

癌性恶液质临床建议路径

马怀幸, 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: 癌性恶液质临床发生率高, 作为一种特殊营养不良状态, 有其自身的特点及病理生理机制, 单纯的营养支持难以逆转。目前为止, 抗恶液质药物治疗进展缓慢, 癌性恶液质缺乏公认的标准治疗模式。但癌性恶液质并非指疾病的终末期, 及时有效地干预, 可改善该类患者的临床结局。全文就癌性恶液质的发生机制、分期与标准、“综合治疗”策略等方面进行论述。

主题词: 癌性恶液质; 临床路径; 综合治疗

中图分类号: R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-1007-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B006

Recommendation on Clinical Pathway of Cancer Cachexia

MA Huai-xing, 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: Cancer cachexia has a high clinical incidence. As a special malnutrition, it has its own characteristics and pathophysiological mechanism. It can not be fully reversed by conventional nutritional support. At present, the development of anti-cachexia drug treatment is slow and there are currently few approved standard treatments for cancer cachexia. However, cancer cachexia does not refer to the final stage of cancer. Timely and effective intervention can improve the clinical outcome of these patients. The mechanism, staging and criteria, and “comprehensive treatment” strategy of cancer cachexia were analyzed in this paper.

Subject words: cancer cachexia; clinical pathway; comprehensive treatment

癌性恶液质(cancer cachexia, CC)临床发生率高, 国内4万多例的肿瘤患者流行病学调查显示其发生率高达37%, 消化系统肿瘤高于其他瘤种, 尤其是胰腺癌、胃癌、食管癌, 其发生率均高于50%^[1]。国外多中心的研究显示欧美国家肿瘤患者5年癌性恶液质的发生率约为30%^[2]。2011年国际共识将癌性恶液质定义为一种多因素的综合征, 以持续的骨骼肌丢失为主, 病理生理学特征为代谢异常及摄入减少引起的蛋白质和能量负平衡^[3]。基于营养不良全球领导倡议(Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM)营养不良诊断标准^[4], 2021年欧洲医学肿瘤学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)临床指南将癌性恶液质定义为疾病相关的营养不良和系统性炎症^[5]。无论哪种定义, 癌性恶液质

均不仅仅是营养不良, 还伴有代谢及炎症的改变, 因此, 单纯的营养支持疗效不佳。目前, 癌性恶液质多采用前者定义。癌性恶液质作为一种特殊的营养不良, 严重影响患者的生活质量、抗肿瘤治疗耐受性及疗效^[6]。临床工作者、患者及家属对于恶液质的认识欠缺, 阻止或者逆转癌性恶液质的药物疗效有限, 且进展缓慢。因此, 临床对于癌性恶液质的诊断、预防及治疗进行规范认识是迫切需要的^[7]。癌性恶液质并非指疾病的终末期, 其可发生于恶性肿瘤任何疾病期, 包括初诊、术后无肿瘤负荷及终末期的患者, 及时有效的“综合治疗”, 可明显改善该类患者的临床结局, 包括生活质量及生存期。

1 范 围

本临床(建议)路径适用于癌性恶液质患者的临床处理, 包括诊断、治疗、随访和评估。

基金项目: 安徽省肿瘤医院青年基金(2020YJQN019)

通信作者: 李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2022-11-18; **修回日期:** 2022-11-30

2 术语和定义

2.1 癌性恶液质

癌性恶液质以持续的骨骼肌丢失为主, 伴或不伴脂肪组织的丢失, 常伴有厌食、乏力、贫血、低蛋白血症、电解质紊乱、感染等, 同时伴有逐步出现的心肺等脏器功能的损伤, 病理生理学特征为代谢异常及摄入减少引起的蛋白质和能量负平衡, 是一种多因素的综合征^[3]。

2.2 再喂养综合征

再喂养综合征(refeeding syndrome, RFS)指长期摄食减少或营养不良, 重新摄入营养物质后出现的电解质紊乱、糖代谢异常、维生素缺乏、体液潴留等一系列症状^[8]。

