

# 一项中国对骨髓增殖性肿瘤的影响和治疗目标认识的Landmark调查结果分析

徐泽锋 肖志坚

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:肖志坚,Email:zjxiao@ihcams.ac.cn

**【摘要】 目的** 调查我国医师和患者对Ph阴性骨髓增殖性肿瘤(MPN)症状负荷、治疗目标和疾病管理的理解,探寻医师和患者对疾病治疗沟通的差异,观察MPN疾病负荷对患者生活的影响。**方法** 采用国际MPN Landmark调查问卷,于2018年9月至11月进行现场调查。**结果** 共100名医师和298例患者[原发性血小板增多症(ET)122例,真性红细胞增多症(PV)116例,骨髓纤维化(MF)60例]参与问卷调查。90%的医师认为他们会根据预后风险评估对患者进行危度分组,然而只有67%的患者知道自己的预后分组。MF患者最常见的症状是疲劳/乏力(63%)、活动力不佳(48%)和腹部不适(47%);PV患者最常见的症状是头晕/眩晕(63%)、面部潮红(54%)和活动力不佳(48%);ET患者最常见的症状是头晕/眩晕(58%)、活动力不佳(49%)和疲劳/乏力(40%)。与PV(46%)和ET(52%)患者相比,MF患者情绪负担大的比例最高(62%)。分别有19%和30%的患者认为MPN严重影响了工作或日常活动的的能力。47%的MPN患者有时或经常需要被看护,最近7d看护人员的平均帮助时间为14.4h。25%的患者认为疾病没有导致经济困难,66%的患者认为在不同程度上因病致贫,9%的患者认为疾病明显致贫。在诊断时,医师对19%的MF、23%的PV和26%的ET患者建议观察,而不推荐药物治疗。MF的治疗目标医师和患者基本一致,认为MF的主要治疗目标除了治愈以外,为改善症状、提高生活质量和延缓疾病进展。PV和ET患者认为他们的主要治疗目标除了治愈以外为症状改善(分别为82%和80%),这与医师的首要目标为预防血管/血栓事件(分别为53%和70%)是不一致的。从医师的角度看,对医患沟通的满意度为88%;从患者的角度看,对医患沟通的满意度为89%。18%的患者经常认为自己的状况比医师意识到的要差得多。**结论** 高症状负荷明显影响MPN患者的生活质量,导致沉重的情绪负担、降低工作效率、导致经济困难,给MPN患者的治疗尚需提供额外的支持来应对MPN带来的情绪影响。医师和患者在治疗目标上存在不一致性,应采用更积极开放的沟通以使患者和医师能够在治疗目标和疾病管理上达成一致。

**【关键词】** 骨髓增殖性肿瘤; 问卷调查; 症状负荷; 治疗目标

**基金项目:**国家自然科学基金(81530008);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.007

## Analysis of the MPN Landmark survey for impact and perceptions of treatment goals among Chinese physicians and myeloproliferative neoplasm patients

Xu Zefeng, Xiao Zhijian

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, National Clinical Research Center for Blood Diseases, The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To assess patient and physician understanding of symptom burden, treatment goal, disease management, and perceptions as well as to identify potential disparities pertaining to the understanding of patients and physicians about them to enable patient-physician alignment on optimal disease management plans that best address patient needs. **Methods** The MPN landmark survey was conducted in China and was a cross-sectional survey of patients diagnosed with Ph-negative MPN and physicians treating patients with Ph-negative MPN from August 2018 to November 2018. **Results** Total

