

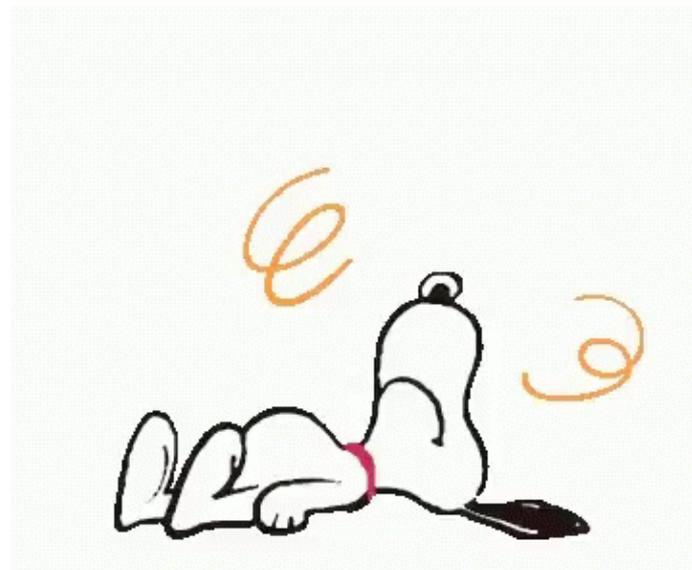
癌因性疲憊

Cancer Related Fatigue

謝瑞坤醫師
台灣癌症全人關懷基金會

累 Tiredness vs. 疲憊 Fatigue

- **累** — 每個人在(過度)活動後，可預期的感受，透過充分休息或睡眠可解除。

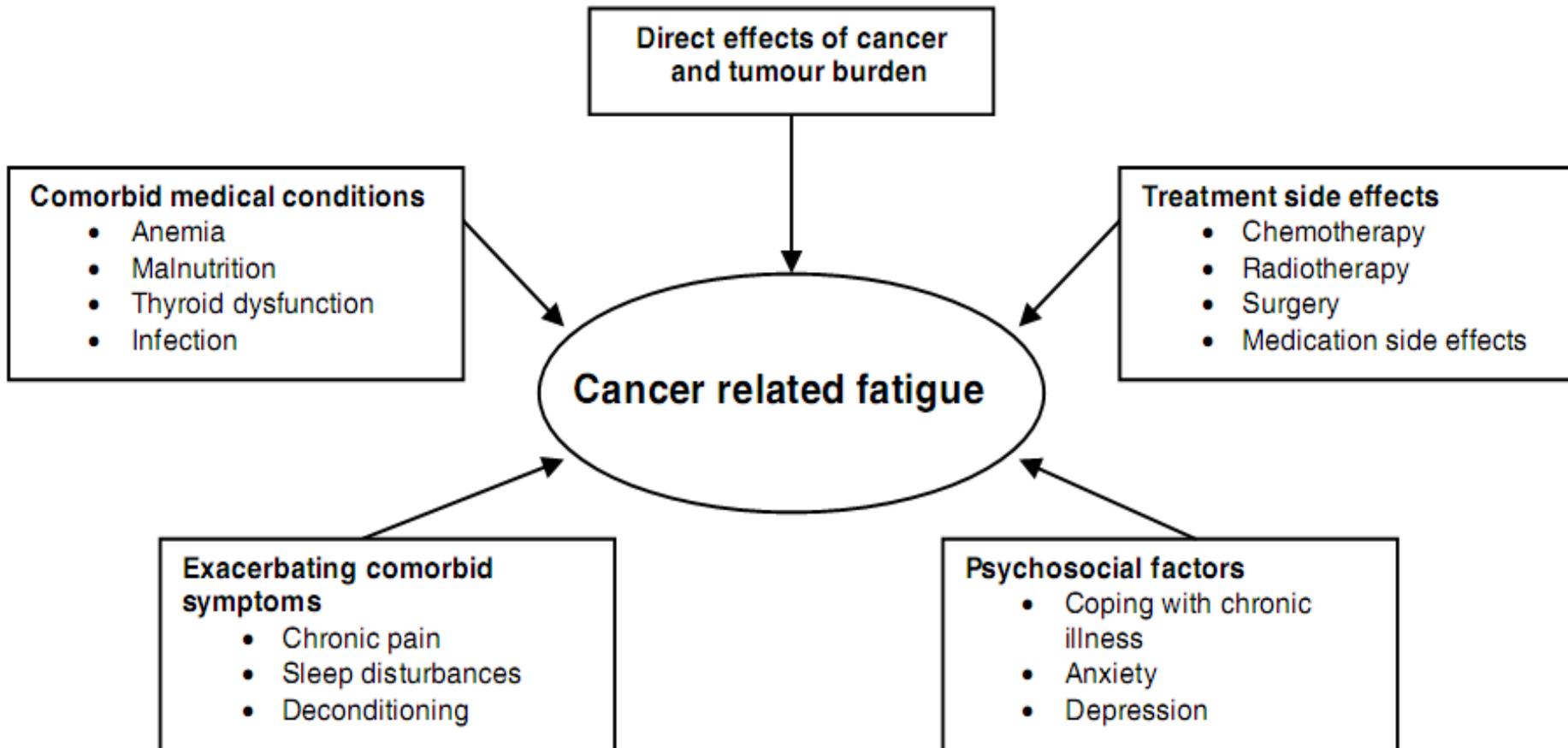


累 Tiredness VS. 疲憊 Fatigue

- 累—每個人在過度活動後，可預期的感受，透過充分休息或睡眠可解除。
- **疲憊**—某些人感受異常的累，無法藉休息或睡眠以緩解，稱疲憊症。



癌因性疲憊



癌因性疲憊症(CRF)

- CRF是一種主觀的、不愉快症狀，感受到疲勞與耗竭，會干擾日常活動能力，無法經由休息獲得緩解的症狀。
- 疲憊是一種動態的現象，也是一種複雜且多層面的反應。



癌因性疲憊 (Cancer-related fatigue ,CRF)

- 癌因性疲憊是癌症病人主觀感受，會多面向的影響病人的生理、情緒、認知與行為

(Kirshbaum, M. ,2010)

- 有80%以上的癌症病人有疲憊的經驗；99%以上接受癌症治療的病人，在治療的任何階段存在 CRF，CRF更勝過疼痛之症狀困擾，干擾其日常活動、生活品質、治療意願及存活率

(Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., & Mock, V. ,2003, Radbruch et al, 2008)

癌因性疲憊盛行率

癌症診斷期:

攝護腺癌 (14.3%) 乳癌 (20.3%)
消化道癌症 (28.1%) (Goedendorp, et al., 2008)

癌症治療期間:

39-90% (Patrick, et Al, 2008)

癌症存活期:

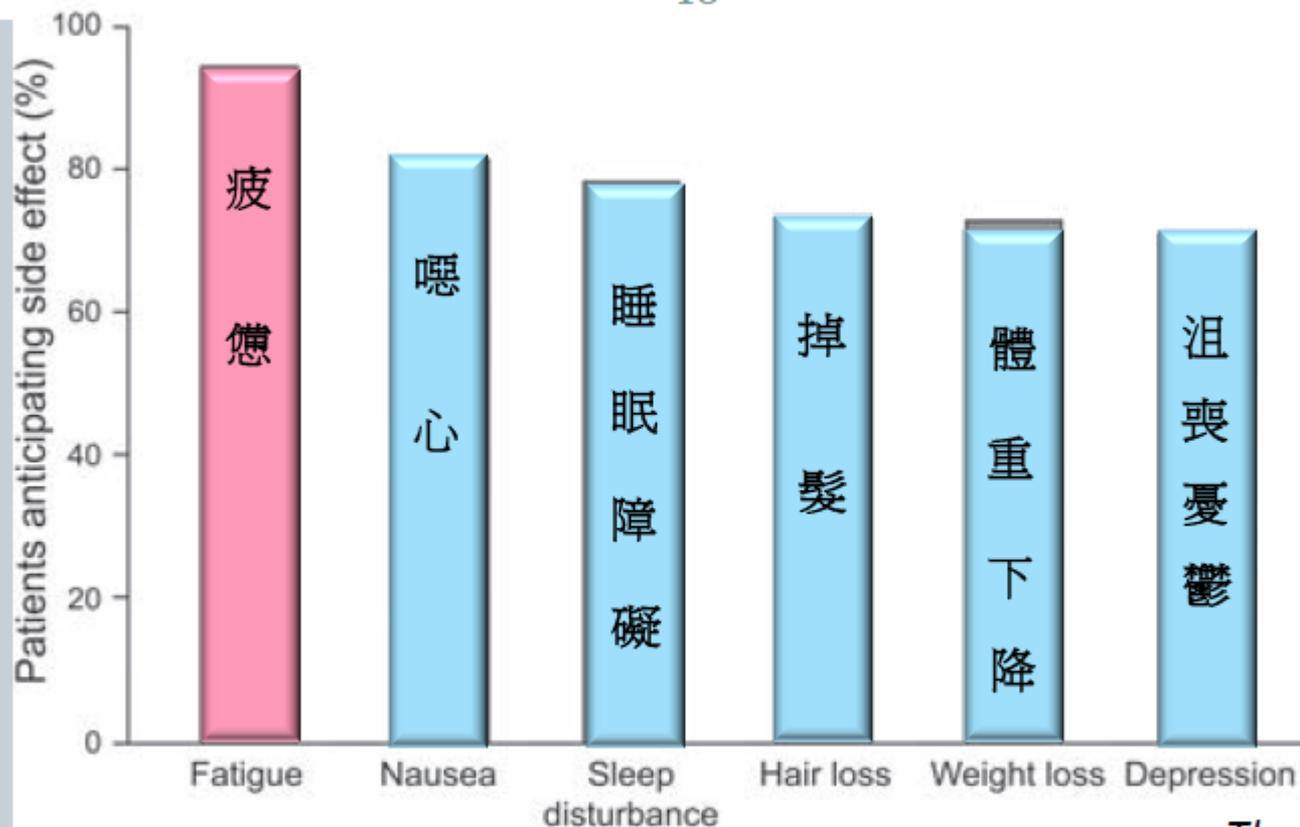
36% 的癌症存活者經歷中等強度的疲倦,
12%的癌症存活者經歷嚴重的疲倦 (n = 646) (Kuhnt, et al., 2009)

