

# 患者报告结局及其在恶性肿瘤中的应用

赵晶晶, 赵红\*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

## 摘要

从19世纪起, 传统的医学模式已经发生转变, 由以往的生物医学模式逐步向生物-心理-社会医学模式转变, 人们对健康的定义也逐渐丰富, 不仅仅是没有疾病体征, 良好的心理状态和完整的社会功能也成为评价个人健康状态的重要标准。在21世纪, 进一步强调了患者的参与在疾病治疗过程中的重要作用, 提出了“以患者为中心”的医疗模式。这种新的理念可以调动患者在医疗过程中的参与, 更深入地了解患者的想法、对医疗过程的态度和诊疗中需求, 医护专业人员通过积极有效的应答, 进一步增强医患沟通、提高医疗服务质量和患者满意度。关注患者报告结局(Patient-Reported Outcomes, PRO)是新型医学模式下增加患者参与诊疗过程的重要途径。本文综述PRO的概念及其在恶性肿瘤领域的意义和应用, 并探讨PRO在临床实践中面临的问题。

## 关键词

恶性肿瘤, 患者报告结局, 综述

# Patient-Reported Outcomes and Its Application in Cancer

Jingjing Zhao, Hong Zhao\*

Oncology Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 27<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 3<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Since the 19th century, the traditional medical model has changed, from the previous biomedical model to the bio-psychological-social medical model, and people's definition of health has gradually enriched, not only the absence of signs of disease, a good psychological state and complete social function has also become an important criterion for evaluating the health status of individuals.

\*通讯作者。

als. In the 21st century, the important role of patient participation in the process of disease treatment has been further emphasized, and a “patient-centered” medical model has been proposed. This new concept is intended to mobilize patients to participate in the medical process, and to have a deeper understanding of patients’ thoughts, attitudes toward the medical process, and needs in diagnosis and treatment. Through positive and effective responses, medical professionals can further enhance doctor-patient communication and improve medical services, quality and patient satisfaction. Focusing on Patient-Reported Outcome (PRO) is an important way to increase patient participation in the diagnosis and treatment process under the new medical model. This article reviews the concept of PRO and its significance and application in the field of malignant tumors, and discusses the problems faced by PROs in clinical practice.

## Keywords

Cancer, Patient-Reported Outcome, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 概述

在医疗技术不断进展的今天, 临床医生在对患者进行治疗的过程中, 可以准确的获得患者的各项实验室指标及影像学检查结果, 从而制定进一步的治疗方案、指导用药以及在后续治疗过程中评估治疗效果。然而, 患者在诊疗过程中的心理心情变化、症状及体征的严重程度, 以及疾病对患者日常活动的影响、患者治疗的直接反馈等信息却无法快速、准确、直接的获得。这些信息的获得在临床过程中并没引起临床医生足够的重视, 虽然它不是传统诊疗过程中的重点, 但它对临床治疗过程中患者及医护人员面临的一些重要抉择及医护人员对诊疗结果的评估中, 有着不可或缺的意义。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)与健康相关生存质量工作组共同提出临床疗效评价方案应包括四方面的内容: 医务人员报告资料、实验室报告资料、护理人员报告资料 and 患者报告资料[1]。此后, 治疗过程中来自患者的直观感受越来越受到人们的关注。

1) PRO 的定义: Patient-Reported Outcome (PRO)是一个广泛的术语, 是患者对疾病、治疗照护、卫生保健服务的个人主观感受的直接反馈, 无法被其他临床医务人员或照顾者所提供的信息代替。

FDA 明确将 PRO 定义为没有经过医生或其他人的解释, 直接来自患者的有关其健康状态的任何方面的信息[2]。以患者为中心的结果测量侧重于患者直接报告的身体、心理和社会健康, 而不是医疗保健提供者的间接报告[3]。PRO 强调了患者参与诊疗过程的价值。

