 2000)，包括有疼痛、腸胃道症狀(如噁心、腹瀉)、惡病質、疲憊、認知障礙、焦慮和憂鬱。這些症狀將可能導致療程延長、療程終止、功能障礙和特定困擾(Cleeland, 2000; Cleeland, 2001)。過去的研究顯示許多症狀之間，不論是強度或困擾程度，彼此是互有關連的(Akechi et al., 1999; Gaston-Johnsson et al., 1999; Glover et al., 1995; Miaskowski & Lee, 1999; Sadler et al., 2002; Fossa et al., 2003)，但過去主要的研究方向多為探討單一症狀(如疼痛或疲憊)，或是其相關症狀(如憂鬱或焦慮)之現象，雖然這些研究結果有助於我們了解一些症狀，但對於臨床人員幫助同時發生多種症狀的癌症病人仍較為有限(Dodd et al., 2001)。過去少數研究指出癌症症狀經常為多重症狀同時出現，亦即有症狀群集(Symptom Cluster)之現象(Cleeland, 2000; Miaskowski, 2003)，症狀群集的現象產生，使學者進一步提出這些症狀可能具有一共同之生物機轉，例如，於體外研究或動物模式中發現血清內的 cytokines 被認為是影響症狀表現的主要因子。於動物實驗中，注入 cytokines 後產生與癌症症狀極相似之疾病行為。然而，至目前為止，對於癌症症狀之生物機轉之探討仍極為有限，因此，本研究之主要目的為分析癌症病人之症狀群集現象及探討症狀產生之 cytokines 生物機轉。

(二) 研究目的

本二年期之研究計畫其主要之研究目的如下：

- 一、 探討癌症病人之症狀發生型態、強度、及對生活影響程度。
- 二、 分析癌症病人之症狀群集現象。
- 三、 探討癌症病人個別症狀與 Cytokines 之相關以及症狀群集與 Cytokines 之相關。

(三) 文獻探討

症狀群集(Symptom Cluster)

三個以上彼此互有關連的症狀便可稱為一個症狀群集(symptom cluster)，近年來有些研究學者已將研究方向從探討個別症狀(例如：疼痛或疲憊)轉向症狀群集，然而顯少研究探討癌症病患症狀經驗的潛在層面(Dodd et al., 2001)。過去 Sarna 等人(1997)使用 13 項症狀困擾量表(Symptom Distress Scale, SDS) (McCorkle & Young, 1978; McCorkle & Quint-Benoiel, 1983)測量 60 位肺癌婦女的複合症狀，發現「情緒和生理困擾」(emotional and physical suffering)、「腸胃障礙」(gastrointestinal distress)、「呼吸障礙」(respiratory distress)和「不舒服」(malaise)等四項因子可解釋 63.3%的所有變項，然而 Sara 等人的研究限制在於研究樣本過小，使得研究結果的信度較差。Cleeland 和其研究團隊(2000)用因素分析法測試安德森症狀量表(MD Anderson Symptom Inventory, MDASI)中的 13 項核心症狀，在 527 位癌症門診病人的研究樣本中發現兩項主要因素：「一般症狀嚴重因素」(general symptom severity factor)和「腸胃因素」(gastrointestinal factor)，並且已在另外一組 113 位癌症門診病人測試此研究結果具有良好效度；和 Sarna 等人研究相比，Cleeland 等人的研究結果因其較大的樣本數並測試交叉效度而顯得較為有力。雖然症狀困擾量表和安德森症狀量表的項目不完全一致(僅有六項雷同)，但腸胃因素(噁心、嘔吐與缺乏食慾)在這兩個研究中是相同的，並屬於症狀群集或多重症狀的初步研究，此研究結果可做為症狀群集之基本性質描述，並且顯示每個症狀群集可能被特定生物機轉所影響。此外，關於癌症病人之認知功能障礙相關症狀，有學者發現記憶、運動功能和執行功能會同時發生障礙，而注

意力和心理性肌肉運動則不會同時發生障礙(Meyers et al., 1995)；Meyers 等人(in press)另發現當工作記憶(能處理資訊並執行多種任務)受到損害時，海馬迴記憶(保留和合併功能)仍能保持正常功能。

有些研究指出癌症症狀群集不僅影響症狀強度，也與健康狀態、生活功能有密切相關。Gaston-Johansson 等人(1999)探討 127 位第二到第四期乳癌患者之疲憊、疼痛和憂鬱對健康狀態的影響，其中 91%位有疲憊困擾、47%有疼痛及 54%有憂鬱，此三者不僅在彼此間的關係有統計上顯著相關，且憂鬱和感覺疼痛(sensory pain)可解釋 64%健康狀態，憂鬱和情感疼痛(affective pain)可解釋 63%健康狀態，疲憊和憂鬱解釋 42%健康狀態，顯示此三種症狀與由 20 項醫學結果(Medical Outcomes Survey)測量得之健康狀態有高度相關。另外在 177 位接受化學治療、放射線治療、荷爾蒙療法或生物療法的門診癌症病患之研究(Miaskowski, 2003)，發現約 35%的病人同時經歷 2 至 3 種症狀困擾，而癌症症狀數目與單一症狀：疲憊量表(Lee Fatigue Scale Scores)、睡眠障礙量表(General Sleep Disturbance Scores)和疼痛量表(NRS of Worst Pain)之得分有顯著正相關，也就是說經歷越多癌症症狀數目將使其他的症狀強度增強；此研究結果也發現癌症症狀數目亦影響病人健康狀態，其癌症症狀數目越多，則 KPS 與 QOL 分數越低，表示其影響生活功能越多，並且以 Center for Epidemiological Studies-Depression Rating Scale(CES-D)測得病人的憂鬱情形也與其經歷之癌症症狀數目有顯著正相關。

