

The Value and Significance of Patient Reported Outcome in the Treatment of Colorectal Cancer

Qiong Zhang*, Yize Li, Lei Wen, Hongmei Zhang#

Department of Oncology, Xijing Hospital, The Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi
Email: #zhm@fmmu.edu.cn, cddsyc1125@163.com

Received: Apr. 5th, 2019; accepted: Apr. 17th, 2019; published: Apr. 24th, 2019

Abstract

This article reviews the application of patient reported outcomes in the treatment of colorectal cancer, and discusses its role in the prognosis of patients, the decision-making of clinicians, the overall evaluation of patients' quality of life, and the evaluation of adverse reactions after chemo-radiotherapy. It also expounds the current situation and existing problems in China.

Keywords

Patient Reported Outcome, Colorectal Cancer

患者报告结局在结直肠癌治疗中应用的价值与意义

张琼*, 李沂泽, 文磊, 张红梅#

空军军医大学西京医院肿瘤科, 陕西 西安
Email: #zhm@fmmu.edu.cn, cddsyc1125@163.com

收稿日期: 2019年4月5日; 录用日期: 2019年4月17日; 发布日期: 2019年4月24日

摘要

本文综述了患者报告结局在结直肠癌治疗中的应用, 探讨了它对患者预后判断, 对临床医生治疗决策,

*第一作者。

#通讯作者。

对全面评价患者生活质量以及对评价患者放化疗后不良反应的指导作用，并阐述了我国目前的现状及存在的问题。

关键词

患者报告结局，结直肠癌

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一。2015年中国癌症统计数据显示：我国结直肠癌发病率及病死率在全恶性肿瘤中均位居第5位，其中新发病例37.6万，死亡病例19.1万，且发病率上升显著[1]。随着医疗模式和理念的转变，加之医疗技术的发展革新，恶性肿瘤的治疗目标已经从治愈转变为控制病情、缓解症状、提高生活质量，临床疗效评价指标亦逐渐从单一检查、影像指标转变为包括患者生理-心理-社会活动在内的综合评价[2]。2002年，国际药物经济与疗效研究协会、国际生存质量研究协会、欧洲生存质量评估协调处和美国食品药品监督管理局(FDA)的健康相关生存质量工作组共同提出临床疗效评价方案，包括四方面内容：医生对患者功能的评估、实验室检查指标、护理人员报告和患者报告结局(patient reported outcome, PRO) [3]。患者报告与肿瘤治疗相关的症状、机体功能状态、心理感受、生活质量等是近年癌症领域研究热点。本文就近年来PRO在结直肠癌治疗中的应用及价值作一综述。

2. 患者报告结局(PRO)的概念及内容

患者报告结局充分体现了“以患者为中心”的理念。美国FDA将PRO定义为直接来自患者的有关患者健康状态任何方面的信息，未经临床医生或其他人员解释[3]。PRO可通过患者口述病史、认知性访谈、讨论、问卷调查、电话网络调查等途径获得，是一类以患者直接对其自身健康状况的感受来测量、评价疾病治疗的结局指标，由PRO所得的资料可从患者角度提供有关治疗效果的相关证据，可包括患者健康状态、健康相关生活质量、症状、护理满意度、疗效满意度、经济学效应及特定的患者体验等[4]。

Gilbert等[5]进行了一项直肠癌随机对照临床试验中放射治疗毒性报告的系统评价，对比PRO和临床医师报告的治疗毒性，21项研究中PRO报告的毒性症状发生率均高于临床医生的报告结果，且症状较轻、范围更广，充分显示了临床医生报告与PRO之间的差异。

临床中从患者角度出发报告其需求，更利于医疗过程中医患间相互协作。PRO在肿瘤领域应用范围广泛，内容涉及健康相关生活质量测评、临床试验评价、不良事件评价、依从性评价、药物审批以及卫生政策制定等多个方面。国外PRO起步较早，美国国立健康医学中心(National Institutes of Health, NIH)、加拿大安大略癌症护理中心(Cancer Care Ontario, CCO)、欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)等机构长期致力于开发和验证肿瘤患者报告结局评估工具(patient-reported outcome measures, PROMs)，目前使用最广泛的是普适性PROMs，特异性PROMs在肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中发展相对快速，国内PRO研究目前主要集中于中医药领域。

3. PRO 对结直肠癌患者治疗评估的意义和价值

排便异常、化疗后不良反应及术后造瘘口管理是部分结直肠癌患者面临的主要问题，除了患者躯体痛苦，也极大地影响患者的心理和社会功能。将 PRO 用于结直肠癌患者的疗效评价，可为医生提供更为全面的信息，有助于为患者提供更合适的治疗手段。