2) PRO 的内容: ① 患者背景, 包括患者的经济、教育、工作、生活等背景信息, 可以通过收集患者的基础背景信息, 对不同方案治疗下不同人群的社会负担、心理负担等做出评价; ② 症状, 包括患者疾病本身的症状、治疗药品的不良反应及患者的心理症状, 可以评价症状的严重程度、是否加重及缓解、对日常生活社会活动的影响等。③ 依从性, 患者对治疗及治疗相关要求的饮食、生活习惯等的依从性; ④ 满意度, 患者对治疗、对治疗相关医疗服务、对自身治疗效果的满意度; ⑤ 健康有关的生活质量 (Health-Related Quality of Life, HRQoL), HRQoL 是一个多维的、主动的、动态的概念, 主要包括躯体方面、心理方面、社会人际方面(包括职业)和精神方面的健康和满意, 着重考虑治疗对患者不同生活方面的

正负影响。⑥ 其他由患者反馈的可能与治疗结局相关信息。其中, HRQoL 和症状是最常运用的 PRO。

3) PRO 的测量工具: PRO 的测量工具分为: ① 普适性量表: 指不受疾病类别限制, 由患者对自身总体状态进行评价, 如安德森症状量表(M.D Anderson Symptom Inventory, MDASI), 世界卫生组织生存量表(WHOQOL-100), 世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF), 医院焦虑抑郁量表(the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 健康调查简表(SF-36, the MOS item short from health survey)等[4] [5]; ②特定疾病评价量表: 针对特定疾病的特定症状所使用的特异性较强的量表工具, 如针对皮肤癌患者的皮肤癌生活质量量表(The Skin Cancer Quality of Life Impact Tool, SCQOLIT), 还有其他针对特定癌症领域的肿瘤生存质量调查表 QLQ 系列量表(包括 QLQ-C30 和 QLQLC13 等)、癌症治疗功能评价系统 FACT 量表[2]。

PRO 的测量用口述历史、讨论、认知性访谈、问卷调查、网络调查等方式收集患者在疾病过程中与健康相关的所有主观信息[6]。

4) PRO 的应用和意义: PRO 的概念自提出后, 其在临床试验中的应用也越来越多、也在一些药物上市后的研究和临床实践中有着一定的运用。PRO 的出现有助于进一步落实“以患者为中心”的观念, 在多种慢性病及恶性肿瘤治疗中, PRO 的研究成果也不断出现, 不断体现出他的价值。目前, PRO 在恶性肿瘤中主要应用有: ① 临床治疗: 可以通过在临床治疗过程中, 以患者为中心的 PRO, 进一步了解患者对治疗的即时反馈, 进一步了解和评估无法跟据实验室指标判定的指标的变化情况[7], 如厌食、疼痛、疲乏、心理负担、精神状态、睡眠情况等, 从而更客观的评定疗效, 使医患之间更有效的交流。② 药品研究: FDA 在 2001 年、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在 2003 年分别颁发文件, 提倡在新药研发和获批上市评估中, 整合来自患者的 PRO 数据[2]。将 PRO 应用于药品的临床试验, 有助于发现药品新的作用, 促进新药上市, 并且有助于纠正研究者认为对最终结局有影响, 实则对患者并不重要的一些研究者错觉; ③ 临床研究: 在一些相似的总生存期和无进展生存期的临床研究中, 通过将 PRO 作为次要研究重点, 可以从新的角度比较出不同治疗方案的临床疗效及获益, 同时也可以比较不同方案的安全性[8]。④ 其他: PRO 可以帮助医护工作者“以患者为中心”的进一步落实, 了解患者的生活、文化、教育、工作背景, 从患者的角度出发, 充分考虑治疗费用、家庭愿望、社会影响等, 选择出更适合患者自身的诊疗方案[9]。

