

Analiza poročanja simptomov po kemoterapiji za bolnice z zgodnjim rakom dojk prek mobilne aplikacije

Analysis of chemotherapy symptoms reported via mobile application in patients with early breast cancer

Cvetka Grašič Kuhar^{1,*}, Eva Drmota², Tjaša Gortnar²,
Timotej Kovač³ in Matjaž Kukar³

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

³ Fakulteta za računalništvo in informatiko, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

E-Mails: cgrasic@onko-i.si; eva.drmota@gmail.com; tjaša.gortnar@gmail.com; tkovas45@gmail.com; matjaz.kukar@fri.uni-lj.si

* Avtor za korespondenco;

Povzetek: Bolniki z rakom, ki se zdravijo s kemoterapijo, imajo lahko številne simptome. V okviru raziskave Mobilna aplikacija za bolnice z rakom dojk na zdravljenju s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili, so nam bolnice prek mobilne aplikacije javljale simptome. V naboru je bilo 50 različnih simptomov. Bolnice so označile zaznan simptom, opredelile njegovo jakost (blago, srednje ali hudo) in trajanje. Analizirali smo poročila 16 bolnic za prvi cikel kemoterapije. Srednji čas spremljanja je bil 3 tedne. Najpogostejši simptomi so bili utrujenost (75 %), suha usta, glavobol, rdečica obraza (56 %), bolečine v mišicah, hripavost, zgaga, plini v črevesju (31 %), zaprtje, driska (25 %) in izpadanje las (44 %). Večino simptomov je bilo blage ali srednje stopnje in kratkotrajnih (do 4 dni). Sprotno beleženje simptomov je v pomoč tudi onkologu k boljši terapiji simptomov.

Ključne besede: rak, kemoterapija, simptomi, mobilna aplikacija

Abstract: Cancer patients on chemotherapy treatment may have several symptoms. In the study Mobile application for patients with breast cancer treated with chemotherapy and targeted therapy, patients reported symptoms by means of the mobile application. Patient could report 50 symptoms. A patient having a specific symptom, defines a severity (mild, moderate or severe) and its duration. We performed analysis on 16 patients for the first cycle of chemotherapy. The median follow-up was 3 weeks. The most prevalent symptoms were fatigue (75%), dry mouth, headache, redness of the face (56%), myalgia, hoarseness, heartburn, meteorism (31%), obstipation, diarrhoea (25%) and alopecia (44%). The majority of symptoms were mild or moderate intensity, and short lasting (less than 4 days). Reporting symptoms is of great help for the treating oncologist for better symptom treatment.

Key words: cancer, chemotherapy, symptoms, mobile application

1. Uvod

Med zdravljenjem raka dojk se pojavljajo telesni in psihični simptomi, ki bolnicam pogosto pomembno poslabšajo kakovost življenja. Njihovo pravočasno prepoznavanje ter pravilno in hitro ukrepanje dokazano pripomore ne le k izboljšanju kakovosti življenja, ampak tudi k uspešnemu zdravljenju (1). Kakovost življenja najbolj objektivno ocenimo z mednarodnimi odobrenimi vprašalniki za onkološke bolnike (2). Poleg tega pa imajo v zadnjem času vse večjo težo tudi bolnikova poročila o težavah, s katerimi se soočijo v času zdravljenja (3-6). Pri ozaveščanju o najprimernejšem ukrepanju ob pojavu določenega simptoma imajo ključno vlogo onkologi, ki vodijo zdravljenje in onkološka medicinska sestra. Za izobraževanje bolnikov so pomembni tudi strokovni priročniki, ki morajo biti napisani v bralcu razumljivem jeziku (7-9).

Velik del bolnic z rakom dojk zna uporabljati pametne telefone za iskanje koristnih informacij. Naš namen je bil razviti aplikacijo za mobilne telefone, ki bi omogočala poenoten dostop do koristnih podatkov v času zdravljenja. Aplikacija bi poleg branja informacij omogočala tudi posredovanje informacij o pojavu, jakosti in trajanju posameznega simptoma onkologu. V raziskavo je bilo vključenih 45 bolnic z zgodnjim rakom dojk, ko so prejemale dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo zaradi zgodnjega raka dojk (3-4 cikle antraciklinov, nato 3-4 cikle taksanov, pri HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) podtipu raka v kombinaciji s trastuzumabom. Na beleženje simptomov jih je vsakodnevno opomnila aplikacija, možno pa je bilo vnašanje simptomov še za 5 dni nazaj, če se je bolnica kak dan slabo počutila. Poročilo o simptomih so bolnice lahko posredovale svojemu onkologu na njegov elektronski naslov zadnji dan vsakega cikla kemoterapije, to je en dan pred kontrolnim pregledom.

