

## 女性癌病人最常見的身心煎熬—疲憊、失眠與疼痛

文、圖/張金堅

台中澄清醫院外科 台大醫學院外科

在美國，癌症的整體五年存活率，已經從1960年代，也就是尼克森總統簽署國家癌症法案(National Cancer Act)前的38%，大幅提升至今日的68%，預估到2015年時可以達到80%。近年來，台灣的醫療水準突飛猛進，癌症的治療品質也逐漸接近美國水平。然而，癌症病人要面對的，常常不只是癌症的病情本身，更有癌症和癌症治療帶來相關的症狀，而且這些症狀經常是在癌症病人治療結束甚至緩解後，仍然困擾著病人的。這些最常見又經常被忽視的症狀是：癌因性疲憊、失眠及疼痛。

癌因性疲憊(cancer-related fatigue, CRF)，顧名思義即為因為癌症治療所引起之身心疲憊症。約有75-80%的癌症病人有身心疲憊症的問題，為所有治療副作用的首位，於80%的化療及90%放療病人，甚至治療後都還會有CRF。身心疲憊症帶來的影響甚至比疼痛、噁心或掉髮更常令癌症病人困擾，而且會與其他副作用並存或互相影響如焦慮、憂鬱、貧血與睡眠障礙，造成診斷與治療上的困難。

癌因性疲憊跟一般疲憊症不同，癌因性疲憊症是一種與癌症或癌症治療相關持續且難以遏止的主觀性的體能、情緒及認知的疲憊或筋疲力竭，且與近期活動與日常身體功能的影響無關，多半在治療結束後仍會持續，嚴重程度會依癌症種類、治療方式或疾病進程而不同。由於癌症病人生活品質照顧的重要性逐漸被重視，因此癌因性疲憊在美國國家整合癌症資訊網(NCCN)就已被規範出來，世界衛生組織(WHO)也把癌因性疲憊列在國際疾病與相關健康問題之統計分類第十版中(ICD-10)，已是無可忽視的病症。

目前癌因性疲憊的病理機轉還不盡明確，最被廣為探討的假說可能是因為一種造成炎症的訊號介白質六 IL-6 (interleukin-6)造成以下3種反應：(1)透過內分泌中的重要系統下視丘—腦下垂體—腎上腺皮質軸(HPA axis)抑制了腎上腺皮質醇(cortisol)分泌；(2)造血細胞受到影響而產生貧血；(3)改變神經傳導物質(5-HT)的代謝所造成<sup>(1)</sup>。

對抗癌因性疲憊的方法，可分為3個部份：

**1. 營養：**攝取足夠的熱量和蛋白質，足夠的熱量和蛋白質幫助你身體的修復，在必要的情況下可以攝取高熱量及高營養的食物。攝取足夠的水分，一天至少要攝取超過1公升的水分，盡量避免咖啡因的攝

取。以及攝取足夠的維生素。

**2. 運動：**運動就是醫療，運動能有效緩解癌因性疲憊症，長時間輕度到中度的運動有助於減少疲憊及其他副作用，能改善人際關係與生活品質。目前大型臨床試驗已經證實，瑜珈能有效治療乳癌緩解者的癌因性疲憊症<sup>(2,3)</sup>。

**3. 藥物：**分成下列幾種：

- (1)治療貧血藥物：主要針對因為貧血造成的疲憊，如紅血球生成素(EPO)。
- (2)精神類藥物：用於沮喪或憂鬱造成的疲憊，如 fluoxetine (百憂解)。
- (3)神經傳導藥物：影響神經傳導物質的運作，如 methylphenidate 類藥物(利他能)。
- (4)植物新藥：這是目前最當紅的研究方向，尤其是國人自行研發，成分為黃耆多糖的懷特血寶注射劑(PG2 injection 500mg)，能促進免疫功能及造血機制，目前已經獲准上市。此外，靈芝(Ganoderma lucidum)，西洋參(Wisconsin ginseng) 和 guarana 等，也都有國內外實驗證實其療效<sup>(4,5)</sup>。

失眠的定義為「持久的，主觀疲勞感，影響正常運作」。雖然它與癌因性疲憊症是兩個不同的狀況，但失眠與癌症相關的疲倦症狀是相互關聯的。有許多不同的因素會影響癌症病人的失眠。可能是由於各種因素，包括腫瘤的生理影響、心理狀況的影響、疼痛，或與癌症相關的憂鬱症狀，以及化療和其他治療方法的副作用，這些都可能導致睡眠障礙<sup>(6,7)</sup>。這些致病因素簡單分為3大類，分別是：