癌症末期:

76.7 %-96 %
(Chiu, et al., 2000; Conill, et al, 1997; Georges, et al., 2005)

患者預期的癌症治療副作用

10



Side effects of treatment anticipated by patients scheduled to receive chemotherapy or radiotherapy.

The Oncologist, 2007

疲憊比疼痛、噁心或嘔吐更困擾患者的生活

癌因性疲憊症在患者戰勝癌症後仍存在

Top 10 Overall Problems—Their Rank and Occurrence for the 4 Most Common Cancers

All cancers Problem and overall rank	Breast cancer		Colorectal cancer		Prostate cancer		Lung cancer	
	Rank	% with problem	Rank	% with problem	Rank	% with problem	Rank	% with problem
1. Fearful my illness will return	2	70.7	1	67.9	2	48.8	2	74.2
2. Fatigue, loss of strength	1	79.8	3	60.7	4	43.2	1	79.7
3. Concern about relapsing	4	58.8	2	63.6	3	46.8	4	61.3
4. Fears about the future	3		4	58.9	5	37.8	3	62.5
5. Sleep difficulties							6	58.7
6. Sexual dysfunction							a	
7. Difficulty making long plans	7	53.1	5	38.6	a		5	59.4
8. Uncomfortable with changes in my physical appearance	6	37.9	8 ^b	35.1	a		10	46.9
9. Preoccupied with being ill	10	40.8	6	37.5	9	25.9	7	54.7
10. Feeling vulnerable	8	45.9	a		10	25.6	a	

疲憊、失去力量為戰勝癌症者的前幾名困擾

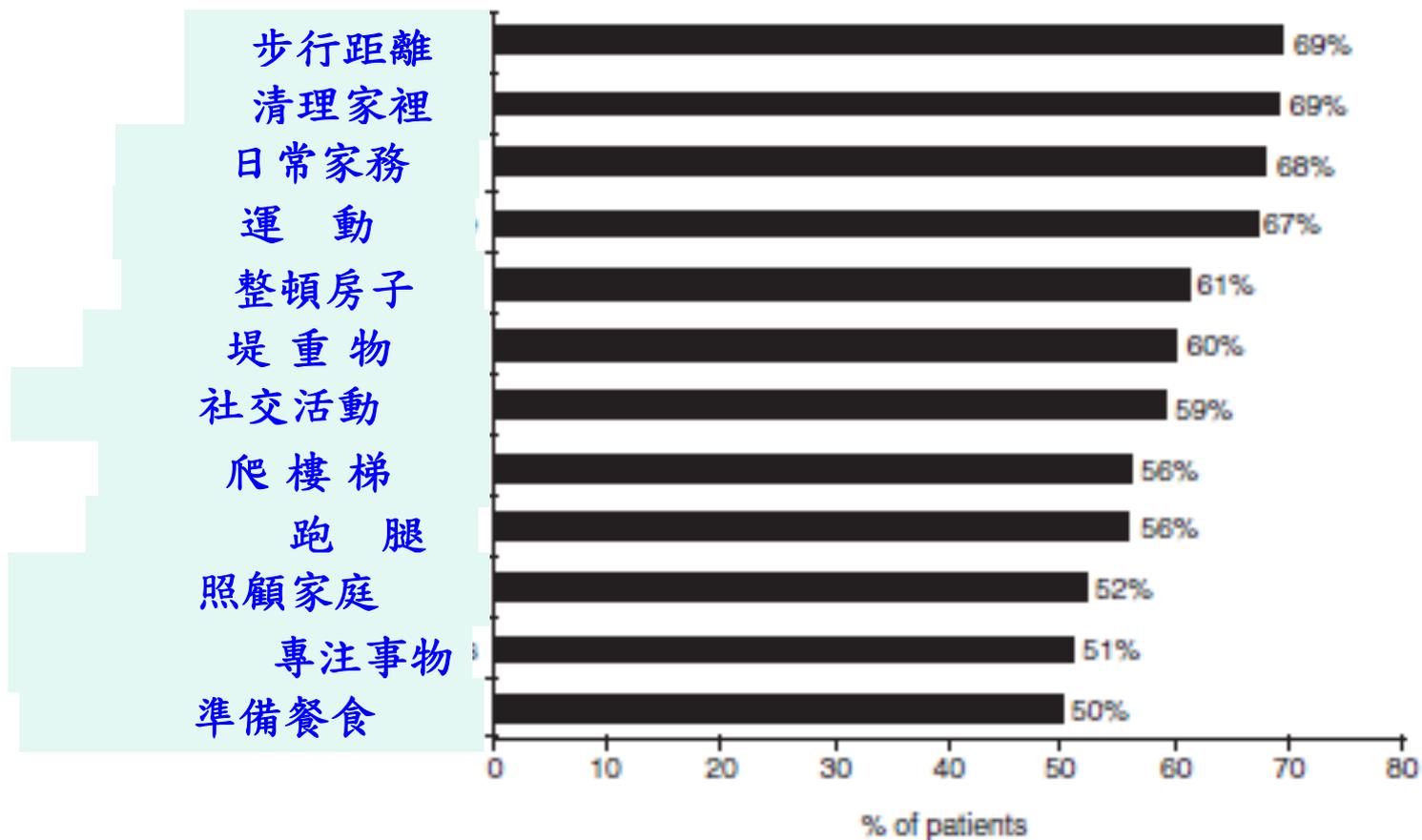
^a The problem was not in the top 10 for this type of cancer.

^b The problem was one of two that tied for the 8th most common problem for this cancer type.