2.3 代谢调节治疗

为减少机体分解代谢、促能量-营养素吸收合成代谢及为生长迅速细胞提供必需营养底物的治疗均为代谢调节治疗(metabolism modulation treatment, MMT), 包括化学药物、生物类激素、具有药理作用的营养素及运动等^[9]。

3 癌性恶液质的发生机制

癌性恶液质的发生机制尚不完全清楚, 目前认为与摄入减少及代谢紊乱相关。癌性恶液质是以“热量-蛋白质缺乏型营养不良”为主要表现形式的营养不良和代谢紊乱, 源自患者机体的热量和营养素摄入、吸收不足, 以及荷瘤机体的应激状态和肿瘤组织产生多种促分解细胞因子所引起的复杂营养素代谢紊乱和消耗。机体发生热量及营养素不足, 与肿瘤疾病本身、抗肿瘤治疗(手术、放化疗、免疫和分子靶向治疗等)副反应以及疼痛、不良心理因素所导致的一系列干扰热量和营养素摄入、吸收的症状和体征相关。机体产生大量的炎性因子和细胞因子(TNF- α 、IL-1 及 IL-6 等)作用于下丘脑的摄食中枢, 使机体产生厌食, 同时使机体处于急性时相反应状态, 激活泛素-蛋白酶体信号通路途径, 导致组织蛋白质消耗增加, 合成减少; 而肿瘤组织分泌的蛋白水解诱导因子及脂质动员因子以及炎性因子等一方面也作用于下丘脑的摄食中枢, 导致厌食, 同时这些异常分泌也促使机体蛋白质的分解增加, 脂肪消耗增

加。在机体和肿瘤共同作用下, 最终导致蛋白和能量的负平衡, 机体呈现恶液质状态^[10-11]。进行性的骨骼肌丢失所致肌肉减少是引发恶液质临床症状和不良预后的主要原因^[12]。正常状态下骨骼肌的合成与分解处于动态平衡之中, 癌性恶液质患者机体及肿瘤产生的多种细胞因子和炎性因子, 使机体处于异常代谢状态, 骨骼肌的代谢平衡破坏, 尤其是分解增加。因此, 单纯的营养支持难以逆转癌性恶液质, 打击机体肿瘤负荷, 有效降低肿瘤组织代谢活跃程度, 代谢调节治疗控制机体炎性状态, 是改善癌性恶液质患者异常代谢和逆转癌性恶液质的关键。

4 癌性恶液质的分期及标准

目前比较公认的是 2011 年国际共识制定的癌性恶液质分期, 分为恶液质前期、恶液质期和恶液质难治期^[3]。

恶液质前期: 体重丢失 $\leq 5\%$, 有厌食和代谢改变。

恶液质期: ① 6 个月内体重丢失 $> 5\%$ (非单纯性饥饿); ② BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ (国人建议 BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$), 同时伴体重丢失 $> 2\%$; ③ 四肢骨骼肌质量指数符合肌肉减少症诊断标准(男性 $< 7.26 \text{ kg/m}^2$; 女性 $< 5.45 \text{ kg/m}^2$), 同时伴体重丢失 $> 2\%$; 常伴有摄食减少和/或系统性炎症。

恶液质难治期: 肿瘤持续进展, 对各种治疗无反应; 机体处于分解代谢活跃状态, 体重持续丢失无法纠正, 体能状况评分 3~4 分; 预期生存期 < 3 个月。

2018 年, 有研究者提出新的分期标准^[13], 即恶液质分期评分(cachexia staging score, CSS), 该评分包括 6 个月体重减轻(0~3 分)、SARC-F(骨骼肌减少筛查评分, 0~3 分)、ECOG-PS (0~2 分)、食欲减退(0~2 分)、生化异常(0~2 分), 由 5 个项目(共 12 分)组成。按照 CSS 标准分为: 非恶液质(0~2 分)、恶液质前期(3~4 分)、恶液质期(5~8 分)、恶液质难治期(9~12 分)。目前临床分期仍以 2011 年国际共识制定的分期为主。

