

Cancer Fatigue

張嘉哲

癌因性疲憊症之臨床治療指引

MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE - A GUIDELINE FOR TAIWAN -

癌因性疲憊症 之臨床治療指引

MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE

— A GUIDELINE FOR TAIWAN —



前言

- 癌症自 1982 年即蟬聯臺灣十大死因之首，而癌症病人必須接受一連串醫療處置，包含手術、化學治療、放射線治療、標靶治療、免疫治療等。
- 癌症本身及其相關醫療處置往往對病人帶來巨大的生理、心理壓力和影響，其中癌因性疲憊症 (Cancer-Related Fatigue, CRF) 是最常經歷及歷時最久的不適症狀。
- 癌因性疲憊症為長時間感到疲累或精疲力竭的主觀感受，不會因睡眠或休息而獲得改善。
- 高達 59-100% 的癌症病人表示疲憊感使其身體活動能量降低、對事物的興趣低下、執行力下降、心理壓力增加、出現睡眠困擾等，於是生活品質變差，甚至須更換或調整原有工作項目。
- 臨床上須仔細評估病人有無疲憊問題。疲憊為病人主觀的感受，可透過詢問及使用疲憊評估量表進行評估。
- 然而，由於目前臺灣臨床照護未有相關共識，故癌因性疲憊症的問題經常受到忽視；而且病人可能擔心向醫護人員抱怨疲憊會增加其工作負擔，甚至轉移醫師對治療的注意力，故有時反而選擇忍耐疲憊造成的不適，導致照護有所遺漏。協助病人察覺及處理疲憊問題可有效幫助病人提升生活品質。

癌症治療



- 癌症手術
- 放療
- 化療



- 副作用
- 骨髓抑制
 - 癌因性疲憊



- 身體虛弱、
免疫下降、
疲憊無力

Table 4. Toxic Effects and Dose Modifications among 727 Patients Receiving the Study Drugs.

Toxic Effect	Erlotinib (N=485)		Placebo (N=242)		P Value	
	All	Grades 3 to 5 <i>percent</i>	All	Grades 3 to 5	All	Grades 3 to 5
Rash	76	9	17	0	<0.001	<0.001
Anorexia	69	9	56	5	<0.001	0.06
Nausea	40	3	34	<1	0.12	0.07
Vomiting	25	3	23	2	0.52	0.45
Stomatitis	19	<1	3	0	<0.001	0.31
Diarrhea	55	6	19	<1	<0.001	<0.001
Dehydration	7	4	6	3	0.64	0.67
Ocular toxic effect	28	1	9	<1	<0.001	0.67
Fatigue	79	19	74	23	0.22	0.33
Infection	34	2	21	5	<0.001	0.03
Pulmonary fibrosis	3	<1	3	0	1.0	1.0
Pneumonitis or pulmonary infiltrates*	3	<1	3	<1	0.64	1.0
Death from pneumonitis		1 patient		1 patient		
Reason for dose reduction						
Any toxic effect		19		2		<0.001
Diarrhea		5		0		<0.001
Rash		12		0		<0.001
Conjunctivitis		1		0		0.19
Vomiting		1		0		0.55
Stomatitis		<1		0		1.0
Reason for treatment interruption						
Any toxic effect		27		5		<0.001
Diarrhea		6		<1		
Rash		14		0		<0.001
Conjunctivitis		1		0		0.19
Vomiting		2		<1		0.11
Stomatitis		<1		<1		1.0
Treatment discontinued because of any toxic effect		5		2		0.02

Cancer Fatigue in targeted therapy

* All cases designated "pneumonitis" were reviewed by a study physician. Cases of "pneumonia" were also reviewed and reclassified as pneumonitis, if appropriate.

癌因性疲憊症的評估

癌因性疲憊症的定義:

- 與癌症或癌症治療相關，和近期活動量不成比例的疲累感，具有持續、令人感到不適、而主觀的特性，且足以影響正常生活。(NCCN 2017)

癌因性疲憊症診斷則需符合以下至少六項，其中 A1 為必要症狀 (ICD 10)：

- A :最近一個月至少有連續兩週期間，每天或幾乎每天都出現至少六項 A1-A11 的症狀，且 A1 是必定會出現的症狀：
- A1:感到明顯的疲累、缺少活力、或需要增加休息，且與近期活動程度不成比例。
- A2:感到全身虛弱、沉重。
- A3:感到很難集中精神或注意力。
- A4:感到平常習慣做的事都變得乏味而不想去做。
- A5:感到難以入睡、睡得不安穩、早起有困難、或是睡得太多。