100 physicians and 298 patients (ET 122, PV 116, and MF 60) participated in the survey; 90% of the physicians classified their patients as per a prognostic risk score; however, only 67% patients knew their score. The most common symptoms reported by the MF patients to the physicians as per both, frequency and severity were fatigue/tiredness (63%), inactivity (48%), and abdominal discomfort (47%). The most common symptoms of PV patients were dizziness/vertigo/light-headedness (63%), facial flushing (54%), and inactivity (48%). The most common symptoms of ET patients were dizziness/vertigo/light-headedness (58%), inactivity (49%), and fatigue/tiredness (40%). Patients with MF (62%) showed larger emotional burden than those with PV (46%) and ET (52%). Further, 19% and 30% patients reported that MPN has severely affected their productivity while working and performing daily activities, respectively. There was a need for caregivers, sometimes or often, among 47% of patients in China. Total 25% patients considered that the condition has not caused any financial hardship, 66% patients considered that the condition had caused some financial hardship, 9% patients considered that the condition had caused great financial hardship. At diagnosis, approximately 19% MF, 23% PV, and 26% ET patients were observed by the physicians instead of being prescribed a drug treatment. MF patients were in alignment with physicians on major treatment goals other than cure, including better QOL, symptom reduction, and slow/delayed disease progression. However, PV (82%) and ET (80%) patients had a different interaction with physicians; they considered first treatment goals other than cure was symptom improvement. Satisfaction with patient communication was reported by 88% of the physicians; satisfaction with physician communication was reported by 89% of the patients. Further, 18% patients admitted to feeling a lot worse than their physician was aware of, indicating the need for better patient-physician communication. **Conclusions** MPN patients with high symptom burden have a low QOL and large emotional burden that severely affects productivity while working and causes financial hardship. This study highlighted the need for provided patients with additional support for managing emotional health. More open communication would enable patient-physician alignment on the treatment goals and optimal disease management plans that best address patient needs.

**【Key words】** Myeloproliferative neoplasm; Survey; Symptom burden; Treatment goal

**Found Program:** National Natural Science Foundation of China (81530008); Innovation Project of Medical and Health Science and Technology of Chinese Academy of Medical Sciences (2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.007

骨髓增殖性肿瘤(MPN)是一组以一系或多系髓系细胞过度增殖为主要特征的克隆性造血干细胞疾病<sup>[1-2]</sup>。2014年起欧美国家相继进行了几项Landmark调查以评估医师和MPN患者对疾病的认知以及症状负荷对患者生活质量的影响<sup>[3-5]</sup>,但目前国内数据尚为空白。最近由瑞士诺华公司医学部在全球6个国家进行了一项Ph阴性MPN的Landmark调查,以评估患者和医师对症状负荷、疾病诊断、治疗目标和疾病管理的认识,以便发现患者和医师之间在疾病治疗选择和沟通上存在的差异,并了解MPN疾病负荷对患者生活质量的影响。中国共有100名医师和298例MPN患者参与了此项研究,现将我国的调研结果部分报道如下。

## 对象与方法

1. 调查方法:本调研委托Adelphi Real World公司于2018年9月至11月间独立完成。采用针对MPN患者特点设计的MPN Landmark调查问卷(见本文电子版附件)进行调查。主要内容包括调查对象人口学特征、疾病诊断和预后评估、症状和疾病

负荷、治疗方法和目标、疾病对工作和生活的影响以及医患之间的相互认知等七大项。采用现场纸质问卷进行调查,医师和患者自愿、匿名参加。

2. 调查对象:①18岁以上未参加临床试验的骨髓纤维化(MF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)患者;②55岁以下,至少有1年血液病专业经验,且在最近12个月内治疗过至少2例MF或至少5例PV或至少5例ET患者的血液科/肿瘤科医师。

3. 数据整理和分析:调查数据统一录入电子数据库。对于缺项、单项多选及填写错误等无效变量,不纳入统计分析,因此不同变量的总样本不同。使用Stata 16.0进行统计描述分析,未进行假设检验。

## 结 果

### 一、调查对象人口学特征

1. 医师资料:共100名医师参与了问卷调查,所有医师均在1985-2015年间获得医师资格。90%为血液科医师,10%为肿瘤科医师;95%来自医学院

校/教学医院,2%来自肿瘤专科医院/MPN中心,2%来自地区/社区医院,1%来自私立医院。这些医师在最近12个月内平均治疗了8.4例MF患者、12.4例PV患者或12.9例ET患者。

