

• 社区护理 •
• 论 著 •

自我报告结局手册在肿瘤患者免疫治疗居家期 症状管理中的应用

陈小芳, 郝萍, 徐仕玲, 施如春, 谷爱花, 张柳柳

摘要:**目的** 探索肿瘤患者免疫治疗居家期症状管理的有效方法。**方法** 将 132 例肿瘤免疫治疗患者随机分为对照组和干预组各 66 例。对照组给予常规健康教育和护理, 干预组在对照组的基础上使用自制自我报告结局手册。干预 6 个月后, 比较两组免疫治疗相关不良反应报告准确率、报告时间、严重程度、症状负担和生存质量。**结果** 对照组与干预组分别有 62 例、63 例完成全程研究。干预组免疫治疗相关不良反应报告准确率显著高于对照组, 报告时间显著短于对照组, 症状负担轻于对照组, 生存质量高于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 自我报告结局手册可帮助患者辨别免疫治疗相关不良反应, 提高报告准确性和缩短报告时间, 减轻患者的症状负担, 提高生活质量。

关键词: 肿瘤; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关性不良反应; 自我报告结局手册; 患者报告结局; 症状负担; 生活质量
中图分类号: R473.73 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2023.18.103

Application of a self-reported outcome manual in symptom management during home-based immunotherapy for cancer patients

Chen Xiaofang, Zhu Ping, Xu Shiling, Shi Ruchun, Gu Aihua, Zhang Liuliu, Department of Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China

Abstract: **Objective** To explore an effective method for symptom management during home-based immunotherapy for cancer patients. **Methods** A total of 132 cancer patients undergoing immunotherapy were randomly divided into two groups: the control group ($n=66$) and the intervention group ($n=66$). The control group received routine health education and nursing care, while the intervention group additionally used a self-reported outcome manual for reporting immune-related adverse events (irAEs). After a 6-month intervention period, the reporting accuracy, timing of reporting, severity of irAEs, symptom burden, and quality of life were compared between the two groups. **Results** Among the participants, 62 in the control group and 63 in the intervention group completed the entire study. The intervention group showed significantly higher accuracy in reporting irAEs, shorter reporting time, milder symptom burden, and higher quality of life compared with the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The use of a self-reported outcome manual can help patients identify irAEs, improve the accuracy and timeliness of reporting, reduce symptom burden, and enhance their overall quality of life.

Key words: tumor; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; patient reported outcomes manual; patient reported outcomes; symptom burden; quality of life

随着肿瘤治疗手段的飞速发展,免疫治疗成为继手术、化疗、放疗、靶向治疗之后的又一个新兴治疗方法。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)是肿瘤免疫治疗的一种,因对肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、乳腺癌等患者生存期和生存率方面的显著疗效而成为肿瘤领域的研究热点^[1-2]。然而免疫检查点抑制剂在增强细胞免疫抗肿瘤效应的同时,也有可能使机体免疫系统处于过度活化状态,导致免疫失衡,出现相应器官的不良反应,即免疫相关性不良反应(Immune-related Adverse Events, irAEs)^[3]。而 irAEs 不同于以往抗肿瘤药物的毒性反应,可发生于身体的各个器官,发生率为 0.06%~95.00%^[4],且发生时间不确定。虽然大多数 irAEs 症状较轻,但仍有 0.5%~18.0% 的患者发生 3~4 级不良反

应^[5],易造成免疫治疗延迟或终止,严重可导致死亡,因此 irAEs 的早发现、早治疗非常重要。随着日间治疗模式的推进及医保政策改革,大部分患者住院时间短,多在居家期间发生 irAEs。如何提升患者 irAEs 早期发现、早期自我报告能力是肿瘤用药安全管理面临的难题之一。本研究制定并应用自我报告结局手册,为患者提供自我报告工具,探索患者居家期 irAEs 早报告和早治疗的护理管理途径,以增加患者居家期间的治疗安全性,减轻症状负担,提高生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—6 月我院首次行免疫治疗的肿瘤患者为研究对象。纳入标准:①有明确的肿瘤病理诊断或细胞学诊断;②年龄 18~75 岁;③首次使用免疫检查点抑制剂;④预期生存期大于 6 个月;⑤能熟练使用智能手机;⑥自愿参与本研究。排除标准:①有其他重大疾病,如严重心血管疾病、脏器衰竭等;②有精神类疾病或既往有精神病史;③存在免疫性疾病;④无自理能力。根据样本量计算公式: $n = 2(\mu_a + \mu_b)^2 P(1 - P)/(P_1 - P_2)^2$, μ_a 、 μ_b 分别取值