Cancer, 2005

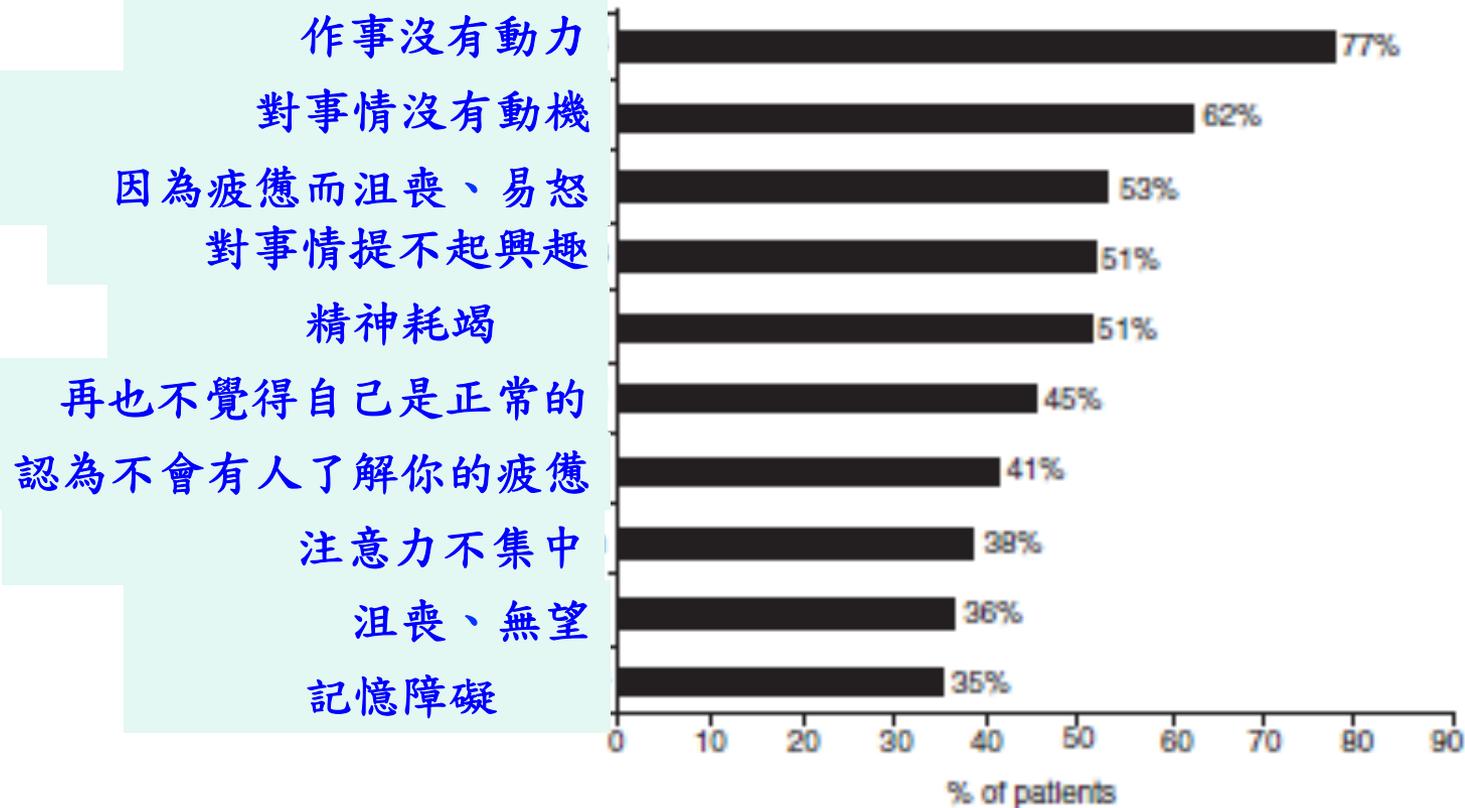
許多患者在癌症被治癒後疲憊的感覺仍深深困擾著他們
J Clin Oncol, 2000

癌因性疲憊症對身體功能的影響

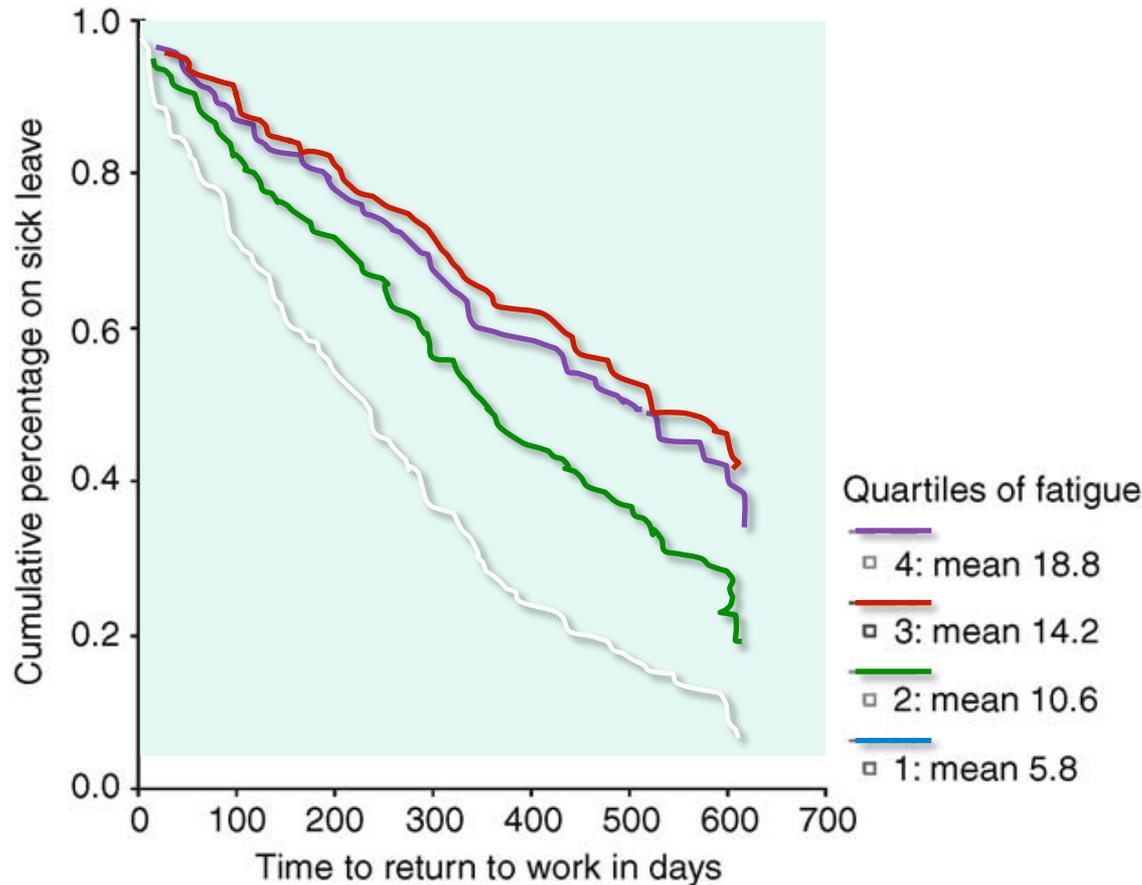


癌因性疲憊症對情緒的影響

11



「癌因性疲憊症」嚴重影響患者的工作



■ 嚴重疲憊者無法回到工作的時間是輕度疲憊者的**2.5**倍

■ CRF會影響患者的社會機能

癌因性疲憊症對家屬工作的影響

➤ CRF 患者的配偶

- 有32%減少工作時數
- 有28%減輕工作責任
- 有32%感覺工作上不再具影響力



癌因性疲憊可能發展

- 疲勞→疲憊→耗竭
- 一個對壓力的持續調適反應下漸進的過程
- 任何處置要能設法減少壓力的發生以及增強做調適的能力

癌因性疲憊的處置

●有機會從耗竭exhaustion減輕至疲憊fatigue或是由疲憊減輕至疲勞tiredness,但在晚期患者非常困難.

• 在癌症復健的處置裡應該包含這方面的考量與處置.

癌因性疲憊的新思維:

A Reconceptualization

Karin Olson, RN, PhD

Table 1. Key Domains of Adaptation in Relation to Tiredness, Fatigue, and Exhaustion

Term	Sleep Quality	Cognition	Stamina	Emotional Reactivity	Control Over Body Processes	Social Interaction
Tiredness	Normal sleep pattern, feel rested	Forgetful	Gradual loss of energy in proportion to energy expended	Impatient	Body and mind work together.	Engages in normal social activities
Fatigue	Chronic disrupted sleep pattern, do not feel rested	Inability to concentrate	Gradual loss of energy out of proportion to energy expended	Anxious	Mind over body	Saves energy for participation in enjoyable activities
Exhaustion	Erratic sleep pattern, including periods of insomnia and periods of hypersomnolence	Confusion	Sudden loss of energy out of proportion to energy expended	Emotionally numb	Body over mind	Withdraws from all social activities

疲勞--→ 疲憊--→ 耗竭

癌疲憊機轉

腫瘤周圍巨噬細胞突變



具有抑制免疫作用的M2 TAM增加，抑制腫瘤作用的M1TAM比例相對減少，具有抑制免疫作用的TERG大量降低

腫瘤相關巨噬細胞(TAM)
(tumor-associated macrophage)

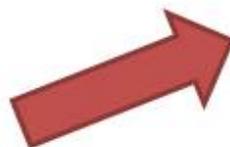
腫瘤發炎反應加劇



全身免疫系統失衡



體內分泌異常



憂鬱、睡眠障礙、癌疲憊的產生。

癌因性疲憊：評估與處置

- 主觀的疲憊篩檢與評估
 - 可觀的功能性評估
 - 個別化的運動建議
 - 配合病況與治療
 - 多專科團隊轉介
-
- “Whole person” approach 全人照顧

疲憊：評估工具

疲憊簡易量表 Brief Fatigue Inventory (BFI)

- Developed at M.D. Anderson Cancer Center
- 測量疲憊對生活品質的影響
- **General activity, mood, walking ability, normal work, relationships, and overall enjoyment of life**
- 有效且容易使用