2. 患者资料:298例患者参与问卷调查,男性49%,女性51%。ET 122例(41%),PV 116例(39%),MF 60例(20%),平均年龄(58.7±10.8)岁,确诊时年龄(54.4±11.0)岁,自确诊至接受调查时间平均(4.1±5.5)年(表1)。

## 二、医师对疾病的评估情况

41%的医师用过已经验证的评估量表,36%的医师根据他们自己的经验进行评估,52%的医师通过对患者日常活动影响的重要性来评估MPN患者的症状严重程度。最常用的预后评估模型为国际预后评分系统(IPSS)(49%)、动态国际预后评分系统(DIPSS)(13%)、年龄调整的动态国际预后评分系统(aaDIPSS+)(12%)和ET血栓形成国际预后评分(IPSET)(16%)。90%的医师认为他们会根据预后风险评估对患者进行危度分组。60%的医师认为预后评估分组有价值但他们没有时间进行个体评估。54%的医师会主动询问患者的感觉,15%的医师仅询问患者最重要的症状,8%的医师让患者说出他们的症状,并让他们自己填写症状评估表。

根据医师的报告,近一半的MF和PV患者有中度至重度症状(MF:32%中度,24%重度;PV:30%中度,19%重度),而ET患者中度至重度症状的比例较低(23%中度,13%重度)。医师认为脾脏大小变化(80%)、血小板计数变化(77%)和血红蛋白水平变化(74%)是MF患者疾病进展的3个主要表现。血红蛋白水平变化(84%)、出现新的症状(73%)和一般状况加重(69%)是PV患者疾病进展

的3个主要表现。血小板计数变化(91%)、出现新的症状(80%)和白细胞计数变化(70%)是ET患者疾病进展的3个主要表现。

## 三、患者对疾病的认识

关于医师对患者症状评估的情况,46%的患者认为他们的医师对症状不感兴趣,32%的患者觉得医师没有询问他们的症状,15%的患者认为医师让填写症状列表然后逐一评价,4%的患者认为医师特别询问了最主要的症状,2%的患者认为医师主动询问他们感觉如何,2%的患者认为医师会等待并倾听患者对症状的描述。

只有67%的患者知道自己的预后分组。44%的患者觉得他们的症状“完全”或“很可能”与MPN相关。大多数患者依赖医师的反馈(73%)和实验室检查结果(65%)来判断他们的治疗是否成功,总体症状的缓解(63%)、症状减少(53%)和生活质量提高(44%)是判断治疗是否成功的其他方法。

## 四、症状和疾病负荷及其影响

根据患者向医师的报告资料,MF患者最常见的症状是疲劳/乏力(63%)、活动力不佳(48%)和腹部不适(47%),PV患者最常见的症状是头晕/眩晕(63%)、面部潮红(54%)和活动力不佳(48%),ET患者最常见的症状是头晕/眩晕(58%)、活动力不佳(49%)和疲劳/乏力(40%)。

在0~10分的症状评分中,0分表示“完全没有”,10分表示“最严重”。根据最近12个月内MPN症状的严重程度排序,31例患者在MPN相关症状中对发热的评分最高,为7.0分,其他评分较高的严重症状是头痛(79例)、淤青(57例)、手脚的跳痛和灼痛(54例)、腹痛(47例)和骨痛(29例)。

即使是轻至中度的症状,也会对日常生活造成

表1 参与Landmark调查的中国骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者人口学特征

特征	总体(298例)	MF(60例)	PV(116例)	ET(122例)
诊断时平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.4±11.0	54.9±8.6	52.5±10.6	56.0±12.1
女性[例(%)]	152(51.0)	27(45.0)	63(54.3)	61(50.0)
诊断MPN后平均持续时间(年, $\bar{x} \pm s$ )	4.1±5.5	4.2±3.6	4.2±4.4	3.9±6.9
诊断前MPN症状持续时间(%)				
<6个月	45	48	43	44
6~<12个月	37	33	41	36
12~24个月	14	17	12	15
>24个月	4	2	3	6