- 1. 誘發因子：**包括女性，年齡較老，過去個人失眠史或家族有失眠病史，或是伴隨有憂鬱或焦慮等精神症狀。癌症病人中，失眠女性為男性的兩倍。失眠的患病率也隨著年齡的增加。
- 2. 促發因子：**失眠經常由生活壓力事件所促發。與癌症相關的症狀，包括疼痛、譫妄，和憂鬱，也會促發失眠。癌症治療本身也可以經由某些生理機轉直接誘發失眠（例如，類固醇治療、荷爾蒙類藥物治療），或是經由情緒的影響（例如，會帶來心理創傷的治療，如乳房切除手術），或是經由癌症治療的副作用來影響。住院治療的過程也可能導致失眠。



**3. 延續因子：**包括疾病本身和治療的影響，如疲倦、疼痛、噁心/嘔吐，以及在疾病過程中所發展出來的不適當睡眠習慣。研究發現，睡眠障礙的有無是癌症病人之疲勞最重要的預測因子。

乳腺癌病人被認為有最高的失眠盛行率。這可能是由於以下幾個原因。首先是性別，女性比男性更容易失眠。許多婦女是在停經後罹患乳腺癌，而停經症候群包括熱潮紅等，已知可導致失眠。許多乳腺癌的治療涉及女性荷爾蒙抑制或類固醇類製劑的使用，這也已知會導致失眠。

失眠的也可能會因為癌症期別的不同而有差異。在早期癌症，預期性失眠可能會是擔心和煩惱疾病預後和治療的結果。在治療過程中，藥物的副作用和癌症有關的疲勞可能導致失眠。在晚期癌症，腫瘤轉移到骨頭，或肝臟可引起劇烈的疼痛，這也會引起睡眠困難。失眠的性質不同，治療也有不同方法。舉例來說，早期癌症的失眠患者或許能用抗憂鬱藥，鎮靜劑，或安眠劑，有效地治療。而晚期或轉移性癌症病人可能首要的則是適當處理癌症疼痛。

癌症病人在診斷與治療的過程裡，會經驗到高度的心理壓力。而這些壓力會導致皮質醇濃度上升，引起失眠。持續的壓力讓皮質醇濃度一直維持在較高狀態，進而導致慢性失眠。較高的皮質醇濃度，透過對NK細胞活性的調節，也可能導致較高的致病率和死亡率。因此，睡眠和壓力會深遠地影響身體對癌症的反應。

近年來，研究都集中在特定細胞激素的作用在調節睡眠/覺醒週期上的功用。IL-6和腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的濃度已被證實在睡眠時達到高峰，而白天的IL-6濃度則是與夜間睡眠量呈現負相關。癌症以及癌症的治療會影響細胞激素的分泌，進而影響到睡眠/覺醒週期。因此，癌症病人的睡眠障礙，也可能與癌症或癌症治療相關的細胞激素濃度異常有關。

癌症病人的失眠問題的處置，是從仔細評估睡眠障礙開始，以尋找可能的根本原因，並試圖找出可以調整的因素。評估應包括風險因素探討針對失眠的危險因子、睡眠模式、精神狀態（如焦慮、憂鬱）、共病症、運動和活動的情形，飲食、症狀、目前使用的藥物、照護者和醫院治療程序等。睡眠障礙評估中最重要的一點就是睡眠模式的描述。醫師應了解病人正

常睡覺時的習慣，例如，睡覺前的活動、入睡時間、睡眠長度、每晚醒來的次數、醒後再度入睡的能力和清醒的時間。詳盡的病史可以幫助確定癌症診斷，進行治療或住院後，睡眠模式的改變情形。

失眠對致病率，生活品質，以及癌症的病程，都有很大的影響。當癌症病人得到充足的睡眠，他們的壓力會減少，皮質醇濃度下降，而免疫系統則會重新活化。因此，治療失眠可以顯著提高生活品質，甚至可能有助於減緩疾病的進展。治療必須用多面向模式，包括非藥物和藥物療法。治療導致失眠的根本原因（例如，疼痛、焦慮、憂鬱、荷爾蒙波動）等往往可以幫助緩解失眠。化學治療的藥物，包括類固醇，則可以預期會導致失眠。使用適當的助眠藥物可能有助於對付這種預期的副作用。減少環境干擾（如過度的照明、噪音、熱）也有幫助。認知行為治療（cognitive behavioral therapy），包括放鬆療法，可以幫助減輕壓力和焦慮，提高睡眠品質<sup>(8)</sup>。

