

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.065

· 指南解读 ·

## 2023 年第 2 版 NCCN 癌因性疲乏诊治指南述评

生金, 潘宏铭

浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科, 浙江 杭州 310016

通信作者: 潘宏铭, E-mail: panhongming@zju.edu.cn

**摘要:** 疲乏是癌症患者的常见症状, 在接受抗肿瘤治疗的患者中几乎普遍存在。然而, 癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 在临床中往往缺乏充分地诊断评估及治疗随访。为了解决 CRF 这一重要问题, 美国国立综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) CRF 诊治指南目前已更新至 2023 年第 2 版, 综合了该领域的现有研究进展和循证证据, 为 CRF 的诊治提供临床实践指导。该指南的总体目标是确保所有出现 CRF 的癌症患者都能被识别并得到及时有效的治疗。为促进我国 CRF 的规范化诊治, 提高癌症姑息支持治疗水平, 本文就 2023 年第 2 版 NCCN CRF 诊治指南内容作一述评。

**关键词:** 癌因性疲乏; 姑息支持治疗; 生活质量; NCCN 指南

### Comments on NCCN guidelines for diagnosis and treatment of cancer-related fatigue, version 2.2023

Sheng Jin, Pan Hongming

Department of Medical Oncology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Corresponding to: Pan Hongming, E-mail: panhongming@zju.edu.cn

**Abstract:** Fatigue is a common symptom in cancer patients and is almost universal in patients receiving antineoplastic therapy. However, cancer-related fatigue (CRF) often lacks adequate diagnostic assessment and treatment follow-up in the clinical setting. To address this important CRF issue, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for the diagnosis and treatment of CRF, now updated to the 2nd edition in 2023, provide clinical practice guidance for fatigue management by integrating existing research advances and evidence-based evidence in the field. The overall goal of the guidelines is to ensure that all cancer patients with fatigue are identified and receive timely and effective treatment. In order to promote the standardized diagnosis and treatment of CRF in China and improve the level of palliative supportive care for cancer patients, this article introduces and reviews the contents of the 2nd edition of the 2023 NCCN guidelines for the diagnosis and treatment of CRF.

**Key words:** cancer-related fatigue; palliative supportive care; quality of life; NCCN guidelines

### 1 癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 的定义

NCCN CRF 指南小组将 CRF 定义为“与癌症或癌症治疗相关的令人痛苦的、持续的、主观的身体、情绪和 (或) 认知上的疲劳或疲惫感, 且与最近的活动不相称, 并影响到通常的功能”<sup>[1]</sup>。与健康人经历的疲劳比较, CRF 更严重也更痛苦, 而且不太可能通过休息得到缓解。与疼痛一样, 临床医师必须依靠患者提供的对疲乏和相关痛苦的描述, 强调重视患者反馈的主观感受。影响正常功能的疲劳是 CRF 定义的另一个重要组成部分, 也是患者痛苦的来源。

### 2 CRF 的流行病学现状及机制

一项纳入 129 项研究 71 568 例癌症患者的荟萃研究显示, CRF 发生率为 49%, 但各项研究间有很大的异质性<sup>[2]</sup>。癌症活动期以及正在接受抗肿瘤治疗的患者更容易出现 CRF。乏力是常见的不良反应, 影响高达 90% 的接受放疗的患者和高达 80% 的接受化疗的患者<sup>[3]</sup>。2 177 例正在积极接受门诊治疗的癌症患者中 983 例 (45%) 有中度或重度疲乏<sup>[4]</sup>。针对癌症幸存者的报道提示, 严重疲乏的预测因素包括较高的疾病分期和接受化疗<sup>[5]</sup>, 在治疗结束后数月甚至数年仍存在负面的影响和生活质量 (quality of life, QOL) 的下降, 限制患者参与

有意义的生活活动<sup>[6-7]</sup>。此外,疲乏可能影响乳腺癌患者抗肿瘤治疗结束后回归正常工作的时间<sup>[8]</sup>。疲乏是与癌症治疗有关的最痛苦的症状,比疼痛、恶心和呕吐更严重。