注:MF:骨髓纤维化;PV:真性红细胞增多症;ET:原发性血小板增多症



干扰和影响。大多数患者(66%)和医师(69%)“在一定程度上同意”症状对生活质量的不良影响,而5%的医师和27%的患者“强烈同意”。只有1%的医师“强烈不同意”MPN症状对日常生活的不良影响,没有患者“强烈不同意”MPN症状对日常生活的不良影响。

按照五分制评分的情绪困难程度量表,1分“完全没有”到5分“最严重”, $\geq 3$ 分定义为情绪负担大。与PV(46%)和ET(52%)患者相比,MF(62%)患者的情绪负担大的比例最高,症状负荷对MF患者情绪方面的影响见图1。80% MF患者感到焦虑/担忧,而仅有58%PV患者和61%ET患者报告有类似的感觉。在三种MPN疾病中,约一半患者因为疾病而感到无助(MF:55%;PV:48%;ET:45%)。

### 五、治疗目标

在确诊时,医师对约19%的MF、23%的PV和26%的ET患者建议观察,而不推荐药物治疗。

从医师的角度看,认为MF的主要治疗目标除了治愈以外,为症状改善(69%)、提高生活质量(58%)和延缓疾病进展(48%),认为PV和ET患者的主要治疗目标除了治愈以外,为预防血管/血栓事件(分别为53%和70%)、改善症状(分别为52%和57%)和延缓疾病进展(分别为47%和51%)。

而从患者的角度来看,MF的主要治疗目标除了治愈以外,亦为症状改善(85%)、提高生活质量(66%)和延缓疾病进展(61%),与医师的看法基本一致。PV和ET患者认为他们的主要治疗目标除了治愈以外为改善症状(分别为82%和80%),这与医师的首要目标为预防血管/血栓事件是不一致的(图2)。医师认为,未能满足MF、PV和ET患者的

主要治疗需求是治愈(分别为24%、27%和29%),控制疾病进展(分别为29%、21%和23%)和有效的药物/方法(分别为28%、17%和16%)。

在最近的12个月,MPN患者平均就诊11.8次,其中前往大学/教学医院就诊的患者占97%(289/298),前往肿瘤专科医院的占(2%),在私人医院就诊的占1%。32%(95/298)的患者更换医师,更换医师的主要原因是被推荐转诊(43%)、对原有治疗不满意(14%),搬迁到异地(13%)、原治疗医师退休(9%)、更改保险范围(1%)和其他(20%)。医师认为研究型护士(35%)和心理医师(33%)在患者咨询方面最有帮助。

### 六、对患者工作、生活和经济状况的影响

相较此前的类似研究,本次研究我们首次增加了疾病对MPN患者工作的影响。在调查过程中34%的患者仍在全职工作。在最近的7d里,仍在工作的MPN患者因疾病缺勤6(0~10)h,30%的患者减少了工作时间(平均8.7h)。按0~10分进行评分,0分表示“对工作没有影响”,10分表示“完全不能工作或进行日常活动”,分别有19%和30%的患者认为MPN严重影响(评级量表为7~10分)工作或日常活动的的能力。

47%的MPN患者有时或经常需要看护,主要的看护人员是配偶/伴侣(76%),其次是子女(19%)。在最近的7d中,看护人员的平均帮助时间为14.4h,主要的帮助体现在陪伴(76%)、交通(66%)和家务(66%)。总体而言,在最近7d中,症状负荷高(7~10分)的患者(63例)平均需要看护人员19.5h的帮助,而症状负荷低(1~3分)的患者(11例)平均只需要8.7h的帮助。