在開始以藥物來治療的癌症病人的失眠問題之前，必須把可能導致失眠的根本原因進行適當的處置。例如，鴉片類藥物和或非鴉片類鎮痛藥來處理疼痛，通常能幫助癌症病人睡眠變佳。而失眠的症狀往往是憂鬱症或焦慮的臨床症狀之一，以抗憂鬱藥或抗焦慮藥治療，也能幫助解決睡眠障礙。治療噁心/嘔吐，或口乾等癌症治療的副作用，也可能有助於緩解失眠。如果種種處置之後，失眠仍持續存在，就需要考慮藉助專業身心科醫師使用適當的安眠藥物<sup>(9-13)</sup>。

總之，失眠在癌症病人身上很常見，但常未被妥善治療。如果不治療，失眠可導致疲勞，情緒心理健康受損和免疫功能下降，生活品質惡化，最終影響到癌症病情。癌症病人失眠問題之處置，首先須仔細評估病史與症狀，尋找可能的病因（例如，癌症疼痛、憂鬱、焦慮、或是環境因素）。重點在針對可能導致失眠的病因，加以處置。如果治療之後，失眠症狀仍然存在，則可處方安眠藥物，並結合認知行為療法並改變睡眠習慣，以期減輕癌症病人的失眠症狀，提高病人的生活品質。

癌症疼痛的盛行率在一些曾接受積極治療的病人約為30-40%間，而在一些較晚期病人的盛行率則約為70-90%，美國的研究指出67%的癌症病人曾患有近期的疼痛，約有36%的病人指出其癌症疼痛嚴重干擾



大家團結一心，不分男女、老少，身著粉紅上衣共同站成粉紅絲帶之圖案一起對抗乳癌。

到自己的日常生活作息<sup>(14)</sup>。癌症病人會因無法控制的疼痛而嚴重干擾到自己的生活品質，而持續的疼痛更會影響到病人的日常活動和社交生活；至於疼痛對於病人情緒以及心理層面的影響更為複雜，許多研究指出癌症病人常因疼痛而增加焦慮、憂鬱以及自殺的念頭。

並非所有的癌症病人都會經歷疼痛，而且有許多不同的原因可以引起癌症病人的疼痛。癌症疼痛的程度與癌症的種類、疾病的階段以及病人本身對痛的忍耐力有關。疼痛可以是因為治療而引起的，譬如病人在開刀後會經歷開刀本身引起的疼痛。持續數日或更長久的癌症疼痛，可因以下原因發生：(1)腫瘤壓迫神經。(2)發炎或炎症反應。(3)血管通道受阻而引起血液循環不佳。(4)身體內某器官或管道受阻。(5)癌細胞轉移至骨頭而引起骨折。(6)開刀的後續作用，因缺乏活動而導致僵硬，或者藥物的副作用，如便秘、口腔潰瘍。(7)對疾病的非身體性反應，如緊張、沮喪或焦慮。

一般癌症疼痛治療的藥物使用，應依下列的原則處理，包括選擇適當的止痛藥物；應使用適當的藥物

劑量；使用正確途徑的止痛藥；藥物使用的間隔應正確；應預防病人持續的疼痛，以及適切地解除病人的突發性疼痛；應依病人症狀的需要，更積極、大膽地調整病人所使用的止痛劑劑量；適切地預防、處置止痛劑使用後所引起的副作用；以及應使用適當的輔助性止痛藥物。

雖然，臨床上對大多數癌症病人的疼痛都會使用許多方法來治療，但藥物仍是最主要的治療方法<sup>(15, 16)</sup>。一般藥物止痛劑的種類依其是否作用在鴉片受體而分成鴉片類或非鴉片類，另外還有一類屬於輔助性的止痛劑可以輔助改善病人的疼痛症狀。

### 1. 非鴉片類止痛劑

包括非類固醇抗發炎藥劑，廣泛地被用於輕度到中等度的疼痛，特別是一些屬於身體的疼痛，一些藥物如類固醇、抗憂鬱劑以及抗癲癇劑雖然不屬於止痛劑，但在疼痛治療上仍有其功能。在疼痛治療方面有三主要用途：(1)作為間歇、輕至中等度疼痛的偶然治療，(2)作為癌症疼痛的常規治療，(3)作為骨轉移疼痛的特殊治療。

### 2. 鴉片類止痛劑

世界衛生組織曾在1986年對癌症病人的疼痛提出了止痛階梯治療觀念，強調止痛治療的選擇應重視的是病人疼痛的強度，而不是疼痛的特殊病因，所謂止痛階梯可分成三個基本步驟：