5 逆转癌性恶液质: “综合治疗”策略

如前所述, 常规营养支持难以改善癌性恶液质患者的营养代谢紊乱状态, 而打击机体肿瘤负荷, 有

效降低肿瘤组织代谢活跃程度,控制机体炎性状态,为改善和逆转恶液质的关键。然而,癌性恶液质患者通常无法耐受常规的抗肿瘤治疗。因此,治疗需兼顾多种问题。我们在临床上多以“综合治疗”策略来逆转癌性恶液质,包括抗肿瘤治疗、营养支持治疗、代谢调节治疗、修复与维持胃肠道功能治疗、减症治疗、心理治疗和运动等。正确的营养评估、准确的恶液质分期和精准的肿瘤学诊断至关重要。恶液质前期的患者,因为体重丢失不明显,临床易于忽略,及时诊断、评估,早期干预,可阻止其向恶液质期发展;恶液质期的患者临床上因症状明显易引起医护及患者的重视,同时尚未达到难治期,及时有效的干预,部分患者可逆转,是临床上重点关注及干预的人群;恶液质难治期的患者肿瘤持续进展,对各种治疗无反应,难以逆转,临床上以减症、心理支持及营养支持为主。

5.1 抗肿瘤病因治疗

癌性恶液质患者的摄入不足及代谢紊乱究其原因因为恶性肿瘤所致,有效的抗肿瘤药物治疗可降低肿瘤负荷,扭转患者“热量-蛋白质缺乏型营养不良”和代谢紊乱状态,改善患者的不良症状和体征,抗肿瘤病因治疗是癌性恶液质逆转成功的根本保障。需充分评估肿瘤学情况、既往诊疗经过、恶液质状态,根据瘤种、既往抗肿瘤治疗方案和一般情况,严格按照循证医学依据、尽量依据指南共识进行方案选择,但需要个体化治疗,部分患者需要适当减少药物剂量或调整给药方式。对于部分不能耐受常规治疗或已经多线治疗的患者,尽量选择“低毒高效”的抗肿瘤治疗方案,包括化疗、靶向治疗、免疫治疗、内分泌治疗、局部治疗等。对于癌性恶液质患者,在目标需要量基本满足及相关症状、体征改善后即可开始行抗肿瘤治疗。

5.1.1 化疗

对于不能耐受常规方案治疗的癌性恶液质患者,临床可采用单药反应佳的细胞周期特异性化疗药物,时相依赖注药方式,根据其药物特性,通过减少单次给药剂量和增加给药频率方式注入药物,保证总药物剂量和疗效的同时降低化疗药物的不良反应。这类药物如紫杉醇类、氟尿嘧啶类等,在晚期胃癌、食管癌、胰腺癌等恶液质患者中,近期疗效可,耐受性亦较好^[14-15]。至于选择单药还是联合方式,联合

用药的选择,以及是否联合免疫或靶向治疗,需要依据患者肿瘤学、营养状况及一般情况进行个体化决定。一旦患者营养状态显著好转,恶液质逆转,及时调整至循证医学及指南相关标准抗肿瘤药物治疗。因为前述化疗用药存在继发性耐药和对中高分化程度的肿瘤细胞的打击力量不足等弊端,适合中低分化程度、营养状态差的抗肿瘤过渡措施。

5.1.2 靶向与免疫治疗

靶向治疗不良反应相对较小,耐受性好,在多个瘤种中指南均有推荐,且疗效不劣于甚至优于单纯化疗,对驱动基因阳性的恶液质患者,根据相关肿瘤的治疗推荐,可作为优先选择。对驱动基因阴性有靶向治疗指征的患者,建议可根据情况选择化疗或免疫联合抗血管生成治疗。免疫检查点抑制剂为恶性肿瘤治疗带来突破性进展,相对于全身化疗,其近期不良反应相对较小,患者耐受性可,在多个瘤种中的一线、二线疗效明确,可根据指南推荐及患者情况予以单药或联合使用。对于多线治疗的恶液质患者,肿瘤组织本身具备免疫检查点抑制剂治疗敏感预测指标,在联合抗血管生成治疗或联合其他药物治疗时可作为一种尝试^[16]。

