



## 漫談癌症相關疲累

葉恩典<sup>1</sup> 劉樹泉<sup>1</sup> 賴允亮<sup>2,3</sup>

### 前言

疲累是與癌症及癌症治療有關最常見的症狀或不適之一，同時它也被視為最令癌症患者苦惱的症狀。癌症相關疲累（cancer-related fatigue, CRF）嚴重影響癌症患者及其家屬的生活品質（quality of life, QOL），包括生理、心理、經濟／就業層面皆受到波及。患者的疲累情況與活動能力差（poor performance status）之間有密切關係。儘管患者一致認同疲累是與癌症及其治療有關最令人苦惱的症狀之一，但醫護人員多半認為沒那麼嚴重，而是與治療相關且有可能治療的一種病因。臨床醫師或許因為缺乏這方面的知識、或是受限於有限的治療方式，而不認為疲累是癌症患者的一大問題，抑或遲遲不去談論疲累的問題。

### 案例

一名52歲、患有乳癌的女性病

1 新店耕莘醫院 家庭醫學科

2 雙和醫院 放射腫瘤科

3 台北醫學大學醫學人文所

關鍵詞：cancer, asthenia, fatigue, palliative care, quality of life

患，在五年前被診斷出罹患癌症，並接受乳房部份切除，隨後接受放射治療。一段時間後演變成全面性的骨骼轉移。詢問病史時病患表示很容易疲憊、沒有體力。幾乎沒有能力照顧自己，家人在照護上扮演著越來越吃重的角色，且參與照護的人數越來越多。多數時間都躺在床上，偶爾下床上廁所以及簡短與家人互動。經過詳細的詢問後，並無其他的症狀困擾她，且未表示有情緒低落、緊張、疼痛、噁心或呼吸急促的情況，只說睡眠不太沉穩。進一步的理學檢查與實驗室檢查結果都在可接受的範圍。

### 定義

癌症相關疲累（CRF）的定義就是長時間感到難以遏抑的精疲力竭，體力和精神都變差的一種主觀狀態，這種疲累不會藉由休息而恢復，它通常會在治療結束後持續下去。CRF和伴隨日常生活而產生的一般疲累不同，一般疲累通常是暫時性的，並能藉由休息而恢復。近來有學者提議由癌症或癌症治療導致的疲累應受到世界衛生組織（WHO）的認可，並公佈在第十版的國際疾病與相關健康問題之統計



分類 (ICD-10) 中。就以往的癌症患者疲累盛行率報告而言，其結果不一而是；約有58% 到90% 接受癌症治療的患者表示有疲累的情況，末期癌症的疲累盛行率則介於51% 至 89%。盛行率之所以會有如此差異的原因，可能是因為缺乏廣被接受的疲累定義及證實有效的評估和診斷工具。癌症疲累盛行率的另一個問題就是容易隨著癌症療程而變動。對接受化療的病患而言，疲累有者高低起伏的現象，在紅血球數目最低（通常在治療開始後的10-14天）時，情況最差。相較之下，放療病患的疲累程度往往會越來越嚴重，直到治療結束時達到最高點，之後才又慢慢恢復。

### 臨床上的評估

臨床醫師一定要詢問患者是否有疲累的問題，這點很重要。這方面的診斷是透過患者的答覆來進行。首先，醫師可以詢問患者「你會不會覺得累、還是疲勞」，給他機會進一步談論這個問題。再來，可以詢問患者疲累對他的日常活動有何影響，藉此評估疲累對患者的生活品質產生什麼樣的影響。還有其他的資料來源也能用來輔助病患口述，例如身體檢查、實驗室資料、家屬描述等。在病患初診時、治療期間和治療後的定期回診，以及症狀顯示有需要時，應該主動過濾病患的CRF情況。

即使被問及，病患可能也不見得會

告訴醫護人員他有疲累的情況。病患可能以為疲累是治療的副作用，是無可避免的，必須忍受，以免被貼上「難纏」的標籤，或者是擔心如果承認的話就不會接受完整的化學治療療程。病患也可能會緊張，因為他們認為疲累是復發性或進行性疾病的徵象之一。

