

营养不良肿瘤患者抗肿瘤药物治疗临床建议路径

李苏宜

(中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院), 安徽 合肥 230031)

摘要: 恶性肿瘤住院患者营养不良发生率高且重度营养不良多见。肿瘤患者发生营养不良严重影响患者生活质量,降低抗肿瘤治疗耐受性。抗肿瘤药物治疗是最重要的打击肿瘤病灶的方法之一。为保证实施营养不良肿瘤患者抗肿瘤药物治疗有效性与安全性,建立本临床诊疗路径,从而为临床医师提供营养不良患者抗肿瘤药物治疗的可行性和规范性流程。

关键词: 恶性肿瘤;营养不良;抗肿瘤药物治疗;代谢治疗

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-0988-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B002

Recommendation on Clinical Pathway for Antitumor Drug Therapy in Patients with Malnutrition

LI Su-yi

(Anhui Provincial Cancer Hospital, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China(West Campus), Hefei 230031, China)

Abstract: The incidence of malnutrition is high in hospitalized patients with malignant tumors, and severe malnutrition is common. Malnutrition in cancer patients may have a serious impact on quality of life and interfere with the cancer therapy. Antitumor drug therapy is one of the most important ways to attack tumor lesions. In order to ensure the efficacy and safety of antitumor treatments for patients with malnutrition, we developed this suggested clinical diagnosis and treatment pathway, aims to provide clinicians with a feasible and standardized antitumor drug therapy for patients with malnutrition.

Subject words: malignant tumor; malnutrition; antitumor drug therapy; metabolic modulation therapy

恶性肿瘤患者“多病症共存”现象十分普遍,其中以营养不良代谢紊乱最为常见和突出,伴随而来的就是患者机体差的状态、进食能力不足和/或能量消耗增加。这些皆因“肿瘤”而起,只能有效打击患者机体的肿瘤负荷,才可予以纠正。面临“抗肿瘤治疗副作用较大且多”的局面,只有将“抗肿瘤药物治疗”和“营养代谢治疗”有机联合应用,才能有效打击肿瘤负荷,修复人体营养代谢状态。因从事抗肿瘤药物治疗临床团队与临床营养师处于近乎“隔离”的状态,仅以“会诊”方式联系。营养不良肿瘤患者在“营养会诊”方式得来的营养治疗支撑下,抗肿瘤药物治疗通常难以实施下去。为保证实施抗肿瘤药物治疗有效、安全,需要这样的肿瘤内科临床体系:营养代谢和肿瘤学诊断、营养代谢治疗与抗肿瘤药物治疗和减症治疗的有机融合。

通信作者:李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2022-08-26; 修回日期: 2022-11-14

1 范围

为缓解患者机体因负荷肿瘤组织而造成热量-营养素代谢紊乱的程度,恢复其营养代谢状况。本临床路径推荐了“营养不良肿瘤患者实施抗肿瘤药物治疗”的甄选对象、药物应用方法和效果判定。

2 术语和定义

2.1 肿瘤营养诊断方法

包括营养风险筛查(nutrition risk screening)、营养状态评估(assessment of nutritional status)和综合测定三项。NRS2002(nutritional risk screening 2002)发现患者营养风险;患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)^[1]发现营养不良及其严重程度;综合测定包括能耗水平、应激

程度、炎症指标、代谢状况、人体成分分析等,以及患者进食能力、心肺肝肾功能、心理状态等。

2.2 营养不良严重程度分级^[1]

采用 PG-SGA 评定法将肿瘤患者分为营养状态正常(0~1 分)、可疑营养不良(2~3 分)、中度营养不良(4~8 分)和重度营养不良(≥ 9 分)4 个等级。

2.3 癌性恶液质

癌性恶液质(cancer-related anorexia and cachexia syndrome, CACS) 是以慢性进行性体重下降,以瘦体重丢失为主,厌食、低蛋白血症为表现的综合征;伴或不伴乏力、贫血。英国 Kenneth Fearon 分期^[2]:恶液质前期:体重下降 $\leq 5\%$ 并存在厌食或糖耐量下降;恶液质期:6 个月内体重下降 $>5\%$,或基础 BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ 者+体重下降 $>2\%$,或体重下降 $>2\%$ +肌肉减少;难治期:伴瘦体重丢失消耗状态,疾病终末期。