症狀群集的測量問卷

測量疼痛、疲憊、憂鬱、失眠等單一症狀的工具具有相當多種，研究者可合併使用不同的單一症狀量表以探討症狀群集，然而缺乏強度、頻率或困擾等不同層面間的內在一致性、一致的測量時間點和計分方式，將使合併量表的困難度提高，甚或使得結果不具意義。較為有效地測量症狀群集的方法是使用可整體評估癌症病人經常經歷的症狀量表，例如 Symptom Distress Scale (McCorkle & Young, 1978; McCorkle & Quint-Benoliel, 1983)、The Rotterdam Symptom Checklist (de Haes et al., 1990)、Memorial Symptom Assessment Scale (Portenoy et al., 1994)、Edmonton Symptom Assessment Scale (Bruera et al., 1991)及 MD Anderson Symptom Inventory (Cleeland et al., 2000)。這些工具皆以受試者主觀描述為所測量的症狀層面仍有些許不同，Symptom Distress Scale 是最常被使用的，然而測量 13 項症狀可能不足以涵蓋所有癌症病人，並且此量表僅測量症狀困擾此單一層面；31 項 Rotterdam Symptom Checklist 被設計用來測量參與臨床研究的癌症病人之症狀困擾，其限制在於其評分等級之敘述可能會被病人誤解(Cleeland et al., 2000)，以及缺乏癌症的特殊症狀(Paice, 2002)；9 項 Edmonton Symptom Assessment Scale 則是針對接受緩和醫療照護的病人族群而設計，此量表簡易且有良好的信效度(Bruera et al., 1991; Philip et al., 1998; Chang et al., 2000)，然而此量表僅測量症狀經驗的強度層面。本研究將使用之 MD Anderson Symptom Inventory 是一個多向度的評估量表，共有 19 個評估項目，可評估癌症患者多種的癌症症狀困擾嚴重程度，MDASI 的癌症症狀困擾嚴重程度與癌症症狀干擾生活活動功能嚴重程度兩者顯示可預測與癌症疾病嚴重性的關係，而且，MDASI 可高度的獨立顯示出癌症疾病和癌症治療的嚴重性(Cleeland et al., 2000)。

癌症症狀與細胞激素之關係

近年來國際學者更進一步假設某些癌症症狀是由共同的生物機制所衍生的，如於動物模式中發現血清內的細胞激素(Cytokines)是影響癌症症狀表現之主要因子(Larson, & Dunn, 2001; Miller, 2003)，因此，若能由臨床實驗檢驗深入探討癌症症狀與生物機制之關

係，不僅可研發具有特異性之生物療法且可發展介入性護理措施，來刺激或增補免疫系統來對抗癌症症狀。

細胞激素是維持細胞與細胞間之溝通的化學反應作用和訊息傳遞，也就是由細胞分泌出去的荷爾蒙。其主要傳遞白血球之間的訊息所以又稱「介白質」(interleukin)。細胞激素可分為兩大來源，由單核球或巨噬細胞分泌 (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 及 IL-15 等) 及由淋巴球分泌 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-11 至 IL-15 等)，其中 IL-4 促進 IgE 的生成，而 IL-5 則促進嗜伊紅白血球的增生，如細胞激素分泌的不正常易造成各種過敏及免疫的疾病(Erickson, Reiss, & Sargent, 1997)。其主要生物活性可分為：參與自然免疫反應、調節淋巴球生長、分化、和細胞活性、參與免疫發炎反應、以及刺激未成熟白血球的生長和分化 (Watkins, Maier, & Goehler, 1995)。雖在實驗室的研究結果已証實殺手 T 細胞、自然殺手細胞、巨噬細胞及腫瘤壞死因子可以破壞惡性腫瘤，但近年來有關認為由腫瘤本身產生的及免疫系統與腫瘤間交互作用產生的細胞激素對體內物質代謝所致的惡病質等的國外相關研究突飛猛進，使我們更加明瞭免疫系統產生的媒介物(mediators)可影響許多其他系統中的細胞生長、增殖、分化與修補(Cleeland, & Wang, 1999; Dunlop & Campbell, 2000; Matthys, & Biliau, 1997; Negri, et al., 2001; Watkins, Maier, & Goehler, 1995)。細胞激素可分為數百種，經系統文獻查證，茲歸納以下幾種主要與癌症症狀可能有其關聯性(Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson, & Mock, 2003; Dunlop, & Campbell, 2000; Feghali, & Wright, 1997; Keen, 2002; 林, 2000)。

1. 腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor; TNF- α)

當細胞於感染或傷害急性期於分化中會產生 TNF- α ，由於幾乎所有的細胞表面都有 TNF receptor，其作用是非常多樣性的。TNF- α 主要來源為脂多醣體(lipopolysaccharide, LPS)刺激單核吞噬細胞所產生。其主要生物活性有活化白血球、誘使白血球附著於內皮細胞表面，進而達到白血球聚集於發炎的部位、刺激單核吞噬細胞分泌細胞激素如 IL-1、IL-6 等等。TNF- α 主要經由血液循環誘使宿主產生全身性的效應，包括體溫上升(影響下視丘體溫調節中樞)、慢性衰弱(促使肝醣分解使得儲存的肝醣減少，乳酸產物增加)、活化凝固系統及抑制幹細胞分裂。於 Cleeland & Wang (1999)研究中亦指出如果血紅素低於 10 就會導致病患呈現疲憊，而持續性貧血更誘使病患帶來一連串的症狀，如認知受損、注意力不集中、記憶與語言遲鈍等等 (Gustein, 2001; Mantovani, 1997)

2. 介白質-1 β (Interleukin-1 β ; IL-1 β)

IL-1 是一個發炎細胞激素，有兩種分子結構 IL-1 α 及 IL-1 β 。基本上兩者的活性相同，對細胞表面接受器的親和力也相同。唯一較明顯的是 IL-1 β 乃由人類單核球製造的。而 IL-1 的作用為刺激 IL-2 生成。主要來源不僅單核吞噬細胞分泌，嗜中性白血球、纖維母細胞、角質細胞等受刺激後亦有分泌的能力。一般的正常細胞為被刺激之前無製造 IL-1 的能力，一旦受到刺激而活化之後，其製造的反應很快速。IL-1 的生物活性主要包括：維持細胞的生長與分化、發炎、組織代謝、以及影響中樞神經系統。IL-1 主要經由血液循環誘使宿主產生類似 TNF- α 全身性的效應 (Matthys, & Biliau, 1997; Mantovani, 1997)，包括體溫上升(影響下視丘體溫調節中樞)、代謝性消瘦(惡病質)、嗜眠、厭食(影響中樞神經系統細胞)。

3. 介白質-2 (Interleukin-2; IL-2)

在調節免疫反應 IL-2 扮演極重要角色(Mantovani, 1997)。只有活化的 T 細胞、B 細胞才會表現完整的 receptor，對 IL-2 有最高的親合性，而這些細胞主要由 CD4⁺T 細胞分泌

IL-2 的量，決定 T 細胞參與免疫反應的程度。其主要功能為扮演自體分泌生長因子、細胞溶解的功能、以及誘使 B 細胞生長與成熟。Stockhorst, Speenes-Saleh, Korholz, Gobel, Schneider, Steingruber, Klosterhalfen (2000) 研究中指出 IL-2 與癌症化學療法所產生的嘔心與嘔吐有關。