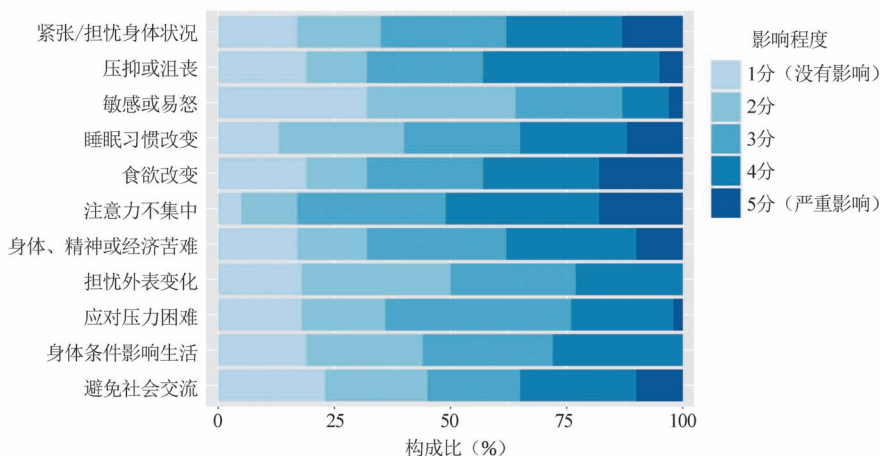


图1 症状负荷对60例骨髓纤维化患者情绪方面的影响

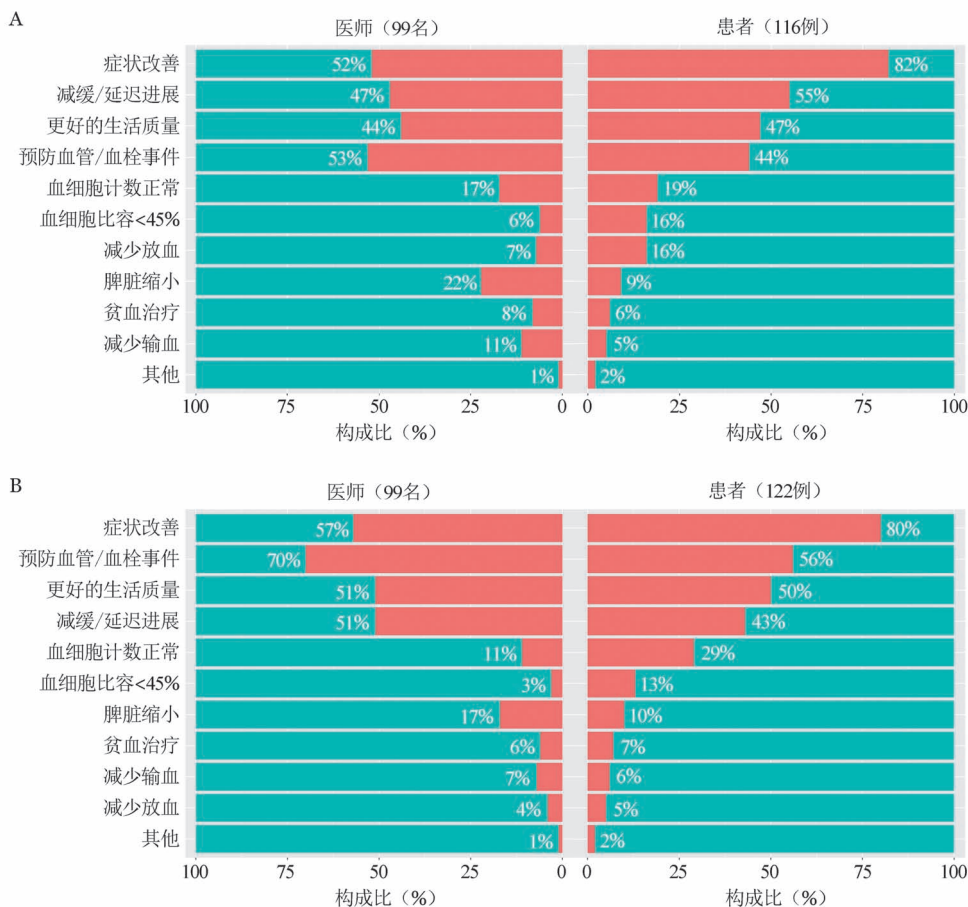


图2 医师和患者对真性红细胞增多症(A)和原发性血小板增多症(B)除治愈以外的治疗目标的认识差异

被调查的患者中97%有医疗保险。25%的患者认为疾病没有导致经济困难,66%的患者认为在不同程度上因病致贫,9%的患者认为疾病明显致贫。

七、患者和医师的相互认知

患者对医师治疗的满意度为92%(35%非常满意,57%比较满意)。在治疗决策上按分数评分(0分为完全由患者决定,100分为完全由医师决定),平均(70.3±13.4)分,表明患者主要依赖医师做出治疗决策。调查结果还表明:12%的患者完全了解他们的治疗目标,62%的患者比较了解治疗目标;22%的患者完全同意医师的治疗目标,58%的患者比较同意医师的治疗目标。

医师对医患沟通的满意度为88%(8%非常满意,80%比较满意),对患者知情的满意度为86%(3%非常满意,83%比较满意)。患者对医患沟通的满意度为89%(39%非常满意,50%比较满意),对患者知情的满意度为64%(15%非常满意,49%比较满意),仍有35%的患者比较不满意,1%的患

者非常不满意。18%的患者经常认为自己的状况比医师意识到的要差得多。

讨论

疾病相关体质性症状是影响MPN患者生活质量的主要因素之一<sup>[6]</sup>,本次调研再次确认了MPN患者有较高症状负荷,并影响了他们的生活质量和日常活动。与此前欧美MPN Landmark调查结果<sup>[3-4]</sup>相比,我国患者诊断更及时(83%的患者在出现症状1年内诊断,而之前的国际调查为55%),患者报告的平均生活质量比欧盟国家低约10%,情绪负担增高约10%。疲劳/乏力是影响MF患者情绪健康、生活质量和工作能力的最普遍症状(63%),而头晕/头痛是影响PV和ET患者的最普遍症状(分别为63%和58%)。在MPN患者诊断和治疗过程中应采用MPN10症状评估量表及时对患者症状进行准确的评估,以确保患者获得最恰当治疗。