3.1. PRO 对患者预后判断的指导作用

有研究表明，治疗基线时收集 PRO，可能反应患者的存活率，但大多数研究仅在乳腺癌或肺癌患者中进行[6] [7]。Hsu 等[8]在 692 例 2009 至 2010 年间诊断的 II 或 III 期结直肠癌患者中进行癌症社会心理筛查(Psychosocial Screen for Cancer, PSSCAN)问卷调查，收集患者社会支持、生活质量、焦虑和抑郁以及一般健康状况等数据，结果显示疲劳增加与缺乏情感支持的患者与较差的总生存期(overall survival, OS)和疾病特异生存(disease-specific survival, DSS)可能相关。此结果可协助临床医生判别预后更差的患者，且对此部分患者需更为密切的随访。Frick 等[9]报道通过 PRO 收集下消化道肿瘤幸存者关注的晚期和长期影响因素(late and long-term effects, LLTEs)，最常报告的 LLTEs 是神经病变、疲劳、认知改变、下消化道功能改变、泌尿生殖器官和性功能障碍以及皮肤改变；这些可用于初诊时即为患者提供相关信息，并帮助患者预测和应对疾病相关、治疗相关的后遗症。

3.2. PRO 对临床医生治疗决策的指导作用

一项来自韩国首尔 Severance 医院的研究[10]纳入了 2007 年 1 月至 2008 年 4 月间 80 例 III 期结直肠癌患者，分别接受家庭化疗(40 例)或住院化疗(40 例)。通过自填问卷调查收集患者满意度数据，根据医院收费记录估算每次化疗平均费用，并对比家庭化疗与医院化疗，结果显示家庭化疗患者满意度更高、经济成本更低，说明家庭化疗对于有条件的患者来说更为优选。

癌症治疗期间出现严重不良事件(AE)将中断治疗并可能需紧急入院。提高 AE 报告的及时性和准确性可有效提高医疗安全性并降低医疗成本。有报道显示通过 PRO 报告 AE 可改善临床医生与患者间的沟通，部分采用电子 PRO 的患者可以实现实时向临床医生提供 AE 相关数据，从而帮助医生实时指导治疗、甚至改变治疗决策[11]。

肠癌肝转移患者中，联合肝脏离断和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)是一种二阶段肝切除术，但严重并发症及死亡率较高仍存争议。Wanis 等[12]进行了一项研究，除了评估 ALPPS 后患者无病生存及总生存，还通过问卷方式评估患者的生活质量。结果显示：47 例患者无围手术期死亡，严重并发症发生率为 21%；ALPPS 术后 3 年，总生存率为 50%，无病生存率为 13%；ALPPS 术后患者报告的生活质量与一般人群相似。该项 PRO 研究显示在经验丰富外科中心优选患者接受 ALPPS 手术，围手术期风险并未升高，总体生存率令人满意，患者生活质量良好，可作为肝转移患者治疗的选择之一。Wrenn 等[13]进行了一项结直肠癌手术后患者的需求调研，167 例受访者，患者认为最重要的方面包括结直肠癌治愈状况(76%)、没有永久性造口(78%)、无并发症发生(74%)；最不重要的因素包括住院时间(13%)、是否使用腹腔镜(14%)、切口外观和长度(分别为 2%，4%)。相比之下，传统上对外科医生来说重要的结果，如腹腔镜、切口外观和住院时间被患者认为并不重要。该项研究深刻探讨了从患者角度出发、了解患者所关心的问题，才能帮助外科医生做出更为正确合理的手术决策。

3.3. PRO 对全面评价患者生活质量的指导作用

一项研究[14]纳入 ECR (Eindhoven Cancer Registry)癌症登记中心注册的 1998 至 2009 年 338 例癌症

幸存者进行疲劳和心理困扰的问卷调查。结果显示癌症幸存者比普通人群更容易感觉疲劳(39%比 22%, $p < 0.0001$); 与长期幸存者(诊断 ≥ 5 年)或普通人群相比, 短期幸存者(诊断后 < 5 年)疲劳评分更高, 手术、放化疗等与疲劳、焦虑、抑郁等症状独立相关。

结直肠癌肝转移肝切除术后患者五年生存率良好, 但缺乏 PRO 数据。研究提示[15]结直肠癌肝转移患者接受肝切除手术, 对患者健康仅有短暂的不利影响。Rees [16]等使用 EORTC QLQ-C30 和疾病特异性模块 EORTC QLQ-LMC21 等量表进行问卷调查, 旨在根据 PRO 判断结直肠癌肝转移患者接受肝脏手术后的长期影响因素。结果显示接受肝脏手术的长期生存患者具有良好的生活质量、高水平的身体功能和较少的症状。

