去势抵抗性前列腺癌患者疲乏、疼痛及生活质量的纵向分析

李萍[1]，吴春燕[1]，金珍珍[1]，胡颖颖[2]，李海燕[1]，卢中秋[2]

摘要：目的 调查转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疲乏、疼痛和生活质量情况，并分析生活质量的影响因素。**方法** 采用简明疲乏量表、简明疼痛量表及生活质量测定量表，分别于入组时，入组后 2 个月、4 个月和 6 个月对 127 例转移性去势抵抗性前列腺癌患者进行调查。**结果** 入组时，入组后 2 个月、4 个月和 6 个月患者疲乏得分分别为 2.20、2.46、2.20 和 2.80，疼痛得分为 1.66、1.87、1.95 和 2.10，生活质量得分为 90.58、90.23、89.22 和 88.88，不同时间比较差异有统计学意义（均 $P<0.01$）。治疗方式、体力状态评分、疲乏、疼痛和年龄为生活质量的影响因素（均 $P<0.01$）。**结论** 随着病程的进行，转移性去势抵抗性前列腺癌患者疲乏和疼痛程度逐步加重，生活质量逐步下降。护理人员应早期关注及识别患者生活质量的受损情况，早期护理介入。

关键词：去势抵抗性前列腺癌； 去势治疗； 生活质量； 疲乏； 疼痛； 多西他赛； 阿比特龙

中图分类号：R473.6 **文献标识码：**A **DOI：**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.13.027

A longitudinal study of fatigue, pain, and quality of life in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer *Li Ping, Wu Chunyan, Jin Zhenzhen, Hu Yingying, Li Haiyan, Lu Zhongqiu. Department of Urology, The First Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China*

Abstract: Objective To investigate the levels of fatigue, pain and quality of life in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), and to analyze the influencing factors of quality of life. **Methods** A total of 127 patients with mCRPC were surveyed by using the Brief Fatigue Inventory, Brief Pain Inventory and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) at baseline and 2, 4 and 6 months after recruitment. **Results** Fatigue at baseline, 2, 4 and 6 months after recruitment scored 2.20, 2.46, 2.20, and 2.80 respectively, pain scores were 1.66, 1.87, 1.95, and 2.10, and quality of life scored 90.58, 90.23, 89.22, and 88.88, respectively, each showing significant differences over time ($P<0.01$ for all). Treatment methods, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, fatigue, pain, and age were factors affecting quality of life ($P<0.01$ for all). **Conclusion** As the disease progresses, fatigue and pain become more severe, and quality of life decreases. Nursing staff should pay attention to and identify impaired quality of life of patients at early stage, and intervene early.

Key words: castration-resistant prostate cancer; castration; quality of life; fatigue; pain; docetaxel; abiraterone

近年来，我国前列腺癌发病率已居于泌尿系统肿瘤前列，并且前列腺癌患者就诊时多数已发生转移[1]。去势治疗可降低或阻断激素对肿瘤的作用，抑制肿瘤生长。虽然大约 90%的转移性前列腺癌患者最初会对雄激素剥夺（去势）治疗反应良好[2]，但在经过一段时间的去势治疗后，20%患者会在 5 年内发展为转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer，mCRPC）[3]。mCRPC 的特征是症状恶化，疼痛加剧，健康相关生活质量进行性下降[4]。在 2010 年之前，mCRPC 患者的中位生存期仅为 7～15 个月，随着多西他赛、阿比特龙和恩杂卢胺等药物陆续出现，有效阻碍了疾病进展，患者生存时间延长[5]。有关此类患者在延长生存时间内生活质量的报道较少[6]，亟需关注这部分人群。我们对 127 例 mCRPC 患者进行生活质量的纵向研究，旨在了解其癌症晚期的生活质量变化，为逐步完善对前列腺癌患者的全程管理提供参考。报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 采用便利抽样法纳入 2017 年 2 月至 2019 年 4 月在温州市某三甲医院泌尿外科门诊就诊的 mCRPC 患者作为研究对象。纳入标准：年龄≥18 岁；病理检查确诊为前列腺癌；睾酮水平处于去势水平；前列腺特异性抗原（Prostate-specific Antigen，PSA）或放射进展符合 mCRPC 诊断标准[7]；美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体力状态评分[8]≤2 分；确诊 mCRPC<3 个月。排除标准：严重认知障碍，无法完成答卷；出现颅内转移；精神病病史或家族史。研究获得医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 调查工具 ①一般资料。由研究者自行设计，包括患者的年龄、PSA 水平、既往去势治疗维持时间、治疗方式、转移部位和 ECOG 评分等人口学特征及临床资料。②中文版简明疲乏量表（Chinese Version of the Brief Fatigue Inventory，BFI-C）[9]。BFI-C 包括 3 个严重程度项目和 6 个疲乏干扰项目（一般活动、情绪、行走能力、正常工作、与他人的关系和生活享受的中断）。采用 0～10 分制数字评分，最终疲乏评分为各项评分的均值。分值越高，疲乏程度越