若病患出現 CRF 應該加以記錄，其嚴重度及其對日常活動的影響也應該量化。美國的國家整合癌症網路 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 建議使用一種從0到10分的數字量表 (簡式疲倦量表, Brief Fatigue Inventory)，0分表示沒有出現疲累的情況，10分表示最嚴重的疲累程度；1-3分表示輕微疲累，4-6分表示中等疲累，7-10分表示嚴重疲累。採用這項量表的研究顯示，當疲累程度達到7分以上時，表示身體功能顯著降低。

其他可用來評估疲累的有效工具甚多，包括視覺類似語等級法 (Visual Analogue Scale, VAS)，Functional assessment of cancer Therapy-Fatigue (Fact-F)、派普疲累量表 (Piper Fatigue Scale)、多面向疲累症狀簡表 (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory Short Form, MFSI-SF) 等。此外，由 Cella 研發的疲累診斷標準已被提議納入 IDC-10-臨床修訂 (IDC-10-CM) 的診斷標準之一。台灣目前已由馬偕及耕莘醫院採用此診斷標準進行台灣地區的癌症疲累盛行率調查。



癌症治療往往與疲累的發生有關。約有 8% 至 90% 的化療患者會出現疲累的現象，通常尤以治療期間最為嚴重。針對放療患者所做的研究發現，約有 60%-93% 的研究對象出現疲累症狀。與放療有關的疲累程度多半會隨著時間而累積，到達治療末期最為嚴重。手術和骨髓移植過後的患者也表示會有疲累的症狀，再者，採用諸如interleukins（介白素）和interferon- $\alpha$ （干擾素）等生物療法(biological response modifiers)應該也有影響。相較於其他癌症，例如前列腺癌和乳癌，嚴重的疲累較常發生在癌症末期（78%）及非小細胞肺癌（50%）患者身上。目前已知疲累的程度會隨著癌症的惡化而加劇。雖然疲累的症狀在癌症患者之間極為普遍，但我們仍有必要排除可能導致疲累的其他因素。

會導致慢性疲累的情況不勝枚舉，包括以下幾項：

睡眠障礙

精神疾病，特別是隱性憂鬱症（Masked depression）或焦慮

代謝異常

內分泌的問題

貧血

服用藥物

各種感染

神經疾病

心肺疾病

營養不良

肌肉疼痛

腸道急躁症候群 (irritable bowel syndrome)

## 偏頭痛

完整的病史和理學檢查亦可做為參考指標，用來評定哪些情況會使患者感到疲累；此外，針對全血球計數、電解質、血清鈣、肌酸酐、葡萄糖、轉氨酶等實驗室調查結果進行篩選，也是可行之道。若有出現甲狀腺低下的徵兆和症狀，可以檢查甲狀腺激素的數值來做為參考指標。

## 病理生理學

嚴重的疲累虛弱在癌症患者身上如此常見，其原因仍舊成謎，而導致疲累的具體機轉基本上也是未知之數。某些癌症療法，尤其是化療和放療，會造成疲累。除了疲累（fatigue）之外，癌症無力（asthenia）一詞也被用來形容癌症病患身上長期病理倦怠的症狀，但在醫學文獻上，癌症疲累一詞的接受度仍較為廣泛。目前的理論認為導致癌症無力的機轉，與引發厭食惡病質症候群（anorexia-cachexia syndrome）的機轉，以及因某些傳染病所導致的深度疲累和發燒，應該都是很類似的。目前被接受的學說是由人體對於癌細胞所引起免疫反應，主要是由巨噬細胞（macrophage）活化及釋出細胞激素（cytokines），再則是由癌細胞所釋放的副產物。我們已經知道，若將病患免疫細胞所產生的介質，諸如tumour necrosis factor, IL-1, IL-6, interferon -  $\gamma$



等，注射至動物和人體內，皆會導致明顯的疲累症狀。此外，在某項人體研究中發現（以正在接受放療的攝護腺癌病患為對象），IL-1的數量和疲累的程度成正相關；同樣的，在某項針對接受化療的肺癌病患所進行的研究亦觀察到，疲累程度和IL-6的數量之間也有關連。有位作者認為癌細胞的副產物（通稱為「asthenins」），也是疲累的肇因之一。