- A6 :感到睡覺起來還是覺得疲累，精神沒有恢復。
- A7 :感到做什麼事情都必須經過一番掙扎，勉強自己去做。
- A8 :因為疲累而感到悲傷、失意、或煩躁。
- A9 :因為疲累不堪而事情做一半就做不下去了。
- A10 :感到記性變差。
- A11 :只要做了費力的事，就會持續感到病恹恹、不舒服。
- B 疲累不堪的感覺會干擾到職場工作、家務處理、或人際互動。
- C 病歷、身體檢查、或生化檢查有記錄顯示疲憊症狀為癌症 或癌症治療所引起。
- D 疲憊症狀不是由精神共病（如重度憂鬱症、身體化疾患、心身症、或譫妄）所引起

癌因性疲憊症的評估時機

指引建議二：

在臨床上，癌因性疲憊症應當持續規律評估、處置 / 治療、預防、及再評估。癌症病人在初診斷即需做癌因性疲憊症評估，住院病人可每日評估一次疲憊情形，門診病人則於每次回診時接受疲憊評估，病人並可運用疲憊日誌評估和記錄自己的疲憊情形。(Level IV, Grade D)

癌因性疲憊症的評估流程

指引建議三：

癌症病人應在診斷之際以 VAS/NRS 疲憊量表進行簡易疲憊程度評估，並進一步使用疲憊評估量表檢查整體疲憊情形。輕度疲憊可以非藥物處置改善疲憊症狀，而 4 分或以上的中、重度疲憊需特別關注，應考慮合併藥物治療。(Level IV, Grade D)