台灣版簡短疲勞評估問卷

Brief Fatigue Inventory-Taiwanese (BFI-T) Form

我們大多數人在一生中會有感到非常疲倦或疲勞的時候。您在過去一星期內您有沒有感受到異常疲倦或疲勞？ 有 沒有

1. 請為您的疲勞(疲倦、勞累).作評估，圈出一個最合適的數字以表示您現在的疲勞程度

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有疲勞

您能想像疲勞的最差程度

2. 請為您的疲勞(疲倦、勞累).作評估，圈出一個最合適的數字以表示您在過去24小時內疲勞的一般程度

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有疲勞

您能想像疲勞的最差程度

3. 請為您的疲勞(疲倦、勞累).作評估，圈出一個最合適的數字以表示您在過去24小時內疲勞的最差程度

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有疲勞

您能想像疲勞的最差程度

台灣版簡短疲勞評估問卷

Brief Fatigue Inventory-Taiwanese (BFI-T) Form

4. 請於每項圈出一個數字，以表示在過去24小時內疲勞如何妨礙您以下各方面：

A. 一般活動

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

B. 情緒

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

C. 行走能力

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

D. 正常工作(包括外出工作及日常家務)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

E. 與他人的關係

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

F. 生活享受

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

沒有妨礙

完全受到妨礙

台灣版簡短疲勞評估問卷

Brief Fatigue Inventory-Taiwanese (BFI-T) Form

分數評估標準

- **0分**:完全都沒有疲累的感覺
 - **1-3分**:有一點累(大部份時間都不累,但偶爾會感到一點累)
 - **4-6分**:普通累,可忍受(約一半的時間都覺得累)
 - **7-9分**:相當累(大部份時間都覺得累)
 - **10分**:非常累(無時無刻都覺得很累)
-
- **評分方式**: 將9題的分數加總後取平均值

疲憊量尺：數字等級量表 (Numerical Rating Scale, NRS)

選擇最符合您今天的疲憊程度



臨床研究顯示，3分以上的中度到重度疲憊，影響生理功能及正常生活，**NCCN guideline**建議應給予進一步完整疲憊評估¹

1. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue, Version 2.2017; 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf

「癌因性疲憊症」診斷

國際疾病分類第10版(ICD-10) - 癌因性疲憊症診斷準則

- **A:** A1 加上 A2~A11至少有 5 點, 總共 6 點以上症狀, 在過去1個月內至少有 2 星期每天或幾乎每天存在著
 - A1 明顯的疲勞, 減少能量或增加休息, 任何最近的活動程度不成比例的變化
 - A2 全身虛弱、沉重
 - A3 很難集中精神、注意力
 - A4 平常習慣在做的事都見得乏味, 而不想去做
 - A5 難以入睡、睡不安穩、早起有困難、比平常睡太多
 - A6 睡起來還是感覺疲累, 精神還是沒有恢復
 - A7 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、失意或者煩躁
 - A9 因為疲累, 事情做一半就做不下去
 - A10 記性變差
 - A11 只要做什麼費力的事就會覺得病恹恹、不舒服個老半天
- **B:** 因為疲累, 困擾職場工作、家務處理、還有人際互動
- **C:** 在病歷、體檢、化驗報告當中顯示疲累是由是癌症或癌症治療所引起
- **D:** 疲累不是來自於精神共病, 例如: 重度憂鬱症、身體化疾患、心身症、膽妄等

癌因性疲憊改善措施調查

Table 3 *Fatigue coping strategies (N=1207)*

Variable	Overall (N=1207)	
	N	%
1. 罹癌期間有疲憊問題		
Yes	1100	92.0
No	97	8.0
2. 病人主動向醫護人員提及疲憊		
Yes	678	56.2
No	529	43.8
3. 醫護人員主動向病患提及疲憊		
Yes	792	65.6
No	415	34.4
4. 醫護人員曾給予病患改善疲憊處置		
Yes	661	54.8
No	546	45.2
5. 病患曾經嘗試使用改善疲憊問題		
Yes	1008	83.5
No	199	16.5

- ◆ 癌症患者高達**九成二**罹癌期間有疲憊問題
- ◆ 但患者主動向醫護人員提及此疲倦問題患者**不到六成**
- ◆ 醫護人員主動提及此疲倦問題者約**六成五**
- ◆ 但醫護人員給予改善疲倦措施處置約**五成五**
- ◆ 且**高達八成**患者皆曾經使用過改善疲倦措施。

癌因性疲憊改善措施調查

Table 4 Rank of fatigue intervention treatment (N=1207)

Rank	Overall (N=1207)		
	Item	n	%
1	Nutrition	627	51.9
2	Sleep	623	51.6
3	Exercise	569	47.1
4	ECAM ^a	558	46.2
5	Relaxation	437	36.2

^a ECAM: Energy Conservative and Activity Management/節約體能

◆ 五成患者認為：

調整飲食(攝及足夠水分、維生素、熱量、蛋白質)以及睡眠治療有效改善疲倦。

癌因性疲憊(ICD-10 & BFI)調查

Occurrence and impacts of cancer-related fatigue based on ICD-10 and BFI (N=1207)

Variable	Overall (N=1207)		Inpatient (n=574)		Outpatient (n=633)	
	n	%	n	%	n	%
ICD-10 fatigue						
There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the symptoms are a consequence of cancer or cancer therapy.						
Yes	282	23.4	183	31.9	99	15.6
No	925	76.6	391	68.1	534	84.4
BFI-T						
Have you felt unusually tired or fatigue in the last week?						
Yes	868	71.9	459	80.0	409	64.6
No	339	28.1	115	20.0	224	35.4

於1207位罹癌患者，
比較兩個疲憊量表測量結果，
使用BFI 診斷為疲憊是ICD-10
的3.1倍。

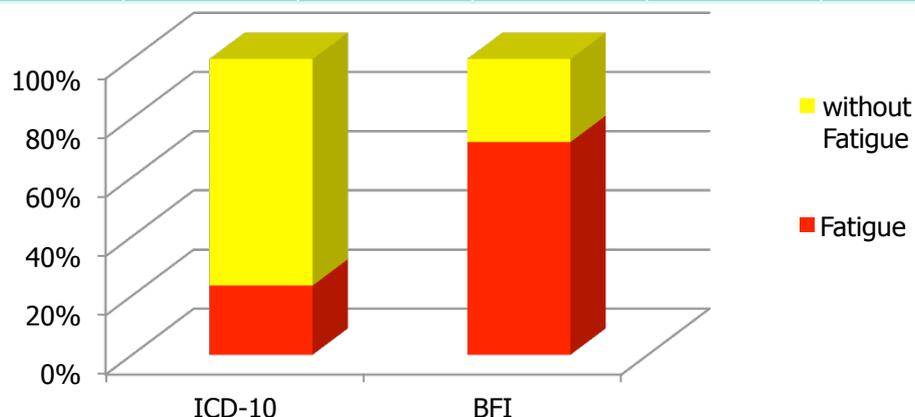


Figure 1 The percentage of diagnosis fatigue by ICD-10 and BFI

簡明疲憊量表(BFI)

Table 5 Occurrence and impacts of cancer-related fatigue based on ICD-10 and BFI (N=1207)

BFI	Overall (n=1000)		Inpatient (n=574)		Outpatient (n=633)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Current Fatigue	3.45	2.64	3.94	2.62	2.96	2.57
General fatigue during the past 24 hours	3.47	2.52	3.97	2.51	2.96	2.44
Worst fatigue during the past 24 hours	4.60	3.06	5.14	2.96	4.06	3.08
Interference of fatigue	2.40	2.45	3.01	2.59	1.81	2.16
General Activity	2.54	2.86	3.24	3.05	1.85	2.47
Mood	2.50	2.71	3.04	2.79	1.97	2.52
Walking ability	2.34	2.84	2.97	3.07	1.71	2.43
Normal work (includes both work outside the home and daily chores)	2.58	3.17	3.24	3.46	1.93	2.70
Relations with other people	1.80	2.52	2.20	2.72	1.40	2.23
Enjoyment of life	2.67	3.09	3.35	3.26	1.99	2.75

- 疲憊妨礙程度六大項目中：
一般活動、情緒、行走能力、正常工作、與他人關係、享受生活
- 住院與門診患者中，疲憊妨礙程度最高者皆為**享受生活**。

結論

- 使用 BFI之CRF 發生率(71.9%)相較於ICD-10診斷CRF發生率(23.4%)高出**3.07倍**
- 症狀困擾嚴重度程度排名第一：**疲倦**
- 疲憊嚴重程度 **> 3.5分**以上，即為**ICD-10** 之癌因性疲憊，其**生活品質**即受到影響，**應即早接受疲憊之介入性處置**。
- 透過此初探性研究提供台灣地區「癌因性疲憊」的流行病學資訊，建議更加重視疲憊與給予常規性評估，採取適當衛教與介入性措施，進而提升癌症照護品質更趨完善。