5.1.3 内分泌治疗

使用一些激素或抗激素类物质使肿瘤生长所依赖的条件发生变化,从而抑制肿瘤生长的内分泌治疗,不良反应很小,患者基本都可耐受,且随着药物治疗进展,很多内分泌治疗疗效不亚于化疗,对于有指征的恶液质患者可根据治疗指南推荐优选内分泌治疗。

5.1.4 局部治疗

对于分化程度高或一些对全身治疗不敏感或者不耐受的恶液质患者,局部放疗、减积手术、介入或局部内镜下治疗等可及时缓解患者症状,不良反应相对较小,单用或联合其他治疗可作为一种治疗选择。

5.2 营养支持治疗

作为一种特殊的营养不良,营养支持治疗贯穿癌性恶液质的整个治疗过程,营养支持治疗前营养风险筛查和评估、恶液质的诊断及分期是必须的。完整的营养评估和诊断包括营养风险筛查、营养状态评估和综合测定。营养风险筛查多选择营养风险筛

查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS 2002) 用于筛查有营养风险的患者, 常规由护士入院时即进行评估, 对于有营养风险的患者进行营养状态评估。营养状态的评估肿瘤患者建议选择患者主观整体评估 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA), 发现营养不良及其严重程度, 由临床营养师入院 48 h 内完成评估。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; 系统评估包括肿瘤学因素及脏器功能评估, 心理状态及体力活动评估。对于营养不良的肿瘤患者常规进行恶液质诊断及分期。通过以上完整的诊断评估, 了解营养不良的类型及原因, 明确恶液质的诊断及分期。营养不良治疗的基本要求是满足能量、蛋白质、液体及微量营养素的目标需要量; 最高目标是调节异常代谢、改善免疫功能、控制疾病、提高生活质量和延长生存时间^[17]。营养支持治疗遵循五阶梯治疗原则^[17]。首选是营养咨询, 营养咨询+饮食仍不能满足需要时, 推荐口服营养补充剂 (oral nutrition supplement, ONS)。系统评价显示营养咨询和 ONS 可以改善患者的体重及生活质量^[18]; 如果营养干预 (咨询+ONS) 后经口进食仍不充分, 则推荐肠内营养; 如肠内营养仍不充分或不可实施, 则推荐肠外营养。全肠内营养支持多用于上消化道完全梗阻、吞咽困难、重症黏膜炎、食管气管/纵隔瘘、严重胃瘫等的患者, 常用的途径有鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘、空肠造瘘^[19]。肠内相比肠外途径的优势是维持肠道屏障, 较少的感染并发症和较低的费用。优选肠内途径, 当肠内营养不足时, 补充性的肠外营养在临床是常用的, 且疗效确切^[20]。临床上大多数癌性恶液质患者先予以膳食指导及 ONS, 肠内联合肠外营养支持, 待肠功能恢复, 患者食欲好转, 逐渐增加经口或营养管肠内营养至目标需要量后完全停用肠外营养。

营养支持治疗的能量及营养素计算: 准确的能量需求依赖于静息能量检测, 可使用人体成分分析仪及代谢车测量。如无条件, 建议每天 25~30 kcal/kg 计算总热卡, 兼顾患者的应激、年龄及活动系数。荷瘤状态下碳水化合物和脂肪各占非蛋白能量来源 50% 左右; 非荷瘤状态下三大营养素供能比为碳水化合物 50%~55%、脂肪 25%~30% 和蛋白质 15%。因多数肿瘤患者存在胰岛素抵抗, 对葡萄糖的摄取和氧化供能受损, 但脂肪的氧化供能是正常的, 因