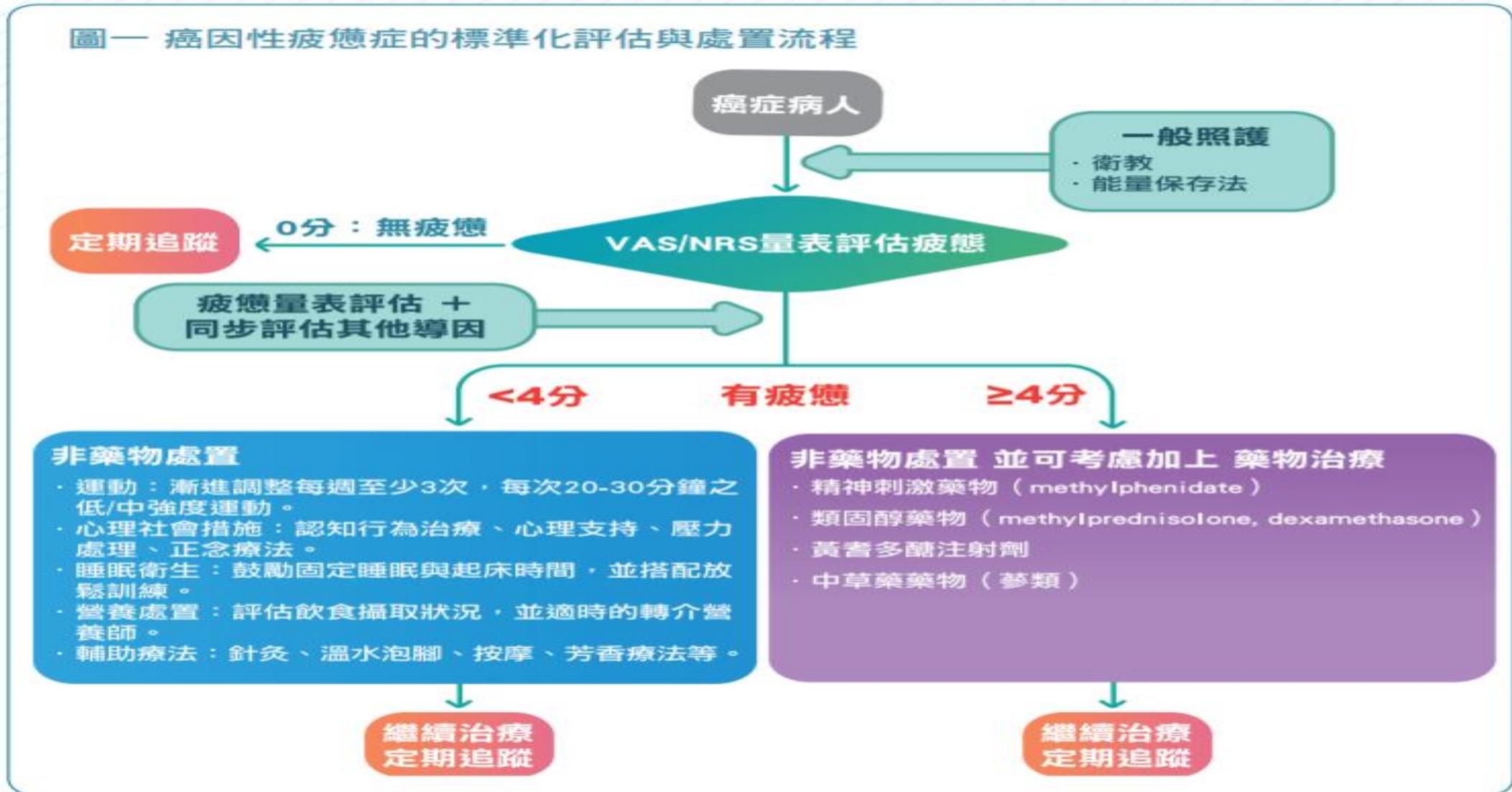
癌因性疲憊症的評估流程



疲憊量尺

癌因性疲憊症的評估流程

圖一 癌因性疲憊症的標準化評估與處置流程



癌因性疲憊症的一般照護

- 目前常用的衛教原則包含：
- **A.** 自我監測疲憊程度：告知病人疲憊發生是因為癌症治療的結果而非疾病惡化，此衛教非常重要，可免除病人因害怕疾病惡化而不願說出有疲憊情形。同時應教導病人將癌因性疲憊症視為第六項生命徵象，持續自我監測疲憊程度並每日與治療情形一同記錄於日誌。
- **B.** 病人可能會持續感受到疲憊，定期自我監控疲憊程度及其對身體功能造成之影響，有助於緩解疲憊。
- **C.** 當病人的疲憊無法有效解決，必要時應轉介跨領域專家協助處理，讓其適時得到改善。
- **D.** 陪同末期病人找尋現階段的意義，並維護病人尊嚴。

癌因性疲憊症的一般照護

能量保存法:

- 其具體的六項策略包含：
- **A. 設定活動優先順序 (setting priorities)**：選擇自己覺得最重要的事情，並思考哪些事對自己最重要？哪些事是自己必須做的？是否可改變做事方法或交由家人或朋友幫忙完成？
- **B. 分配工作 (delegating)**：將工作分配給其他人或尋求協助，習慣仰賴他人來完成工作。
- **C. 計畫活動方式 (planning)**：思考哪些事情能在短時間內輕易完成，以及是否為想做或必須做的事；另外可將工作分階段進行，如用半天先做一部分，其餘則以能量耗損較少的方式，如洗碗機或其他替代工具或方式完成。
- **D. 善用能量最高峰的時間 (acting during times of peak energy)**：思考一天之中的哪一時段最有精力，盡量在該時段安排工作以收事半功倍之效。
- **E. 調整步調 (pacing)**：調整工作、運動、及休息的比例，依輕重緩急調整任務；同時在做事期間應安排短暫的休息，讓自己更有精力來完成事情。
- **F. 休息 (rest)**：在感到疲倦時坐著放鬆或做一些喜歡做的事，如閱讀、聽音樂、看電視等；若真的想睡也只能小睡片刻，不應超過 15-20 分鐘。

癌因性疲憊症的一般照護

指引建議四：

癌症病人在初診時即應接受一般照護，如衛教及能量保存法，以利提高病人對疲憊的自我覺察和評估能力；同時應教導病人記錄和回顧疲憊嚴重程度的過程，找到自己的生活適應節奏，並協助病人尋求專業醫護人員協助。(Level 1B, Grade B)

癌因性疲憊症的非藥物處置

運動:

「運動」是癌因性疲憊症的非藥物處置中，擁有最多研究支持並最具實證成效的治療。

儘管癌症病人的運動能力可能因病情而受到限制，研究顯示從初診斷至手術或移植後、化療、放療、荷爾蒙治療期間、或是抗癌治療結束後，病人均可藉由運動來緩解癌因性疲憊症並提升健康狀態。

目前針對運動改善癌因性疲憊症之效果所進行之最大規模統合性分析（共納入 **70** 項研究和 **4,881** 位病人）顯示，對治療中及結束治療的癌症病人，以運動改善癌因性疲憊症的效果一致。