V tem članku želimo analizirati samo simptome, ki so jih bolnice čutile tekom prejemanja prvega cikla kemoterapije z antraciklini. Cikel je trajal 3 tedne, po 3 tednih je bolnica praviloma prejela drugi cikel kemoterapije. Srednji čas spremljanja je bil 3 tedne. Naša hipoteza je, da bolnice po prvi prejeti kemoterapiji občutijo blage simptome, najpogosteje utrujenost, slabost in vnetje ustne votline.

Na mobilni platformi Android smo razvili aplikacijo za spremljanje simptomov. Uporabili smo smernice Google Material Design-a (10). Aplikacijo smo naložili v trgovino Google Play (11). Aplikacijo smo poimenovali mPRO Mamma (m – mobile, PRO – angl. patient reported outcome (bolnikovo poročilo simptoma), Mamma – latinski izraz za dojko). Spremljanje simptomov predstavlja glavni del aplikacije. Vnesli smo 50 simptomov, ki smo jih razporedili v kategorije. Pri zboru simptomov smo se naslonili na orodje PRO-CTCAE (Patient Reported Outcome – Common Toxicity Criteria for Adverse Ef-

fects) (12). Vsak simptom je sestavljen iz opisa simptoma z lestvico jakosti simptoma (blago, zmerno, hudo), ki jo bolnica občuti na dan, ko vnaša simptome in ukrepov, ki so vezani na posamezno jakost simptoma (slika 1 in 2). Pri ukrepih so navedeni koristni napotki za zmanjšanje simptomov. Bolnica je označila le simptome, ki jih je imela. Ni bilo potrebno vsakodnevno pregledati vseh 50 simptomov in se opredeliti, ali simptom je ali simptoma ni.



Slika 1. Prikaz primerov simptomov in njihove jakosti (označene z različno barvo)

Bolnica si je aplikacijo lahko samo ogledovala in pri pojavu simptoma sama ustrezno ukrepala. V okviru naše raziskave pa je bilo zaželeno, da je podatke o vnesenih simptomih zadnji dan cikla posredovala onkologu, pri katerem se je zdravila s kemoterapijo. Onkolog si je z geslom lahko odprl bolničino poročilo. Prikaz simptomov je bil kot graf najpogostejših simptomov (jakost in trajanje) ali graf raztrosa (kronološki potek in jakost simptomov) (slika 3).



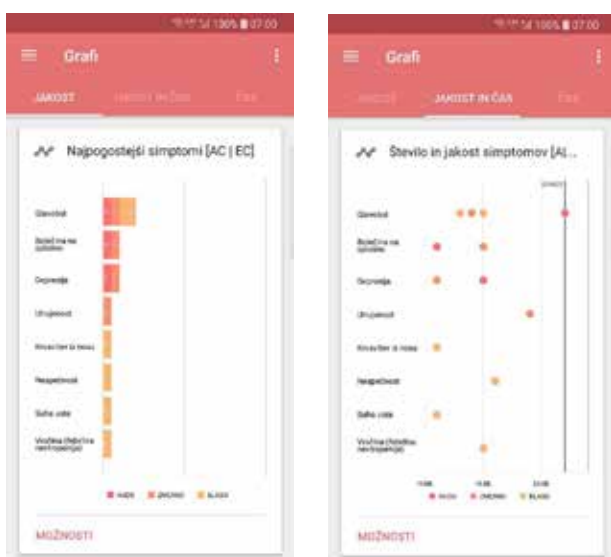
Slika 2. Primer prikaza ukrepa na primeru simptoma bolečine, ki ima hudo jakost

2. Rezultati in diskusija

V raziskavo z mobilno aplikacijo smo vključili 45 bolnic. Po elektronski pošti nam je poslalo poročilo o simptomih 16 bolnic (36 %). Zakaj preostalih 29 ni oddalo poročila, nismo natančno poizvedovali. Vsaj ena od njih je imela tehnične težave pri pošiljanju poročila. V analizo smo vključili le bolnice, ki so poslale poročilo. Vseh možnih simptomov je bilo 50. Štirideset simptomov, toliko jih je poročala vsaj ena bolnica, je prikazanih v tabeli 1. Ostalih 10 simptomov bolnice v opazovanem obdobju (še) niso poročale: palpitacije, edemi, zvonjenje v ušesih, inkontinenca za blato, sindrom roka-noga, suha nožnica, boleči spolni odnosi, omrtničenost kože, bolečine na vbodnem mestu, modrice in krvavitve. Poročane simptome smo analizirali glede pogostnosti, jakosti in trajanja.