4. 介白質-6 (Interleukin-6; IL-6)

正常細胞被刺激之前不會製造 IL-6，其主要生物功能有使已活化的 B 細胞分化成熟為漿細胞製造免疫球蛋白、增強 T 細胞對 IL-2 的反應。但過量的 IL-6 合成，有可能導致自體免疫疾病、惡性腫瘤和病毒感染的病理變化。相同的 IL-6 也會使體溫上升、厭食、惡病質(Matthys, & Billiau, 1997; Negri, et. al, 2001)。

5. 介白質-8 (Interleukin-8; IL-8)

IL-8 主要由單核球所分泌。IL-8 的可經由不同的刺激產生，如 TNF、IL-1 和病毒等。IL-8 在許多急性或慢性發炎反應中扮演重要角色，主要的生理功能是吸引及活化 neutrophils。

6. 介白質-10 (Interleukin-10; IL-10)

IL-10 可抑制 IL-1 α 、IL-6、IL-8 等細胞激素的產生，以及抑制巨噬細胞活化 T 細胞；亦具有抗發炎反應的作用。同時於 Stockhorst, Speenes-Saleh, Korholz, Gobel, Schneider, Steingruber, Klosterhalfen (2000) 研究中亦說明了 IL-10 與癌症化學療法所產生的嘔心與嘔吐有關。

7. 介白質-12 (Interleukin-12; IL-12)

IL-12 主要由巨噬性細胞受細菌或細菌產物刺激後所分泌的。其主要生物特性是增強自然殺手細胞(Natural killer cell; NK)的溶解細胞活性。

以上得知，與癌症症狀相關之細胞激素大致可分為參與自然免疫反應的細胞激素包括有：TNF- α 、IL- β 、IL-6、及 IL-8；調節淋巴球的細胞激素包括有：IL-2；調節免疫發炎反應的細胞激素包括有：IL-10、IL-12。這些細胞激素於動物實驗中所驗證之疾病行為反應與癌症相關症狀是有相關的(Dantzer, 2001)。也就是說，細胞激素可能為影響癌症症狀表現之主要因子。如果能深入探討其生物機轉將有助於提昇醫療與護理癌症症狀處置。目前國內相關文獻相當貧乏，由此可見，細胞激素對於癌症病患歷經症狀所扮演之角色的確有其重要探討之必要性。

症狀群集的生物機轉

目前在動物模式以細菌的脂多醣類(LPS)所引發的疾病行為(sickness behavior)中發現許多與癌症症狀的類似症狀，例如生理反應包括：發燒、疼痛、惡病質與下視丘—腦下腺—腎上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)及自主神經系統功能低下(Watkins & Maier, 2000)；行為反應包括：一般活動減低、思睡、認知障礙、社交及探索行為減少、性行為減少及食量減少(Yirmiya, 1996)。因疾病行為是一聯串的血清免疫反應(Watkins & Maier, 2000; Dantzer, 2001; Konsman et al., 2002)，藉由皮下、靜脈或腹腔內注射特定細胞激素後會引發特定疾病行為，反之，若注入拮抗劑競爭細胞激素之受體則可預防某些疾病行為，例如 IL-1 和 TNF- α 可阻止 LPS 引發的疼痛和其他症狀(Dantzer, 2001; Konsman et al., 2002; Swiergiel & Dunn, 1999; Cunha et al., 2000; Bluthé et al., 2000; Maier et al., 1993)。另外，研究發現若將癌症治療常用的化學治療(如 paclitaxel、cisplatin)與放射線治療使用在動物實驗上會產生神病病變的疼痛症狀，並且使 IL-1、TNF- α 和 interferon- α (INF- α)增加(O'Brien et al., 1995; Zaks-Zilberman et al., 2001; Basu & Sodhi, 1992; Gan et al., 1992; Galdiero et al.,

1994; Ibuki & Goto, 1999)。

非癌症病人接受細胞激素療法後會產生和癌症病患的類似症狀。例如 C 型肝炎患者和愛滋病患接受 INF- α 治療後會產生疼痛、疲憊、認知障礙、精神疾病和憂鬱(Bridge, 1986; Brenard, 1997; Nozaki et al, 1997)；健康成人在投予 IL-6 後，亦會出現疲憊、活動力減低和注意力不集中的現象(Spath-Schwalbe et al, 1998)。而患有脊髓發育不良和急性白血病的病人在接受治療前，即發現其症狀嚴重度(疲憊、認知障礙和低生活品質)與細胞激素濃度(IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-6 和表皮生長因子)有關(Meyers et al., in press)。Kurzrock (2001) 發現疲憊則與 IL-1、IL-6、TNF- α 和 INFs 有關。

因此，綜合近年的研究顯示，癌症病人不僅經歷單一症狀困擾，許多病人甚至經歷著複雜的症狀群集，而症狀群集在動物或人體的初步實驗中發現其可能因共同之生物機轉所造成的，若深入探討症狀群集與生物機轉之相關性，則治療癌症病人之症狀可由生物機轉介入，將有效地緩解多重症狀的困擾，並取代目前針對單一症狀之傳統治療方法。然而，至今仍不完全清楚造成這些症狀相關性的原因、症狀群集基本機轉及產生的時間順序。需要更多廣泛系統性調查癌症症狀間的關係以及設計研究了解症狀群集間的共同生物機轉。本子計畫將探討台灣癌症病患的症狀群集現象及探討 cytokines 於癌症病患經歷症狀之角色，並探討比較不同症狀群集之不同 cytokines 機轉。

(四)研究方法

研究設計

本研究採橫斷式之描述性相關性研究(descriptive-correlational design)，癌症症狀將以經主持人先前研究中發展測試過並具良好信效度及敏感度之台灣版安德森症狀量表(MD Anderson Symptom Inventory –Taiwan Form, MDASI-T)測量。Cytokines 之測量則以經完整之文獻查證後，選定與癌症症狀可能相關之七種 Cytokines，即 IL1 β 、IL2、IL6、IL8、IL10、IL12、TNF α 。

研究對象及場所

本研究於北部某醫學大學之兩所附屬教學醫院及某醫學中心之血液腫瘤科、放射腫瘤科及腫瘤科住院病房及門診進行收集。採方便取樣，選樣條件為(1)18 歲以上，(2)病理診斷為癌症，(3)能以國語或台語溝通。

研究工具

1. 病人個人及疾病資料

個人基本資料包括年齡、性別、教育程度、婚姻狀況、宗教信仰等。疾病資料包括診斷、罹病時間、治療方式、及其他病史等。

2. 台灣版安德森症狀量表(M. D. Anderson Symptom Inventory- Taiwan Form, MDASI-T)

