

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.053

◇ 药物警戒 ◇

## 病人在化疗后主观性不良事件评价中的作用

刘磊<sup>1</sup>, 索婷婷<sup>1</sup>, 张彦收<sup>2</sup>, 王新乐<sup>2</sup>, 白建英<sup>1</sup>, 沈永青<sup>1</sup>作者单位:<sup>1</sup>河北中医学院护理学院, 河北 石家庄 050200; <sup>2</sup>河北医科大学第四医院乳腺中心, 河北 石家庄 050011

通信作者: 沈永青, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为慢性病管理, E-mail: 13673655@qq.com

**摘要:目的** 探讨病人在主观性不良事件评价中的作用。**方法** 连续性收集2019年4—7月河北医科大学第四医院乳腺中心日间化疗病房384例病人的一般信息。每例病人需填写病人版不良事件通用术语标准(PRO-CTCAE)量表(包含6种化疗后常见的主观性不良事件:恶心、呕吐、腹泻、疲乏、疼痛、便秘),每名主管医生评估病人时填写包含相同不良事件的不良事件通用术语标准(CTCAE)量表,比较临床医生与病人对主观性不良事件评价的差异性。**结果** 临床医生主观性不良事件总体上报率48.5%低于病人72.4%。将两者对主观性不良事件的总体上报率进行一致性分析,两者主观性不良事件总体上报率一致性一般( $k = 0.263, P < 0.001$ )。临床医生主观性不良事件的评分最高为2分,病人主观性不良事件的评分最高为4分,评分差异以1分居多,病人评分常大于临床医生评分。将两者对主观性不良事件的评分进行一致性分析,两者主观性不良事件评分的一致性一般(均Weighted Kappa  $< 0.4$ )。将两者主观性不良事件总体评分进行一致性分析,两者主观性不良事件总体评分一致性一般 [ $k(95\%CI) = 0.225(0.210-0.239), P < 0.001$ ]。**结论** 临床医生与病人在主观性不良事件评价的差异性证明病人可作为补充手段纳入主观性不良事件评估,提高临床医生对药品不良事件评估的及时性和准确性。

**关键词:** 抗肿瘤联合化疗方案/副作用; 药物警戒性; 乳腺肿瘤; 病人; 不良事件通用术语标准(CTCAE)

## Study on the role of patients in subjective adverse events assessment after chemotherapy

LIU Lei<sup>1</sup>, SUO Tingting<sup>1</sup>, ZHANG Yanshou<sup>2</sup>, WANG Xinle<sup>2</sup>, BAI Jianying<sup>1</sup>, SHEN Yongqing<sup>1</sup>Author Affiliations:<sup>1</sup>School of Nursing, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050200, China;<sup>2</sup>Breast Center, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

**Abstract: Objective** To explore the role of patients in subjective adverse drug events assessment. **Methods** The general information of 384 patients in the day chemotherapy room, Breast Center of the Fourth Hospital of Hebei Medical University from April to July 2019 was continuously collected. Patients completed a Simplified Chinese version of PRO-CTCAE including six common adverse events of chemotherapy: nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, pain and constipation. Clinicians completed the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) with the same subjective adverse events. The differences between clinicians and patients in evaluating subjective adverse events were compared. **Results** The overall reporting rate of subjective adverse events of clinicians (48.5%) was lower than that of patients (72.4%). To analyze the consistency of the overall reporting rate of subjective adverse events, and the consistency for overall reporting rate between clinicians and patients was fairly agreed ( $k = 0.263, P < 0.001$ ). The clinician's highest score for the six subjective adverse events was 2, and the patient's highest score was 4, and the most discrepancies were within one point. Patient scores were often greater than clinician scores. When considering the grade difference, we utilize weighted kappa coefficient to analysis, and agreement between patients and clinicians was fair ( $k < 0.4$ ), the overall scores of subjective adverse events of clinicians and patients were slightly consistent [ $k(95\%CI) = 0.225(0.210-0.239), P < 0.001$ ]. **Conclusion** The difference in the evaluation of subjective adverse events between clinicians and patients proves that patients can be included in the assessment of subjective adverse events as a supplementary method to improve the timeliness and accuracy of clinical evaluation of subjective adverse events.