Najpogostejši poročani simptom je bil utrujenost. Pojavil se je pri 75 % bolnic, mediana trajanja utrujenosti je bila 4,2 dneva. Več kot polovica bolnic (56 %) je imela suha usta, glavobol in rdečico obraza (mediana trajanja 2,6, 2 oz. 1,2 dneva). Skoraj tretjina (31 %) je imela bolečine v mišicah (v trajanju 1 dan) in hripavost (v trajanju 0,4 dneva). Pri 44 % se je pričelo izpadanje las (v trajanju 3 dni). Pogosti so bili tudi simptomi s strani prebavnega trakta: zgaga in plini v črevesju (31 % v trajanju 0,8 oz. 0,4 dneva) in zaprtje ali driska (oba 25 % in v trajanju 0,4 dneva). Suha koža in nespečnost sta bili prisotni pri 25 % bolnic v trajanju 1,6 oz. 0,7 dneva. Večino simptomov je bilo blage do srednje stopnje, le po 1 bolnica je označila utrujenost, pomanjkanje apetita in izpadanje las kot zelo hudo. Ostali simptomi so bili prisotni pri 20 % bolnic. Slabost ali bruhanje, ki ju večina bolnic povezuje s kemoterapijo, je bila prisotna v blagi stopnji pri 12,5 % bolnic in v srednji stopnji pri 6,3 % bolnic. Simptomi so prikazani v tabeli 1 in na slikah 4 in 5.

Slika 3. Prikaz poročenih simptomov kot graf najpogostejših simptomov (levo) in graf raztrosa (desno)

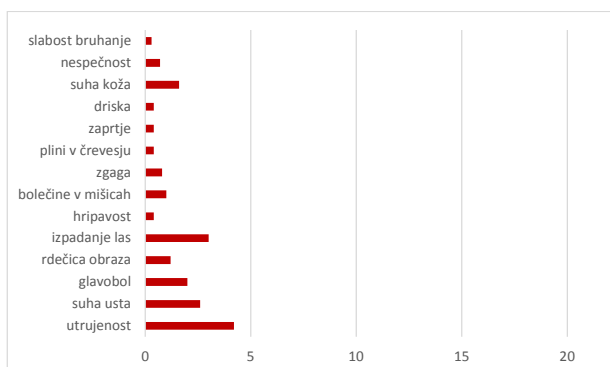


Slika 3. Prikaz poročenih simptomov kot graf najpogostejših simptomov (levo) in graf raztrosa (desno)

	Stopnja 1 (blago) n (%)	Stopnja 2 (srednje) n (%)	Stopnja 3 (hudo) n (%)	Srednje trajan- je-mean (dnevi)	Standard- na napa- ka (SE mean)	Trajanje dnevi (mini- mum)	Trajanje dnevi (maks- imum)
Heilitis	2 (12,5)	0	0	0,13	0,85	0	1
Hripavost	5 (31,3)	0	0	0,44	0,18	0	2
Razjede ust	4 (25)	0	0	0,56	0,27	0	3
Suha usta	6 (37,5)	3 (18,8)	0	2,56	0,96	0	14
Sprememba okusa in vonja	1 (6,3)	0	0	0,13	0,13	0	2
Motnje požiranja	1 (6,3)	0	0	0,13	0,13	0	2
Driska	3 (18,8)	1 (6,3)	0	0,44	0,22	0	3
Inapetenca	2 (12,5)	0	1 (6,3)	0,5	0,30	0	4
Kolcanje	2 (12,5)	0	0	0,13	0,09	0	1
Plini	5 (31,3)	0	0	0,38	0,20	0	3
Slabost/bru- hanje	2 (12,5)	1 (6,3)	0	0,25	0,14	0	2
Zaprtje	3 (18,8)	1 (6,3)	0	0,44	0,20	0	2
Zgaga	4 (25)	1 (6,3)	0	0,81	0,41	0	6
Kašelj	2 (12,5)	0	0	0,50	0,35	0	5
Pomanjkanje sape	1 (6,3)	1 (6,3)	0	0,25	0,19	0	3
Poslabšanje vida	1 (6,3)	1 (6,3)	0	0,19	0,14	0	2
Solzenje	2 (12,5)	0	0	0,31	0,25	0	2
Fotofobija	0	1 (6,3)	0	0,18	0,18	0	3
Depresija	1 (6,3)	0	0	0,6	0,6	0	1
Tesnoba	2 (12,5)	0	0	0,87	0,68	0	11
Alergija	2 (12,5)	0	0	0,13	0,08	0	1
Alopecija	2 (12,5)	5 (31,3)	1 (6,3)	2,94	0,94	0	13
Ekstravazacija	0	0	0	0	0	0	0
Hiperpig- mentacija	0	0	0	0	0	0	0
Rdečica	7 (43,8)	1 (6,3)	0	1,19	0,49	0	7
Sprememba nohtov	1 (6,3)	0	0	0,19	0,19	0	3
Suha koža	4 (25)	0	0	1,56	0,84	0	10