美國安德森癌症中心的疼痛研究團隊仿效在發展簡明疼痛量表(Brief Pain Inventory, BPI)時相似的步驟來發展安德森症狀量表(M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI)。首先綜合由醫師、放射線腫瘤專科醫師、腫瘤科護士、及症狀處理專家組成之工作團隊所建議的 26 個癌症之症狀，再以住院之癌症患者與出院之癌症患者為研究對象，經過一系列嚴謹的修正與測試，最後的結果發現在癌症患者族群中所被紀錄下來的出現頻率最高或異常嚴重的有 13 個主要的症狀，另外再加上 6 個項目來描述在過去 24 小時內癌症症狀干擾癌

症患者生活活動功能的嚴重程度，而發展出安德森症狀量表(MDASI) (Cleeland et al., 2000)。

MDASI 是一個多向度的評估量表，共有 19 個評估項目，可評估癌症患者多種的癌症症狀困擾嚴重程度，是由癌症患者自行作答，時間約為 5 分鐘。共分為兩個部分，第一個部分：在評估在過去 24 小時內癌症患者的癌症症狀困擾嚴重程度，共有 13 個症狀項目，其內容包括有：疼痛、疲憊、睡眠障礙、情緒苦惱、呼吸短促、嗜睡、口乾、悲傷、健忘、麻木、噁心、嘔吐、以及缺乏食慾。第二個部分：在評估癌症患者的癌症症狀困擾在過去 24 小時內干擾其不同層面的生活活動功能的嚴重程度，共有 6 個生活活動項目，這些包括有一般活動、情緒、行走能力、正常工作(包括戶外的工作及家務勞動兩者)、和他人的關係、以及生活樂趣(Cleeland et al., 2000)。

Cleeland 等人(2000)也指出，不同癌症疾病類型或癌症治療種類會引起多種不同的癌症症狀困擾，MDASI 可配合癌症患者不同的情況而再增加其他不同的症狀困擾項目至量表中，一起評估其症狀困擾嚴重程度與對日常生活活動功能的干擾嚴重程度。MDASI 的研究中顯示，代表癌症症狀嚴重程度的數字可以解釋不同癌症患者在各種階段之大部分的癌症症狀困擾(Cleeland et al., 2000)。MDASI 的癌症症狀困擾嚴重程度與癌症症狀干擾生活活動功能嚴重程度兩者顯示可預測與癌症疾病嚴重性的關係，而且，MDASI 可高度的獨立顯示出癌症疾病和癌症治療的嚴重性(Cleeland et al., 2000)。

MDASI 的癌症症狀困擾嚴重程度是採由 0-10 的 11 點(11-point Liker Scale)計分方式，由癌症患者自行圈選其癌症症狀困擾的嚴重程度，以 0 表示“沒有症狀”，嚴重程度一直加劇，到以 10 來表示該症狀是“你所能想像的最嚴重程度”。1 到 4 分表癌症症狀的嚴重程度為輕度、5 到 6 分表癌症症狀的嚴重程度為中度、以及 7 分或 7 分以上表癌症症狀的嚴重程度為重度。癌症症狀困擾干擾其生活活動功能的嚴重程度也是以一個從 0 到 10 的數字等級來測量(11-point Liker Scale)，以 0 表示“無干擾”、以 10 表示“完全干擾”，1 到 4 分表癌症症狀干擾生活活動功能的嚴重程度為輕度、5 到 6 分表癌症症狀干擾生活活動功能的嚴重程度為中度、以及 7 分或 7 分以上表癌症症狀干擾生活活動功能的嚴重程度為重度(Cleeland et al., 2000)。在國外針對癌症患者癌症症狀困擾嚴重程度的研究中，安德森症狀量表(MDASI)癌症症狀困擾嚴重程度和癌症症狀干擾生活活動功能嚴重程度的內在一致性信度很高，癌症症狀困擾嚴重強度之 Cronbach's α 為 0.85，癌症症狀干擾生活活動功能嚴重強度之 Cronbach's α 為 0.82，也具有穩定的建構效度(Cleeland et al., 2000)。

MDASI 能針對癌症患者多種癌症症狀困擾來做評估，評估的內容簡短且容易瞭解，能對癌症患者的癌症症狀困擾及癌症症狀干擾其日常生活活動功能嚴重程度作經常性的及廣泛性的評估，也可以用來作為癌症患者在治療前與治療後癌症症狀嚴重程度之變化的比較(Cleeland et al., 2000)。因此，安德森症狀量表(MDASI)能提供一個有用的癌症症狀研究調查，也能做一個很好的臨床試驗，更能監測癌症患者的癌症症狀困擾嚴重程度及對其生活活動功能的干擾嚴重程度，可隨時提供醫護人員適時的增進癌症患者有效的照護措施之參考。

在張(2003)研究中，台灣版安德森症狀量表(M. D. Anderson Symptom Inventory- Taiwan Form, MDASI-T)的信度是採內在一致性信度 Cronbach's α 、及再測信度 test-retest 來檢定。共收集 100 位腫瘤科住院患者及 100 位腫瘤科門診患者的問卷資料，檢測 MDASI-T 有很高的內在一致性信度，症狀強度(即癌症症狀困擾嚴重強度)之 Cronbach's α 為 0.85，生活干擾強度(即癌症症狀干擾日常生活活動功能的嚴重強度)之 Cronbach's α 為 0.93。其間隔三天之再測信度為 0.97。在張(2003)研究中，MDASI-T 的效度是以建構效度、鑑別效度及效標效度來檢定。建構效度是以 MDASI-T 症狀強度與台灣版 SF-36 健康評估量表(Short Form-36

Health Survey- Taiwan Form, SF-36-T)做皮爾森相關(Pearson's correlation)分析來檢定，其相關為 $r = -0.74$ ($p < 0.01$)，鑑別效度是以 MDASI-T 症狀強度與生活干擾強度在住院癌症患者與門診癌症患者之間的差異來檢定，住院病人之 MDASI-T 得分顯著高於門診病人。效標效度是以 MDASI-T 生活干擾強度與 Karnofsky 功能評估量表(Karnofsky Performance Status, KPS)做皮爾森相關(Pearson's correlation)分析來檢定，其 $r = -0.50$ ($p < 0.01$)。以上顯示台灣版安德森症狀量表(MDASI-T)有良好之信度及效度。