作者单位:江苏省肿瘤医院肿瘤内科(江苏 南京,210009)
陈小芳:女,本科,主管护师
通信作者:张柳柳, zhangliuliu212@163.com
科研项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2021114);江苏省肿瘤医院科研项目(ZH202007)
收稿:2023-04-06;修回:2023-06-05

1.96、1.28, P_1 、 P_2 为干预前后的有效率, P 为 $(P_1 + P_2)/2$, 通过调查免疫用药患者 irAEs 报告率为 35%, 希望通过干预措施患者报告率达到 65%, 代入公式可得 $n \approx 59$ 。根据随机对照设计原则, 总样本量应为 118 例及以上, 设定 10% 的失访率, 纳入研究对象 132 例。事先拟定 132 个研究对象序号, 通过计算机随机数字生成器生成 132 个随机数字; 将随机数字装入密封的信封, 随机抽取数字, 规定数字为奇数的研究对象分到

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤类型(例)					疾病分期(例)			
		男	女		肺癌	食管癌	胃癌	肠癌	黑色素瘤	Ⅳ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ
对照组	62	47	15	62.84±8.12	53	6	2	1	0	49	12	1	0
干预组	63	45	18	60.27±10.16	49	8	2	2	2	52	8	2	1
统计量		$\chi^2=0.308$		$t=1.561$						$Z=-0.390$			
P		0.579		0.121			0.694			0.697			

1.2 方法

1.2.1 干预方法

对照组患者出院前由责任护士行常规出院健康教育, 发放出院健康宣教手册, 内容包括饮食、运动、休息、肿瘤症状观察、治疗不良反应及并发症观察、复查及自我防护指导。出院后按医院标准流程进行电话回访, 每次 10~15 min, 以了解患者居家身体健康状态及不良反应发生情况, 给予居家健康教育, 回访时间为出院后 1 周内, 第 1、3、6 个月。建立微信群, 患者可在微信群内报告自身健康情况和症状反应, 研究小组成员记录患者症状发生到报告的时间, 并由指定医生根据患者的具体情况判断是否为 irAEs, 对有严重并发症或病情较重的患者增加回访次数。干预组在对照组的基础上运用肿瘤免疫治疗患者自我报告手册。

1.2.1.1 编制手册 成立手册编制小组, 共 5 人: 1 名护士长负责协调沟通和政策支持; 2 名硕士学历的主管护师, 主要负责外文文献查阅、翻译和手册编制; 2 名肿瘤专科护士, 主要负责手册编制和专家函询等。小组成员均有 5 年以上肿瘤内科工作经验, 熟练掌握肿瘤护理及免疫治疗患者护理的相关知识, 具有扎实的理论基础和良好的沟通能力。小组成员参照美国食品药品监督管理局制定的患者自我报告结局(Patient Reported Outcome, PRO)量表^[6]的制作原则及流程进行手册编制。共分为 3 个阶段。第 1 阶段, 通过病案回顾、查阅国内外免疫治疗相关文献^[7-9]和指南^[4,10], 参照美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)^[11], 进行证据的归纳和总结, 初步形成患者自我报告结局手册条目池。第 2 阶段, 由 2 名小组成员共同咨询 2 名本院肿瘤内科主任医师, 就手册条目的合理性、可行性提出意见。根据咨询结果筛选并提炼条目, 结构化处理, 形成初级条目库(11 个维度, 共 62 个条目), 制作患者自我报告结局手册函询表。第 3 阶段, 开展 2 轮德尔菲法专家函询。邀请我院肺肿瘤、消化道肿瘤、乳腺肿瘤科的医护人员 15 名(其中医生 8 名, 护士 7 名, 均有高级职

