

肺癌患者症状负担研究进展

张丽媛¹ 单孟俊¹ 游捷²

在全世界的肿瘤病死率中,肺癌居于首位^[1,2]。虽然有很多新的治疗方法出现,但是肺癌患者的生存率仍然未得到明显提高。由于肺癌患者的症状较多以及其严重的并发症,提高生活质量、改善患者症状成为肺癌患者治疗的一个重要目标。多学科、多方面综合治疗对肺癌患者的整体治疗更加有意义。

1 症状负担(symptoms burden)的意义

症状负担^[3]是在疾病过程中,对患者症状数量、症状严重程度、症状给患者带来的困扰以及症状对患者日常活动、生活质量的影响进行描述而形成的综合概念。症状负担具有动态性、多维性、可量化性和主观性^[4]。肿瘤及其治疗过程中产生的多系统症状通常会影响患者的生理功能及生活质量。症状负担包括患者描述的疾病症状和症状严重程度。患者描述的症状负担可以来自疾病本身,也可以来自治疗过程中,既化疗、放疗等的不良反应^[5]。相对于有客观表现的症状如:发热、高血压等,症状负担是相对主观的,只能通过患者自身描述所表现。由于患者常常难以精确地表述自己的症状以及不适,所以症状负担情况往往需要通过填写症状量表来得到反馈。症状负担会影响患者体能状态、预后、生存率和是否终止治疗,同时也会影响医疗费用及生活质量等。症状负担可以帮助临床确定合适的测量方法,并有助于提出适当的干预策略,以减轻患者临床症状负担,改善生活质量和提高治疗效果。

2 肺癌症状负担的研究现状

随着肺癌检测方法和治疗方法的不断改进,早期肺癌发现率增加,使得肺癌患者生存期相对延长。肺癌不仅患病率高,而且晚期患者大多具有明显的症状,如食欲不振、气短、咳嗽、疼痛、痰中带血等,因此除了延长总生存期,改善患者症状和维持其更好的生活质量已成为重要的治疗目的。Lowery AE 等^[6]对 183

例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,在治疗 1~6 年不等治疗过程中,通过完成问卷调查评估的五种症状(包括疼痛、疲劳、呼吸困难、抑郁、焦虑)以及生活质量和体能状态进行统计分析,结果显示:大多数患者(79.8%)都有不同程度的症状负担,其中有 1 种症状的患者为 30.6%;有 2 种症状的患者为 27.9%,有 3 种或更多的症状的患者为 21.3%。据统计结果显示,具有两种或两种以上临床症状的患者,症状负担会显著影响到其生活质量,而其中最常见的症状是呼吸困难和疼痛。

症状负担对患者生活质量有着明显的负面影响 Lyer S 等^[7,8]报告了美国 450 例、法国 613 例和德国 600 例晚期 NSCLC 患者中比例较高的症状有:乏力、食欲不振、气促、咳嗽、疼痛及痰中带血。统计分析结果显示症状负担评分越高,对生活质量的负面影响越大。美国肿瘤协会^[9]从 11 个州的癌症登记处中收集了 4 903 例确诊约 1 年后的患者,其中有 4 512 例(92%)患者接受了症状相关的治疗。通过聚类分析对这 4 512 例鹿特丹症状量表评分两个亚组:高症状负担组(1 399 例),低症状负担组(3 113 例)。进一步对高症状负担组相关联危险因素进行 Logistic 回归分析,高风险的相关因素有:肺癌、转移癌、合并症、频繁的化疗、年龄较轻、缺乏保险、低收入、失业、教育程度较低,并发现患者抑郁、疲劳、疼痛与高症状负担有也很大的相关性,同时这些患者的生活质量也相对较低。Ma Y 等^[10]通过云端生活质量量表(quality of life, QOL)软件对 6 个中心 376 例的中国晚期肺癌患者,进行症状、生活质量的调查,结果表明最常见的 3 种症状是食欲不振、呼吸困难及咳嗽。通过数据统计,表明症状与生活质量存在相关性,且对生活质量都有症状负面影响。同时,对肺癌患者症状和生活质量产生影响的因素包括呼吸系统、心血管系统并发症以及肝脏代谢异常等。以上研究均表明多方面因素造成了肺癌患者症状负担,并且对患者的生活质量产生了不同角度的影响。将来可以对以上研究中相关因素进行改善或控制,从而改善患者的肺癌症状,进一步提高患者的生活质量。

3 评估症状负担常用的量表

3.1 肺癌症状量表(lung cancer symptom

基金项目:上海市科委中医引导项目(No.14401930700);上海市科委医学合作项目(No.13DZ1942708)