PRO 的意义包括: ① 疾病影响的独特指标; ② 评估治疗效果至关重要; ③ 有助于解释临床结果; ④ 治疗决策的关键要素。

## 2. PRO 恶性肿瘤中的应用

过去 10 年里, PRO 越来越多地被应用于恶性肿瘤的临床试验和药物上市后研究, 从患者的角度提供数据, 有助于更好地识别治疗受益和风险。恶性肿瘤患者的 PRO 中主要使用的量表包括 QLQ-C30 和 EORTC 问卷。此外, 根据各类恶性肿瘤的主要临床症状和体征的差异, 设计有特异性的量表, 例如肺癌更侧重呼吸困难等症状, 消化道肿瘤更侧重厌食、营养等症状。QLQ-C30 是癌症患者的核心问卷, 由多项和单项量表组成。这些包括五个功能量表(身体, 角色, 认知, 情绪和社交), 全球健康状况/生活质量量表, 症状量表(疲劳, 疼痛, 恶心和呕吐, 呼吸困难, 食欲不振, 失眠, 便秘和腹泻)和感知疾病的财务影响。EORTC 问卷最初设计用于评估临床试验中与健康相关的生活质量, 已广泛应用于各种研究环境, 包括现实世界的的数据[10]。QLQ-LC13 是肺癌特异性量表的补充问卷模块, 包括呼吸困难, 疼痛, 咳嗽, 口腔酸痛, 吞咽困难, 周围神经病变, 脱发和咯血。QLQ-OES24 是食管癌的疾病特异性模块, 评估吞咽困难和饮食等重要问题。

现将 PRO 在恶性肿瘤中的应用, 主要从以下三个方面分别阐述总结:

### 1) 在临床治疗中的应用

Luiz H Araujo 等[11]对 337 例 NSCLC 患者的 PRO 研究证明了在现实世界中以对患者为中心的结果进行前瞻性分析的可行性, 并强调了 NSCLC 在对照临床试验之外对患者症状和功能的影响[11]。疲劳是基于自我报告评估的评分, 是当前数据集中的独立预后因素, 加强了仔细检查患者症状和功能的必要性[11]。

Majken M. Brønserud 等[12]通过对丹麦 1022 例外科治疗的肺癌患者的 PRO 问卷调查评价手术质量。虽然分析和结果表明, 对于接受外科治疗的肺癌患者, 手术入路类型或手术范围与患者的 PRO 评分结果之间没有显著关联。但是在调整了差异后, 分析外科部门与 PRO 指标之间的关联, 与其他部门相比, 部门 2 中的患者的角色功能(RF)分数较其他部门有统计学差异。说明该部门患者术后的 PRO 更高, 从另一个角度说明该部门的手术质量较高。RF 分数指 QLQ-C30 调查量表中患者进行日常活动的的能力评分。该研究提出了在评估肺癌手术治疗质量时, 使用 PRO 作为补充结果指标是可行的。

Mona Arbab MD 等[13]对 99 名头颈部肿瘤患者的 PRO 研究, 比较了同时放化疗与每周大剂量顺铂治疗的头颈部肿瘤患者的 PRO 的差异。研究表明: 同步放化疗对社会活动和疲劳有显著的负面影响。实时 PROs 允许提供者在同步放化疗期间的多个时间点监测生活质量, 有可能允许早期干预以减少不良事件并提高生活质量。同时, 研究也发现每周给药的毒性既不小, 也不与改善的患者体验相关, 为患者的临床治疗提供了新的思路。

### 2) 在药品疗效评价中的应用

Rodolfo Bordoni 等[14]对 850 例 NSCLC 患者来自 III 期 OAK 研究, 采用了预先指定的 PRO 终点作为研究的次要终点。日常生活功能和 HRQoL 的基线平均变化表明: 与多西紫杉醇相比, atezolizumab 延长了晚期 NSCLC 患者在进行日常活动(身体功能和角色功能)方面经历限制并改善患者 HRQoL 的时间[14]。这些发现支持并帮助我们理解 OAK 研究中观察到的相对于多西紫杉醇的 atezolizumab 的临床益处和改善的耐受性, 这表明 atezolizumab 是先前治疗, 晚期或转移性 NSCLC 的有利治疗选择[14]。

### 3) 在了解与评估恶性肿瘤患者的生存状态中的应用

Luigi Cavanna 等[15]的一项 Meta 分析纳入了 33 项研究, 评估了 16,491 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者 PRO 中使用的量表。评估中发现, PRO 可用于鉴别可能显著降低生存率的晚期 NSCLC 患者。且通过个体化随访策略, 可早期发现症状复发, 利于症状管理, 从而进一步提高了患者的生活质量和总体生存率。这个研究表明, PRO 可以作为医疗保健的一部分发挥重要作用, 除了传统收集的结果之外, 日常使用实施还可以改善患者管理。