称), 根据专家函询意见增减条目。第 1 轮专家函询后, 删除 3 个维度, 合并 4 个维度为 2 个维度, 共删除 28 个条目, 修改 10 个条目, 合并 16 个条目为 8 个条目。第 2 轮专家函询后, 删除 2 个条目, 修改 8 个条目, 最终形成 6 个维度、24 个条目的肿瘤患者免疫治疗自我报告结局手册。包括呼吸循环系统 5 条, 皮肤黏膜系统 5 条, 消化系统 4 条, 泌尿系统 5 条, 肌肉、内分泌系统 4 条, 开放性条目 1 条。每个条目根据 CTCAE 分级按严重程度分为 2~5 个级别, 其中皮肤黏膜系统附彩色图片, 方便患者识别, 并针对每一条目标标注就医指导及护理建议。患者根据发生的症状勾选选项, 根据症状严重程度勾选分级, 并按照标注的指导进行就医。见样表。

1.2.1.2 应用手册 责任护士对患者进行常规出院健康教育后, 向患者发放纸质自我报告手册和发送电子手册链接或二维码。再由 2 名小组成员向患者及家属进行手册使用介绍和填写指导, 特别告知患者哪些生理条目可能对应哪些不良反应, 出现不适症状或疑似 irAEs 时及时填表上报。随后现场模拟发生不良反应时 2 种方法填写自我报告手册, 第 1 种方法为填写纸质自我报告手册, 并拍照上传至小组群内; 第 2 种方法为填写电子版自我报告手册。同时提供研究者的电话号码, 以备患者反馈居家症状信息。出院当日患者均表示掌握居家自我症状报告方法。

1.2.2 评价方法 干预 6 个月后进行效果评价。① irAEs 发生情况。对照组通过微信或电话报告症状反应, 干预组通过使用自我报告结局手册报告, 2 名指定医生共同判断是否为 irAEs, 并根据 CTCAE 分级标准^[11]进行分级。分别统计报告 irAEs 数、确诊 irAEs 数、irAEs 报告时间(患者发生症状到报告的时间段)、irAEs 报告准确率。②症状负担。采用汉化版安德森症状评估量表(MD Anderson Symptom Inventory, MDASI-C)^[12]进行评价。该量表是评估癌症患者疾病相关的一般症状、胃肠道症状和生活干扰的普适性量表。包含 2 个部分, 第 1 部分(包含一般症状和胃肠道症状)有 13 个核心症状条目, 评估过去 24 h 症状

严重程度,每项 0~10 分,0 分表示“无症状”,10 分表示“能想象的最严重的程度”。第 2 部分 6 项,评估上述症状对日常生活的干扰程度,每项 0~10 分,分数越高干扰越严重。③生活质量。采用万崇华等^[13]汉化的癌症患者生存质量量表(Functional Assessment

of Cancer Therapy,FACT-G),包含 27 个条目,生理状况 7 条、社会家庭状况 7 条、情感状况 6 条、功能状况 7 条,采用 Likert 5 级评分法,0~4 分分别表示一点也不、有一点、有些、相当、非常,各条目之和为总分,得分越高患者生存质量越高。