- (1)病人若屬於輕度疼痛可以使用非鴉片類止痛劑，但也可以依病人特殊狀況合併其他輔助類的藥劑使用。
- (2)若病人對非鴉片類藥物無法忍受或有中等程度的疼痛或經非鴉片類藥物使用仍無法有效解除其疼痛時，可以使用較弱的鴉片類止痛劑，如codeine，hydrocodeine或propoxyphone。
- (3)一旦病人的疼痛為最嚴重或經較弱效的鴉片類止痛劑治療後仍無法有效控制疼痛時，可使用強效鴉片類止痛藥如：morphine、fentanyl、oxycodone。

### 3. 癌症病人疼痛治療的輔助性藥物

所謂輔助性止痛劑是指一些非屬止痛劑的藥劑，可用來加強疼痛治療療效或減少止痛劑使用的劑量，以減少病人因使用止痛劑所引起的副作用；另外輔助性藥劑廣義的定義為使用來治療止痛劑所引起的副作用或因疼痛所引起的症狀。目前已有愈來愈多的臨



床試驗，開始探討此類藥物使用在臨床治療的效益<sup>(17, 18)</sup>。雖然鴉片類止痛劑仍然是癌症病人疼痛治療的主要角色，但輔助性止痛劑可以提供病人改善止痛的效果，相信將來若能更進一步釐清疼痛的病理生理學時，將能發展出更新且有效的疼痛對抗劑，而能去除癌症病人的疼痛改善癌症病人的生活品質！

疼痛不是癌症病人的宿命。今日的醫學已研究出許多止痛的方法，減除癌症病人的疼痛應該是可以達到的目標。癌症病人疼痛最適當的治療方式，應取決於對病人疼痛的全方位評估、病人的身體狀況以及社會、精神狀態和對止痛劑藥理學的了解而定；癌症病人的疼痛在接受止痛劑的治療反應上差異度相當大，所使用藥物的藥物動力學、藥物代謝因素以及病人的精神因素等，都會影響到病人接受止痛劑治療後的療效。因此，癌症病人若因疼痛而接受止痛治療時，必須於接受止痛治療期間反覆的評估，和持續的檢視使用的狀況，方能依照每位病人個別的差異度，決定使用止痛劑的治療，也唯有如此，方能對病人疼痛的處理達到實質的效果！

女性癌症和其他癌症一樣，大家矚目之焦點，仍在於其存活率。現在存活率已大幅提升，大家開始重視存活期間之生活品質，在歐洲，有一組織叫歐洲癌症研究及治療學會（EORTC）在1993年就規劃癌症病人生活品質核心問題共30題，簡稱EORTC QLQ-C30，其問題內容涵蓋身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能及整體生活品質共30題，像疲憊、失眠與疼痛，也是生活品質之一部分，漸已普受重視，希望藉由本文能提供相關醫療人員在此方面之資訊，大家一起面對挑戰、一起抗癌，最終目的就不只是使病人活得健康，還要活得快樂。

## 參考資料

1. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, et al.: Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 2011; 29: 3517-3522.
2. Cramp F, Daniel J: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD006145.
3. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al.: Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 2011; 10: 1002/cncr.26702.
4. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al.: Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer* 2010; 18: 179-187.
5. Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, et al.: Effect of guarana (*Paullinia cupana*) on fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 637s, (suppl 15; abstr 9007).
6. Savard J, Morin CM: Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001; 19:895-908.
7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al.: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 487-504.
8. Woodward SC: Cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2011; 15:E42-E52.
9. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, et al.: Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: Superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 2008; 16:1291-1298.
10. Mendelson WB: A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:469-476.
11. Palesh O, Mustian M, Roscoe A, et al.: Effect of paroxetine on depression and insomnia in 547 fatigued cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:502s (suppl; abstr 9501).
12. Borja NL, Daniel KL: Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther* 2006; 28:1540-1555.
13. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, et al.: The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *J Support Oncol* 2011; 9:24-31.
14. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al: Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437-1449.

15. Portenoy RK: Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377:2236-2247.
16. Paice JA, Ferrell B: The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 157-182.
17. Birrell S, Tilley W: Testosterone undecanoate treatment reduces joint morbidities induced by anastrozole therapy in postmenopausal women with breast cancer: Results of a double-blind, randomized phase II trial. *Cancer Res* 2009; 69:24S (suppl 24; abstr 804).
18. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al.: Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1154-1160.