作者单位:1.上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海 200126);2.上海交通大学附属第九人民医院中医科(上海 200011)

通讯作者:游捷, Tel: 13916045389, E-mail: youjiey@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.09.1146

scale, LCSS)

LCSS 量表是由美国 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心开发研制。该量表从两个部分评价肺癌症状对生理功能和生活质量的影响。第一部分对患者的健康状况和生理功能方面进行观察检测,共分为 9 个项目,其中 6 项评估肺癌主要症状(食欲减退、乏力、咳嗽、呼吸困难、咯血和疼痛);另外 3 项为总结性项目,评估相关症状困扰、身体活动状态以及整体的生活质量。第二部分 6 个主要症状存在的数量、严重程度、其导致的痛苦及痛苦程度与生理功能之间的关系,共分 5 步观察。每个项目从 0 ~ 100, 0 表示最低等级, 100 表示最高等级^[11,12]。

3.2 安德森 MDASI 症状评估量表(MD Anderson Symptom Inventory, MDASI)

MDASI 症状评估量表由美国 MD Anderson 癌症中心开发研制,用于各种肿瘤患者的多种症状评估^[13]。该量表的第一核心部分是一般症状评估,包括疼痛、乏力、抑郁、睡眠困扰、气短、嗜睡、口干、悲伤、麻木、恶心、呕吐、记忆障碍、食欲减退。第二核心部分是症状对患者生活的影响,包括一般活动能力、情绪、工作、与他人的关系、行走、生活乐趣。每项条目采取相似的计分方法,从“无干扰”计 0 分到“完全干扰”计 10 分^[14,15]。MDASI 汉化版具有较好的可行性、信度、效度和反应度,适用于国内肺癌患者的症状测评^[16]。

3.3 埃德蒙顿症状评估系统(Edmonton Symptom Assessment System, ESAS)

ESAS 是加拿大埃特蒙顿市姑息照护项目发展而来的症状自评量表,采用 0 ~ 10 线性模拟计分法,评估疼痛、疲乏、恶心等 9 项症状和 1 个额外的症状严重程度。ESAS 主要适用于姑息照护或临终关怀机构的晚期肿瘤患者,该量表的优点在于每日评估结果可通过评估记录进行转化,医护人员可通过观察症状的演变趋势较准确地推断患者当前症状的严重程度,该量表比较简单,维度也比较单一^[17,18]。

4 目前改善肺癌症状负担的治疗措施

4.1 手术治疗对症状负担的影响

手术治疗往往是早期肺癌患者的首选治疗方案。Yang P 等^[19]通过对 447 例肺癌患者总体生活质量、症状负担和随时间变化的相关因素进行了分析,分析结果显示:302 例(68%)单独接受手术切除,122 例(27%)接受手术切除和放疗、化疗;23 例(5%)没有接受手术治疗。同时,肺癌复发者有 84 例(19%);生活质量明显下降的患者有 155 例(35%),并有恶化的

症状为乏力(69%),疼痛(59%),呼吸困难(58%),抑制食欲(49%),咳嗽(42%);其中生活质量无明显下降的患者有 67 例(15%),症状负担并无下降,术后 23% 患者适应了他们身体的状态。结果表明经受较重症状负担的肺癌患者,生活质量相对较低,而有针对性的干预措施,可以减轻肺癌患者的症状负担。

4.2 化疗对症状负担的影响

尽管肺癌治疗方法越来越多,化疗又有不同程度的不良反应,但是化疗仍然是肺癌的主要治疗方式^[20]。对于化疗患者,根据症状预测信息,与医生评估的功能状态(performance status, PS)评分,可以帮助临床医生获得一个有意义的个体化化疗方案。Wang XS 等^[21]对 94 例 PS 评分在 0 ~ 2 之间的晚期 NSCLC 患者,使用 MDASI 量表对第一个化疗周期前、后症状的严重程度评分通过 Cox 比例风险模型进行检测。接受多变量分析中,在控制了人口及其他因素的前提下,接受第一个周期的化疗期间,基线中有中度至重度的咳嗽、疲劳以及气短症状负担的患者,这些症状增加了更短生存期的风险。Friedlander ML 等^[22]通过对 126 例肿瘤患者在治疗前和每个化疗周期前填写生活质量量表,记录了其预期的治疗结果,并要求医生对基线症状、治疗期间中的不良事件做记录。在开始治疗时,约 70% 患者有 9 种以上的症状,但是只有 41% 患者完成预计周期数的治疗,其他患者因疾病进展、死亡或不良事件等,而无完成治疗。虽然疗效评价标准反映有效率只有 8.5%,但是仍然有 40% 患者有过临床获益,在治疗期间约 50% 患者有过症状改善的经历。患者有显著的症状负担,是患者常见的治疗原因。虽然化疗只改善了一半左右患者的生活质量,部分患者还无从中受益,甚至有些患者出现快速的疾病进展。但正因为患者对化疗药物的个体差异大,使用患者症状报告表记录,并通过研究结果建立必要的预测模型,这样有利于确定更好的治疗方案。