**Key words:** Antineoplastic combined chemotherapy protocols/adverse effects; Pharmacovigilance; Breast neoplasms; Patients; Common terminology criteria for adverse events(CTCAE)

2018年世界卫生组织发布的《全球癌症报告》中称:癌症的发病率逐年上升,2018年新增的癌症病人约1 810万例<sup>[1]</sup>,仅河北省3所三甲医院的癌症

发病人数从2007年的2 398例上升到2016年的6 390例,增加比例为166.6%<sup>[2]</sup>。癌症本身及其治疗对病人的身心和家庭都造成了不可估量的影响。

如何有效、合理、安全的用药已成为人们关注的重点<sup>[1]</sup>。药品不良事件的评估是临床医生评价药品适应证、安全性以及治疗方案制定所观察的重要指标<sup>[3-4]</sup>。目前评价不良事件的金标准为美国癌症协会(National Cancer Institute, NCI)研发的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)。CTCAE共包含790个条目,其中主观性不良事件78条。传统医学模式下,临床决策、疗效评价以及安全性评估多依赖于临床医生和实验室检查<sup>[5]</sup>,往往忽略病人在疗效评价中的作用。有研究发现,临床医生对主观性不良事件评价存在诸多问题,如漏报率高,发现不及时等<sup>[6-7]</sup>。因此NCI在CTCAE的基础上研发了一款以病人自主上报为主的病人版不良事件通用术语标准(Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE)<sup>[8]</sup>。目前PRO-CTCAE已被多个国家翻译且应用于药品临床试验及临床实践领域。中文版本的PRO-CTCAE于2019年3月在NCI官网上发布,尚未发现国内的应用。本研究以PRO-CTCAE为基础,旨在比较临床医生与病人对主观性不良事件评价的差异性,探讨病人在主观性不良事件评价中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 病人纳入及排除标准** 纳入标准:病理学诊断为乳腺癌并需接受化疗的病人。排除标准:有认知障碍或患有精神疾患的;不能充分理解PRO-CTCAE内容;依从性差;研究者判定不适宜参加本研究者。所有纳入研究的病人填表前均填写知情同意书。

**1.1.2 研究团队纳入及排除标准** 纳入标准:参加国家药品临床试验管理规范(Good Clinical Practice, GCP)培训且获得国家GCP证书者;取得医师或护士执业资格证书;通过本研究CTCAE考核者。排除标准:不能充分理解CTCAE内容者。

**1.1.3 量表形成** 选取乳腺癌病人化疗后6种常见的不良事件(恶心、呕吐、腹泻、疲乏、疼痛、便秘),分别从中文版CTCAE 5.0以及PRO-CTCAE1.0进行原条目提取,形成本研究的医生版CTCAE量表及病人版PRO-CTCAE量表。CTCAE共包含6个条目,每个条目都有相应的评价标准,采用5级评分法评价不良事件的严重程度。PRO-CTCAE共包含11个条目,采用5级评分法从不良事件发生的频率(从来没有,很少,偶尔,经常,几乎是持续的)、严重程度(没有,轻微,中度,严重,很严重)以及对生活的影