Nespečnost	4 (25)	0	0	0,69	0,44	0	7
Utrujenost	8 (50)	3 (18,8)	1 (6,3)	4,19	0,99	0	13
Bolečina-splošno	1 (6,3)	0	0	0,19	0,19	0	3
Bolečina-mišice	3 (18,8)	2 (12,5)	0	0,94	0,45	0	6
Glavobol	6 (37,5)	3 (18,8)	0	2,00	0,74	0	9
Motnje koncentracije	1 (6,3)	0	0	0,06	0,06	0	1
Motnje spomina	1 (6,3)	0	0	0,06	0,06	0	1
Motnje menstrualnega ciklusa	1 (6,3)	0	0	0,13	0,13	0	2
Motnja libida	1 (6,3)	0	0	0,06	0,06	0	1
Zvišana telesna temperatura	1 (6,3)	0	0	0,13	0,13	0	2
Vročinski oblivi	2 (12,5)	1 (6,3)	0	1,13	0,79	0	12

Tabela 1. Prikaz poročenih simptomov (jakost in trajanje) pri bolnicah z rakom dojk na dopolnilni kemoterapiji v času prejemanja 1. cikla kemoterapije.



Slika 5. Srednje trajanje posameznih simptomov (v dnevih) pri bolnicah z rakom dojk na dopolnilni kemoterapiji po 1. ciklu kemoterapije.

Bolnice z rakom dojk, na zdravljenju s kemoterapijo, ki so bile uporabnice mobilne aplikacije mPRO Mamma, so v 36 % posredovale poročilo o simptomih onkologu. Iz analize poročil smo ugotovili, da so bili najbolj izraženi simptomi utrujenost, glavobol, suha usta in rdečica obraza.

Rezultati so se le deloma skladali z našimi predvidevanji. Predvidevali smo namreč kratkotrajno utrujenost (dan ali dva), vendar so bolnice poročale daljše trajanje utrujenosti (srednja vrednost 4,2 dni, v razponu od 0-13 dni). Med simptomi niso pogosto poročale o vnetju ust pač pa bolj o občutku suhih ust, ki je trajalo skoraj 3 dni. Ker je za najpogostejši in najbolj nadležen simptom pri kemoterapiji (vsaj v preteklosti) veljalo slabost/bruhanje, smo menili, da bo

lažja oblika simptoma, to je slabost, prisotna pri večini bolnic v blagi obliki. Glede na rezultate (tabela 1), temu ni tako. Slabost je bila prisotna pri manj kot 20 % bolnic. To pripisujemo zelo učinkoviti antiemetični terapiji. Rdečica obraza je sicer nenevaren pojav kot posledica antiemetične terapije z glukokortikoidi, vendar jo je več kot polovica bolnic zaznala kot simptom. Naše predvidevanje glede glavobolov po kemoterapiji je bilo zelo podcenjeno; 56 % bolnic je imelo glavobol (od tega dve tretjini blage stopnje, ena tretjina pa srednje stopnje), srednje trajanje glavobola je bilo 2 dni. Nezanemarljivi so tudi ostali simptomi, predvsem tisti, ki se nanašajo na prebavni trakt, nespečnost in suho kožo, saj je imela vsaj četrtina bolnic tovrstne težave.