4.3 靶向药物治疗对症状负担的影响

近年来靶向治疗发展迅速,虽然治疗特异性限制它的使用范围,但其显著疗效为肺癌的治疗开辟了新方向。靶向药物也有明显的不良反应^[23],如恶心、腹泻、口腔疼痛、皮疹、食欲下降等。Hirsh V 等^[24]对 585 例曾 1 ~ 2 程化疗治疗取得进展后,接受厄洛替尼或吉非替尼治疗的晚期肺腺癌患者,进行了一项双盲随机对照实验,将患者按 2:1 比例随机分为两组,治疗组给予阿法替尼加最佳支持治疗(best supportive care, BSC),安慰剂组给予安慰剂联合 BSC 治疗。治疗组与安慰剂组比较,治疗组患者明显延迟咳嗽恶

化时间,并有延缓呼吸困难和疼痛进展的趋势。同时,研究结果也符合阿法替尼的不良反应,如加重腹泻,口腔疼痛,吞咽困难,食欲下降。与安慰剂组比较,治疗组提高患者生活质量,改善患者身体机能和减轻疲劳($P < 0.05$)。

4.4 中医药治疗对症状负担的影响

中医通过辨证论治,扶正与祛邪相结合的方法,对改善患者症状方面有着独特的优势^[25,26]。赵翌等^[27]在研究肿瘤常见症状及中医症状调查量表的设计中,提出肿瘤常见症状不仅包括肿瘤疼痛、疲劳乏力、恶心、睡眠不安、苦恼、气短、健忘、胃口差、嗜睡、口干、悲伤感、呕吐和麻木,还增加 10 项中医相关症状内容:咳嗽、咯痰、心慌、出汗、口苦、口腔溃疡、腹泻、便秘、烦躁和手足心热。有研究表明,中医药可以改善患者临床症状,单孟俊等^[28]和游捷等^[29]曾对 91 例老年晚期 NSCLC 患者随机分成中医组(31 例)、化疗组(30 例)及中医加化疗组(30 例),通过欧洲癌症研究治疗组织肺癌生活质量(EORTC QLQ-LC43)进行评价。经两个周期治疗后,中医组和中医加化疗组患者症状方面,气促、咳嗽、疲倦、失眠、食欲丧失及便秘症状评分低于化疗组,生活质量方面,躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能及总健康状况领域评分高于化疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。另外一项研究表明^[30],肺积方加化疗对肺癌患者的咳嗽、气促、疼痛、疲倦等症状有明显的改善作用,并对化疗相关症状如恶心、呕吐等可以明显缓解化疗不良反应。中成药对老年Ⅳ期患者的生存质量、改善其临床症状也有同样的疗效,郑丽平等^[31]将 90 例肺癌Ⅳ期老年患者随机分为中草药治疗组、中成药治疗组及对照组,并采用 EORTC QLQ-LC43 及 Karnofsky 功能状态评分评估中药综合治疗对肺癌Ⅳ期老年患者生命质量的影响。结果显示:与治疗前比较,中草药治疗组和中成药治疗组中生理功能、情感功能、认知功能、总健康状况评分升高,疲倦、恶心呕吐、丧失食欲、睡眠、腹泻、肺癌子模块评分均降低($P < 0.05$),与对照组比较,以上指标差异有统计学意义($P < 0.05$)。以上研究均说明中医药对减轻肺癌患者的症状负担及生活质量均有一定的疗效。

5 结语

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,而且有病死率高,与其他肿瘤相比,肺癌有着更多的症状^[32,33],如:疲乏、咳嗽、食欲不振、疼痛等。虽然不同的治疗方式,可以在不同程度上缓解不同症状,但目前对于肺癌患者症状的评估以及系统的症状管理还很少能够做到长期系