Hedrick 等[17]进行的研究将患者报告结局信息系统(patient-reported outcomes measurement information system, PROMIS)用于手术前后收集患者相关数据, 包括四个领域: 抑郁, 疼痛, 社会角色和活动能力, 性生活兴趣。结果显示: 大多数患者在结直肠手术后, 身体、心理和社会功能均很快能恢复到基线水平。该项研究结果有助于在手术前帮助患者充分了解结肠直肠手术对生活质量的影响。

3.4. PRO 对评价患者放化疗后不良反应的指导作用

目前临床主要通过访谈形式、采用临床不良事件常用术语评估化疗不良反应, 但由于患者对症状的认识水平不同、重视程度不同、医生的谈话方式和临床经验不同等多方面因素, 会影响 AE 评估结果。Folres [18]等针对接受放化疗的直肠癌患者进行回顾性研究, 将 PRO 与医生报告进行比较, 并采用 Cohen 系数评估医生报告和 PRO 的一致性, 结果发现, 医生报告和 PRO 之间的确存在差异。Pucciarelli 等[19]进一步针对直肠癌新辅助放化疗后 PRO 进行多中心前瞻性研究, 结果发现新辅助放化疗后, 患者的身体/社会功能下降、疲劳感增加, 这些症状在治疗后 1 年逐步恢复至基线水平, 整体生活质量稳定。这些发现增加了术前新辅助放化疗的证据, 有助于医生全面评估患者情况, 做出个体化治疗决策。Bennett 等[20]评估了接受奥沙利铂治疗后出现持续性周围神经病变症状的患者, 评估方法包括半结构化临床访谈、常见毒性标准量表、患者“自我报告”问卷、神经传导和临床评估等; 结果发现, 大多数(85%)患者有感觉神经病变的客观证据, 60%的患者报告其神经性病变导致了显著的身体障碍, 而临床医生仅认为 10%的患者发生严重神经毒性。这表明 PRO 评价药物引发周围神经病变更为可行。

3.5. 电子化 PRO 的应用

随着数字化网络信息设备的快速发展和普及, 电子化 PRO (ePRO)的应用开始普及, 其采用临床访问及互联网或电话方式进行患者自我报告, 医生通过 ePRO 系统可定期监测、及时管理患者的症状、功能和需求, 可提高症状管理效率和质量、改善患者满意度。ePRO 系统的实施需要大量资源、专业知识及用户培训, 在肿瘤学临床实践中使用的 ePRO 系统支持多种评估, 包括评估化疗和放疗相关症状和毒性, 术后监测, 姑息治疗和临终关怀期间的症状管理等。但针对结直肠癌患者的 ePRO 尚未见报道, 对其进行探索和推广很有必要。

4. 国内 PRO 研究现状及存在问题

PRO 量表在肿瘤领域应用前景广阔, 目前国内临床工作中使用的量表多为国外量表直译后的修订版本, 很多学者并不认可, 并倡导研发适合国人的量表。量表研发需投入大量人力、物力, 进行相关研究、文献回顾、专家论证、条目筛选等, 后期验证阶段需大样本以检验量表性能, 目前国内肿瘤领域很少有 PRO 量表能完全满足这些要求。且国外 PRO 量表的研制及测评已有较为规范的指南, 但国内目前尚无统一标准, 且国内大部分医生并未经专业培训, 缺乏对 PRO 量表的科学试验和合理解释。

目前肿瘤领域应用最多的是普适性 PRO 量表, 生活质量量表较多, 虽可反映出部分患者存在的一些问题, 但针对不同瘤种、肿瘤不同阶段及不同治疗手段, 需要开发具有特异性的患者结局测量工具, 以更好地辨识某些特定人群所存在的问题, 更为准确、敏感、高效地测量干预后的变化。国内 PRO 研究仍处于探索阶段, 部分局限于中医研究领域, 应该推广 PRO 在肿瘤治疗疗效评价等方面的应用。