癌因性疲憊症 之臨床治療指引

MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE

- A GUIDELINE FOR TAIWAN -

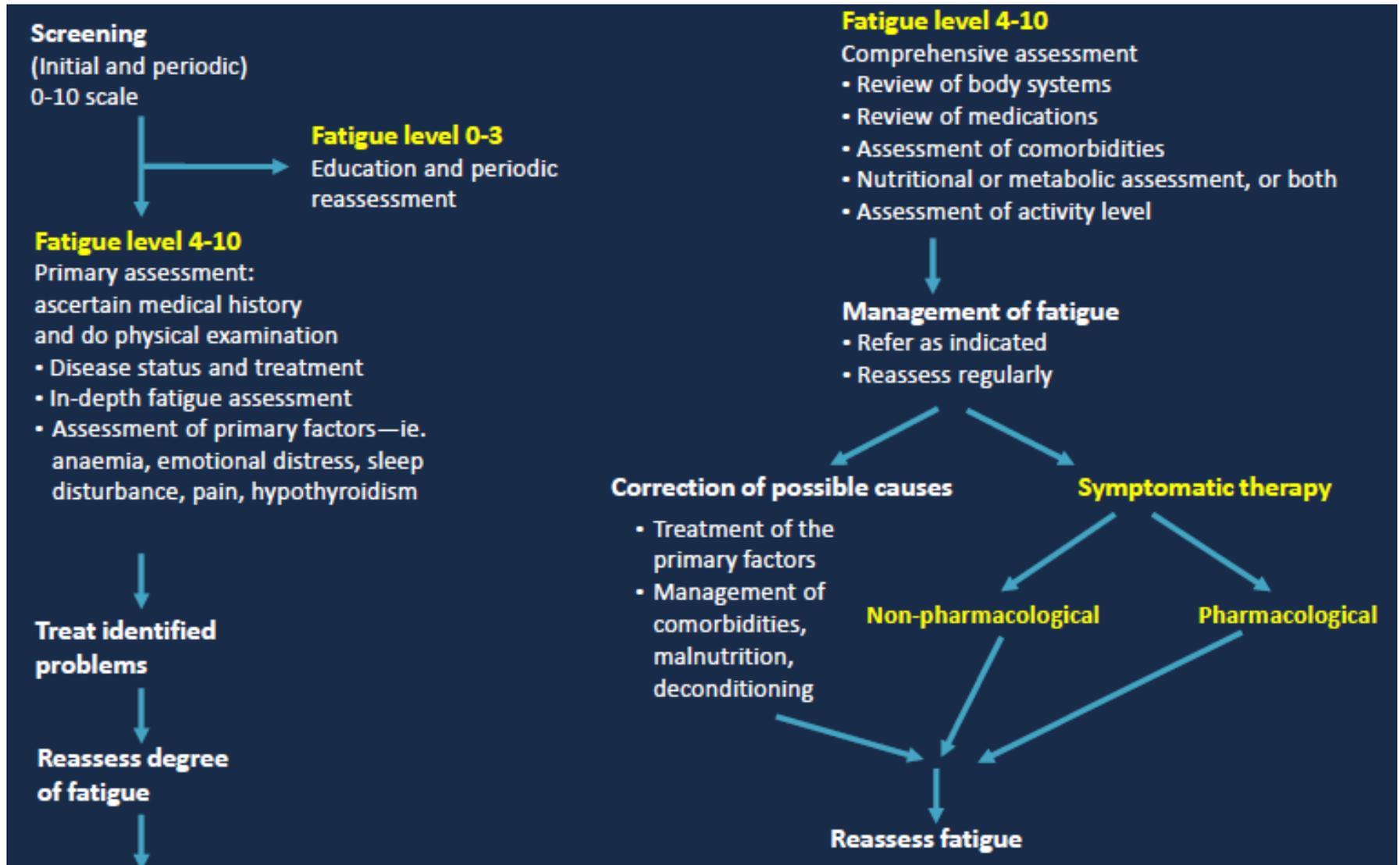


癌因性疲憊症之臨床治療指引電子版及影片 連結由此去

疲憊量表



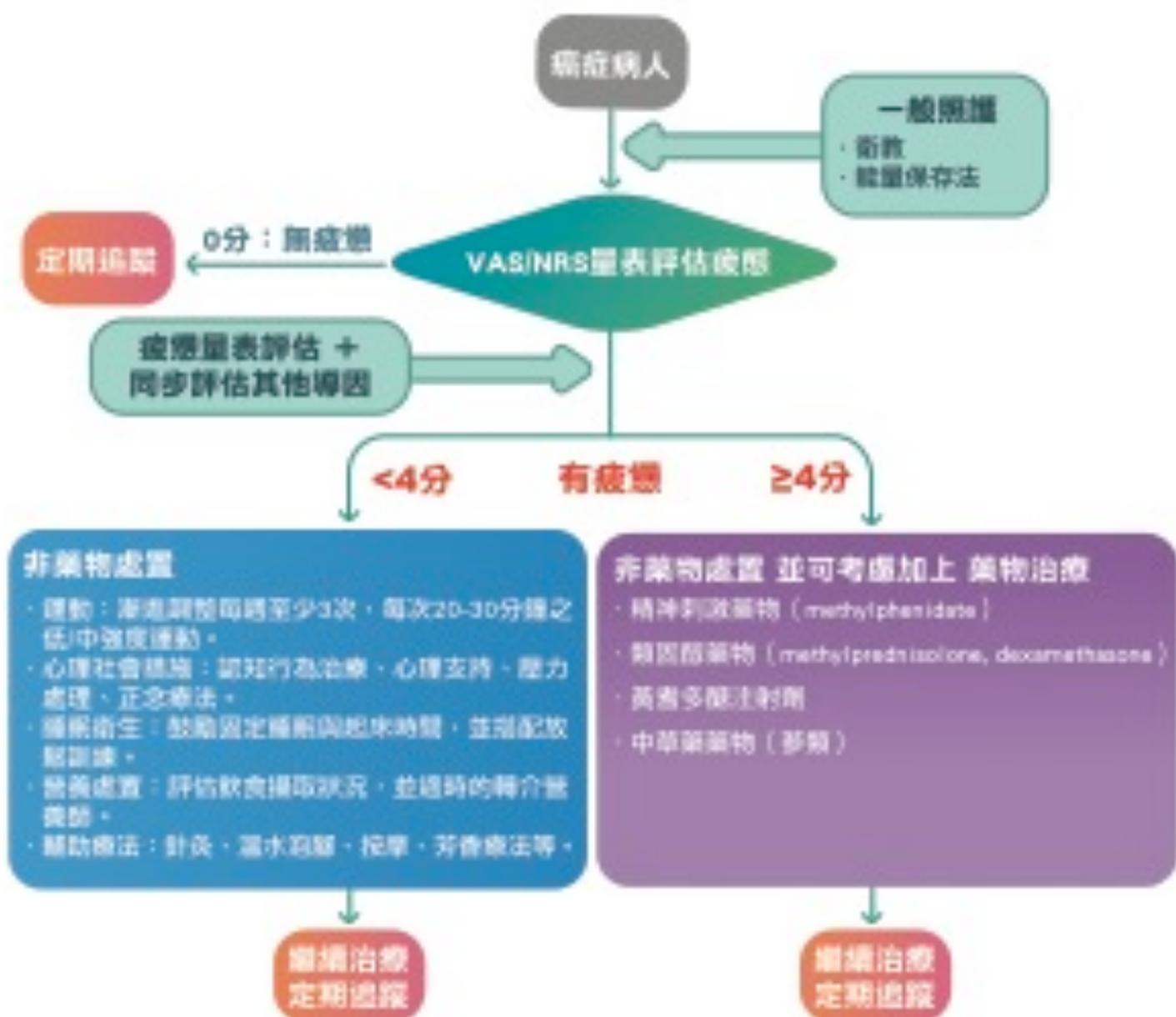
癌因性疲憊的處置 NCCN



癌因性疲憊的處置

- **All patients should be screened for fatigue.**
- **The severity and impact of fatigue on daily life should be assessed in every patient.**
- **Treatable causes of fatigue should be managed appropriately in an effort to reduce levels of fatigue.**





早期緩和照顧

- 癌症病人在初診時即應接受一般照顧，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。

癌因性疲憊症的非藥物治療

1

- 疲憊相關衛教宣導

2

- 運動

3

- 睡眠治療

4

- 調整飲食(攝取足夠的水分,維生素,熱量,蛋白質)

5

- 認知行為治療

6

- 節省體能(能量保存)

7

- 練習放鬆 (如: 肌肉放鬆, 深呼吸)

8

- 針灸

9

- 輔助療法 (如背部按摩、足部按摩、瑜珈、芳香療法、音樂治療)

A Pan Canadian Practice Guideline for Screening, Assessment, and Management of Cancer-Related Fatigue in Adults

