



谢晓冬 教授,主任医师,博士研究生导师。现任沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心主任、首席专家,军队优秀专业技术人才岗位津贴获得者。兼任中国抗癌协会理事,中国临床肿瘤学会理事,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会副主任委员,中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学专业委员会副主任委员,中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会常委,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会专家,中国临床肿瘤学会肾癌专家委员会专家,全军肿瘤学专业委员会副主任委员,中央军委保健专家,中国医师协会肿瘤医师分会常委。担任《中华内分泌外科》《中国肿瘤临床》、Oncotargets and Therapy 等期刊编委。承担多项国家及省部级课题,发表论文200余篇,获省部级/军队科技进步二等奖4项、三等奖6项,主编专著4部。

癌因性疲乏最新进展—NCCN(2018版)癌因性疲乏指南解读

谢晓冬^① 张潇宇^②



扫一扫下载指南原文

摘要 随着医学技术的发展和肿瘤研究的深入,肿瘤患者的生存率和治愈率不断提高,因而生存质量越发受到关注。癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者最常见的症状之一,与肿瘤本身和治疗相关,发生较快且持续时间较长,严重影响肿瘤患者的生存质量。如何对CRF进行有效的筛查、评估和干预尤为重要。本文针对CRF的研究进展以及NCCN(2018版)CRF指南的更新进行解读。

关键词 癌因性疲乏 姑息治疗 美国国立综合癌症网络 指南

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.16.676

Latest progress in cancer-related fatigue: Interpretation of National Comprehensive Cancer Network guidelines for cancer-related fatigue version 1.2018

Xiaodong Xie¹, Xiaoyu Zhang²

Correspondence to: Xiaodong Xie; E-mail: doctor_xxd@163.com

¹Department of Oncology, Cancer Center of People's Liberation Army, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110840, China; ²China Medical University, Shenyang 110000, China

Abstract With advances in medical technology and tumor research, the cure and survival rates in cancer patients are increasing. Quality of life (QOL) for cancer patients has become a focus of attention. Cancer-related fatigue (CRF) is one of the most common symptoms in cancer patients, and is related to the tumor itself or tumor treatment. CRF develops quickly and the effect is prolonged, severely impairing QOL in cancer patients. Screening, evaluation, and effective intervention for CRF are very important. This article summarizes the progress of research on CRF and interprets the 2018 update of the National Comprehensive Cancer Network guidelines on CRF.

Keywords: cancer-related fatigue, palliative care, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), guideline

美国癌症研究协会(AACR)发布的2017年癌症进展报告^[1]预测,至2035年全球每年癌症新发病例数可能由现在的1 520万例增加至2 400万例。同样,在全球范围内肿瘤患者的治愈率和生存率也在逐年提高^[2-3],因此关注肿瘤患者的生存质量显得越发重要。癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)有发生快、持续时间长、程度重和不可预知等特点^[4-5],

降低患者CRF水平,有助于改善患者的生存质量^[6]。2000年美国国立综合癌症网络(NCCN)发布了CRF指南(第1版),并指定专家小组定期对指南内容进行更新。2018年1月17日NCCN再次推出(2018版)CRF指南^[7]。为使广大医务工作者对CRF更为了解,现对CRF的研究进展和NCCN(2018版)CRF指南的更新要点进行解读。

作者单位:①沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心(沈阳市110016);②中国医科大学

通信作者:谢晓冬 doctor_xxd@163.com

1 CRF 研究发展历程

1979 年 Haylock 和 Hart 最早报道了有关癌症患者 CRF 的研究^[8]。1986 年 Piper^[9]首次从护理学的角度将 CRF 定义为:一种受生物节律影响的主观疲倦感,其强度、持续时间、引起的主观不愉快感常会发生变化。1996 年 Ream 和 Richardson^[10]以护理为目标对疲乏的定义为:疲乏是一种主观的、不悦的症状,包括从疲倦至精疲力竭的各种感受,其产生的全身症状可干扰个人的日常生活。1998 年 Schwartz^[11]将其定义为:一种包括生理、情感、认知、时间性在内的自我知觉体验,一种动态的、多维的自我感知状态。1999 年陈克能^[12]发表了 CRF 的综述。最新的 NCCN CRF 指南(2018 版)将 CRF 定义为:一种痛苦的、持续的、主观的、有关躯体、情感或认知方面的疲乏感或疲惫感,与近期的活动量不符,与癌症或癌症的治疗有关,并且妨碍日常生活。CRF 逐渐引起国内外医护工作者的广泛关注。在万方数据知识服务平台检索到的结果显示,2008 年有关 CRF 的中文文献仅 34 篇,2017 年为 198 篇,数量增长近 6 倍。然而,中文文献数量远低于外文文献数量,仅 Lancet 刊发的文献 2008 年为 66 篇,2017 年为 247 篇。可见中国 CRF 相关研究虽然发展迅速,但仍需得到进一步的重视和提高。