此, 推荐肿瘤患者提高脂肪/碳水化合物供能比, 以增加饮食能量密度, 减少血糖负荷^[21]。蛋白质的供给量推荐每天 1.5~2.0 g/kg, 推荐富含支链氨基酸的制剂。脂类的供给建议中长链脂肪乳, 结合中链和长链脂肪乳的优缺点, 更利于吸收供能且不良反应少, 以结构脂肪乳和富含鱼油的多种油脂肪乳为优选。对于微量元素和维生素的补充, 一般建议为生理剂量, 目前尚无证据显示长期高剂量的补充某种维生素或微量元素对肿瘤患者有益^[21]。需要注意的是恶液质患者大多长时间摄食减少, 营养支持起步时要避免再喂养综合征的发生。再喂养综合征是机体由分解代谢转为合成代谢状态引发的一系列改变, 常发生于营养支持后 72 h 内。在长期营养不足的情况下, 糖原储备耗尽, 糖代谢转为脂代谢, 同时体内的磷、钾、镁和维生素等被大量消耗, 在开始营养摄入后, 机体会发生由脂代谢向糖代谢转变的急剧变化, 胰岛素分泌释放, 磷、镁、钾离子向细胞内转移, 出现低磷、低钾、低镁血症。合成增加消耗了大量的维生素, 以维生素 B₁ 更为明显^[22]。建议再喂养起始的 5~7 d, 每日予以维生素 B₁ 200~300 mg, 后改为常规剂量的补充^[20-23]。再喂养综合征防治要点: 早期纠正电解质紊乱, 循序渐进的补充能量, 及时补充维生素。

5.3 代谢调节治疗

代谢调节治疗是纠正代谢紊乱及控制炎症以逆转癌性恶液质的关键。临床常用的有 ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 polyunsaturated fatty acid, ω -3 PUFA)、沙利度胺、糖皮质激素、孕激素、胰岛素、COX-2 抑制剂、胃饥饿素受体激动剂、支链氨基酸、核苷酸、烟酰胺等^[18]。 ω -3 PUFA 可降低 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 、蛋白水解诱导因子等多种炎症的表达及静息能量消耗, 抑制蛋白酶体途径介导的肌肉蛋白分解, 维持氮平衡, 减轻胰岛素抵抗等。临床上可改善患者的食欲、体重、瘦体组织及体力活动等^[24]。多个指南推荐癌性恶液质补充 ω -3 PUFA^[21, 25]。糖皮质激素具有强大的抗炎作用, 同时有厌食作用。临床建议短期 (1~3 周) 使用中短效皮质激素以减少长效激素的副反应。孕激素 (甲地孕酮) 可诱导下丘脑产生神经肽而刺激食欲, 同时抑制炎症细胞因子活性, 可改善食欲和提高体重^[26], 对于有血栓风险的患者可减量及联合抗凝治疗。胰岛素可降低机体胰岛素抵抗, 降低血糖, 促糖原、脂肪、蛋白质合成, 可联合葡萄糖和氯

化钾使用。阿拉莫林,一种胃饥饿素受体激动剂,研究显示其可明显增加癌性恶液质患者的瘦体重^[27-28],日本已经正式批准其用于恶液质患者^[29]。COX-2 抑制剂——塞来昔布,研究显示其可以明显改善恶液质患者的生活质量和瘦体重^[30]。因 TNF- α 、IL-6、IL-1 等炎性因子与恶液质的发生相关,针对这些炎性因子的抗体也有多个研究,目前部分研究显示 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 抗体在恶液质上有一定疗效,但结论不统一,仍需进一步研究确定,且因不良反应及费用问题,临床尚未推荐。精氨酸、核苷酸是物质合成的原料,参与机体蛋白合成及能量代谢,恶液质的患者建议补充。烟酰胺参与组成辅酶 I、II,生物氧化中递氢作用,还有促新陈代谢和抗炎作用。膳食纤维有助于肠屏障及肠道功能的修复。目前业内认为应多种代谢调节剂联合使用。