CRF 的机制涉及促炎性反应细胞因子<sup>[9-10]</sup>、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴失调<sup>[11]</sup>、昼夜节律不同步<sup>[12]</sup>、骨骼肌萎缩<sup>[13]</sup>和基因功能失调<sup>[14]</sup>。这些机制可能是相互依赖的。需要进行纵向研究以评估癌症治疗前、治疗中和治疗后的疲乏情况和上述指标的相关性。

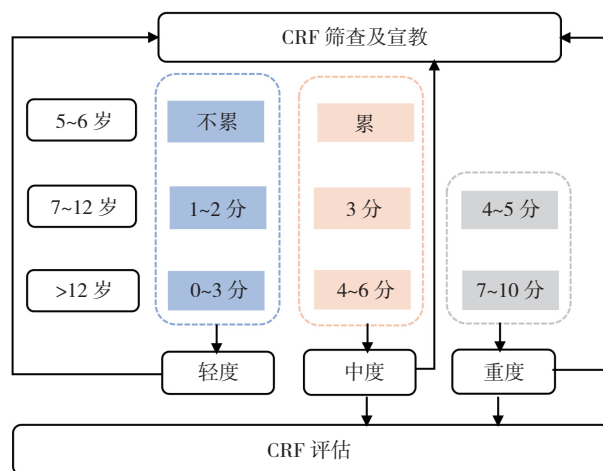
为促进 CRF 的规范化诊治,提高临床医师的癌症姑息支持治疗水平,本文就 2023 年第 2 版 NCCN CRF 诊治指南内容作一述评。

### 3 CRF 筛查和评估

2023 年第 2 版 NCCN CRF 诊治指南(后文简称 NCCN 指南)建议 CRF 诊治流程的一般模式包括 4 个阶段:筛选、初步评估、干预和再评估。筛查阶段强调使用与年龄相适应的方法去筛查儿童、青少年和成年患者是否存在疲乏(图 1)<sup>[1]</sup>。目前普遍应用数字评分量表作为 CRF 实践和决策的指导。例如,询问患者最近 7 d 的疲乏情况,在 0~10 分的数字评分表上(0 分为无疲乏,10 分为可以想象的最严重的疲乏),轻度疲乏为 1~3 分,中度疲乏为 4~6 分,严重疲乏为 7~10 分。对儿童疲乏的评估可以简化为 1~5 分,对幼儿(5~6 岁)可以进一步修改,可以更简单地问他们是“累”还是“不累”。

如果筛查过程中确定没有疲乏或处于轻度疲乏,患者及其家属应该接受 CRF 的宣教和常见的疲乏管理策略,定期进行疲乏筛查和评估。癌症幸存者或结束抗肿瘤治疗的患者仍然需要持续监测疲乏的症状,以便于及时干预和改善患者生活质量。

如果疲乏程度为中度~重度,要进行更详细的病史和体格检查,包括评估与疲乏相关的并发症和诱发因素。首先需要核对病史,关注患者目前的诊断和分期,警惕肿瘤病情复发或进展。梳理抗肿瘤治疗方案、合并用药(药物不良反应、药物相关作用和滥用情况)、系统功能情况、疲乏病史(发病、模式、持续时间、随时间的变化、诱发/缓解因素和对日常生活的影响)、社会支持情况、经济状况和获取支持资源的能力。药物间相互作用和(或)



注 CRF: 癌因性疲乏(cancer-related fatigue)

图 1 CRF 筛查流程<sup>[1]</sup>

Fig.1 Screening process of CRF

误用可能会导致疲乏的恶化。不同类别的药物(如麻醉药、抗抑郁药、止吐药和抗组胺药)的联合使用可能会导致过度嗜睡和加重疲乏。多重用药(即使用≥4种药物)和潜在的不恰当用药在老年癌症患者中很常见<sup>[15]</sup>。因此,审查和调整目前的药物至关重要,在某些情况下,改变药物的剂量或服药间隔可能足以改善疲乏病情。