响(没有,少许,有些,蛮多,很多)对病人发生的不良事件进行评价<sup>[8]</sup>。

**1.2 方法** 连续性收集2019年4—7月河北医科大学第四医院乳腺中心日间化疗病房病人的一般临床特征[年龄、性别、文化水平、职业、合并疾病、化疗方案、化疗周期、疾病分期(I期、II期归为早期,III期、IV期、复发转移性乳腺癌归为晚期)]及化疗后发生的不良事件。纳入研究的病人在本次化疗前填写本研究的PRO-CTCAE量表,且每例病人仅填写一次该量表;临床医生对每位参与研究的病人进行评估的同时填写本研究的CTCAE量表。两者填表均在同一天完成。填表完成后由研究护士对量表进行收集,医患双方均不能接触任意一方填写的量表;研究护士仅协助量表收集以及量表填写和条目的解释。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 25.0进行统计分析。计量资料不符合正态分布的以中位数(下、上四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。不良事件的“有”或“无”采用Kappa Coefficient进行分析,不良事件严重程度的评价采用Weighted Kappa Coefficient进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病人临床特征** 本研究共纳入384例病人,其中年龄最小24岁,最大75岁。共收集384对量表,病人填表时间最短为48 s,最长为5 805 s。纳入病人的一般资料详见表1。

表1 乳腺癌化疗病人384例一般资料

项目	数值
性别/例数(%)	
女	382(99.5)
男	2(0.5)
年龄/[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	50.5(44.0, 58.0)
文化水平/例数(%)	
小学至初中	227(59.1)
高中及以上	157(40.9)
疾病分期/例数(%)	
早期	358(93.2)
晚期	26(6.8)
化疗方案/例数(%)	
蒽环类	43(11.2)
蒽环序贯紫杉	268(69.8)
其他	73(19.0)
合并疾病/例数(%)	
冠心病	3(7.8)
高血压	65(16.9)
糖尿病	36(9.4)
填表时间/[s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	414.7(122.0, 292.8)

**2.2 主观性不良事件发生率** 根据医患双方是否上报主观性不良事件将所收集数据进行二分类分析(0分为未发生不良事件,1~4分为发生不良事件),分别从不良事件的发生频率、严重程度以及对病人日常生活的影响对不良事件发生率进行一致性分析。对每个主观性不良事件上报率进行统计学分析,临床医生与病人对呕吐的发生频率和严重程度的上报率中等一致,对恶心的发生频率、恶心的严重程度、疼痛的严重程度以及疼痛对生活的影响的一致性一般,其余各症状一致性差,且均差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),详见表2。

临床医生主观性不良事件总体上报率为48.5%(1 380/4 224),病人主观性不良事件总体上报率为72.4%(3 060/4 224),两者主观性不良事件总体上报率一致性一般( $k = 0.263, P < 0.001$ )。

**2.3 主观性不良事件严重程度** 临床医生对6种主观性不良事件的最高评分为2分,病人对6种主观性不良事件最高评分为4分。分别对医患双方6种主观性不良事件总体评分、双方评分一致、双方评分相差1分、双方评分相差2分及双方评分相差2分以上进行统计学分析,双方评分的差异性不大,大多为1分,且病人评分常大于临床医生评分。详见图1。

分别对各主观性不良事件评分以及总体评分进行分析,医患双方对恶心严重程度评分、呕吐频率评分、呕吐严重程度评分以及疼痛严重程度评分和疼痛对日常生活影响的评分一致性一般,其余症状评分一致性较差(均Weighted Kappa  $< 0.4$ ),详见表3。医患双方对主观性不良事件总体评分一致性一般 [ $k(95\%CI) = 0.225(0.210\sim 0.239), P < 0.001$ ], 详见表4。