CRF 为多因素相互作用所致的肿瘤常见症状,贯穿于肿瘤发生、发展、治疗和预后等全过程^[13]。有研究显示,年龄、性别和焦虑情绪是 CRF 的危险因素,家庭月收入、血红蛋白水平和白细胞计数为保护性因素^[14-15]。有研究显示,肾上腺皮质的功能状态在 CRF 的发病机制中起到一定的作用^[16]。有研究提示,有氧运动能够有效缓解化疗导致 CRF 加重的情况^[17]。

2009 年在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)癌症和营养专题研讨会上,PC.Stone 针对 CRF 作了名为《癌症治疗期间疲乏管理:药物与营养和运动》的报告^[18]。2014 年美国临床肿瘤学会(ASCO)中的《癌症患者疲乏的筛查、评估和管理指南》^[19]在 JCO 上发表。2018 年 ASCO 年会分别报道了乳腺癌患者化疗体质量指数增高对 CRF 影响的纵向评估^[20];关于被批准用于改善标准姑息治疗下晚期癌症患者的 CRF 一种新的植物药物 PG2 注射液的双盲、多中心、随机Ⅳ期研究^[21];癌症患者血清生长素、抑胃肽、胰岛素和瘦素水平与睡眠质量和 CRF 的关系,表明了代谢标志物与 CRF 的潜在联系^[22]。

2 NCCN(2018 版)CRF 指南更新解读

NCCN(2018 版)CRF 指南将诊疗分为 4 个阶段,即筛查、初步评估、干预和再评估,并将 CRF 的一般策略单独进行了归纳。

2.1 CRF 的筛查

指南在附录中列举了可用于测量儿童、青少年和成人 CRF 程度的方法及仪器,对于年龄>12 岁的患者采用 0~10 量表(0 为无疲乏,10 为能想像的最为严重的 CRF),7~12 岁的患儿采用 1~5 量表,5~6 岁的患儿表达“累”或“不累”来筛查。指南建议定期开展重新检查和评估。2018 版指南更新强调,对从无到轻度的 CRF 患者仍要进行持续监测。实际上,由于各种原因,筛查常常无法系统且有效地进行。如患者可能不想打扰为他们服务的医务人员,担心如果报告的 CRF 程度较高,会影响到正常的治疗;部分患者不想被认为是抱怨而回避 CRF;还有的患者认为他们必须忍受 CRF,默认无治疗 CRF 的方法。由此可见,临床工作中科学宣教和人文关怀非常必要,可以避免或减少影响诊疗的因素。

2.2 CRF 的初步评估

对筛查发现的中重度 CRF 患者需采取初步评估,包括病史采集、体格检查以及伴随症状和可干预影响因素的评估等。指南提出,应确定 CRF 是否与被治愈的癌症患者复发或与其潜在的恶性肿瘤恶化有关,这通常是导致 CRF 患者寻求进一步评估的重要因素之一。如果 CRF 与疾病复发无关,明确告知将有效降低患者和家属的焦虑水平。新版指南在初步评估营养不良部分,补充了对维生素缺乏的监测,进一步丰富了 CRF 的初步评估标准。

2.3 CRF 的干预

CRF 的干预措施分为非药物性干预和药物性干预。抗肿瘤治疗过程中 CRF 患者的非药物性干预主要包括体力活动、按摩治疗、心理社会干预、营养辅导和睡眠认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)以及明亮白光疗法(bright white light therapy, BWLT)。CBT 是认知疗法和行为疗法的整合,临床上多用于抑郁、焦虑、失眠、强迫障碍等疾病的治疗,常用的有认知重建、暴露和放松训练等^[23]。BWLT 采用高亮度(10 000 lx)的家用荧光灯刺激调节昼夜节律的下丘脑视交叉上核,治疗情绪和睡眠障碍。终末期 CRF 患者的非药物性干预主要包括体力活动和心理社会干预。