某些相关因素可能导致或加重 CRF 症状,其中不乏可干预性的因素,包括疼痛、贫血、感染、情绪困扰(焦虑和抑郁)、体能下降、睡眠问题(失眠症、嗜睡症、阻塞性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征和昼夜节律睡眠-觉醒障碍)、营养问题(营养不良或营养失衡、维生素缺乏、体质量/营养摄入变化和电解质紊乱)和器官功能紊乱。对接受免疫治疗的患者,特别关注内分泌功能失调(如潮热、甲状腺功能减退、性腺功能减退和肾上腺功能不全)<sup>[16]</sup>。头颈部肿瘤患者以及淋巴瘤或乳腺癌放疗后的患者也容易出现甲状腺功能减退相关的疲乏。如果在初级评估阶段发现上述任何可治疗的诱发因素,应将其作为疲乏干预的初始方法。如果患者没有这些可治疗的因素,或在并发症治疗后仍有中度~重度疲乏,医护人员应根据 NCCN 指南的建议进行 CRF 的治疗或干预。

### 4 CRF 的治疗和干预

经过充分的 CRF 评估, NCCN 指南建议根据患者的临床状态(包括正在接受积极的抗肿瘤治疗、治疗后或终末期)制定改善疲劳的干预措施,往往需要结合非药物性和药物性的干预措施作为

CRF 治疗的组合方案。

对患者及照顾者的疲乏管理宣教是有效管理 CRF 的核心,内容包括鼓励患者参加体育活动或锻炼计划、自我监测疲乏程度、转诊至适当的姑息专家或支持性医疗机构和审查药物清单以排查导致疲乏的药物并进行相应的调整。治疗相关的疲乏未必是疾病进展的信号,在咨询或宣教时应当及时缓解患者及其家属的相关焦虑。对于疾病终末期阶段的患者,疲乏的干预措施应以缓解或减少痛苦为出发点,建议消除非必要的活动,为有价值的活动保存体力。

#### 4.1 非药物治疗

对于正在接受抗肿瘤治疗的患者的 CRF, NCCN 指南推荐体育活动、按摩疗法、营养咨询、社会心理干预以及明亮白光疗法 (bright white light therapy, BWLT)。此外,营养咨询、认知行为疗法 (cognitive behavioral therapy, CBT) 治疗失眠以及 BWLT 进行 CRF 治疗均有循证依据。

**4.1.1 运动** 对存在 CRF 的患者可以启动和 (或) 鼓励维持体育活动 / 锻炼计划,包括心血管耐力 (步行、慢跑或游泳) 和对抗性运动。体育活动中需要注意保持最佳的活动水平,锻炼计划应根据患者的年龄、性别、癌症类型和身体健康水平进行个性化设计。从低强度和低持续时间开始,循序渐进,并随着患者病情的变化而修改。此外,制定方案时应注意患者是否存在以下风险:骨转移、血小板减少症、贫血、发热、活动性感染、手术后、继发于转移或其他合并疾病的局限性以及跌倒安全隐患。目前还没有足够的证据来推荐具体的体力活动量。研究表明,每周进行  $\geq 150$  min 的有氧运动和 2~3 d 抗阻运动训练有助于 CRF 的改善<sup>[17]</sup>。运动疗法中瑜伽也有助于改善 CRF,但需要更多的数据来确定瑜伽在男性和除乳腺癌外的其他癌症中的有效性。

**4.1.2 按摩或针灸疗法** 研究显示,物理疗法包括按摩疗法或针灸对 CRF 有有利影响<sup>[18-19]</sup>。针灸和穴位按摩 (包括红外线激光灸和经皮穴位刺激) 对 CRF 的恢复可能具有帮助作用,但由于数据的有限性和异质性,很难对其益处进行明确的评估<sup>[20]</sup>。

**4.1.3 社会心理干预** 迄今为止的多数研究都是为了解决癌症患者的教育和应对障碍,以优化患者处理疲乏的能力。研究表明, CBT 或行为治疗 (behavioral therapy, BT) 和心理教育疗法 / 教育疗法对 CRF 的改善提供了高水平的证据,被 NCCN

指南作为 1 类证据推荐用于 CRF 的治疗。荟萃分析显示,包括 CBT、放松技术、咨询、社会支持、催眠和生物反馈在内的行为治疗有利于改善乳腺癌患者治疗期间和治疗后的疲乏状况<sup>[21]</sup>。此外,支持性表达疗法 (如面对面或在线支持小组、咨询和写日记) 可以作为结束抗肿瘤治疗的幸存者情绪宣泄和支持策略。在积极抗肿瘤治疗期间,支持性表达疗法对患者 CRF 改善的证据不太充分,因此属于 2A 类建议。不同疾病阶段患者 CRF 治疗干预的流程内容见图 2<sup>[1]</sup>。