5.4 胃肠道功能的修复与维护

胃肠道功能异常不仅影响营养物质摄入、吸收,且菌群异位易致肠源性感染,菌群的异常影响免疫治疗疗效^[31]。临床处理需包括以下方面:促进胃肠动力,尽量经口进食或肠内营养,积极治疗原发病、癌性肠梗阻、放射性肠炎,肠屏障功能修复(适量补充谷氨酰胺、益生菌、膳食纤维),合理使用抗生素,以及止吐、止痛、抗焦虑等。

5.5 心理治疗

面临肿瘤疾病的威胁和痛苦、家庭关系、社会地位的改变,加之肿瘤及抗肿瘤治疗引起的不良反应,癌性恶液质患者易发生焦虑、抑郁等心理障碍,厌食是最常见的躯体症状之一。积极处理心理障碍,是改善食欲及逆转癌性恶液质的有效措施之一,包括心理支持治疗、药物治疗(氟哌噻吨美利曲辛片、奥氮平等)、物理疗法、运动疗法等。日本的一项调查数据显示,医务人员通过尽可能简单地解释癌性恶液质的机制及处置可缓解患者心理和情感上的痛苦^[32]。奥氮平是一种非典型的抗精神病药物,作用于多种受体,包括多巴胺和 5-羟色胺受体,一方面可以改善患者心理症状和恶心、呕吐;同时这两种受体可能与恶液质相关,研究显示其可以明显改善癌性恶液质患者的食欲及体重^[33-34]。因此,伴有心理异常的癌性恶液质化疗患者推荐予以奥氮平改善情绪、恶液质,预防治疗恶心/呕吐症状。推荐对患者及家属行心理评估,包括自评或他评,及时发现心理异常。使

患者及其家属了解恶液质的性质、分期和生物学机制,并认识到其负面影响(如体重减轻、厌食、早饱、乏力等),从而提高对恶液质的认识和早期干预。轻症和部分中度患者,可通过积极沟通病情及使用药物干预治疗,而对于重度心理障碍的患者需请心理科医师协助诊治。

5.6 运动

癌性恶液质患者存在骨骼肌丢失、肌肉萎缩,分解代谢增强,体力活动受限,很多患者不愿意活动,进一步加重肌肉萎缩,而体力活动尤其是有氧运动可降低肌肉分解代谢,增加蛋白质合成,减少炎症及调节免疫功能水平,有效改善肿瘤患者的有氧代谢能力、胃肠功能;改善血液循环,预防血栓形成;改善患者的失眠、焦虑等不良心理状态^[35-36]。指导患者适度的运动成为癌性恶液质患者康复的重要治疗原则之一,推荐肿瘤患者进行有氧运动和抗阻运动,但癌性恶液质患者的患者体力活动差别较大,需个体化指导。

5.7 减症治疗

癌性恶液质患者常合并发热、疼痛、腹泻、失眠等,增加了患者的能量消耗,影响患者摄入,及时有效处理这些临床症状,对于恶液质的逆转是必不可少的。发热时一方面致热源作用于体温调节中枢,引起组织器官代谢增强,另一方面,由于体温升高和消化吸收功能障碍,机体营养摄入不足,呈现物质代谢改变。肿瘤热可予以非甾体类抗炎药或抗肿瘤治疗有效后控制,合并感染的患者予以积极抗感染治疗,必要时联合胸腺肽和/或丙种球蛋白增强机体免疫力。癌痛影响患者食欲及睡眠等,应快速有效控制癌痛,并实行全程管理。腹泻患者需根据病因及时干预,注意维持水电解质平衡。失眠患者及时予以药物、心理等纠正。

6 评估及随访

对于癌性恶液质患者初始治疗阶段,为预防再喂养综合征的发生,建议 1~2 d 评估随访,包括症状评估及实验室检测和出入液量记录,尤其是电解质的改变及再喂养综合征相关的临床表现。对于病情相对稳定的患者建议每周评估 1 次,包括:PG-SGA 评估、体成分评估(体重、肌肉量、体质指数、去脂体质