Basch in sodelavci so naredili veliko randomizirano raziskavo na 776 bolnikih z napredovalimi solidnimi raki, ki so se zdravili s kemoterapijo; intervencijska skupina je poročala simptome preko spleta, kontrolna skupina pa je imela običajno oskrbo. Ugotovili so, da se je bolnikom v intervencijski skupini kvaliteta življenja manj zmanjšala, glede na tiste, ki so imeli običajno oskrbo (1). Poleg tega so imeli bolniki v intervencijski skupini za 5,1 meseca daljše preživetje (13). V njihovi raziskavi so poročali samo 12 simptomov, v naši je bil nabor simptomov precej večji, 50 simptomov (12, 13). V naši raziskavi so bile bolnice z zgodnjim rakom, vzorec pa je bil zelo majhen. V nedavno objavljeni raziskavi so sprotno spremljali simptome pri 152 bolnicah z zgodnjim rakom dojk na adjuvantni ali

neoadjuvantni kemoterapiji (14). Raziskava se je odvijala na podobni skupini bolnic, kot v naši raziskavi. Spremljali so 17 simptomov. Ugotovili so, da je bilo med antraciklinsko terapijo (en cikel takšne terapije so prejele tudi bolnice v naši raziskavi) srednje število simptomov 6,3. Zaključili so, da sprotno spremljanje simptomov lahko pripomore k pravočasnemu ukrepanju ob pojavu neželenega učinka in ga čimbolj omili in s tem izboljša izid zdravljenja. Mobilne aplikacije so se izkazale kot zelo koristne tudi pri oskrbi bolnikov s črevesno stomo in pri obvladovanju bolečine in pri adolescentnih bolnikih (15-17). Naša aplikacija mPRO Mamma je prva slovenska mobilna aplikacija za sprotno poročanje simptomov med zdravljenjem raka. V tem članku prikazujemo prvo analizo bolnikovega sprotnega poročanja pogostnosti in jakosti simptomov med kemoterapijo. Pri ocenjevanju jakosti simptoma je onkolog namreč lahko pristranski, saj ne more v celoti podoživeti občutij, ki jih ima bolnik. Že leta 2004 so poročali, da je celo v kliničnih raziskavah, kjer je beleženje simptomov najbolj kakovostno, zdravnik bil sposoben oceniti bolnikove neželene učinke kemoterapije s 47% senzitivnostjo in 68% specifičnostjo (18). V drugi raziskavi so ugotovili, da oceni simptomov pri istem bolniku, ki ga opravita dva različna zdravnika v samo enourni časovni razliki, le zmerno korelirata (19). Bolnikova ocena simptoma je prav tako verodostojna kot zdravnikova. Pri bolnikih z rakom pljuč so primerjali zdravnikovo in bolnikovo poročanje 6 simptomov (20). Ugotovili so, da zdravniki s spremljanjem simptomov s CTCAE bolje napovejo neugodne klinične dogodke (zaplete zdravljenja), bolnikova poročila pa bolje odražajo dnevno zdravstveno stanje bolnika. To pomeni, da se obe vrsti poročanja dopolnjujeta. Zdravnik lahko s svojim znanjem opozarja bolnika na nevarne simptome, ki jih bolnik, ki se prvič sooča z zapletenim zdravljenjem, še ne pozna. Mobilna aplikacija, kot je naša, lahko bolnika ob pojavu takega simptoma opozori na resnost stanja in prve najustreznejše ukrepe. Po drugi strani pa moramo biti pri interpretaciji simptomov tudi pazljivi, saj lahko bolnik zaradi slabega počutja tudi oceni simptom kot močnejši ali šibkejši (strah pred odtegnitvijo zdravljenja). Sprotno (dnevno) poročanje resnih simptomov onkologu bo imelo v prihodnosti pomembno vlogo, vendar bo taka obravnava potrebovala tudi ustrezno službo za takojšnje intervencije na strani bolnišnice.

Na podlagi naše analize sklepamo, da imajo bolnice po prvem ciklu kemoterapije povečini le blage simptome in s tem dobro ohranjeno kakovost življenja. Upamo si trditi, da k temu pripomore poleg edukacije s strani onkologa, medicinske sestre, vseh pisnih publikacij (7-9), tudi mobilna aplikacija, ki smo jo za ta namen razvili za bolnice (11). Naš namen je, da bi aplikacijo strokovno razširili še na druga področja

onkologije in tako ponudili čim širšemu krogu bolnikov. Izboljšano verzijo aplikacije bi bilo potrebno preizkusiti v prospektivni randomizirani raziskavi na večjem vzorcu bolnikov.