由於厭食惡病質症候群和疲累牽涉到的機轉相似，有些作者因此認為二者其實是大同小異，有些作者乾脆統稱之為「厭食惡病質疲累綜合症」（cachexia-anorexia-asthenia complex）。然而，我們並不清楚為什麼有些癌細胞只造成疲累，卻不會導致惡病質的徵象。例如，乳癌末期的病患常常只有疲累卻沒有顯著的惡病質，但罹患非小細胞肺癌的病患則比較受到體重減輕所苦。至於這些化學介質是如何產生孱弱及疲累，則仍是未知之數，不同的作者推測這可能是因為肌肉組織產生功能性或結構性異常、高乳酸濃度、或是代謝改變導致的營養不良所致。精神疾病可能扮演的角色至今也尚未清楚，但多項研究顯示疲累的情況很少單獨出現，往往合併疼痛、失眠或睡眠障礙一起發生。此外，某項多變量分析認為疲累和憂鬱及疼痛之間有相互關係。

## 介入治療

處置CRF是以可逆性的病因為主要處理對象，但如果沒發現明顯病因或可逆性病因，則採用症狀治療。特異性的介入治療包括治療貧血或代謝上的異常，以及處理疼痛、失眠、憂鬱或焦慮的問題。非特異性的症狀治療包括教育、諮詢、藥物、及非藥物治療。

## 非藥物處理

### 認知行為和心理介入療法

在對病患進行化療、放療或生物反應調節劑治療之前，最好先告知病患可能會出現哪些形態的疲累及其延續時間等事，並且應該建議病患如何因應疲累的情況，例如保留體力和節省體力。參加專門針對轉移疲累感所設計的活動（例如玩牌、拜訪）可能也有幫助。

為了保存體力，病患應該適當安排和調整作息活動和生活步伐，可以的話，部份工作請別人代勞。如果出現中度或嚴重疲累的情況，應該先別從事不必要的活動。每天自己做治療記錄或治療日誌也有助於發現最耗費體力的時段，以及特異性治療的效果。

隨機臨床實驗已經證實，接受主動心理介入治療（active psychosocial interventions）的病患疲累程度會減輕。一項針對396位接受化療、放療或兩者兼具的癌症病患所作的實驗證實，保留體力和活動管理（energy conservation and



activity management, ECAM) 是有好處的，研究人員從中隨機挑選一組病患接受護理人員的半結構式、針對個人的ECAM介入療法，而控制組則以飲食和營養為重點，兩組的療護時間和照顧方式都相仿。經過一段時間後，相較於控制組，接受ECAM介入療法的實驗組的疲累程度有較大幅度的改善。

針對壓力管理、沮喪、焦慮進行諮詢可以減輕病患的憂傷和疲累程度，進而提振他的心情。對部份病患而言，組織性的扶助團體是有幫助的，但有些病患則要藉助於個別諮詢、壓力管理/放鬆訓練，或是透過整合課程（認知行為介入療法來提高對抗疲累的技巧）才能得到幫助。這類認知行為介入療法所帶來的優點已經證實能夠持續有效至該治療結束後的至少兩年。

有個實驗是針對接受乳癌手術的女性病患，評估對他們採取不同術後教育方法的效果。研究人員從這些病患中隨機抽樣，給他們美國國家癌症研究所（National Cancer Institute）的書面資料，另一群病患拿到的是同樣的資料再加上錄影帶，或是給予正式諮詢加上錄影帶和書面資料。在此一介入療法後的六個月中，搭配錄影帶確實比單獨使用書面資料更能有效減輕疲累程度，但到了第12個月的後續追蹤發現，兩者之間的差異已經不復存在。

就疲累的生理層面而言，這些介入療法恐怕目前都還沒有定論。在一項針對

115位接受放療的末期癌症病患所作的隨機研究顯示，涵括認知、情緒、生理、社會、靈性介入在內的結構性多層面療法並未能預防疲累的發生，即便它有助於改善病患的生活品質。

### 運動

為了避免疲累的情況，癌症病患通常被建議要多休息、減少日常活動。然而人不活動會導致肌肉退化，長時間休息反而會喪失更多的體力和耐力。雖然許多疲累的病患難以置信運動會改善他們的症狀，但身體運動訓練課程確實會增加體能（functional capacity），進而降低從事日常活動耗費的氣力並減輕疲累的感覺。