Version 2 - 2015

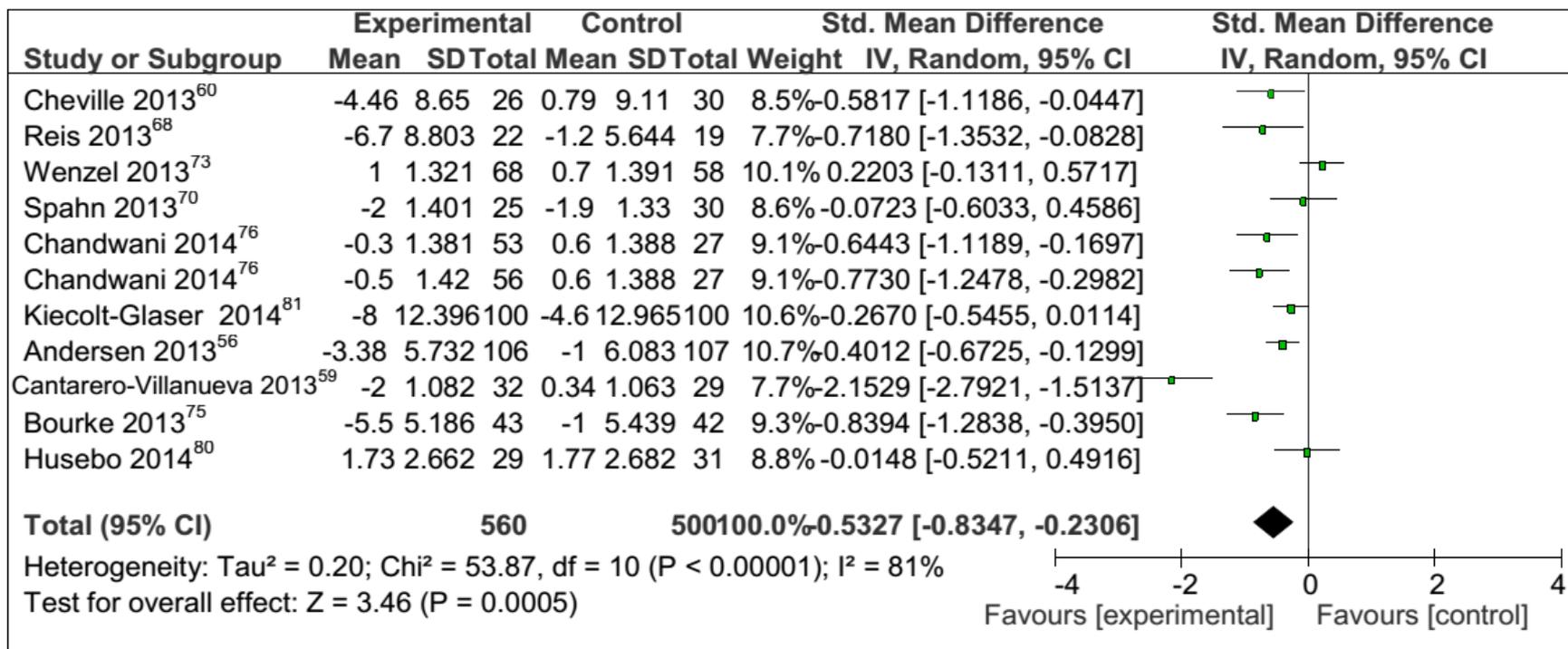


Figure B.9.1.6.2: Estimate of Overall Efficacy of Physical Activity/Exercise Intervention (immediate post response/treatment)

癌因性疲憊 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。

睡眠治療

- 鼓勵病人每天晚上固定時間就寢、早上固定時間起床
- 非睡眠時間減少停留在床上時間、限制白天午休時間、睡前減少刺激事件及佈置幫助入睡的環境等措施，能提供病人優質睡眠品質，改善疲憊。

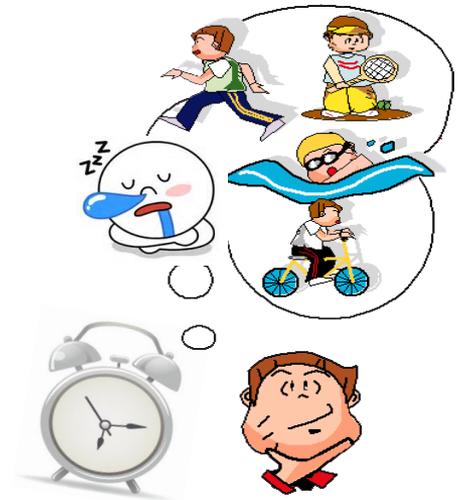


認知行為治療

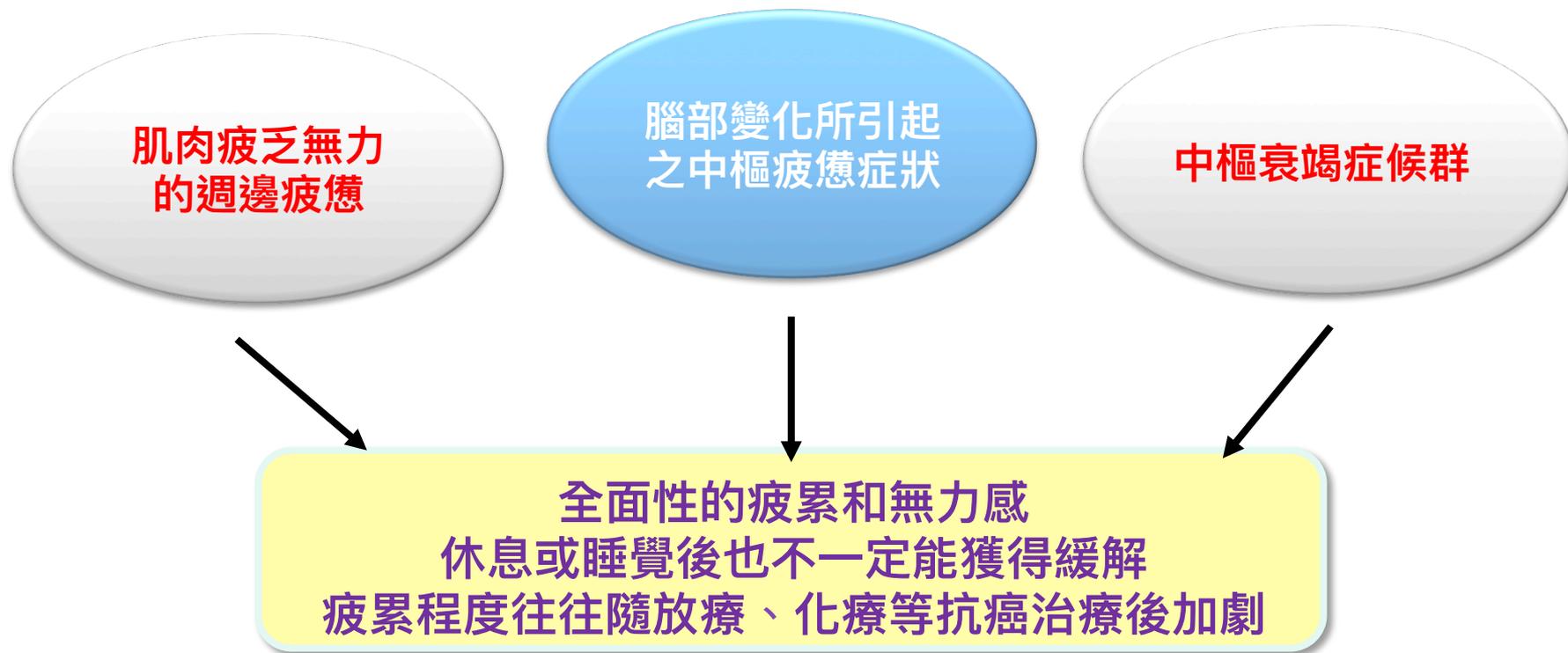
1. 教導病人認識疲憊、安排日常作息時間、調適自我照護及因應的技巧，支持自我管理疲憊等，能改善疲憊與提升睡眠品質
2. 增加心理支持以處理壓力，可有效改善疲憊

癌因性疲憊症治療：能量保存法

- 建立每日活動常規、設定活動的優先順序，運用省力設備，配合日常活動能量高峰調整步調
- 分配工作，延後不重要的活動，必要時午睡20-30分鐘，避免午睡過久影響夜間睡眠等。