药物性干预,排除其他可导致 CRF 的情况(如癌痛、贫血等),可使用中枢兴奋剂(哌醋甲酯),终末期患者可考虑使用皮质类固醇(强的松或地塞米松)。考虑到长期使用的不良反应,类固醇仅限于晚期 CRF 和厌食症患者,以及与脑或骨转移相关的疼痛患者。针对睡眠障碍、营养缺乏以及并发症,可以根据患者和家属的具体需要,随着疾病的进展优化方案。新版 NCCN 指南更新专家小组强调,饮食和营养

应该根据患者的舒适程度进行调整。

2.4 CRF的再评估

由于CRF可在整个疾病过程和抗肿瘤治疗的任何阶段发生,因此定期进行CRF的再评估是为患者提供有效CRF管理的重要组成部分。

2.5 CRF的一般策略

新版指南在CRF的一般策略部分整合了上一版抗肿瘤治疗过程中、抗肿瘤治疗结束后以及终末期患者的科学宣教和一般性干预原则,如自我监测CRF的水平、节约体能、分散注意力等。终末期患者须避免不必要的活动(保留体力给有价值的活动)。在296例接受CRF治疗的患者中,一项多地点的能量守恒临床试验报告显示,接受试验干预的患者CRF程度明显降低。分散注意力的活动,如游戏、音乐、阅读和社交等有助于缓解CRF,机制尚不明确。日间小睡可以补充能量,但最好限制在1 h以内,以避免干扰夜间睡眠。节省体能的技巧,如洗澡后穿浴袍代替用毛巾擦干;也可使用辅助工具,如助行架、抓取工具、床头柜等。指南强调要关注有意义的互动,提升患者的尊严。

近些年CRF指南各版本更新要点,如2014年指南开始强调有意义的互动,提升患者的尊严;2015年指南更新删除了药物干预中对莫达非尼的推荐,同时建议必要时考虑转诊给相应的专家或支持治疗机构。自我知觉体验中情感、认知,即心理方面同样是CRF的重要表现。2014年指南提到“关注有意义的互动、提升患者尊严”就是对心理方面的体现,专家小组逐渐重视患者的人文关怀。专家小组在2014年指南中对“莫达非尼在小型试验中对CRF治疗后患者的管理前景”达成共识,在排除其他疲劳原因后,可以考虑使用甲基苯酯或莫达非尼。2015年指南更新为“由于莫达非尼对患者CRF的治疗研究有限且改善并不明显,因此不予推荐”,可见指南随研究的进展而不断更新完善。

3 CRF的国内研究现状

姑息治疗不仅可以缓解患者的病痛及其家属的经济负担,更是一种精神抚慰和人文关怀。20世纪80年代,李同度教授发起了“肿瘤康复与姑息治疗”的号召;20世纪80年代末期,中国癌症基金会肿瘤康复医院在蚌埠市建立;1990年世界卫生组织(WHO)癌痛三阶梯治疗方案在全国推行;1994年中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)成立,先后举办14届全国癌症康复与姑息医学大会,参会人数逐年增多。此外,2018年6月“第一届CSCO肿瘤支持与康复治疗学术年会暨第十四届全国癌症康复与姑息医学大会”上成立了CSCO肿瘤支持与康

治疗专家委员会。在中国抗癌协会、中国临床肿瘤学会和北京CSCO基金会的支持下,CRPC组织相关学术活动,开展CRF培训班,为患者提供科普宣传。

4 小结

2003年Ahlberg等^[24]回顾性分析发现,65%~100%的化疗患者、82%~96%的放疗患者和70%~100%接受干扰素治疗的患者会经历CRF。由此可见,CRF的发病率较高,对肿瘤患者的生存质量影响较大。CRF指南(2018版)为临床实践提供了更为明确的指导意见,体现了对患者的关爱,更加人性化,符合舒缓医学理念,较为直观,易于医患阅读、理解和参考。CRF不仅是躯体上的疲惫感,在心理、精神层面的问题同样值得关注。目前,国内对于CRF的研究尚少,缺乏充足证据支持相关临床实践。要合理运用指南,由多学科小组完成CRF的治疗和管理,根据患者的需要个体化制定干预措施,从而为肿瘤患者的生存质量提供有力的保障。