Zaključek

Dobra urejenost simptomov pri bolnicah z rakom dojk, ki prejemajo kemoterapijo, je ključnega pomena za njihovo adherenco na zdravljenje in kvaliteto življenje. K temu lahko prispevajo tudi različne mobilne aplikacije, kot je predstavljena aplikacija mPRO Mamma. Sprotno beleženje in poročanje simptomov pomaga tudi onkologu pri učinkovitejšem lajšanju simptomov, ki se neizogibno pojavljajo med kemoterapijo.

Literatura

1. Basch E., Deal A.M., Kris M.G., Scher H.I., Hudis C.A., Sabbatini P., et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology* 2016, 34(6):557-565.
2. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N.J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S.B., de Haes J.C., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal Natlantis Cancer Institute* 1993; 85(5):365-76.
3. Zhu J., Ebert L., Liu X., Chan S.W.. A mobile application of breast cancer e-support program versus routine Care in the treatment of Chinese women with breast cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC cancer* 2017, 17(1): 291.
4. Langius-Eklof A., Crafoord M.T., Christiansen M., Fjell M., Sundberg K. Effects of an interactive mHealth innovation for early detection of patient-reported symptom distress with focus on participatory care: protocol for a study based on prospective, randomised, controlled trials in patients with prostate and breast cancer. *BMC cancer* 2017, 17(1): 466.
5. Weldring T., Smith S.M. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health services insights* 2013, 6:61-68.
6. Gunnars B., Nygren P., Glimelius B. Assessment of quality of life during chemotherapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2001,40(2-3):175-184.
7. Borštnar S., Horvat M., Jezeršek Novaković B. Napotki za premagovanje neželenih učinkov systemskega zdravljenja raka - Kaj morate vedeti? Šeruga B, editor. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2014.
8. Rak dojk Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [Available from: https://www.onko-i.si/za_jav

- nost_in_bolnike/vrste_raka/rak_dojk/.
9. Rak dojke Ljubljana: Europa Donna, Slovensko združenje za boj proti raku dojke; 2018 [Available from: http://www.europadonna-zdruzenje.si/rak/rak_dojk].
 10. Google. Material Design 2018 [Available from: <https://material.io/>].
 11. Kovač T. mPRO Mamma Google Play Store: Google LLC; 2017 [Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.kovac.timotej.breastcare&hl=sl>].
 12. Basch E., Reeve B.B., Mitchell S.A., Clauser S.B., Minasian L.M., Dueck A.C. et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *Journal Natlantis cancer institute* 2014;106(9): dju244.
 13. Basch E., Deal A.M., Dueck A.C., Scher H.I., Kris M.G., Hudis C. et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017, 11; 318(2):197-198.
 14. Nyrop K.A., Deal A.M., Shachar S.S., Basch E., Reeve B.B., Choi S.K. et al. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. *Oncologist* 2018, pii: theoncologist.2018-0590.
 15. Wang Q.Q., Zhao J., Huo X.R., Wu .L, Yang L.F., Li J.Y., et al. Effects of a home care mobile app on the outcomes of discharged patients with a stoma: A randomised controlled trial. *Journal of clinical nursing* 2018, 27(19-20):3592-3602.
 16. Jibb L.A., Stevens B.J., Nathan P.C., Seto E., Cafazzo J.A., Johnston D.L., et al. Implementation and preliminary effectiveness of a real-time pain management smartphone app for adolescents with cancer: A multicenter pilot clinical study. *Pediatric blood & cancer* 2017, 64(10).
 17. Wang J., Yao N.A., Liu Y., Geng Z., Wang Y., Shen N., et al. Development of a Smartphone Application to Monitor Pediatric Patient-Reported Outcomes. *Computers, informatics, nursing* 2017, 35(11):590-598.
 18. Fromme E.K., Eilers K.M., Mori M., Hsieh Y.C., Beer T.M. et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *Journal of clinical oncology* 2004; 1;22(17): 3485-90.
 19. Atkinson T.M., Li Y., Coffey C.W., Sit L., Shaw M., Lavene D., Bennett A.V. et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. *Quality of life research* 2012; 21(7):1159-64.
 20. Basch E., Jia X., Heller G., Barz A., Sit .L, Fruscione M. et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *Journal Natlantis cancer institute*. 2009; 101(23): 1624-32.