样表 免疫相关不良反应自我报告结局手册

姓名： 住院号： 手机号： 填表日期： 年 月 日 本次用药日期：

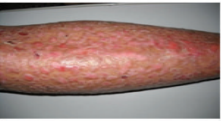
观察部位	观察内容	详细情况	医生处理措施			指导建议	症状发生时间	第几次用药	用药后第几天发生反应	第几次发生反应
			继续观察	居家用药	立即来院就诊					
呼吸循环系统	☐ 心跳加快(次/分)	☐ <110 ☐ 110~130 ☐ >130				减少活动,卧床休息				
	☐ 喘不上气	☐ 中度活动时气喘 ☐ 少量活动时气喘 ☐ 休息时气喘 ☐ 突发的呼吸困难				坐位或半坐位,突发呼吸困难请立即就诊				
	☐ 咳嗽	☐ 偶尔咳嗽 ☐ 影响做饭、扫地、购物等 ☐ 几乎影响所有生活活动 ☐ 原有咳嗽加重				注意休息、坐位或半坐位,遵医嘱用药,严重者就诊				
	☐ 胸痛	疼痛评分：				遵医嘱用药,不能控制请立即就诊				
	☐ 发热	体温：()℃				体温>38.5℃,立即联系医生予医疗处置				
皮肤黏膜系统	☐ 皮疹 ①	☐ 散在 ☐ 全身约一半皮肤发生				剪短指甲,勿抓挠,穿棉质宽松衣物,遵医嘱居家用药观察或立即来院就诊				
	☐ 皮肤大疱 ②	☐ 全身都有 ☐ 有破溃								
	☐ 皮肤松懈症 ③	☐ 表皮脱落 ☐ 伴瘙痒								
	☐ 皮肤血管瘤 ④	☐ 伴疼痛()分								
	☐ 口腔黏膜破溃⑤	☐ 单个 ☐ 成片 ☐ 疼痛 ☐ 出血				保持口腔卫生,勤漱口				
消化系统	☐ 皮肤发黄	☐ 伴瘙痒				剪短指甲,勿抓挠,穿棉质宽松衣物				
	☐ 眼睛发黄	☐ 伴恶心								
	☐ 恶心 呕吐(次/日)	☐ 1~2 ☐ 3~5 ☐ >6次 ☐ 呕吐物有血				清淡、少量多次饮食				
泌尿系统	☐ 腹泻(次/日)	☐ <4 ☐ 4~6 ☐ ≥7 ☐ 稀水便 ☐ 大便有血 ☐ 伴腹痛				遵医嘱用药,腹泻≥4 次/日请立即就诊				
	☐ 泡沫尿	☐ 伴尿痛				多饮水,勤排尿并及时就医				
	☐ 尿血	☐ 尿液排不出来								
	☐ 尿液浑浊	☐ 尿色深				少食含盐分高的食物,保护水肿皮肤减少不良刺激,穿宽松、棉质衣物				
	☐ 尿变少	☐ 眼睑眼眶水肿 ☐ 脚踝以下出现								
肌肉、内分泌系统	☐ 水肿	☐ 膝盖以下出现 ☐ 臀部以下出现								
	☐ 吞咽困难	☐ 有哽咽感 ☐ 只能吃流质或软食 ☐ 需鼻饲或静脉营养				坐位或半卧位进食,少量多次,防止呛咳、误吸				
	☐ 四肢力量减退	☐ 轻度反应				家属陪护,协助生活活动,防止跌倒,遵医嘱用镇痛药				
	☐ 肌肉疼痛	☐ 影响家务劳动 ☐ 影响所有生活活动								
	☐ 情绪突然改变	☐ 暴躁 ☐ 易怒 ☐ 低落				家属陪伴,询问医生检查甲状腺功能				
其他	如患者出现以下情况请立即到医院就诊	☐ 意识丧失 ☐ 精神异常 ☐ 癫痫发作 ☐ 肢体感觉障碍 ☐ 剧烈头痛 ☐ 截瘫 ☐ 视力或视觉突然改变 ☐ 原有的症状突然加重等								



① 皮疹



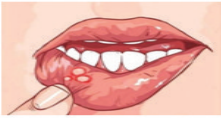
② 皮肤大疱



③ 皮肤松懈症



④ 皮肤血管瘤



⑤ 口腔溃疡

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS24.0 软件进行 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、 t 检验、秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果
2.1 两组 irAEs 报告及发生情况比较 见表 2。
2.2 两组症状负担与生活质量评分比较 见表 3。

表 2 两组 irAEs 报告及发生情况比较

组别	例数	报告 irAEs	确诊 irAEs	报告准确	报告时间	分级(例次)		
		(例次)	(例次)	(%)	(d, $\bar{x} \pm s$)	I 级	II 级	III 级
对照组	62	68	40	58.82	4.53±2.74	28	9	3
干预组	63	64	50	78.13	3.17±1.99	32	14	4
统计量				$\chi^2=5.662$	$t=2.736$		$Z=-0.559$	
P				0.017	0.008		0.576	

注:报告准确率=确诊 irAEs 例次/报告 irAEs 例次。

表 3 两组症状负担与生活质量评分比较

分, $M(P_{25},P_{75})/\bar{x}\pm s$

组别	例数	干预前			干预后		
		症状严重程度	生活干扰程度	生活质量	症状严重程度	生活干扰程度	生活质量
对照组	62	11.00(7.00,18.25)	9.00(4.00,13.00)	79.67±13.09	13.00(8.75,20.50)	9.50(4.00,14.00)	76.44±12.74
干预组	63	10.00(5.00,16.00)	6.00(3.00,14.00)	82.48±13.66	7.00(3.00,13.00)	4.00(2.00,13.00)	82.84±13.96
<i>t</i>		−1.476	−1.212	−1.176	−3.668	−2.999	−2.679
<i>P</i>		0.140	0.225	0.242	<0.001	0.003	0.008