参考文献

- [1] AACR. Cancer Progress Report 2017[EB/OL]. Philadelphia: American Association for Cancer Research, 2017[2018-07-26]. <http://www.cancerprogressreport.org>.
- [2] 张敏璐,吴春晓,龚杨明,等. 上海人群肺癌生存率分析[J]. 中国癌症杂志,2017,27(5):326-333.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075.
- [4] 田利,王芬,薛崑,等. 肿瘤科医护人员对癌因性疲乏管理认知的质性研究[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(36):2756-2758.
- [5] 晁敏,梁丰,孙涛,等. 不同强度抗阻训练对老年癌症生存者癌因性疲乏及生存质量的影响[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(8):777-781.
- [6] 丁金霞,王婷,王维利,等. 化疗期癌症患者癌因性疲乏与生命质量的研究[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(5):462-465.
- [7] NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2018 Cancer-Related Fatigue [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, 2018[2018-07-26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.
- [8] Haylock PJ, Hart LK. Fatigue in patients receiving localized radiation[J]. Cancer Nurs, 1979, 2(6):461-467.
- [9] Piper BF. Fatigue pathophysiological phenomena in nursing: Human responses to illness[M]. Publisher: Saunders, W.B., 1986:219-234.
- [10] Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis[J]. Int J Nurs Stud, 1996, 33(5):519-529.
- [11] Schwartz A. The schwartz cancer fatigue scale: testing reliability and validity[J]. Oncol Nurs Forum, 1998, 25(4):711-717.
- [12] 陈克能. 癌因性疲乏[J]. 中国肿瘤临床,1999,26(9):706-709.
- [13] 胡素清,梁晓凤. 老年食管癌患者癌因性疲乏情况调查及其影响因素探讨[J]. 西部中医药,2017,30(9):90-93.
- [14] 李朝霞,米登海,温志震,等. 甘肃地区肺癌患者癌因性疲乏影响因素调查[J]. 临床荟萃,2018,33(04):323-328.
- [15] 孙海燕,李慕林. 25羟维生素D与胃癌癌因性疲乏的相关性及影响因

- 素[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(11):1040-1042.
- [16] 于硕, 张文洁, 郝芳, 等. 参芪扶正注射液对癌因性疲乏中肾上腺皮质作用的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(11):621-624.
- [17] 曹玉瑶, 宋祎, 陈凤敏, 等. 有氧运动对乳腺癌化疗患者癌因性疲乏的影响及相关机制[J]. 天津医药, 2016, 44(4):401-403.
- [18] Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue[J]. Der Onkologe, 2008, 17(2):1097-1104.
- [19] Vilchis C, Salceda R. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(17):1840-1850.
- [20] Inglis JE. A longitudinal assessment to evaluate the impact of higher body mass index on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15):531.
- [21] Wang C. PG2 injection, a novel botanical drug approved for improving cancer-related fatigue among advanced cancer patients under standard palliative care: a double blind, multi-center, randomized phase IV study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15):539.
- [22] Quirch M. The association of serum ghrelin, GIP, insulin, and leptin levels with sleep quality and cancer-related fatigue in cancer survivors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15):546.
- [23] 李锐, 邓云龙, 李亚莉, 等. 睡眠记忆巩固和靶向记忆再激活对认知行为治疗的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 10(2):121-124.
- [24] Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, et al. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults[J]. Lancet, 2003, 362(9384):640-650.

(2018-07-02 收稿)

(2018-07-26 修回)

(编辑:孙喜佳 校对:郑莉)

• 读者 • 作者 • 编者 •

Cancer Biology & Medicine

首个影响因子 4.607

2018年6月26日,全球专业信息与分析服务机构科睿唯安(Clarivate Analytics)发布了2018年《期刊引证报告》(Journal Citation Reports, JCR),由中国抗癌协会主办、天津医科大学肿瘤医院出版的英文期刊Cancer Biology & Medicine(CBM,《癌症生物学与医学》)首个影响因子4.607,在医学研究与实验类133本期刊中排名第23位,肿瘤学222本期刊中排名第55位,均位于Q1区。在国内192本SCI期刊中,CBM影响因子排名第16位,在国内肿瘤学SCI期刊中排名第1位。

Cancer Biology & Medicine以促进国内外肿瘤学领域学术交流为办刊宗旨,重点报道肿瘤学基础与转化研究最新成果与进展。设有述评、综述、论著、临床指南、会议报道、读者来信等栏目。目前已被SCIE、PubMed、PubMed Central(PMC)、EMBASE、SCOPUS、BIOSIS Previews等国际数据库收录。欢迎广大肿瘤学专业人关注与投稿。

网站:www.cancerbiomed.org E-mail:editor@cancerbiomed.org

电话:022-23522919 联系人:李盈