3. Cytokines

本研究中測量 IL1 β 、IL2、IL6、IL8、IL10、IL12 及 TNF α 等七種 Cytokines，病人血清依標準程序分離並儲存於-70 $^{\circ}$ C 之環境，血清之 IL1 β 、IL2、IL6、IL8、IL10、IL12 及 TNF α ，將以 DuoSet ELISA Development Kit IL1 β 、IL2、IL6、IL8、IL10、IL12 及 TNF α (R & D Systems, Minneapolis, MN)測量，並依產品公司之使用標準程序操作。

研究過程

通過台北醫學大學人體試驗委員會審查後執行，所有測量皆於早晨 8:00-10:00 間進行，以控制生物時鐘對血清 Cytokines 之影響，於研究員向病人說明並取得書面同意書後，經靜脈穿刺抽取約 10 cc 之血液後，立即將此血液樣本送往本研究團隊之實驗室進行血清分離及分析。隨後，病人則自行填寫個人及疾病基本資料及台灣版安德森症狀量表，若病人無法親自填寫者，則由研究員逐項唸出並記錄其答案。

統計分析

有關癌症病人所經驗之症狀強度、型態、及症狀對生活之影響程度將以描述性統計分析。有關癌症症狀之群集將以群集分析(hierarchical cluster analysis) 及因素分析分析之。有關癌症症狀與 Cytokines 之關係將以 pearson correlation 分析。

(五) 研究結果

截至目前為止，本研究目前共有 791 位，其基本屬性，包括年齡、職業、性別、教育程度、婚姻狀況、宗教信仰等；疾病資料則以疾病是否已有轉移、是否曾接受手術、化學治療、與放射治療為主。本研究對象之平均年齡為 59.51 歲 ($SD = 13.71$)；在性別方面，以女性患者居多，佔 423 位 (53.5%)，男性患者佔 368 位 (46.5%)；職業狀態，目前退休者佔 537 人 (67.9%)，仍在工作者佔 254 人 (32.1%)；婚姻狀態，已婚者為 615 人 (77.7%)，離婚者為 37 人 (4.7%)，喪偶者為 79 人 (32.1%)，未婚者為 60 人 (7.6%)；教育程度，以小學程度及以下者最多，佔 325 人 (41.79%)，大專程度者，佔 174 人 (21.9%)，高中程度佔 184 人 (23.3%)，國中程度佔 108 人 (13.7%)；有宗教信仰者則佔 652 人 (82.4%)，無宗教信仰者佔 139 人 (17.6%)，詳見 Table 1。於疾病狀態方面，腫瘤遠處轉移者為 189 人 (23.9%)，未轉移者為 602 人 (76.1%)；曾接受手術者為 450 人 (56.9%)，接受化學治療者為 340 人 (43.0%)，及接受放射線治療者為 295 人 (49.9%)，詳見 Table 2。而於病人診斷之順位為乳癌 222 人 (28.1%) 最多，肝癌則次之，共有 185 人 (23.4%)，鼻咽癌則排為第三位，有 44 人 (5.6%)。以台灣版安德森症狀量表 (MDASI-Taiwan Form) 評估台灣癌症病人過去 24 小時之癌症症狀發生型態、強度，及對生活之影響程度之描述統計，症狀嚴重程度最高之前五項依序為疲勞 ($M = 3.17, SD = 2.85$)、口乾 ($M = 2.96, SD = 2.95$)、睡眠紊亂 ($M = 2.97, SD = 3.10$)、胃口差 ($M = 2.28, SD = 2.89$)、疼痛 ($M = 2.22, SD = 2.85$)，症狀嚴重度之平均總分為 2.08 ($SD = 2.60$)，詳見 Table 3。癌症患者症狀干擾生活之程度，以工作困擾 ($M = 2.60, SD = 3.15$) 平均分數最高為一般活動 ($M = 2.57, SD = 2.99$)，情緒 ($M = 2.55, SD = 2.82$)，生活干擾之平均總分為 1.71 分 ($SD = 2.15$)，詳見 Table 4。以 Pearson

correlation 分析癌症症狀與症狀間之相關性，結果顯示，症狀與症狀間於統計上達到顯著意義 (Table 5)。

由於研究仍再進行實驗室血清細胞激素讀取階段中，故以篩選本研究中佔最多的乳癌的病人，做更進一步頗析。本研究之乳癌個案目前共有 222 位，其基本屬性，包括年齡、職業、性別、教育程度、婚姻狀況、宗教信仰等；疾病資料則以疾病是否已有轉移為主。本研究對象之平均年齡為 57.74 歲 ($SD=10.96$)；在性別方面，全為女性患者佔 222 位 (100%)；職業狀態，目前退休者佔 120 人 (54.1%)，仍在工作者佔 102 人 (45.9%)；婚姻狀態，已婚者為 169 人 (76.1%)，離婚者為 15 人 (6.8%)，喪偶者為 14 人 (6.3%)，未婚者為 24 人 (10.8%)；教育程度，以小學程度及以下者最多，佔 70 人 (31.4%)，大專程度者次之，佔 67 人 (30.3%)，高中程度佔 60 人 (27%)，國中程度佔 25 人 (11.3%)；有宗教信仰者則佔 188 人 (84.7%)，無宗教信仰者佔 34 人 (15.3%)，詳見 Table 6。於疾病狀態方面，腫瘤遠處轉移者為 54 人 (24.3%)，未轉移者為 168 人 (75.7%)；接受手術者 216 人 (97.3%)；接受化學治療者為 163 人 (73.4%) 及接受放射線治療者為 115 人 (51.8%)，詳見 Table 7。以台灣版安德森症狀量表 (MDASI-Taiwan Form) 評估台灣乳癌病人過去 24 小時之癌症症狀發生型態、強度，及對生活之影響程度之描述統計，症狀嚴重程度最高之前五項依序為睡眠紊亂 ($M=6.042.60, SD=3.292.92$)、疲勞 ($M=6.682.45, SD=3.042.53$)、口乾 ($M=2.37, SD=2.55$)、心裡難過 ($M=2.05, SD=2.58$)、麻木感 ($M=1.96, SD=2.57$)，症狀嚴重度之平均總分為 1.68 ($SD=2.32$)，詳見 Table 8。乳癌患者症狀干擾生活之程度，以工作困擾平均分數最高 ($M=2.12, SD=2.73$)，情緒次之 ($M=2.04, SD=2.63$)，一般活動第三 ($M=2.03, SD=2.64$)，而以行走能力之干擾程度最低，平均分數為 1.16 ($SD=2.16$)，生活干擾之平均總分為 1.71 分 ($SD=2.47$)，詳見 Table 9。以 Pearson correlation 分析乳癌症狀與症狀間之相關性，結果顯示，以鬱悶症狀與心裡難過症狀間的相關程度達最高，並於統計上達到顯著意義，其相關值為 .780 ($p<.01$)；鬱悶症狀與睡眠紊亂症狀間的相關程度次之，其相關值為 .605 ($p<.01$)；疲憊症狀與嗜睡症狀間的相關程度為第三，其相關值為 .574 ($p<.01$)。另外，所有相關症狀中，僅有嘔吐、睡眠紊亂、呼吸急促、健忘、思睡症狀間顯示其未具有相關性 (Table 10)。以因素分析分析肺癌症狀，KMO

(Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy) 為取樣適當性檢定，其值為 0.864，因值越大表示適合以因素分析分析之；Bartlett's test 值為 1354.536 ($p<.000$) 達到統計上顯著意義，亦顯示資料適合進行因素分析。依據陡坡圖，選取出特徵值 (Eigenvalue) 大於 1 之因素，界定為二個因素，此兩個因素可解釋總變異量為 55.24%。第一個因素項目主要由疼痛、疲勞、睡眠紊亂、鬱悶、呼吸急促、健忘、胃口差、思睡、口乾、心理難過十一個癌症症狀之變項所構成，將其命名為「一般相關因素」。在第二個因素項目主要由嘔吐、噁心二個癌症症狀變項所構成，將其命名為「腸胃道相關因素」(Table 12)。

實驗室分析細胞激素數值目前為止已完成 137 位乳癌病人之數據，以群組二組因素結果與細胞激素的關係顯示，第一因素與 IL-1、IL-12、TNF-L 相關程度達統計上顯著意義，其相關值為：.219 ($p<.010$)，.188 ($p<.028$)，.188 ($p<.028$)；第二因素則與各細胞激素相關程度均未達統計上顯著意義。

(六) 結論

初步結果分析包括：一、台灣乳癌病人之癌症症狀發生型態、強度，及對生活之影響程度；二、乳癌病患症狀與症狀間之相關性；三、乳癌病患症狀與症狀強度間之相關性；四、乳癌病患之症狀群集現象。五、乳癌病患症狀與細胞激素之相關性。由上述可之，乳

癌病患不僅經歷單一症狀困擾，許多病患甚至經歷著複雜的症狀群集，而癌症症狀與部份細胞激素亦有其相關性。目前仍針對各式癌症症狀群集進行收案與研究中，期藉由此初步結果可開展及發現其他症狀群集之關係其生物可能的機轉，以幫助爾後不同角度共同測試癌症症狀及其護理措施及醫療處置之生物機轉探討，相信將有助於研發創新癌症症狀處置之護理措施及醫療措施，以有效地改善癌症症狀處置及癌症病人之生活品質。

Table 1 Demographic Characteristics in Patients with Cancer (N = 791)

Variable	Mean (SD)
Age	59.51 (13.71)
Variables	n (%)
Gender	
Man	368 (46.5)
Female	423 (53.5)
Employment	
Employed	254 (32.1)
Retired	537 (67.9)
Marital status	
Married	615 (77.7)
Devoiced	37 (4.7)
Loss partners	79 (10.0)
Single	60 (7.6)
Education level	
Elementary / below	325 (41.1)
Junior-high	108 (13.7)
High	184 (23.3)
College or above	174 (21.9)
Religious affiliation	
Yes	652 (82.4)
No	139 (17.6)

Table 2 Medical Characteristics in Patients with Cancer (N =791)

Variable	n (%)
Metastasis	
Yes	189 (23.9)
No	602 (76.1)
Received operation	
Yes	450 (56.9)
No	341 (43.1)
Received chemotherapy	
Yes	340 (43.0)
No	451 (57.0)

Received radiotherapy	
Yes	395 (49.9)
No	396 (50.1)

Table 3 Symptom Distress in Patients with Cancer (N = 791)

Symptom severity	Mean	SD
Fatigue	3.17	2.85
Disturbed sleep	2.97	3.10
Dry mouth	2.96	2.95
Lack of appetite	2.28	2.89
Distress	2.25	2.72
Sad	2.24	2.78
Pain	2.22	2.85
Drowsy	1.96	2.57
Remembering	1.87	2.39
Numbness or tingling	1.71	2.34
Shortness of breath	1.50	2.38
Nausea	1.09	2.08
Vomiting	0.85	1.95
Total	2.08	2.60

Table 4 Symptom Interference in Patients with Cancer (N = 791)

Symptom interfered	Mean	SD
Work	2.60	3.15
General activity	2.57	2.99
Mood	2.55	2.82
Enjoyment of life	2.28	2.95
Walking	1.95	2.75
Relations with other people	1.74	2.55
Total	1.71	2.15

Table 6 Demographic Characteristics in Patients with Breast Cancer (N = 222)

Variable	Mean (SD)
Age	52.74 (10.96)
Variables	n (%)
Gender	
Man	—
Female	222 (100)
Employment	
Employed	102 (45.9)

Retired	120 (54.1)
Marital status	
Married	169 (76.1)
Devoiced	15 (6.8)
Loss partners	14 (6.3)
Single	24 (10.8)
Education level	
Elementary / below	70 (31.4)
Junior-high	25 (11.3)
High	60 (27.0)
College or above	67 (30.3)
Religious affiliation	
Yes	188 (84.7)
No	34 (15.3)

Table 7 Medical Characteristics in Patients with Breast Cancer (N = 222)

Variable	n (%)
Metastasis	
Yes	54 (24.3)
No	168 (75.7)
Received operation	
Yes	216 (97.3)
No	6 (2.7)
Received chemotherapy	
Yes	163 (73.4)
No	59 (26.6)
Received radiotherapy	
Yes	115 (51.8)
No	107 (48.2)

Table 5 Relationships among Symptoms in Patients with Cancer (N =791)

	Pain	Fatigue	Nausea	Disturbed sleep	Distress	Shortness of breath	Remembering	Lack of appetite	Drowsy	Dry mouth	Sad	Vomiting
Fatigue	.507**											
Nausea	.425**	.467**										
Disturbed sleep	.441**	.525**	.405**									
Distress	.365**	.512**	.466**	.579**								
Shortness of breath	.338**	.473**	.393**	.442**	.430**							
Remembering	.257**	.402**	.266**	.370**	.400**	.403**						
Lack of appetite	.455**	.575**	.557**	.470**	.492**	.406**	.299**					
Drowsy	.375**	.581**	.435**	.470**	.466**	.412**	.408**	.504**				
Dry mouth	.344**	.382**	.277**	.380**	.328**	.340**	.313**	.401**	.425**			
Sad	.393**	.487**	.468**	.510**	.788**	.414**	.406**	.498**	.481**	.393**		
Vomiting	.372**	.396**	.780**	.374**	.405**	.369**	.255**	.484**	.376**	.248**	.459**	
Numbness of tingling	.306**	.271**	.321*	.350**	.346**	.318**	.389**	.315**	.287**	.338**	.348**	.345**