關於運動對CRF效果如何的研究，其對象包括正在接受積極治療的病患，以及治療完畢的病患；這方面的實驗設計各異、樣本數量通常很少，而且實驗也多侷限於罹患乳癌的女性病患。此外，有氧運動的種類繁多，有些研究是評估步行的效果，有些是騎單車、耐力訓練，有些甚至讓病患選擇他們喜愛的運動類型。建議病患從事的運動不盡相同，時間則從六週到六個月不等。

儘管有種種限制，但所有關於運動對癌症患者的研究皆證明了運動對癌症患者確實好處多多。在治療期間或治療結束後持續運動的病患，無論在疲累、情緒沮喪、睡眠、體能方面都有顯著改善，生活品質也更好。善用書面教學和宣導、計步器、或多項兼採的方式，都可以促進病患



體能活動的改善，效果比單單建議他們從事運動量增加的活動要來得好。

在從事特定的運動時，應該事先審慎評估是否有合併症和運動禁忌症（例如大範圍蝕骨病變、發燒、嚴重的血小板低下症）。醫師建議運動項目時，應該因人而異，考量到病患的年紀、性別、癌症種類和治療以及患者的體能適應程度。剛開始的運動強度要低，時間要短，之後再視病患的健康狀況慢慢增加。治療時可會診其他專業專科及尋求相關的支援服務。例如，體能活動有限的病患可能需要物理治療和復健的協助，才能制定一套初期的運動計畫。

### 睡眠療法

伴隨疲累而來的睡眠障礙往往難以治療和處理，它可能受到諸多因素的影響，例如白天瞌睡、沮喪、焦慮、藥物影響、因頻尿或臉部潮紅次數增加造成的睡眠中斷，以及晚上進食或喝飲料。

雖然睡眠障礙在癌症病患身上很常見，但鮮少有研究針對睡眠介入療法對疲累的效果進行評估。在一項先導性的研究中，以25位接受輔助化療（adjuvant chemotherapy）的女性乳癌病患為研究對象，發現刺激控制療法（stimulus control，亦即作息一致、晚上避免攝取咖啡因和從事刺激的活動）以及睡眠限制療法（sleep restriction，亦即避免白天久睡或午睡，只在正常的夜間睡眠時間才上床睡覺）可有效改善疲累的情況。

有一項長達六個月、使用兩種不同介入療法（鬆弛法-relaxation techniques和自我暗示法-autogenic training）的控制研究指出，綜合睡眠保健療法確有其效。相較於控制組，採用兩種介入療法的組別無論在睡眠潛伏期、睡眠時間及日間功能方面，都有顯著改善。對生活品質的影響則沒有報告。

認知行為療法和減輕壓力也有助於改善失眠和睡眠障礙。其他建議包括睡前泡溫水澡或喝杯溫牛奶、晚餐後不要攝取含咖啡因的飲料、上床前不要喝水或飲料、控制白天的小睡時間。有些病患可能需要藉助藥物入眠。

### 針灸療法

有一項隨機臨床二期實驗提出針灸是有幫助的，這項實驗針對37位已經完成化療平均有兩年以上的病患，他們沒有嚴重的沮喪或貧血情況，但卻持續感到疲累。門診病患的針灸是每週兩次、連續四週，或每週一次、連續六週。從一開始到後續追蹤，簡式疲累量表（BFI）的分數平均進步了31%，其中12位病患（39%）進步了40%以上，有3位更是近全（>75%）症狀解除；但須進一步研究來證實這些耐人尋味的實驗結果。

其他的非藥物治療法尚包括營養諮詢和療癒療法（restorative therapy）。療癒療法包括了在大自然的環境中散散步或坐一坐、從事園藝活動、享受寧靜或靈性時刻、靜坐冥想、或從事與本身疾病無關的



義工活動。開誠佈公的溝通也是很重要的，教育並告知病患他們正在接受哪些治療的做法已經證實有較好的成果。

### 藥物治療

有一點很重要，就是要考慮停用或減少如benzodiazepines, antihistamines, barbiturates,  $\beta$ -blockers, opioids等會導致身體疲累的藥量。