**3 讨论**

**3.1 临床医生主观性不良事件上报率低于病人** 本

**表3 临床医生与乳腺癌化疗病人主观性不良事件严重程度一致性分析**

临床医生 (CTCAE)	病人 (PRO-CTCAE)	k值 (95%置信区间)	P值
恶心	作呕(恶心/反胃)是否常常出现	0.219 (0.176~0.263)	<0.001
	作呕(恶心/反胃)最严重时的程度	0.335 (0.281~0.390)	<0.001
呕吐	呕吐是否常常出现	0.343 (0.291~0.394)	<0.001
	呕吐在最严重时的程度	0.399 (0.636~0.738)	<0.001
腹泻	稀或水状大便(拉肚子/肚泻)是否常常出现	0.178 (0.132~0.224)	<0.001
疲乏	疲乏(容易累)、疲倦或精力不足在最严重时的程度	0.067 (0.042~0.091)	<0.001
	疲乏(容易累)、疲倦或精力不足对日常生活的影响	0.068 (0.038~0.099)	<0.001
疼痛	疼痛(可出现在身体任何部位)是否常常出现	0.164 (0.126~0.203)	<0.001
	疼痛(可出现在身体任何部位)在最严重时的程度	0.244 (0.189~0.299)	<0.001
	疼痛(可出现在身体任何部位)对日常生活的影响	0.233 (0.175~0.291)	<0.001
便秘	便秘在最严重时的程度	0.141 (0.087~0.195)	<0.001

注:CTCAE为不良事件通用术语标准,PRO-CTCAE为病人版不良事件通用术语标准

**表4 临床医生与乳腺癌化疗病人主观性不良事件总体评分的一致性分析<sup>a</sup>/例次**

组别	0分	1分	2分	3分	4分
临床医生	2 486	1 042	312	0	0
病人	964	1 479	1 088	257	52

注:<sup>a</sup>一致性分析  $k(95\%CI) = 0.225(0.210\sim 0.239), P < 0.001$

研究与国外研究结果相似,临床医生主观性不良事件的上报率低于病人,一致性较差<sup>[10]</sup>。有研究认为临床医生主观性不良事件漏报率高多与临床医生对药物不良事件的认知不足<sup>[11-12]</sup>及不良事件上报的流程较为复杂有关<sup>[7]</sup>。本研究为规避上述因素,

**表2 临床医生与乳腺癌化疗病人主观性不良事件上报率比较**

不良事件	医生			病人			k值	P值
	未上报/例次	上报/例次	上报率/%	未上报/例次	上报/例次	上报率/%		
恶心频率	188	196	51.0	58	326	84.9	0.292	<0.001
恶心严重程度	188	196	51.0	73	311	81.0	0.379	<0.001
呕吐频率	235	149	38.8	128	256	66.7	0.462	<0.001
呕吐严重程度	235	149	38.8	144	240	62.5	0.492	<0.001
腹泻频率	327	57	14.8	160	224	58.3	0.203	<0.001
疲乏严重程度	292	92	24.0	30	353	92.2	0.045	<0.001
疲乏对生活的影响	292	92	24.0	53	331	86.2	0.056	<0.001
疼痛频率	243	141	36.7	82	302	78.6	0.045	<0.001
疼痛严重程度	243	141	36.7	103	281	73.2	0.236	<0.001
疼痛对生活的影响	243	142	36.7	133	251	65.4	0.264	<0.001
便秘严重程度	358	26	6.8	200	184	47.9	0.136	<0.001

注:k < 0.200 较差;0.210 ≤ k ≤ 0.400 一般;0.410 ≤ k ≤ 0.600 中等;0.610 ≤ k ≤ 0.800 较强;0.810 ≤ k ≤ 1.000 强<sup>[9]</sup>

采用结构化量表,针对性评估6种主观性不良事件的发生情况,并采用直接填表的方式,规避了临床上复杂的不良事件上报流程,且参与本研究的临床医生均通过CTCAE相关知识的考核。分析临床医生及病人主观性不良事件漏报率高的原因可能有:①临床医生关注的重点与治疗相关,常常容易忽略由疾病本身或情绪困扰造成的不良事件,因此某些因为疾病造成的情感压力所引起的不良事件(如疲乏)很容易被忽略<sup>[13]</sup>。主观性不良事件多为病人对自身以及疾病本身认知的情绪表达,是病人疾病感知的体现。而疾病感知的水平与病人的预后也密切相关<sup>[14]</sup>。因此主观性不良事件不可忽略。②部分病人因害怕上报的不良事件而调整药物剂量进而影响治疗效果,不愿将其发生的不良事件进行上报,病人在向临床医生描述自己发生的不良事件时通常使用“有一点”“没事”的词语,有意弱化不良事件,直接造成临床医生主观性不良事件的上报率低于病人。③临床医生工作繁忙,用于评估病人不良事件的时间较短,一般仅有10 min左右,不能与病人充分的沟通,使病人不能充分表达自己的不适而降低了主观性不良事件的发生率。