癌因性疲憊症有三種疲憊層面



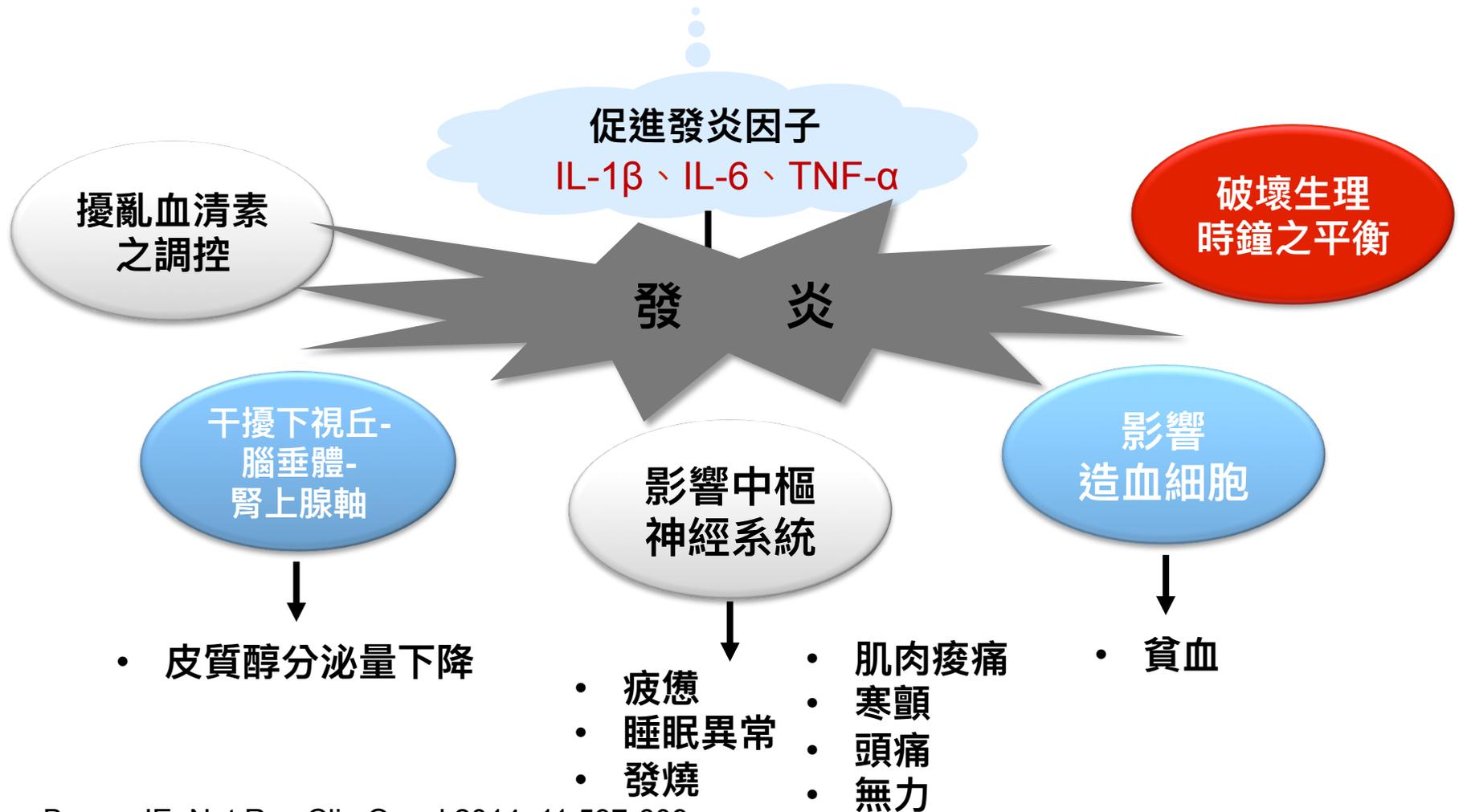
- 疲憊是癌症病人最常見也最令人感到困擾的症狀之一，擾人的程度甚至超越疼痛、睡眠困難、食慾不振、和憂鬱等症狀¹。
- 癌因性疲憊症包含三種疲憊層面，會造成全面性的疲累²。

1. Hsieh RK et al. J Clin Oncol 2015; 33(29_suppl):77.

2. Christensen Holz SA & Smith SR. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98:1717-8.

癌因性疲憊症之可能機轉~發炎假說

癌症/癌症治療



1. Bower JE. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11:597-609.
2. Saligan LN et al. Support Care Cancer 2015; 23:2461-78.
3. Wang XS & Woodruff JF. Gynecol Oncol 2015; 136:446-52.

癌因性疲憊症的藥物治療

NCCN 藥物性處置原則

Treat for pain, emotional distress, and anemia as indicated per NCCN Guidelines

疼痛、情緒低落與貧血的治療

Optimize treatment for sleep dysfunction, nutritional deficit/imbalance, and comorbidities

妥善治療失眠、營養問題與共病

Consider psychostimulants (methylphenidate or modafanil) after ruling out other causes of fatigue

排除其他原因後考慮精神興奮劑

癌因性疲憊症的治療原則

2010年考科藍文獻回顧 (Cochrane review)

紅血球生成素 (erythropoietin) 和長效紅血球生成素 (darbopoetin) 對改善癌因性疲憊症有些效果，但這類藥物的不良反應與安全性問題太大，故不建議用於癌因性疲憊症的處置。

指引建議十：Methylphenidate

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 IA, Grade A)

指引建議十一：類固醇藥物

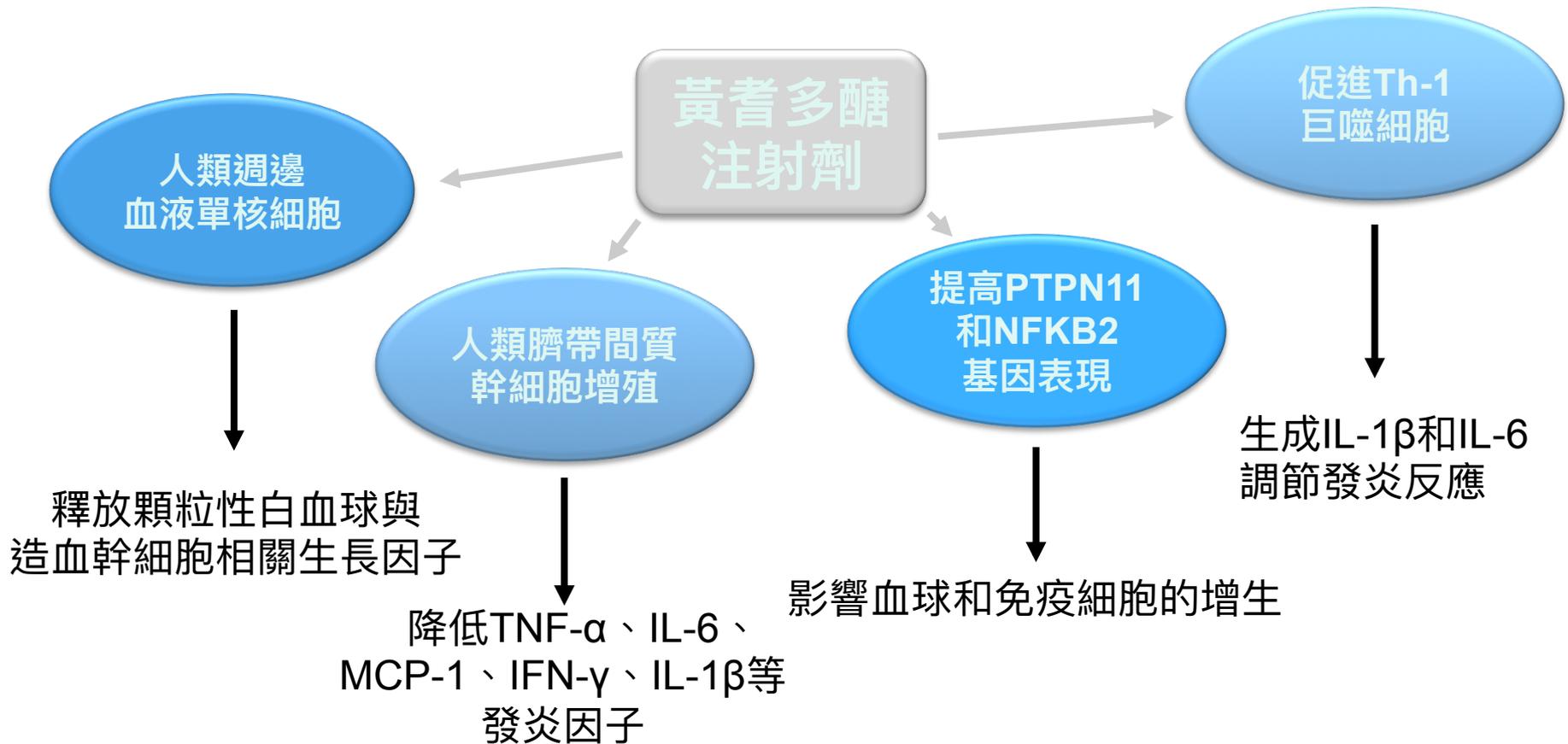
Methylprednisolone、dexamethasone等

類固醇藥物有臨床證據顯示

- 1) 可以改善癌症病人的疲憊情形和生活品質，**
- 2) 但長期使用會有安全性風險，**
- 3) 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 IB, Grade B)