作者单位：温州医科大学附属第一医院 1. 泌尿外科 2. 急诊医学中心（浙江 温州，325000）

李萍：女，硕士在读，主管护师

通信作者：卢中秋，lzq640815@163.com

科研项目：温州市科技局基础性医疗卫生科技项目（Y20180676）

收稿：2020-02-16；修回：2020-04-13

重。Cronbach′s α 系数为 0.92。③中文版简明疼痛量表(Chinese Version of the Brief Pain Inventory，BPI-C)[10]。评估内容包括现在的疼痛程度和过去 24 h 内的疼痛(最重的程度、最轻的程度、平均的程度、如有处置疼痛缓解的百分比和受疼痛影响的程度)。采用 0～10 评分，最终疼痛评分为各项评分的均值。分值越高，疼痛程度越重。④前列腺癌生活质量测定量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate，FACT-P)[11]。本研究采用 FACT-P 4.0 版本，该版本包括 39 个问题，由 4 个生活质量领域(身体、功能、情感和社会幸福感组成)，另外还包括 12 项前列腺癌特异评分项。得分越高表示生活质量越好。Cronbach′s α 系数为 0.70。

1.2.2 调查方法　由研究者用统一指导语介绍研究的内容，患者同意入组后签署知情同意书。入组时进行一般调查问卷、BFI-C、BPI-C、和 FACT-P 采集。调查问卷采用无记名方式，以保护患者隐私。对于年龄较大有阅读困难的患者，由调查者对量表进行客观转述，以保障调查的有效性。患者每月到门诊随访时，分别进行入组后 2 个月、4 个月和 6 个月 BFI-C、BPI-C 和 FACT-P 问卷调查。

1.2.3 统计学方法　采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。疲乏、疼痛和生活质量的变化采用重复测量的方差分析，生活质量的影响因素分析采用重复测量数据的广义估计方程进行分析，检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者的一般资料　入组患者 135 例，因无法完成量表及失访脱落 8 例。患者年龄 61～86(75.48±5.23)岁；PSA 水平 4.12～63.45(24.16±14.92)ng/mL；去势时间 11～57(36.18±8.33)个月。治疗方式：非新型内分泌治疗(包括多西他赛化疗和抗雄治疗等)64 例，新型内分泌治疗(阿比特龙＋泼尼松)63 例。转移部位：骨转移 86 例，内脏转移 18 例，其他部位转移 23 例。文化程度：小学以下 103 例，初中 20 例，高中以上 4 例。ECOG 评分：0 分 31 例，1 分 70 例，2 分 26 例。

2.2 不同时间 mCRPC 患者疲乏、疼痛和生活质量变化比较　随着时间的推移，mCRPC 患者疲乏、疼痛呈现递增趋势，生活质量逐步下降，见表 1。

2.3 患者生活质量的影响因素分析　以生活质量的纵向数据为因变量，以患者的年龄、学历、治疗方式、转移部位、去势时间、ECOG 评分、PSA 水平、疲乏评分、疼痛评分为自变量，建立广义估计方程，筛选会对生活质量产生影响的指标。结果治疗方式(赋值：新型内分泌＝0，非新型内分泌＝1)、ECOG 评分(ECOG 2 分＝0，ECOG 0 分＝1，ECOG 1 分＝2)、疼痛、疲乏、年龄会对生活质量产生影响，非新型内分泌治疗为生活质量的危险因素，随着 ECOG 评分、疲乏、疼痛和年龄增加，患者生活质量下降，见表 2。