**3.2 临床医生与病人主观性不良事件评分的一致性差** 本研究根据医患双方6种主观性不良事件总体评分的一致性以及双方评分差异的概率进行统计学分析,结果表明医患双方主观性不良事件不论是从发生频率、严重程度、或是对生活的影响的评分一致性均较差,病人评分常大于临床医生评分,评分差异以1分居多,差异为2分及2分以上的发生概率较低。对于可观测到不良事件发生次数的不良事件如呕吐、便秘及腹泻的评分一致性概率较高,而侧重于主观感受的不良事件如疲劳乏、疼痛及恶心评分的一致性的概率较低。本研究结果与国外研究相似<sup>[15-17]</sup>,国外研究多采用生命质量问卷收集病人治疗后的不良事件,进一步比较医患双方主观性不良事件评价的差异性。然而生命质量问卷多以监测病人的生活质量为主,主观性不良事件评价的特异性较差,且研究者需要对病人填写的生命质量问卷进行信息的提取和转录,既造成信息的偏移和丢失,也消耗人力。PRO-CTCAE是病人主观性不良事件评价的特异性量表,可直观地对病人发生的不良事件进行评价。本研究医患双方评分差异性的原因可能为:①CTCAE的评分标准与PRO-CTCAE不同,CTCAE明确规定了每个评分级别下不良事件发生的次数以及相应的治疗措施。而PRO-CTCAE的评分标准为了便于病人理解,从不良事件

的发生频率、严重程度以及对生活的影响进行评分,更侧重于病人的日常生活状态。故对于可观测的不良事件如呕吐、便秘等双方评分的一致性高于侧重于主观感受的不良事件。②临床医生主观性不良事件评分最高分为2分,3分及以上评分常常需要对治疗药物进行剂量的调整,而大多数临床医生对药物调整多依赖于实验室检查,往往忽略主观性不良事件的重要性。而病人有别于临床医生,其对不良事件严重程度的判断大多来自经验和主观感受。

临床医生与病人对主观性不良事件评价存在差异,为PRO-CTCAE作为CTCAE的补充手段提供了有力的证据,目前看,CTCAE与PRO-CTCAE可互为补充,对于不良事件的评估还是缺一不可的。PRO-CTCAE提醒临床医生主观性不良事件的发生,简化临床医生对主观性不良事件的上报程序。然而如何将CTCAE与PRO-CTCAE相结合,使临床医生重视且充分应用病人提供的资料,仍是目前研究的重点。目前在药品临床试验领域,CTCAE与PRO-CTCAE以独立上报、协作上报以及合作上报的模式结合。就本研究的结果来看,CTCAE与PRO-CTCAE在临床实践中以合作上报的模式结合最优,可以充分的利用CTCAE与PRO-CTCAE各自的优势。Basch等<sup>[18]</sup>评估在多中心临床试验中使用PRO-CTCAE评价药品不良事件的可行性研究中采用两者合作上报的模式,病人在门诊访视等待期间通过网络系统填写PRO-CTCAE量表,临床医生可以在了解病人不适的前提下有针对性地询问病人的不良事件,大大提高了不良事件的上报率和准确性,且该研究也表明病人可以准确地上报药品不良事件,并不存在夸大现象。本研究的局限性在于并未对临床医生的填表时间进行统计,后续研究将对临床医生的填表时间进行分析,减少时间因素对不良事件评估的影响。

综上所述,病人是主观性不良事件的唯一来源,而临床医生则处于将主观性不良事件纳入疾病进展状况的连续性观察的最佳位置,两者处于不同视角,可以相互补充,提高不良事件评估的准确性和及时性,为不良事件的及时干预提供更好的保证。

(本文图1见封3)