2.4 营养疗法

营养疗法(alimentotherapy)为满足患者对于能量、蛋白质、液体及微量营养素的目标需要量,并调节机体异常代谢、改善免疫功能、控制疾病、提高生活质量、延长生存时间^[3],是热量营养素补充和促合成代谢调理治疗的全称。

2.5 抗肿瘤药物治疗

减轻患者机体肿瘤负荷是营养治疗取得成功的有效保障,是逆转癌性恶液质、纠正营养不良代谢紊乱的关键环节。对于营养状况差、体质弱的患者耐受性差,抗肿瘤药物治疗风险较大。基于循证医学证据实施个体化抗肿瘤药物治疗同步联合营养疗法,治疗重要脏器功能代偿的营养不良肿瘤患者。选择包括时相依赖注入细胞周期特异性细胞毒药物(cell-cycle-specific cytotoxic drugs)、分子靶向治疗(molecular targeted therapy)、免疫检查点抑制剂治疗(immune-checkpoint inhibitor therapy)、内分泌药物治疗(endocrine drug therapy),实施营养不良抗肿瘤药物治疗。同步实施减症治疗和胃肠道功能的修复和维护。

3 目的、适用对象

3.1 目的

(1)降低患者体内肿瘤组织负荷,改善甚至纠正其能量-营养素代谢异常,缓解或逆转癌性恶液质状态,纠正蛋白质缺乏型营养不良及代谢紊乱。(2)改善肿瘤患者营养不良等肿瘤相关临床不良表现,改

善和维护患者机体免疫力和肠道功能状态。

3.2 适应证

(1)营养不良代谢紊乱且主要脏器功能代偿肿瘤患者。(2)胃肠道功能严重障碍、其他脏器功能代偿的肿瘤患者。

3.3 治疗方法

完成 3 级营养诊断和肿瘤诊断后,实施基于循证医学证据的个体化抗肿瘤药物治疗,同步联合实施营养疗法和减症治疗,并进行疗效评价(包括随访)。

4 抗肿瘤药物治疗营养不良肿瘤患者的机制

因机体荷载恶性肿瘤,或曾经荷载恶性肿瘤,致使患者机体较长时间处于中低度应激状态,并出现不利于热量营养素摄入吸收和增加热量消耗的一系列症状和体征,致患者能量-营养素摄入不足和 3 种宏量营养素代谢障碍,机体因此处于能量负债(energy deficit)状态,发生体重丢失和肌肉组织减少。临床表现为以瘦体重丢失为主要表现的进行性体重下降,脂肪、蛋白质储存均显著下降(可不伴脂肪组织减少),厌食、贫血、低蛋白血症、机体免疫力显著低下等,可出现多器官功能衰弱甚至衰竭。患者生活质量和体力活动能力均下降、产生心理障碍,生存期缩短。由于异常的热量营养素代谢紊乱状态由肿瘤组织“活跃生存”导致,选择抗肿瘤药物治疗方法减少肿瘤负荷,是改善和纠正机体异常营养代谢状态不可或缺的关键步骤。尽管如此,营养不良肿瘤患者的抗肿瘤药物治疗的实施思路却完全不同于非营养不良肿瘤患者。

5 治疗内容及实施方案

5.1 诊断与评估

肿瘤患者入院之始,即实施包括肿瘤诊断及营养诊断在内的“完整诊断”。选用 NRS2002 作为营养风险筛查工具行营养筛查,选用 PG-SGA 法作为患者营养状态评估工具,将肿瘤患者分为无营养不良、可疑营养不良、中度营养不良及重度营养不良 4 类。

5.2 实施抗肿瘤药物治疗的时机

完成营养和肿瘤诊断后,对于可疑营养不良者

和中度营养不良者,即可在接受抗肿瘤治疗同时联合饮食指导和营养教育或者营养疗法。对于重度营养不良患者,先接受营养疗法,为了避免再喂养综合征(refeeding syndrome)的发生,需要3~5 d时间逐步满足肿瘤患者对于热卡量和氮量的需求,至少需达到理论计算量的80%,再立即开始行抗肿瘤药物治疗,并继续联合营养疗法。所有患者完成两个治疗周期的抗肿瘤药物治疗后,要重新系统进行营养评估、症状评估、肿瘤病灶的影像学评估,并了解肿瘤标志物变化情况。