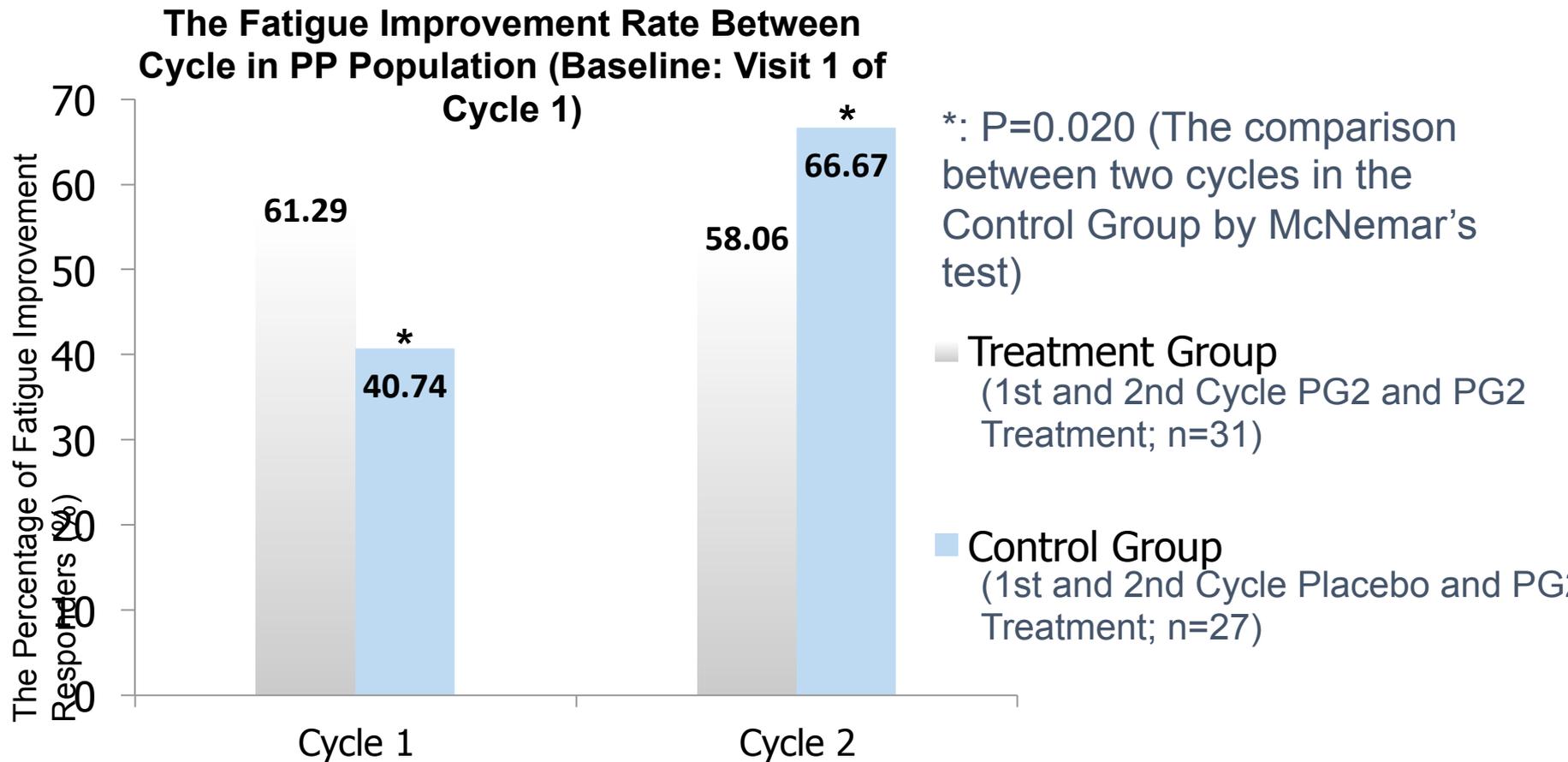
黃耆多醣注射劑的作用機制



1. Chen HW et al. Clin Invest Med 2012; 35:E1-11.
2. Chao YH et al. J Ethnopharmacol 2017; 207:184-91.
3. Kuo YL et al. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015:917345.

黃耆多醣注射劑可有效改善疲憊

Phase II/III 樞紐試驗

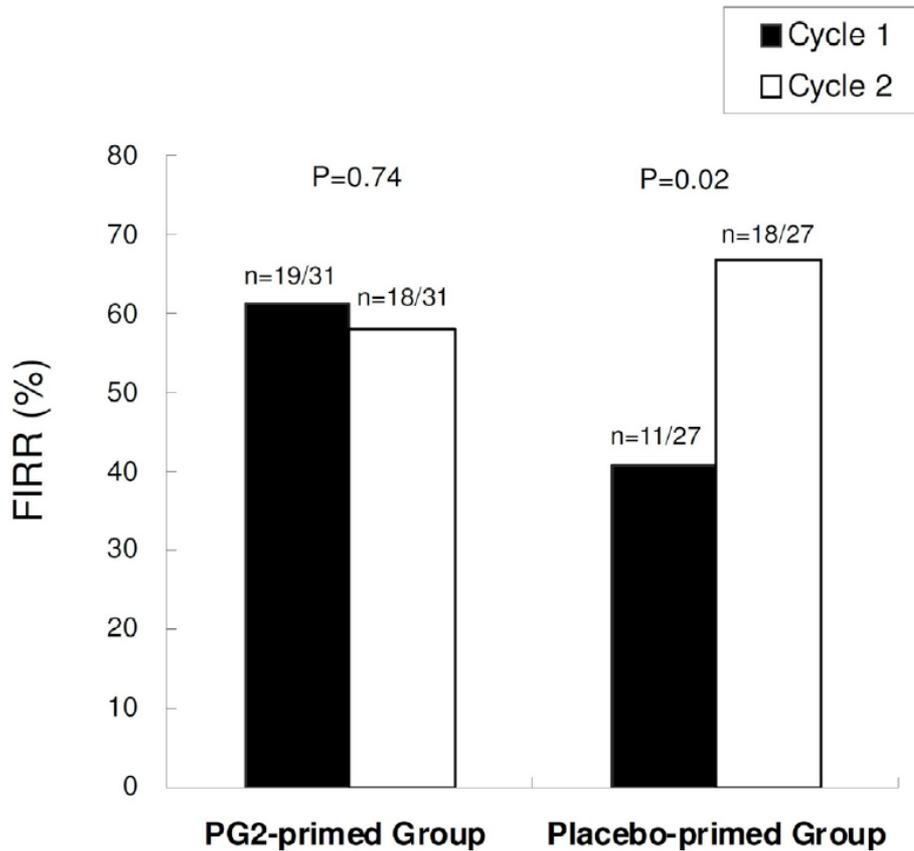


- 改善幅度最大的BFI-T項目為行走能力和情緒
- 黃耆多醣注射劑組的不良反應發生率或嚴重程度未明顯高於安慰劑組
- 主要不良反應為輕微的皮疹、濕疹、或搔癢症，多不須額外處置即恢復

指引建議十三：中藥藥物

**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 IB, Grade B)



■ 安慰劑組在第二階段使用活性研究藥物後有顯著改善

TABLE 2. Fatigue Improvement Response Rate (FIRR) at Each Efficacy Evaluation Timepoint

	PG2-primed group		Placebo-primed group		P value†
	FIRR	N of evaluable patients	FIRR	N of evaluable patients	
Cycle 1					
Week 1	57.14%	35	32.26%	31	0.043
Week 2	57.14%	35	36.67%	30	0.099
Week 4	60.00%	35	40.00%	30	0.108
Cycle 2					
Week 1	51.51%	33	57.14%	28	0.660
Week 2	52.94%	34	64.29%	28	0.368
Week 4	58.60%	31	66.67%	27	0.501

†Chi-square test

Placebo 的啓示

- 醫療的目標就是希望患者覺得更好
- 對藥品的信心會加強安慰劑效果
- 對醫師的信心會加強安慰劑療效

Placebo 的啓示

- 醫療的目標就是希望患者覺得更好
 - 對藥品的信心會加強安慰劑效果
 - 對醫師的信心會加強安慰劑療效
-
- 我們將給你一個藥來治療疲憊
 - 我們將給你一個中藥來治療疲憊
 - 我們將積極追蹤你的治療效果
 - == 晚期的病人竟有44%改善

積極的緩和醫療能幫助癌症病人活 得更好更久

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

	Early Palliative care with Oncologic Care	Oncologic Care	P. value
P't No.	77	74	
Median Survival	11.6 mth	8.9 mth	0.02