表 1　不同时间 mCRPC 患者疲乏、疼痛和生活质量变化比较($n=127$)　分，$\bar{x}\pm s$

时间	BFI-C	BPI-C	FACT-P
基线	2.20±1.39	1.66±1.20	90.58±7.11
2 个月	2.46±1.47	1.87±1.24	90.23±7.55
4 个月	2.20±1.55	1.95±1.28	89.22±7.10
6 个月	2.80±1.65	2.10±1.36	88.88±7.48
F	36.433	16.784	14.662
P	0.000	0.000	0.000

表 2　mCRPC 患者生活质量影响的广义估计方程模型($n=127$)

参数	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	P
治疗方式	−2.281	0.505	20.442	0.102	0.000
ECOG 0 分*	3.163	0.839	14.210	23.746	0.000
ECOG 1 分*	2.045	0.691	8.764	7.748	0.003
疲乏(BFI-C)	−2.296	0.179	163.956	0.101	0.000
疼痛(BPI-C)	−0.851	0.215	15.652	0.428	0.000
年龄	−0.273	0.047	33.172	0.761	0.000

注：* 以 ECOG 2 分为参照。

3 讨论

3.1 转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疲乏、疼痛及生活质量的纵向分析　晚期前列腺癌的一线治疗是采用雄激素阻断的去势方式，而随着病情的进展不免会发展为去势抵抗状态。虽然目前被临床研究证明对 mCRPC 治疗有效的药物包括多西他赛和阿比特龙等，但均为添加性药物，患者的基础状态仍然要继续维持雄激素的阻断。雄激素的阻断会带来明显疲劳感和趋向于抑郁症的心理改变。研究显示，多西他赛化疗会带来明显的化疗疲乏，阿比特龙和恩杂卢胺也会让 mCRPC 患者的疲乏程度加重[6]。本研究中基线时患者疲乏得分为 2.20±1.39，随着研究的进程增到 2.80±1.65($P<0.01$)。但是由于描述疲乏症状有其固有的困难，以及缺乏有效改善方法，使疲乏研究和临床管理成为具有挑战性和争议性的课题。

前列腺癌最常见的转移部位为中轴骨，如脊柱、肋骨和骨盆等，给患者带来转移性的骨痛。目前在国内已上市的针对骨转移的药物，只能改善患者的症状而无法延长生存时间，从而影响其临床上的广泛使用。患者对镇痛药物不良反应的担忧，也阻碍了镇痛药物的使用，进而延误患者疼痛症状的改善。本研究发现，患者的疼痛水平虽然基线时处于低水平状态(1.66±1.20 分)，但随着时间的推移显著增加($P<0.01$)。

生活质量作为一个整体的主观评价，综合机体的功能水平和感受的情况。FACT-P 由 Cella 等[11]在 1993 年用于对前列腺癌患者癌症生活质量的测评，历经多年已发展到 4.0 版本，被认为具有良好的可靠

性和准确性。本组患者 FACT-P 得分低于 Khalaf 等[6]研究(阿比特龙组 105.67～130.09 分,恩杂卢胺组 100.00～128.00 分),但高于顿耀军等[12]的研究(77.41±9.95)。虽然张凯等[13]论证过 FACT-P 量表在国人中的适用性,但当时论证的是 3.0 版本。顿耀军等[12]未阐明研究采用的具体版本,给对比带来难度。Khalaf 等[6]研究提示随着疾病的进程,患者的生活质量会缓慢下降,本研究也发现 6 个月时的 FACT-P 评分较基线水平显著降低($P<0.01$)。目前国内的肿瘤治疗仍然着重于生存期的延长,对患者的疲乏、疼痛及生活质量等关注不足。随着医疗质量的不断提升,对晚期前列腺癌患者管理提出更高的要求,患者的晚期生活治疗亟待关注[14-15]。