指数等)、骨骼肌量(CT、X线或生物电阻抗法)、肌强度(握力)及日常功能评估(6 m 步行速度检测);血常规、生化(肝功能、肾功能、电解质、血糖、血脂等);炎症因子(IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP等)。根据评估结果及时调整相关治疗。对于癌性恶液质患者的肿瘤学评估遵循常规评估方式,同时根据恶液质是否逆转,及时调整抗肿瘤治疗方案。

7 总 结

癌性恶液质临床发生率较高,是一种多因素的综合征,可引发多种临床不良结局,单纯的营养支持难以逆转。目前医护、患者及家属对其认识仍不充分。准确理解恶液质能量营养素代谢紊乱机制,及时做出正确的诊断及分期至关重要。临床处理上采取多种模式的综合治疗,包括抗肿瘤、营养支持、代谢调节、胃肠功能维护、心理、运动及减症治疗等。有效的抗肿瘤药物治疗为异常代谢状态成功改善提供了基本保障,联合代谢调节则是逆转癌性恶液质的关键,胃肠道的修复与维持是热量营养素输入通道“畅通”保障,心理治疗及有氧运动可改善患者厌食和修复胃肠功能,减症治疗可增加热量营养素摄入吸收、减少能量消耗及改善患者生活质量。总之,抗肿瘤药物治疗肿瘤原发病是逆转癌性恶液质的根本措施,需要临床营养支持和代谢调节技术做“支撑”,和其他多种治疗方式兼施方可取得显著的临床成效,部分癌性恶液质患者可逆转,多模式的综合治疗可明显提高患者的生存率及生活质量^[37]。同时,对于癌性恶液质患者要进行定期随访、评估,根据评估结果,及时调整营养治疗及抗肿瘤治疗方案。

参考文献:

- [1] Li XR, Hu CL, Zhang Q, et al. Cancer cachexia statistics in China[J]. Precision Nutrition, 2022, 1(1):e00005.
- [2] Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(1):22-34.
- [3] 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.
- [4] Cederholm T, Jensen G, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-A consensus report from the global clinical nutrition community [J]. Clin Nutr, 2018, 38(1):1-9.
- [5] Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines[J]. ESMO Open, 2021, 6(3):100092.
- [6] Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, et al. Combined effect of sarcopenia and systemic inflammation on survival in patients with advanced stage cancer treated with immunotherapy[J]. Oncologist, 2019, 25(3):e528-e535.
- [7] Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(1):22-34.
- [8] da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome [J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(2):178-195.
- [9] 石汉平, 蔡丽雅. 肿瘤营养代谢调节治疗[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1):83-86.
Shi HP, Cai LY. Cancer nutrition metabolism modulation treatment[J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management, 2019, 5(1):83-86.
- [10] Baba MR, Buch SA. Revisiting cancer cachexia: pathogenesis, diagnosis, and current treatment approaches [J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2021, 8(5):508-518.
- [11] Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer cachexia: its mechanism and clinical significance [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16):8491.
- [12] 张颖, 王新颖. 癌性恶液质骨骼肌蛋白降解机制[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3):255-258.
Zhang Y, Wang XY. Muscle protein breakdown in cancer cachexia[J]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2020, 7(3):255-258.
- [13] Zhou T, Wang B, Liu H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients[J]. J Cachex-Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2):306-314.
- [14] Yang S, Li S, Yu H, et al. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer[J]. Curr Oncol, 2016, 23(3):e248-e252.
- [15] Gu M, Li S, Huang X, et al. A phase II trial of continuous infusion paclitaxel and 5-Fu as first-line chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11):5587-5591.
- [16] 耿瑞璇, 郑志博, 戴晓艳, 等. 免疫检查点抑制剂在实体瘤中的应用[J]. 中国科学:生命科学, 2021, 51(8):1180-1192.