此外，儘管多數運動相關研究是在乳癌病人進行，但研究顯示攝護腺癌病人也可透過有氧運動和阻力訓練，達到緩解疲憊及增進生活品質的效果；肺癌、大腸直腸癌、及接受幹細胞移植的病人亦能透過運動顯著改善癌因性疲憊症。

癌因性疲憊症的非藥物處置 (運動)

- 臨床上應視病人的年齡、性別、疾病狀況、和體能，打造合適、有趣、且可行的個人化運動計畫，並適時進行評估和調整，讓所有的癌症病人在治療期間與結束治療後，均能維持規律運動以改善癌因性疲憊症。
- 在設計運動計畫時，建議從低強度運動開始，再漸進調整為每週至少 3 次，每次 20-30 分鐘之低 / 中強度運動，視病人的情況與偏好設定運動內容與強度。
- 所有運動須包含運動前有五分鐘的暖身運動，與運動之後有五分鐘的緩和運動，方能安全的執行運動計畫。

癌因性疲憊症的非藥物處置 (運動)

- 臨床研究顯示，對改善癌因性疲憊症有幫助的運動包括走路、游泳、騎自行車、坐姿運動、伸展運動、柔軟操、肢體阻力運動、健身房肌力與耐力訓練、瑜珈、或多種運動混合等。
- 雖然最適合個別病人的運動類型、頻率、持續時間、與強度，會因過去病史與當時的狀態而有所不同。
- 臨床實證支持運動改善癌因性疲憊症的效果，但在給運動建議之前，應注意病人是否有骨轉移、血小板低下症、白血球低下症、貧血、發燒、感染、呼吸困難、暈眩、嚴重噁心、運動失調、週邊神經病變、控制不佳的高血壓 (舒張壓 > 95 mmHg)、嚴重肌肉或骨骼疾病、3 個月內曾發生心肌梗塞或中風、或有其他會構成限制的共病等。
- 若有疑慮，應即時將病人轉介給相關專業人員，以便根據病人狀況制訂適當的運動計畫

癌因性疲憊症的非藥物處置 (運動)

指引建議五：

各類癌症病人在治療期間與結束治療後，維持規律運動有助於改善癌因性疲憊，在設計運動計畫時，運動強度建議漸進式增強，增幅以不超過前次心跳之 60-75% 為準，且所有運動均須包含運動前有五分鐘的暖身運動，與運動後有五分鐘的緩和運動，方能安全的執行運動計畫。運動期間仍應注意病人的限制，必要時應轉介相關專業人員。(Level IA, Grade A)

癌因性疲憊症的非藥物處置

- 心理社會措施及認知行為治療:

指引建議六：

心理社會措施或結合運動有助於改善癌因性疲憊症，而針對癌症治療已結束的病人採用面對面團體方式進行的認知行為治療 (CBT) 效果最佳。(Level 1A, Grade A)

癌因性疲憊症的非藥物處置

- 睡眠衛生：

指引建議七：

現有臨床實證建議睡眠衛生措施應搭配其他非藥物處置措施，較能有效的改善癌因性疲憊症。(Level 1B, Grade B)

癌因性疲憊症的非藥物處置

- 營養處置:

指引建議八：

臨床實證顯示高纖、低脂、且富含蔬菜水果、全穀物、和大量 ω -3 脂肪酸食物的飲食有助於改善癌因性疲憊症，相關飲食規劃可進一步諮詢或轉介營養師。(Level 1B, Grade A)

癌因性疲憊症的非藥物處置

- 輔助療法:

指引建議九：

初步臨床證據顯示針灸、穴位按壓、以及按摩有助於改善癌因性疲憊症，但採用輔助治療前應先知會主治醫師，必要時也應諮詢或轉介相關專業人員。(Level 1B, Grade B)

癌因性疲憊症的藥物治療

- 疲憊是癌症病人最常見的症狀之一，也是最令人感到困擾的症狀，疲憊對病人生活產生的困擾程度甚至超越疼痛、睡眠困難、食慾不振、和憂鬱等症狀。
- 這是因為癌因性疲憊症除了有肌肉疲乏無力的週邊疲憊 (peripheral fatigue) 症狀之外，尚包括因腦部變化所引起之中樞疲憊 (central fatigue) 症狀和中樞衰竭症候群 (central exhaustion syndrome)，即使未進行任何活動也會讓病人產生全面性的疲累和無力感，且休息或睡覺後也無法獲得緩解。
- 所以癌因性疲憊症會嚴重打擊癌症病人的疾病治療意願、生活品質和工作能力，且疲憊程度往往在開始化療、手術、放療等癌症治療後加劇。