Fabio Efficace 等[16]在 PubMed 中对 2013 年至 2018 年间发表的研究进行了系统的文献检索, 纳入了 138 项研究, 其中包括 158127 名患者, 其中 43 项研究是随机对照试验。结果表明: 120 项(87%)研究报告至少有 1 项 PRO 对总体生存有统计学意义的预后。最终表明 PRO 为癌症人群和疾病阶段的总体生存提供独立的预后信息。

Willeke G van der Plas-Krijgsman 等[17]的一项系统分析, 共纳入 173 项研究。在这之中有 26 项研究(15%)中调查了患者报告的结果。其中在一项大型前瞻性多中心队列研究中, 包括 1280 名非转移性浸润性乳腺癌老年患者, 通过合并症预测自我报告的认知能力下降, 以及基线时的身体健康和虚弱评分等老年参数[18]。研究结果表明: 老年学参数可以预测老年乳腺癌患者的生存率、毒性和患者报告的结果。结果中强调了调查患者报告结果的研究的必要性。

## 3. 挑战

目前, 国际上 PRO 在各类恶性肿瘤中的应用已经比较成熟, 2020 年 SISAQOL 联盟提出了癌症随机

对照试验中生活质量分析和患者报告结果终点的国际标准[19],提出了通过批判性文献审查和与不同国际利益攸关方的结构化合作过程制定的 PRO 分析建议,为认可提供了基础;还讨论了这些建议的持续发展[19]。PRO 主要依赖于现有的问卷,但它的覆盖性由于不同瘤种的特异性及不同患者间的独立性,会有一些不足,这就会导致一些患者真实的症状不能够被完整的收集[20]。同时,我国科研及临床工作者对 PRO 的研究起步晚,进展慢,使用局限且单一。因此,需要提高国内医疗工作者的进一步重视,并且不断完善和改进适合中国患者的 PRO 测量工具或问卷,探索出更符合时代形式的 PRO 调查形式,做好重要症状管理。

在不久的将来将重点转移到患者身上将是至关重要的,以患者为中心的结果测量将是有益的[11]。在恶性肿瘤领域,尤其是随着医疗技术、条件的不断进步,越来越多的肿瘤患者拥有更长的生存期,我们不仅要关注肿瘤患者的生命长度,更要关心生命的质量。积极使用患者报告的结局(PRO)来及时监测和处理癌症治疗期间的症状,已被证明对癌症患者是有利的。因此,我们要推动 PRO 在肿瘤患者临床实践中的应用,以规范化用药为基石,为不同的患者制定出个体化的最适合患者本身的治疗方案,从而更有利于恶性肿瘤患者的治疗及预后。