#### 参考文献

- [1] 马丹丹,刘坤.2018年全球癌症统计:乳腺癌发病和死亡人数统计[J].中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(6):375.DOI:

- 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.06.015.
- [2] 王炜杰,赵静,刘淑英,等.2007-2016年河北某三甲医院恶性肿瘤患者构成及变化趋势分析[J].河北医科大学学报,2019,40(4):416-420.
- [3] BASCH E.The missing voice of patients in drug-safety reporting [J].N Engl J Med,2010,362(10):865-869.
- [4] BASCH E. New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment [J].Annu Rev Med,2014,65(1):307-317.
- [5] 张强.药品不良反应报告147例的回顾性分析[J].安徽医药,2019,23(4):846-848.
- [6] EBILE AW, ATEUDJIEU J, YAKUM MN, et al. Assessing the detection, reporting and investigation of adverse events in clinical trial protocols implemented in Cameroon: a documentary review of clinical trial protocols [J]. BMC Med Ethics, 2015.16(1): 67-75.
- [7] BANERJEE AK, OKUN S, EDWARDS IR, et al. Patient-Reported Outcome Measures in Safety Event Reporting: PROSPER Consortium guidance [J]. Drug Saf, 2013, 36(12): 1129-1149.
- [8] BASCH E, REEVE BB, MITCHELL SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(9): dju244. DOI: 10.1093/jnci/dju244.
- [9] LANDIS JR, KOCH GG. The measurement of observer agreement for categorical data [J]. Biometrics, 1977, 33(1): 159-174.
- [10] RÍOS OM, GUTIÉRREZ LJ, TALAVERA JO, et al. A comprehensive intervention for adverse drug reactions identification and reporting in a Pediatric Emergency Department [J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(1): 80-87.
- [11] ZHANG S, LIANG F, TANNOCK I. Use and misuse of common terminology criteria for adverse events in cancer clinical trials [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 361-392.
- [12] 杨月明,杨红玉,廖剑波,等.我国药品生产企业个例药品不良反应收集现状及其思考[J].安徽医药,2018,22(10):2019-2021.
- [13] 黄芹,陶云,刘哲.晚期肿瘤患者心理健康状态与生活质量的关联性研究[J].河北医科大学学报,2018,39(3):305-308.
- [14] 孙志飞,徐忠,辛力,等.疾病感知对急性心肌梗死患者出院后的影响[J].河北医科大学学报,2018,39(9):996-1001.
- [15] BASCH E, ABERNETHY AP, MULLINS CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(34): 4249-4255.
- [16] PAKHOMOV SV, JACOBSEN SJ, CHUTE CG, et al. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record [J]. Am J Manag Care, 2008, 14(8): 530-539.
- [17] ATKINSON TM, RYAN SJ, BENNETT AV, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(8): 3669-3676.
- [18] BASCH E, PUGH SL, DUECK AC, et al. Feasibility of patient reporting of symptomatic adverse events via the patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) in a chemoradiotherapy cooperative group multicenter clinical trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98(2): 409-418.

(收稿日期:2019-10-28,修回日期:2019-12-06)

#### ◇ 编读往来 ◇

### 《安徽医药》喜获“安徽省杰出期刊”称号

2020年3月,安徽省期刊协会公布了2017—2018年度安徽省8种杰出期刊,33种优秀期刊和3种特色栏目评选结果。《安徽医药》被评为“安徽省杰出期刊”。这是我刊在获得安徽省优秀期刊、华东地区优秀期刊、安徽省“十佳皖版期刊”后,获得的又一殊荣。

在省药监局、省药学会的正确领导下,《安徽医药》创新办刊思路,规范杂志社管理,积极开展编审业务培训,对人员实行动态管理,不断扩大优化办刊专家队伍;同时完善了稿件处理系统的智能化;编校质量稳中有进,学术交流不断扩大,品牌影响力不断提升。此次受表彰,既是荣誉,也是鞭策。杂志同人将不负韶华,奋勇努力。