癌因性疲憊症的藥物治療

- 目前癌因性疲憊症的生理機轉尚未清楚，但最受關注且證據最多的論述為發炎假說，認為癌症和 / 或癌症治療產生大量促進發炎的細胞激素 (proinflammatory cytokines)，如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等。
- 這些細胞激素會引起發炎，並影響中樞神經系統而產生疲憊、睡眠異常、發燒、肌肉痠痛、寒顫、頭痛、無力等症狀，甚至會干擾下視丘-腦垂體-腎上腺軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)，造成皮質醇 (cortisol) 的分泌量下降、影響造血細胞而產生貧血、干擾血清素 (serotonin) 的分泌和調控機制、及破壞生理時鐘的平衡 等等。
- 研究亦顯示癌因性疲憊症的發生率和嚴重性，與發炎相關基因的表現量有相關性，癌因性疲憊症病人的血中發炎因子濃度也比較高。
- 此外，癌症或癌症治療引起的代謝失調，如代謝率提高、營養失調、以及肌肉代謝物異常堆積等，亦被認為是造成癌因性疲憊症的原因之一。

癌因性疲憊症的藥物治療

精神刺激藥物：

- **Methylphenidate** 是一種精神刺激藥物，可延長正腎上腺素 (norepinephrine) 和多巴胺 (dopamine) 在突觸間隙的滯留時間而達到刺激中樞神經系統的效果。
- **Methylphenidate** 也是微弱的血清素受體促效劑 (agonist)。這些作用可能對於造成癌因性疲憊症的機制有所改善。
- 目前 methylphenidate 被核准用於**過動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)** 及**發作性嗜睡症 (narcolepsy)** 的治療，有時被藥品仿單標示外使用 (**off-label use**) 在癌因性疲憊症的改善。

指引建議十：

Methylphenidate 臨床研究顯示使用於疲憊程度或病情較嚴重的病人較具效果；但在用藥前應審慎考量劑量、用藥時間、濫用風險、及病人個人疾病等臨床情形，充分評估相關風險與效益。(Level 1A, Grade A)

癌因性疲憊症的藥物治療

類固醇藥物：

指引建議十一：

Methylprednisolone、dexamethasone 等類固醇藥物有臨床證據顯示可以改善癌症病人的疲憊和生活品質，但長期使用有安全風險，故建議只用於癌症末期、合併疲憊與厭食症、或有腦部或骨骼轉移而疼痛的癌症病人。(Level 1B, Grade B)

癌因性疲憊症的藥物治療

黃耆多醣注射劑(PG2):

黃耆多醣注射劑 (Astragalus membranaceus Polysaccharides Injection) 的主成分是自黃耆抽取、分離、並高度純化精製之黃耆多醣，分子量約 20-60 kDa。

臨床前研究顯示該注射劑可促進人類週邊血液單核細胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 釋放顆粒性白血球與造血幹細胞的相關生長因子，亦可促進人類臍帶間質幹細胞 (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 的增殖，並且具有強化其降低 TNF- α 、IL-6、MCP-1、IFN- γ 、IL-1 β 等發炎因子的效果。

黃耆多醣注射劑亦被發現可提高 PTPN11 和 NFkB2 基因表現而影響血球和免疫細胞的增生，並能促進 Th-1 巨噬細胞生成 IL-1 β 和 IL-6 以調節發炎反應，以上研究結果顯示該注射劑對於造成癌因性疲憊症的發炎與造血失調等機制或許具有調節效果。

指引建議十二：

黃耆多醣注射劑有初步臨床試驗顯示可改善中重度癌因性疲憊症。(Level IA, Grade A)

Ps:造血失調:血小板低下。

癌因性疲憊症的藥物治療

蔘類:

中藥用於改善癌因性疲憊症的臨床實證，以黃耆和蔘類的相關研究較多，但仍然缺乏大型臨床試驗驗證療效。

蔘類 (包含亞洲蔘 *Panax ginseng* 與西洋蔘 *Panax quinquefolius*)，傳統上亦被認為有補氣救脫、益血復脈、養心安神等功效。

臨床上需注意，蔘類可能與抗凝血劑 *warfarin* 有藥物交互作用，而且各種中藥在使用上也會因原料形式、製備方法、或服用期間影響療效，故建議臨床使用中藥須諮詢醫療團隊的專業建議。

指引建議十三：

蔘類在臨床試驗顯示可以改善癌因性疲憊，但因中藥在使用上會因原料製備等影響，建議使用前應諮詢醫療團隊。

(Level 1B, Grade B)