## 参考文献

- [1] Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., et al. (2005) Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (Pro) Measures: Report of the Ispor Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*, **8**, 94-104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
- [2] Efficace, F., Gaidano, G. and Lo-Coco, F. (2017) Patient-Reported Outcomes in Hematology: Is It Time to Focus More on Them in Clinical Trials and Hematology Practice? *Blood*, **130**, 859-866. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-737403>
- [3] Strong, L.E. (2015) The Past, Present, and Future of Patient-Reported Outcomes in Oncology. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, e616-e620. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.e616](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e616)
- [4] 隆莉芝, 袁玲. 患者报告结局的应用近况及思考[J]. 中国全科医学, 2020, 23(32): 4120-4127.
- [5] Catt, S., Starkings, R., Shilling, V. and Fallowfield, L. (2017) Patient-Reported Outcome Measures of the Impact of Cancer on Patients' Everyday Lives: A Systematic Review. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, **11**, 211-232. <https://doi.org/10.1007/s11764-016-0580-1>
- [6] Mokkink, L.B., Prinsen, C.A., Bouter, L.M., Vet, H.C. and Terwee, C.B. (2016) The Consensus-Based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments (Cosmin) and How to Select an Outcome Measurement Instrument. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, **20**, 105-113. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0143>
- [7] Søreide, K. and Søreide, A.H. (2013) Using Patient-Reported Outcome Measures for Improved Decision-Making in Patients with Gastrointestinal Cancer—The Last Clinical Frontier in Surgical Oncology? *Frontiers in Oncology*, **3**, Article No. 157. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00157>
- [8] Calvert, M., Blazeby, J., Altman, D.G., Revicki, D.A., Moher, D., Brundage, M.D. and CONSORT PRO Group (2013) Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials: The Consort Pro Extension. *JAMA*, **309**, 814-822. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.879>
- [9] Valderas, J.M., Kotzeva, A., Espallargues, M., Guyatt, G., Ferrans, C.E., Halyard, M.Y., et al. (2008) The Impact of Measuring Patient-Reported Outcomes in Clinical Practice: A Systematic Review of the Literature. *Quality of Life Research*, **17**, 179-193. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9295-0>
- [10] Husson, O., De Rooij, B.H., Kieffer, J., Oerlemans, S., Mols, F., Aaronson, N.K., et al. (2020) The Eortc Qlq-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the “Real-World”: Results from the Population-Based Profiles Registry. *The Oncologist*, **25**, e722-e732. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0348>
- [11] Araujo, L.H., Baldotto, C.S., Monteiro, M.R., Aguiar, P.N., Andrade, M.C., Longo, C.L., et al. (2021) Patient-Centered Outcomes in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Real-World Perspective. *Future Oncology*, **17**, 1721-1733. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0991>
- [12] Bronserud, M.M., Iachina, M., Green, A., Groenvold, M. and Jakobsen, E. (2019) Patient Reported Outcome Data as Performance Indicators in Surgically Treated Lung Cancer Patients. *Lung Cancer*, **130**, 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.02.010>

- 
- [13] Arbab, M., Chen, Y.H., Criscitiello, S., Glass, J., Fugazzotto, J.A., Killoran, J.H., *et al.* (2020) Patient Reported Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation with Weekly versus Bolus Cisplatin. *Head & Neck*, **42**, 3670-3677. <https://doi.org/10.1002/hed.26432>
- [14] Bordoni, R., Ciardiello, F., Von Pawel, J., Cortinovis, D., Karagiannis, T., Ballinger, M., *et al.* (2018) Patient-Reported Outcomes in Oak: A Phase Iii Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **19**, 441-449.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.011>
- [15] Cavanna, L., Citterio, C. and Orlandi, E. (2020) Feasibility and Utility of Incorporating Patient-Reported Outcomes into Surveillance Strategies for Advanced Lung Cancer. *Patient Related Outcome Measures*, **11**, 49-66. <https://doi.org/10.2147/PROM.S179185>
- [16] Efficace, F., Collins, G.S., Cottone, F., Giesinger, J.M., Sommer, K., Anota, A., *et al.* (2021) Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*, **24**, 250-267. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.10.017>
- [17] Van Der Plas-Krijgsman, W.G., De Boer, A.Z., De Jong, P., Bastiaannet, E., van den Bos, F., Mooijaart, S.P., *et al.* (2021) Predicting Disease-Related and Patient-Reported Outcomes in Older Patients with Breast Cancer—A Systematic Review. *Journal of Geriatric Oncology*, **12**, 696-704. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.01.008>
- [18] Mandelblatt, J.S., Clapp, J.D., Luta, G., Faul, L.A., Tallarico, M.D., McClendon, T.D., *et al.* (2016) Long-Term Trajectories of Self-Reported Cognitive Function in a Cohort of Older Survivors of Breast Cancer: Calgb 369901 (Alliance). *Cancer*, **122**, 3555-3563. <https://doi.org/10.1002/ncr.30208>
- [19] Coens, C., Pe, M., Dueck, A.C., Sloan, J., Basch, E., Calvert, M., *et al.* (2020) International Standards for the Analysis of Quality-of-Life and Patient-Reported Outcome Endpoints in Cancer Randomised Controlled Trials: Recommendations of the Sisaqol Consortium. *The Lancet Oncology*, **21**, e83-e96. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30790-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30790-9)
- [20] Takeuchi, E.E., Keding, A., Awad, N., Hofmann U, Campbell, L.J., Selby, P.J., *et al.* (2011) Impact of Patient-Reported Outcomes in Oncology: A Longitudinal Analysis of Patient-Physician Communication. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2910-2917. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2453>