**4.1.4 营养咨询** 癌症患者的饮食摄入和营养状态常常会受到癌症本身以及治疗方法的影响。针对畏食、腹泻、恶心和呕吐等因素导致的营养不足问题,通过提供营养咨询服务可以帮助患者管理营养状况。临床证据显示,富含水果、蔬菜、全谷物和含有大量  $\omega-3$  多不饱和脂肪酸的食物的高纤维和低脂肪饮食有助于改善 CRF,建议咨询或转介给营养师进行营养会诊和营养干预。

**4.1.5 治疗失眠的 CBT (CBT for insomnia, CBT-I)** 有许多类型的 CBT 用于治疗失眠。最经常使用的包括刺激控制、睡眠限制和睡眠卫生。刺激控制包括困了就睡、每晚大致在同一时间上床并保持每天固定的起床时间。睡眠限制要求避免长时间或晚间午睡,并限制在床上的总时间。避免午后的咖啡因摄入和建立一个有利于睡眠的环境 (如黑暗、安静和舒适) 是睡眠卫生的组成部分。

**4.1.6 BWLT** BWLT 可通过刺激下丘脑上核来调节昼夜节律。BWLT 指暴露在 1250~10 000 勒克斯的荧光灯下,每天早晨 30~90 min 的 BWLT 干预可以协助改善普通人群和老年患者的情绪紊乱、睡眠障碍以及 CRF 症状<sup>[22]</sup>。

#### 4.2 药物治疗

现有研究显示,某些药物可以改善一些患者的疲乏症状。但药物干预对 CRF 的改善仍需要深入研究。

**4.2.1 哌醋甲酯** 精神刺激剂哌醋甲酯可减少癌症患者或癌症幸存者的疲乏症状<sup>[23]</sup>。随着转移性癌症患者生存率的提高,药物的长期影响变得越来越重要。在开始药物治疗之前,应仔细考虑剂量、治疗时间、滥用风险和个人疾病特征,以确保充分评估相关风险和益处。

**4.2.2 糖皮质激素** 临床证据表明,类固醇能够改善癌症患者的疲乏和 QOL,但长期使用类固醇有安全风险。因此只推荐患有晚期疾病、合并疲乏、



注 CRF：癌因性疲乏 (cancer-related fatigue)；CBT：认知行为疗法 (cognitive behavioral therapy)；BT：行为治疗 (behavioral therapy)；BWLT：明亮白光疗法 (bright white light therapy)；\*哌醋甲酯作为药物干预 CRF 的价值尚处研究阶段，针对 >65 岁癌症患者的最佳剂量和疗程尚未确定

图 2 CRF 治疗及干预策略<sup>[1]</sup>

Fig.2 Treatment and intervention strategies of CRF

合并畏食或合并由脑或骨转移引起疼痛的癌症患者进行类固醇治疗。需要进一步的大样本高质量随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 来确定糖皮质激素在这种情况下有效性。

4.2.3 莫达非尼或阿莫达非尼 促进觉醒的非苯丙胺类精神刺激剂莫达非尼已被批准用于嗜睡症。由于现有研究表明，莫达非尼或阿莫达非尼对 CRF 无明显改善，并伴随恶心呕吐症状的增加，因此 NCCN 指南不建议采用这种疗法。

4.2.4 新药 对驱动 CRF 的机制的理解仍然缺乏，这阻碍了有效治疗方案的确定。随着对生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 及其受体神经胶质源性神经营养因子家族  $\alpha$ -样受体 (glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha like, GFRAL) 介导的畏食反应、肿瘤恶病质以及化疗药物顺铂相关疲乏的了解<sup>[9]</sup>，靶向 GDF15/GFRAL 轴有望成为治疗 CRF 的新靶点。

## 5 结 语

CRF 作为癌症治疗相关的一种常见并发症，给患者带来较大困扰。2023 年第 2 版 NCCN 指南为 CRF 的诊断和治疗提供了可靠依据。希望本文可以增进医务人员对 CRF 的重视，提高 CRF 临床诊治的规范性，促进癌症患者康复。未来需要结合