3 讨论

3.1 自我报告结局手册可提高居家症状报告准确性及缩短报告时间 患者报告结局为患者自我评估的一种工具,是直接来自于患者对自身疾病症状、治疗、健康状态等产生的最直接的评价和感受,成为临床疗效评价的重要补充^[14]。美国卫生与公众服务部等提出,临床疗效评价应包括临床医务人员报告、生理指标报告、照顾者报告和患者报告^[6],由此可见患者报告结局的重要性。国内患者报告结局的研究多为量表编制,量表均具有良好的信效度^[15-16]。因 irAEs 表现隐匿且不固定,易被患者忽略而出现治疗延迟或症状加重等情况,增加患者的身心负担和经济困扰,甚至中断治疗进程,严重者危及生命。研究显示,28%~80%的肿瘤患者治疗并发症的发生与医患沟通不到位,症状未及时评估到有关^[17],而患者自我报告结局手册作为一种自我报告的方式,利于医护人员了解患者的主观体验和自我感受等重要临床资料。周俊辉等^[18]报道,健康教育手册可提高患者自我护理依从性。本研究基于 irAEs 的好发部位及发生特点^[6,19],制定肿瘤免疫治疗患者自我报告结局手册,手册主要包括 6 个维度,囊括了常见不良反应的症状,能够增强患者识别能力。通过本手册的使用,干预组准确报告 irAEs 50 例次,报告准确率为 78.13%,显著高于对照组,且报告时间显著早于对照组(均 $P<0.05$),与有关研究^[3,7]报道一致。究其原因,可能与自我报告结局手册对 irAEs 的描述更具体且图文结合,并附有对应症状的健康指导,患者容易理解和辨识,与自身症状进行直观的对照,有利于提高患者自我症状识别能力,从而提高报告的准确性。但两组 irAEs 分级无统计学差异,可能与部分患者 irAEs 的类型有关,还有待于继续研究。

3.2 患者自我报告结局手册可减轻症状负担,提高生活质量 生活质量包括健康的躯体功能、社会经济、情绪功能、家庭、人与人之间关系等。胡霞等^[20]报道,症状管理干预可减轻肿瘤患者的症状困扰、改善其功能状态及心理状态。因此能否早期控制患者的症状,对患者生活质量有重要影响。本研究中,通过使用自我报告结局手册,干预组症状负担显著低于对照组,生活质量显著高于对照组患者(均 $P<0.05$),究其原因,自我报告结局手册中包含肿瘤免疫治疗常见的症状,干预组患者识别并上报自身症状时间更

早,能及时得到医护人员的诊治和指导有关。对照组因部分患者对自身症状识别能力不足,致 irAEs 的报告时间较长,其中最长达 15 d,导致患者承受了长时间的躯体症状干扰,严重影响躯体功能和情绪功能,从而患者的整体生活质量低于干预组。另外,虽然大部分患者 irAEs 为 1、2 级,经对症治疗或口服激素治疗绝大多数患者可以恢复正常,但 3 级以上 irAEs 临床症状较重、病死率较高。因此,早期发现 irAEs 并及时干预,可显著减轻患者的症状负担和提高生活质量。

4 结论

肿瘤免疫治疗患者自我报告结局手册包含常见的免疫治疗相关症状反应,评估较为全面,能够更好地调动患者对治疗的自主参与性。但本研究非双盲性研究,研究结果可能存在偏倚。

参考文献:

[1] Herbst R S, Baas P, Kim D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.

[2] Kato S, Goodmn A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4242-4250.

[3] 刘甜,胡毅. 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(3): 251-254.

[4] Haanen J B A G, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): 119-142.

[5] 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.

[6] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, et al. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims[S/OL]. [2023-02-13]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.

[7] 王汉萍,郭潇潇,周佳鑫,等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 621-626.

[8] 付恩锋,王艳,王洁. 70 例非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂不良反应分析及护理对策[J]. 护理学报, 2020, 27(14): 68-70.