统的干预。虽然有一些严重的症状,如恶心、呕吐等,在临床得到暂时缓解^[34],但是对于疲乏、失眠等症状常常会被忽视。特别是在积极的手术、放化疗治疗结束后,大多患者都有不同程度的症状负担,而这些症状负担往往会很明显的降低患者的生活质量,所以系统的症状管理与干预具有重要意义。近几年,在国外有关肺癌症状负担的研究成为热点,但国内还很少研究关注肺癌的症状负担及其管理与干预。综上所述中西医结合治疗方法对肺癌患者的症状改善及生活质量的提高都有更好的疗效,但是仍然缺乏长期系统的针对肺癌患者症状负担的临床观察研究。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [3] Davis MP, Kirkova J. Lifting symptom burden - how far off the ground are we [J]. Support Care Cancer, 2008, 16(7): 757-761.
- [4] Gapstur RL. Symptom burden: a concept analysis and implications for oncology nurses [J]. Oncol Nurs Forum, 2007, 34(3): 673-680.
- [5] Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2007, 37(3): 16-21.
- [6] Lowery AE, Krebs P, Coups EJ, et al. Impact of symptom burden in post-surgical non-small cell lung cancer survivors [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(1): 173-180.
- [7] Lyer S, Roughley A, Rider A, et al. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(1): 181-187.
- [8] Lyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany [J]. Lung Cancer, 2013, 81(2): 288-293.
- [9] Giacalone A, Lleshi A, Zanet E, et al. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors [J]. Cancer, 2012, 118(7): 2279-2290.
- [10] Ma Y, Yang Y, Huang Y, et al. An investigation of

- symptom burden and quality of life in Chinese chemo-naïve advanced lung cancer patients by using the Instrument-Cloud QOL System[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3): 301–306.
- [11] Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) [J]. *Support Cancer Care*, 1999, 7(3): 140–148.
 - [12] Hollen PJ. Quality of life during clinical trials: conceptual model for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)[J]. *Support Cancer Care*, 1999, 2(4): 213–222.
 - [13] Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A, et al. Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49(1): 117–125.
 - [14] Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory [J]. *Cancer*, 2000, 89(7): 1634–1646.
 - [15] Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2007 (37): 16–21.
 - [16] 张立力, 臧瑜. MD 安德森症状评估量表肺癌模块的修订和考评[J]. *肿瘤*, 2013, 33(5): 434–438.
 - [17] Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients[J]. *J Palliat Care*, 1991, 7(2): 6–9.
 - [18] Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale [J]. *Cancer*, 2000, 88(9): 2164–2171.
 - [19] Yang P. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors: changing and adapting [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1): 64–70.
 - [20] Socinski MA. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer [J]. *Chest*, 2003, 123(1): S225–S243.
 - [21] Wang XS, Shi Q, Lu C, et al. Prognostic value of symptom burden for overall survival in patients receiving chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116(1): 137–145.
 - [22] Friedlander ML. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 857–864.
 - [23] Reungwetwattana T, Dy GK. Targeted therapies in development for non-small cell lung cancer [J]. *J Carcinog*, 2013, 12: 22.
 - [24] Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase II b/III trial (LUX-Lung 1) [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 229–237.
 - [25] 周岱翰主编. 临床中医肿瘤学 [M]. 北京: 北京人民卫生出版社, 2003: 3, 22–45, 617, 620–622.
 - [26] 李丛煌. 中西医结合疗法提高晚期非小细胞肺癌生存期的前瞻性队列研究 [D]. 中国中医科学院, 2011.
 - [27] 赵翌, 刘基巍, Xin Shelly Wang, 等. 肿瘤常见症状及中医症状调查量表的设计 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(11): 861–863.
 - [28] 单孟俊, 韩宝惠, 游捷. 采用国际生活质量量表评价中医药治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(7): 873–879.
 - [29] 游捷, 单孟俊, 赵慧, 等. 中西医结合治疗 91 例老年晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 774–778.
 - [30] 游捷, 施志明. 肺积方治疗非小细胞肺癌 61 例临床疗效评价 [J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(6): 17–20.
 - [31] 郑丽平, 郝晶, 梁超. 中药综合治疗对肺癌 IV 期老年患者生命质量的影响 [J]. *北京中医药*, 2008, 27(8): 612–614.
 - [32] Kjaer TK, Johansen C, Ibfelt E, et al. Impact of symptom burden on health related quality of life of cancer survivors in a Danish cancer rehabilitation program: a longitudinal study [J]. *Acta Oncologica*, 2011, 50(2): 223–232.
 - [33] Barbera L. Symptom burden and performance status in a population-based cohort of ambulatory cancer patients [J]. *Cancer*, 2010, 116(24): 5767–5776.
 - [34] Mccannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer [J]. *J Support Oncol*, 2012, 10(1): 1–9.

(收稿: 2014–10–12 修回: 2015–07–03)