- Geng RX,Zheng ZB,Dai XY,et al. Immune checkpoint inhibitors in solid tumors (in Chinese)[J]. *Sci Sin Vitae*, 2021,51(8):1180-1192.
- [17] 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]. *Electron J Metab Nutr Cancer*,2015,2(1):29-33.
- [18] Blackwood HA,Hall CC,Balstad TR,et al. A systematic review examining nutrition support interventions in patients with incurable cancer[J]. *Support Care Cancer*,2020,28(4):1877-1889.
- [19] 马怀幸,李苏宜. 肿瘤营养不良的内科治疗原理和原则[J]. *肿瘤学杂志*,2018,24(9):849-855.
- Ma HX,Li SY. Rationale and principle of medical treatment of cancer malnutrition[J]. *Journal of Chinese Oncology*,2018,24(9):849-855.
- [20] Alsharif DJ,Alsharif FJ,Aljuraiban GS,et al. Effect of supplemental parenteral nutrition versus enteral nutrition alone on clinical outcomes in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*,2020,12(10):2968.
- [21] Muscaritoli M,Arends J,Bachmann P,et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer [J]. *Clin Nutr*,2021,40(5):2898-2913.
- [22] 胡燕,沈碧歆. 再喂养综合征患者营养治疗方式的探讨[J]. *中国现代应用药学*,2022,39(9):1214-1219.
- Hu Y,Shen BX. Discussion on the nutritional therapy of patients with refeeding syndrome [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*,2022,39(9):1214-1219.
- [23] Reber E,Friedli N,Vasiloglou MF,et al. Management of refeeding syndrome in medical inpatients[J]. *J Clin Med*,2019,8(12):E2202.
- [24] 李世伟,马怀幸,李苏宜. ω -3 多不饱和脂肪酸治疗癌性恶液质的系统回顾与荟萃分析[J]. *肠外肠内营养杂志*,2017,24(1):28-32.
- Li SW,Ma HX,Li SY. Review and meta-analysis of the ω -3 polyunsaturated fatty acid for cancer cachexia treatment[J]. *Parenter&Enteral Nutrition*,2017,24(1):28-32.
- [25] 崔久嵬,李薇,许红霞,等. 肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020 版)[J]. *中国肿瘤临床*,2021,48(8):379-385.
- Cui JW,Li W,Xu HX,et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of cancer cachexia (2020 Edition)[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*,2021,48(8):379-385.
- [26] Roeland EJ,Bohlke K,Baracos VE,et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*,2020,38(21):2438-2453.
- [27] Katakami N,Uchino J,Yokoyama T,et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and ca-cachexia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04)[J]. *Cancer*,2018,124(3):606-616.
- [28] Hamauchi S,Furuse J,Takano T,et al. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin(ONO-7643) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia[J]. *Cancer*,2019,125(23):4294-4302.
- [29] Wakabayashi H,Arai H,Inui A. The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: facts and numbers[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*,2021,12(1):14-16.
- [30] Mantovani G,Macciò A,Madeddu C,et al. Phase II non-randomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia[J]. *J Mol Med*,2010,88(1):85-92.
- [31] Spencer CN,McQuade JL,Gopalakrishnan V,et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response[J]. *Science*,2021,374(6575):1632-1640.
- [32] Amano K,Maeda I,Morita T,et al. Eating-related distress and need for nutritional support of families of advanced cancer patients: a nationwide survey of bereaved family members [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*,2016,7(5):527-534.
- [33] Navari RM,Pywell CM,Le-Rademacher JG,et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial[J]. *JAMA Oncol*,2020,6(6):895-899.
- [34] Navari RM,Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial[J]. *Support Care Cancer*,2010,18(8):951-956.
- [35] Fong DY,Ho JW,Hui BP,et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br Med J Int Ed*,2012,344:e70.
- [36] Stene GB,Helbostad JL,Balstad TR,et al. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment-a systematic review [J]. *Crit Rev Oncol-Hematol*,2013,88(3):573-593.
- [37] Lu Z,Fang Y,Liu C,et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(7):748-756.