3.2 转移性去势抵抗性前列腺癌患者生活质量的影响因素分析 本研究结果显示,治疗方式、ECOG 评分、疼痛、疲乏、年龄为 mCRPC 患者生活质量的影响因素。多西他赛化疗和阿比特龙的新型内分泌治疗均可以延长 mCRPC 患者生存期,也是目前国内可获取的治疗方式。本研究结果显示,非新型内分泌治疗相对新型内分泌治疗而言是患者生活质量的危险因素,可能与药物的疗效及不良反应有关。患者的 ECOG 评分越高,提示患者活动能力越差,尤其影响生活质量的生理状况子域的评分,ECOG 高分值为生活质量的危险因素。患者年龄的增加,会带来全方位生理和心理的弱化,生活质量降低。癌症会给患者带来明显的疲乏,而疲乏严重影响患者的生活质量[16]。对于 mCRPC 患者,经过长时间的去势治疗,身体遭受激素缺乏带来的不良反应,大约 30%的患者在治疗后仍会有持续数年的疲乏[17]。癌症疼痛通常控制不佳,即便使用麻醉性镇痛药也是如此[18]。而且大多数 mCRPC 患者癌症特异性死亡发生前,会遭受疼痛和功能损害[18],从而对患者生活质量产生较大的影响。但既往的研究不是非常重视,疼痛控制的效果均是作为研究的次要终点出现[19]。直到近期才出现一项卡巴他赛的临床试验[20],以疼痛缓解为主要目标。Sullivan 等[21]研究中提示与 mCRPC 相关的疲乏和疼痛的持续存在并逐渐加重,并导致生活质量的恶化。自从 mCRPC 患者预后有显著改善,对患者治疗的评估,特别是疾病相关症状、治疗不良反应、治疗满意度和生活质量相关的评估已成为一个重要的考虑因素。因此,医护人员需要关注此类患者的生活质量,及时评估患者的疲乏、疼痛状态,采取积极有效的干预措施,改善症状,提高患者的生活质量。

4 小结

随着病程的进行,mCRPC 患者疲乏和疼痛程度逐步加重,生活质量逐步下降。治疗方式(非新型内分泌治疗)、ECOG 评分增加、疲乏增加、疼痛加剧和年龄增长,患者的生活质量会明显下降。因此,医护人员应早期关注及识别患者生活质量的受损情况,早期护理介入,改善患者预后。本研究存在一些不足:采用便利抽样法选取调查对象,在样本的代表性上存在问题;研究纳入的研究因素略少;纳入的群体教育水平较低,在一定程度上影响患者对问卷的回答;此外,采用的疲乏和疼痛量表简单易行,但也会丢失一些信息,对患者的真实情况的反应略有欠缺。

参考文献:

[1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[2] Dueregger A, Heidegger I, Ofer P, et al. The use of dietary supplements to alleviate androgen deprivation therapy side effects during prostate cancer treatment[J]. Nutrients, 2014, 6(10): 4491-4519.

[3] Crawford E D, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer [J]. Urol Oncol, 2017, 35(Suppl): S1-S13.

[4] Nussbaum N, George D J, Abernethy A P, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016, 19(2): 111-121.

[5] Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 138-148.

[6] Khalaf D J, Sunderland K, Eigl B J, et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized Trial[J]. Eur Urol, 2019, 75(6): 940-947.

[7] 中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7): 481-484.

[8] Oken M M, Creech R H, Tormey D C, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.

[9] Wang X S, Hao X S, Wang Y, et al. Validation study of the Chinese version of the Brief Fatigue Inventory (BFI-C)[J]. J Pain Symptom Manage, 2004, 27(4): 322-332.

[10] Wang X S, Mendoza T R, Gao S Z, et al. The Chinese version of the Brief Pain Inventory (BPI-C): its development and use in a study of cancer pain[J]. Pain, 1996, 67(2-3): 407-416.

[11] Cella D F, Tulsky D S, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: development and validation of the general measure[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(3): 570-579.

[12] 顿耀军,刘春雷,陈黎黎,等. 前列腺癌患者单纯雄激素去除治疗后健康相关生活质量的评估[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(1): 33-37.

(下转第 40 页)