5. 展望

PRO 通过收集直接来自于患者的报告信息, 包括对治疗的满意度, 不良反应, 生活质量, 社会功能等, 与临床其他客观指标相结合, 可以更加科学客观地评价治疗效果。PRO 在判断疾病预后, 为患者提供治疗前咨询, 协助医生制定治疗策略以及判断治疗后患者生活质量等方面, 均显示出肯定的作用, 应该借鉴国外 PRO 研究模式, 构建有中国特色的 PRO 评价体系, 为我国的结直肠癌患者治疗提供更科学有效的策略。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(编号:81572699)。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] 张晟, 陈月. 中医患者报告结局量表的研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2018(3): 1026-1029.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health (2006) Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: Draft Guidance. *Health and Quality of Life Outcomes*, **4**, 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-79>
- [4] Jones, J.B., Snyder, C.F. and Wu, A.W. (2007) Issues in the Design of Internet-Based Systems for Collecting Patient-Reported Outcomes. *Quality of Life Research*, **16**, 1407-1417. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9235-z>
- [5] Gilbert, A., Ziegler, L., Martland, M., et al. (2015) Systematic Review of Radiation Therapy Toxicity Reporting in Randomized Controlled Trials of Rectal Cancer: A Comparison of Patient-Reported Outcomes and Clinician Toxicity Reporting. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **92**, 555-567. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.021>
- [6] Gotay, C.C., Kawamoto, C.T., Bottomley, A., et al. (2008) The Prognostic Significance of Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1355-1363. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3439>
- [7] Montazeri, A. (2009) Quality of Life Data as Prognostic Indicators of Survival in Cancer Patients: An Overview of the Literature from 1982 to 2008. *Health and Quality of Life Outcomes*, **7**, 102. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-102>
- [8] Hsu, T., Speers, C.H., Kennecke, H.F., et al. (2017) The Utility of Abbreviated Patient-Reported Outcomes for Predicting Survival in Early Stage Colorectal Cancer. *Cancer*, **123**, 1839-1847. <https://doi.org/10.1002/cncr.30511>
- [9] Frick, M.A., Vachani, C.C., Hampshire, M.K., et al. (2017) Survivorship after Lower Gastrointestinal Cancer: Patient-Reported Outcomes and Planning for Care. *Cancer*, **123**, 1860-1868. <https://doi.org/10.1002/cncr.30527>
- [10] Joo, E.H., Rha, S.Y., Ahn, J.B., et al. (2011) Economic and Patient-Reported Outcomes of Outpatient Home-Based versus Inpatient Hospital-Based Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer. *Support Care Cancer*, **19**, 971-978. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0917-7>
- [11] Holch, P., Warrington, L., Bamforth, L.C.A., et al. (2017) Development of an Integrated Electronic Platform for Patient Self-Report and Management of Adverse Events during Cancer Treatment. *Annals of Oncology*, **28**, 2305-2311. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx317>
- [12] Wanis, K.N., Ardiles, V., Alvarez, F.A., et al. (2018) Intermediate-Term Survival and Quality of Life Outcomes in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases Undergoing Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Surgery*, **163**, 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.09.044>
- [13] Wrenn, S.M., Cepeda-Benito, A., Ramos-Valadez, D.I., et al. (2018) Patient Perceptions and Quality of Life after Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Diseases of the Colon & Rectum*, **61**, 971-978.

- [14] Thong, M.S., Mols, F., Wang, X.S., *et al.* (2013) Quantifying Fatigue in (Long-Term) Colorectal Cancer Survivors: A Study from the Population-Based Patient Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long Term Evaluation of Survivorship Registry. *European Journal of Cancer*, **49**, 1957-1966. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.012>
- [15] Rees, J.R., Blazeby, J.M., Fayers, P., *et al.* (2012) Patient-Reported Outcomes after Hepatic Resection of Colorectal Cancer Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 1364-1370. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6177>
- [16] Rees, J.R., Blazeby, J.M., Brppkes, S.T., *et al.* (2014) Patient-Reported Outcomes in Long-Term Survivors of Metastatic Colorectal Cancer Needing Liver Resection. *British Journal of Surgery*, **101**, 1468-1474. <https://doi.org/10.1002/bjs.9620>
- [17] Hedrick, T.L., Harrigan, A.M., Thiele, R.H., *et al.* (2017) A Pilot Study of Patient-Centered Outcome Assessment Using PROMIS for Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Support Care Cancer*, **25**, 3103-3112. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3718-4>
- [18] Flores, L.T., Bennett, A.V., Law, E.B., *et al.* (2012) Patient-Reported Outcomes vs. Clinician Symptom Reporting during Chemoradiation for Rectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research*, **5**, 119-124.
- [19] Pucciarelli, S., DEL Bianco, P., Efficace, F., *et al.* (2011) Patient-Reported Outcomes after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Multicenter Prospective Observational Study. *Annals of Surgery*, **253**, 71-77. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fcb856>
- [20] Bennett, B.K., Park, S.B., Lin, C.S., *et al.* (2012) Impact of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Patient Perspective. *Support Care Cancer*, **20**, 2959-2967. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1428-5>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org