5.3 抗肿瘤药物选择

可疑营养不良者和部分中度营养不良者的抗肿瘤药物治疗,常规参照临床肿瘤学权威指南执行即可。对于重度营养不良和部分中度营养不良患者,推荐应用细胞周期特异性细胞毒物(cell cycle specific cytopoisons),以时相依赖给药方式(即增加给药次数或延长给药时间,减少单次给药剂量)保证抗肿瘤药物的有效治疗剂量和减少毒副反应^[4-5]。可视情况需要同步给予两种非同一细胞周期的周期特异性细胞毒药物的联合化疗。推荐同步联合应用抗血管生成药物或其他特定驱动基因的分子靶向药物,以及免疫检查点抑制剂(非适应证瘤种,推荐用于三线及更后线的药物治疗中)。同步联合实施营养疗法。

5.4 临床营养干预方法

依据患者胃肠道功能情况,选用膳食指导或营养教育、特医食品强化、管饲补充营养和静脉营养输注。基础需求:热量每天20~25 kcal,蛋白质每天1.0 g/kg(中度营养不良者每天1.5 g/kg,重度营养不良者每天2.0 g/kg)。联合应用免疫营养素、生物激素和化学药物行促合成代谢调理治疗。

5.5 胃肠道功能维持治疗

纠正胃肠道功能措施包括:甲地孕酮促食欲,使用促胃肠动力药物,肠道屏障修复与维护等。采取抗呕、止吐、解痉、止痛、抗焦虑、抑郁、镇静、运动等对症处理方法。尽量经口进食或肠内(鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘、空肠造瘘等)喂养。

5.6 减症治疗

合并发热、感染、疼痛等,增加患者热量营养素消耗和摄入。快速、合理、有效控制不良症状必不可少。肿瘤患者抑郁焦虑症多发,临床处理包括心理评估、心理支持、药物治疗、物理疗法、运动治疗。有氧

活动增加蛋白质合成和体质指数,减少炎症及调节免疫功能水平,能有效改善肿瘤患者胃肠功能、预防血栓形成、改善患者的失眠、焦虑等不良心理状态^[6]。

5.7 疗效评价与随访

营养状况恢复至可疑营养不良或者更佳状态,则遵循权威指南推荐实施抗肿瘤药物治疗。视营养代谢状况决定是否需要联合营养疗法。

所有患者完成抗肿瘤药物治疗计划后,行营养状态评估、症状评估和肿瘤病灶的影像学评估、肿瘤标志物变化情况以及各重要脏器功能评估。做好随访计划,定期随访和做好社区营养膳食指导工作。明确返回医院复查的日期和项目,后者应包括肿瘤疾病情况和营养状况两个方面。

总之,抗肿瘤药物治疗是肿瘤营养代谢治疗全部临床体系中的重要环节,在这个临床体系中,还包括营养代谢诊断和肿瘤学诊断、同步联合营养代谢治疗、减症治疗和胃肠道功能修复治疗等。一个不完整的肿瘤营养代谢内科临床体系无法纠正肿瘤患者的热量-蛋白质缺乏型营养不良。

参考文献:

- [1] WS/T 555-2017. 中华人民共和国卫生行业标准[S]. WS/T 555-2017. Health industry standard of the People's Republic of China[S].
- [2] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5):489-495.
- [3] 石汉平,许红霞,李苏宜,等.营养不良的五阶梯治疗[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2(1):29-33. Shi HP, Xu HX, Li SY, et al. Five steps of malnutrition treatment[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2015, 2(1):29-33.
- [4] Gu M, Li SY, Huang XE, et al. A phase II study on continuous infusion of paclitaxel and 5-Fu as first-line chemotherapy for patients with advanced esophageal cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11):5587-5591.
- [5] Tan QW, Luo T, Zheng H, et al. Weekly taxane-anthracycline combination regimen versus tri-weekly anthracycline-based regimen for the treatment of locally advanced breast cancer: a randomized controlled trial [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1):27.
- [6] Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(11):815-840.