到目前為止，我們仍然需要進一步研究藥物治療對於改善癌症相關疲累的成效。至於使用類固醇或營養介入對疲累的療效，則尚未進行過隨機對照實驗。有多項惡質病的研究顯示類固醇和黃體素可提高病患的活動量及身體舒暢的程度。

疲累引發的精神憂鬱最好是以抗憂鬱劑來治療。然而，在一項採用雙盲對照控制法（double-blind placebo-controlled）的實驗中，受試病患每天口服20毫克的paroxetine來處置因化療產生的身體疲累，結果，病患的憂鬱症狀確實有顯著改善，但疲累的情況則沒有顯著改善。

### 未來的方向

目前的研究重點多放在精神興奮劑的使用。每天口服5-20毫克的methylphenidate可改善病患的疲累情況，其副作用也可以控制。初步研究雖然令人振奮，但對照研究（controlled

study）仍得不出一個決定性的結論。目前有人在研究睪丸酮是否能減輕多發性硬化症的疲累，如果有，效果如何。Donepezil則是另一種需要進一步研究的藥劑。使用如testosterone等藥劑來研究治療性腺功能減退（hypogonadism）是解決癌症疲累的一線新希望，但需要進一步研究。至於人參和levocarnitine這兩項熱門的健康食品新寵，也正在研究中。

### 癌症相關疲累門診

德州大學的安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）於1998年開設這個疲累門診，旨在藉由解決和減輕癌症相關疲累來改善癌症病患的生活品質。這個門診由一位護理師（RN）和幾位一般內科醫師組成，諮詢對象包括醫科和復健科、精神科、神經心理學、疼痛管理、營養、物理治療/職業治療的專業人士。這位護理師扮演著中樞的角色，負責安排初診，並與督導的臨床醫師協調評估病患大部分的追蹤門診。

從1998年7月到2002年4月間，已有超過150位病患接受過評估，當中7成5是女性，最普遍的診斷是乳癌。約有一半的病患初診時正在接受癌症治療，而其他的病患則都是病情穩定或完成治療。除了疲累的症狀之外，大多數的主訴症狀包括沮喪、焦慮、失眠、肌肉疼痛（myalgias）、關節痛（arthralgias）、疼痛。根據症狀評估工具和臨床評估，超過50%的病患



表示會沮喪，40%會有難以控制的疼痛、43%有睡眠障礙。61%的病患在初診時，醫師都有開藥，最普遍的是抗憂鬱劑、psychostimulants和analgesics。超過40%的病人經醫師囑咐要運動，61%需要進一步會診其他科別。

## 結論

與病患及其家屬協談有助於處理癌症相關疲累。務必要讓病患和家屬了解，疲累的症狀和癌症是息息相關的，這個情況可能持續下去、甚至惡化。他們心裡要先某種程度接受這個情況，才有認知和動力去改變生活形態，進而適應這個問題。在這段適應的過程中，像是安寧團隊這種兼具多門學科的專業醫療團隊，扮演著極為重要的角色。此外，商討和落實一些可節省病患體力的做法也是必要的，例如提高馬桶高度、使用助行器、輪椅等輔具皆有助於維持病患的耐力。許多病患發現按摩和放鬆法既舒服又有益處，能讓身體和心理更能適應臥床時間越來越長的生活形態。預防壓瘡的輔助運動和方法可增

加身體的舒適性及維持身體功能。重要的是，病患及其家屬要找出一些有趣又不至於過度疲累的社交活動。這樣不僅能預防孤獨，更能透過替代性的經驗，讓人更珍惜生活和生命的意義。

## 參考資料

1. Cella D, Peterman A, Passik S, et al: Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology(Huntingt)* 1988; 12:369-77.
2. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al: NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology(Huntingt)* 2000; 14:151.
3. Stone P, Richardson A, Ream E, et al: Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of multi-center patient survey. *Ann Oncol* 2000; 11:971-5.
4. Simon B, Robert P, George E, et al: Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer related fatigue: proposal as a screening tool. *Support Care Cancer* 2005; 13:246-54.
5. Volgelzang J, Breitbart, W, Cella D, et al.: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue. Results of a tripart assessment survey. *The Fatigue coalition. Semins Hematol* 1997; 34(Suppl 2):4-12.