新的疲乏干预靶点以及发挥祖国中医中药的优势，开展高质量临床研究，为患者提供更具针对性的诊治措施。

## 参考文献：

- [1] NCCN guidelines. Cancer-related fatigue: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2.2023 [EB/OL]. (2023-01-30) [2023-06-12]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1424>.
- [2] Al Maqbali M, Al Sinani M, Al Naamani Z, et al. Prevalence of fatigue in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. J Pain Symptom Manage, 2021, 61(1): 167-189.
- [3] Minnella EM, Awasthi R, Loiseleur SE, et al. Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: A randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2018, 153(12): 1081-1089.
- [4] Wang XS, Zhao FM, Fisch MJ, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: A multicenter study in cancer patients and survivors [J]. Cancer, 2014, 120(3): 425-432.
- [5] Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: A meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors [J]. Ann Oncol, 2016, 27(6): 965-974.
- [6] Penedo FJ, Oswald LB, Kronenfeld JP, et al. The increas-

- ing value of eHealth in the delivery of patient-centred cancer care[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): e240–251.
- [7] Jung JY, Lee JM, Kim MS, et al. Comparison of fatigue, depression, and anxiety as factors affecting posttreatment health-related quality of life in lung cancer survivors[J]. *Psychooncology*, 2018, 27(2): 465–470.
- [8] Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, et al. Impact of breast cancer treatment on employment: Results of a multicenter prospective cohort study (CANTO)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 734–743.
- [9] Chelette B, Chidomere CL, Dantzer R. The GDF15–GFRAL axis mediates chemotherapy-induced fatigue in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108: 45–54.
- [10] Cai YL, Zhang QQ, Gan C, et al. Effects of managing cancer and living meaningfully on cancer-related fatigue and cytokine levels in gastrointestinal cancer patients[J]. *Integr Cancer Ther*, 2023, 22: 15347354231172511.
- [11] Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1827.
- [12] Pariollaud M, Lamia KA. Cancer in the fourth dimension: what is the impact of circadian disruption?[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1455–1464.
- [13] VanderVeen BN, Fix DK, Carson JA. Disrupted skeletal muscle mitochondrial dynamics, mitophagy, and biogenesis during cancer Cachexia: A role for inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3292087.
- [14] Davis T, Koleck T, Conway A, et al. Genetic variability of oxidative stress and DNA repair genes associated with pre-treatment cancer-related fatigue in women with breast cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(6): 345.
- [15] Romskaug R, Skovlund E, Straand J, et al. Effect of clinical geriatric assessments and collaborative medication reviews by geriatrician and family physician for improving health-related quality of life in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: A cluster randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(2): 181–189.
- [16] Zhou XX, Yao ZR, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1265–1274.
- [17] Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, et al. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5): 710–714.
- [18] Miladinia M, Jahangiri M, Kennedy AB, et al. Determining massage dose-response to improve cancer-related symptom cluster of pain, fatigue, and sleep disturbance: A 7-arm randomized trial in palliative cancer care[J]. *Palliat Med*, 2023, 37(1): 108–119.
- [19] Alraek T, Birch S, Choi TY, et al. Using acupuncture for adjunct treatment for cancer-related fatigue in breast cancer patients is practicable. Reply to hu et Al. is acupuncture an ideal adjunctive treatment for cancer-related fatigue? Comment on choi et Al. acupuncture for managing cancer-related fatigue in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022, 14, 4419[J]. *Cancers*, 2023, 15(8): 2227.
- [20] Mao HJ, Mao JJ, Guo MH, et al. Effects of infrared laser moxibustion on cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Cancer*, 2016, 122(23): 3667–3672.
- [21] Vannorsdall TD, Straub E, Saba C, et al. Interventions for multidimensional aspects of breast cancer-related fatigue: A meta-analytic review[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(4): 1753–1764.
- [22] Xiao PP, Ding SQ, Duan YL, et al. Effect of light therapy on cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2022, 63(2): e188–202.
- [23] Belloni S, Arrigoni C, de Sanctis R, et al. A systematic review of systematic reviews and pooled meta-analysis on pharmacological interventions to improve cancer-related fatigue[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 166: 103373.

( 收稿日期 : 2023-06-12 )