** p < 0.01

Table 8 Symptom Distress in Patients with Breast Cancer (N = 222)

Symptom severity	Mean	SD
Disturbed sleep	2.60	2.92
Fatigue	2.45	2.53
Dry mouth	2.37	2.55
Sad	2.05	2.58
Numbness or tingling	1.96	2.57
Distress	1.95	2.54

Remembering	1.83	2.57
Pain	1.63	2.33
Lack of appetite	1.37	2.50
Drowsy	1.33	2.15
Shortness of breath	1.07	1.95
Nausea	0.68	1.62
Vomiting	0.50	1.50
Total	1.68	2.32

Table 9 Symptom Interference in Patients with Breast Cancer (N = 222)

Symptom interfered	Mean	SD
Work	2.12	2.73
Mood	2.04	2.63
General activity	2.03	2.64
Enjoyment of life	1.65	2.53
Relations with other people	1.16	2.16
Walking	1.27	2.12
Total	1.71	2.47

Table 11 Factor analysis KMO and Bartlett's test

Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		.864
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Square	1354.536
	df	78
	Sig.	.000

Table 12 Factor Loadings of Symptoms

	Factors	
	1	2
Pain	.546	
Fatigue	.759	
Nausea		.701
Disturbed sleep	.708	
Distress	.759	
Shortness of breath	.639	
Remembering	.569	
Lack of appetite	.736	
Drowsy	.698	
Dry mouth	.668	
Sad	.745	
Vomiting		.759
Numbness or tingling	.572	

Note. Rotation component matrix of factor loading

Table 10 Relationships among Symptoms in Patients with Breast Cancer (N = 222)

	Pain	Fatigue	Nausea	Disturbance of sleep	Distress	Shortness of breath	Remembering	Lack of appetite	Drowsy	Dry mouth	Sad	Vomiting
Fatigue	.442**											
Nausea	.270**	.400**										
Disturbed sleep	.374**	.507**	.231**									
Distress	.302**	.531**	.309**	.605**								
Shortness of breath	.316**	.469**	.326**	.363**	.433**							
Remembering	.325**	.395**	.129*	.360**	.345**	.444**						
Lack of appetite	.262**	.497**	.534**	.444**	.487**	.419**	.242**					
Drowsy	.332**	.574**	.298**	.446**	.529**	.343**	.372**	.508**				
Dry mouth	.351**	.425**	.228**	.529**	.385**	.362**	.461**	.444**	.484**			
Sad	.286**	.481**	.341**	.485**	.780**	.410**	.387**	.495**	.487**	.316**		
Vomiting	.208*	.329	.777**	.175	.298*	.236	.110	.487**	.176	.157*	.383**	
Numbness of tingling	.320**	.325**	.290*	.398**	.278**	.343**	.347**	.393**	.270**	.490**	.314**	.236**

** p < 0.01 * p < 0.05

Table 13 Relationships between Cytokines and Factor Analysis in Breast Cancer Patients (N=137)

	IL-1	IL-2	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12	TNF- α
FC 1	.219* (.010)	.068 (.429)	.123 (.153)	.127 (.139)	.102 (.237)	.188* (.028)	.188* (.028)
FC 2	.027 (.758)	.064 (.455)	.103 (.272)	.087 (.310)	.064 (.459)	.031 (.717)	.061 (.479)

* p < 0.05

(七)參考文獻

中文文獻

林明泉(2000) · 臨床血清免疫學 · 臺北 · 藝軒

張愛萍(2003) · 發展台灣版簡明疲憊量表與台灣版安德森症狀量表及信效度檢測 · 未發表的碩士論文 · 台北：台北醫學大學。

英文文獻

Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson F., & Mock, V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. The Lancet May 7 at <http://image.thelancet.com/extras/02art6023web.pdf>

Akechi, T., Kugaya, A., Okamura, H., Yamawaki, S., & Uchitomi, Y. (1999). Fatigue and its associated factors in ambulatory cancer patients: a preliminary study. Journal of Pain & Symptom Management, 17, 42-48.

Basu, S., & Sodhi, A. (1992). Increased release of interleukin-1 and tumor necrosis factor by interleukin-2-induced lymphokine-activated killer cells in the presence of cisplatin and FK-565. Immunology and Cell Biology, 70, 15-24.

Bluthe, R. M., Laye, S., Michaud, B., Combe, C., Dantzer, R., & Parnet, P. (2000). Role of interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. The European Journal of Neuroscience, 12, 4447-4456.

Brenard, R. (1997). Practical management of patients treated with alpha interferon. Acta Gastro-enterologica Belgica, 60, 211-213.

Bridge, T. P. (1986). Neuropsychiatrically active lymphokines and AIDS. Clinical Neuropharmacology, 9, 473-75.

Bruera, E., Kuehn, N., Miller, M. J., Selmsler, P., & Macmillan, K. (1991). The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. Journal of Palliative Care, 7, 6-9.

Capuron, L., Gunnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. Neuropsychopharmacology, 26, 643-52.

Chang, V. T., Hwang, S. S., & Feuerman, M. (2000). Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. Cancer, 88, 2164-2171.

Cleeland, C. S. (2000). Cancer-related symptoms. Seminar in Radiation Oncology, 10, 175-190.

Cleeland, C. S. (2001). Cancer-related fatigue: new directions for research. Cancer, 92 (Suppl), 1657-1661.

Cleeland, C. S., Mendoza, T.R., Wang, X. S., Chou, C., Harle, M. T., Morrissey, M., & Engstrom, M. C. (2000). Assessing symptom distress in cancer: The M. D. Anderson symptom inventory. Cancer, 89, 1634-1646.

Cleeland, C. S., & Wang, X. S. (1999). Measuring and understanding fatigue. Oncology, 13, 91-97.

Cunha, J. M., Cunha, F. Q., Poole, S., & Ferreira, S. H. (2000). Cytokine-mediated

inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. British Journal of Pharmacology, 130, 1418-1424.

Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? Brain, Behavior, and Immunity, 15, 7-24.

de Haes, J. C., van Knippenberg, F. C., & Neijt, J. P. (1990). Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. British Journal of Cancer, 62, 1034-1038.

Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. Oncology Nursing Forum, 28, 465-470.

Dunlop, J. R., & Campbell, W. C. (2000). Cytokines and advanced cancer. Journal of Pain and Symptom Management, 20(3), 214-232.

Erickson, H., Reiss, N., & Sargent, S. (1997). Cytokine therapy: The effect of IL-2 and TNF on tumor cells. At <http://www.uwrf.edu/~kk00/immuno/cytokine/cytokine%20page.htm>

Feghali, A. C., & Wright, M. T. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. Frontiers in Bioscience, 2, 12-26.

Fossa, S. D., Dahl, A. A., & Loge, J. H. (2003). Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. Journal of Clinical Oncology, 21, 1249-1254.

Galdiero, M., Cipollaro, de l'Ero G., Folgore, A., Cappello, M., Giobbe, A., & Sasso, F. S. (1994). Effects of irradiation doses on alterations in cytokine release by monocytes and lymphocytes. Journal of Medicine, 25, 23-40.

Gan, X. H., Jewett, A., & Bonavida, B. (1992). Activation of human peripheral blood-derived monocytes by cis-diamminedichloroplatinum: enhanced tumoricidal activity and secretion of tumor necrosis factor-alpha. Nature Immunology, 11, 144-155.

Gaston-Johansson, F., Fall-Dickson, J. M., Bakos, A. B., & Kennedy, M. J. (1999). Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. Cancer Practice, 7, 240-247.

Glover, J., Dibble, S. L., Dodd, M. J., & Miaskowski, C. (1995). Mood states of oncology outpatients: does pain make a difference? Journal of Pain & Symptom Management, 10, 120-128.

Gutstein, B. H. (2001). The biologic basis of fatigue. Cancer, 92, 1678-1683.

Ibuki, Y., & Goto, R. (1999). Contribution of inflammatory cytokine release to activation of resident peritoneal macrophages after in vivo low-dose gamma-irradiation. Journal of Radiation Research, 40, 253-262.

Keen, J. L. (2002). The study of polymorphism in cytokine and cytokine receptor genes. ASHI Quarterly, 4 quarter, 152-176.

Konsman, J. P., Parnet, P., & Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Trends in Neurosciences, 25, 154-159.

Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. Cancer, 92 (Suppl), 1684-1688.

Larson, S. J., & Dunn, A. J. (2001). Behavioral effects of cytokines. Brain, Behavior, and Immunity, 15, 371-387

- Maier, S. F., Wiertelak, E. P., Martin, D., & Watkins, L. R. (1993). Interleukin-1 mediates the behavioral hyperalgesia produced by lithium chloride and endotoxin. *Brain Research*, *23*, 321-324.
- Mantovani, A. (1997). The interplay between primary and secondary cytokines. Cytokines involved in the regulation of monocyte recruitment. *Drugs*, *54* suppl 1, 15-23.
- Matthys, P., & Billiau, A. (1997). Cytokines and cachexia. *Nutrition*, *13*, 763-770.
- McCorkle, R., & Quint-Benoliel, J. (1983). Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease. *Social Science & Medicine*, *17*, 431-438.
- McCorkle, R., & Young, K. (1978). Development of a symptom distress scale. *Cancer Nursing*, *1*, 373-378.
- Meyers, C. A., Byrne, K. S., & Komaki, R. (1995). Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer*, *12*, 231-235.
- Meyers, C. A., Seabrooke, L. F., Albitar, M., & Estey, E. (in press) Association of cancer-related symptoms with physiological parameters: a case report [letter to the editor]. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Miaskowski, C. (2003). Symptom Clusters. Symptom Management Symposium. Taipei.
- Miaskowski, C., & Lee, K. A. (1999). Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *Journal of Pain & Symptom Management*, *17*, 320-332.
- Miller, A. H. (2003). Cytokines and sickness behavior: Implication for cancer care and control. *Brain, Behavior, & Immunity*, *17*, S132-S134.
- Negri, D. R., Mezzananza, D., Sacco, S., Gadina, M., Benigni, F., Cajola, L., Finocchiaro, G., Ghezzi, P., & Canevari, S. (2001). Role of cytokines in cancer cachexia in a murine model of intracerebral injection of human tumors. *Cytokine*, *15*, 27-38.
- Nozaki, O., Takagi, C., Takaoka, K., Takata, T., & Yoshida, M. (1997). Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *51*, 175-180.
- O'Brien, J. M. Jr., Wewers, M. D., Moore, S. A., & Allen, J. N. (1995). Taxol and colchicines increase LPS-induced pro-IL-1 beta production, but do not increase IL-1 beta secretion. A role for microtubules in the regulation of IL-1 beta production. *Journal of Immunology*, *154*, 4113-4122.
- Philip, J., Smith, W. B., Craft, P., & Lickiss, N. (1998). Concurrent validity of the modified Edmonton Symptom Assessment System with the Rotterdam Symptom Checklist and the Brief Pain Inventory. *Supportive Care in Cancer*, *6*, 539-541.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., Sobel, K., Coyle, N., Kemeny, N., Norton, L., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer*, *30A*, 1326-1336.
- Sadler, I. J., Jacobsen, P. B., Booth-Jones, M., Belanger, H., Weitzner, M.A., & Fields, K. K. (2002). Preliminary evaluation of a clinical syndrome approach to assessing cancer-related

fatigue. Journal of Pain & Symptom Management, *23*, 406-416.

Sarna, L., & Brecht, M. L. (1997). Dimensions of symptom distress in women with advanced lung cancer: a factor analysis. Heart & Lung: Journal of Acute & Critical Care, *26*, 23-30.

Spath-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., Schrezenmeier, H., Marshall, L., Burger, K., Fehm, H. L., & Born, J. (1998). Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, *83*, 1573-1579.

Stockhorst, U., Spennes-Saleh, S., Korholz, D., Gobel, U., Schneider, M. E., Steingruber, H. J., Klosterhalfen, S. (2000). Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response? Brain, Behavior, & Immunity, *14*, 198-218.

Swiergiel, A. H., & Dunn, A. J. (1999). The roles of IL-1, IL-6 and TNF α in the feeding responses to endotoxin and influenza virus infection in mice. Brain, Behavior, & Immunity, *13*, 252-265.

Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2000). The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Annual Review of Psychology, *51*, 29-57.

Watkins, L. R., Maier, S. F., & Goehler, E. L. (1995). Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain, *63*, 289-302.

Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. Brain Research, *711*, 163-174.

Zaks-Zilberman, M., Zaks, T. Z., & Vogel, S. N. (2001). Introduction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine and human breast cancer cell lines. Cytokine, *15*, 156-165.