治疗目标是制定治疗方案的前提。本次调研我们发现除了治愈以外的其他治疗目标医师和患

者可能存在差异。医师和患者对于MF的主要治疗目标基本一致,排在前3位的均为改善症状、提高生活质量和延缓疾病进展。而对于PV和ET,医师的首要目标为预防血管/血栓事件,而患者的首要目标为改善症状,且患者比医师更关注血细胞计数是否完全正常。此外,虽然患者(89%对医师的沟通表示满意)和医师(88%对患者的沟通表示满意)对医患沟通都比较满意,但18%的患者经常认为自己的状况比医师意识到的要差得多。医师认为这可能是由于患者在描述自己的症状时缺乏信心,而且只有在病情非常严重时才讨论相关症状。因此,本调查的结果强调了改善沟通的重要性,以确保医师和患者在治疗目标和期望(短期/长期)上达成一致,并确保双方就最适合患者需求的疾病治疗方法达成一致。

在既往的MPN患者Landmark调查<sup>[3-4]</sup>中,曾对MPN对就业和日常活动的影响进行过评估。结果显示MPN极大地影响了患者的工作和工作效率,而MF导致了更高的缺勤率,导致许多患者提前离开工作岗位,20%的患者减少了工作时间。本次调研结果表明我国MPN患者(30%)的情况与国外情况基本相近。但我国47%的MPN患者需要看护人员的支持,这一比例高于国外此前的报道(40%)。与PV患者(40%)或ET患者(45%)相比,MF患者(63%)需要被看护的比例更高,这点与此前报道一致,这可能与MF患者症状负荷高、体重下降及依赖输血有关。本研究和此前的研究均表明MPN患者有严重的疾病负荷,并因此导致生活质量下降,影响正常工作和生活,说明降低MPN患者的疾病负荷对于减少疾病对患者日常生活的影响至关重要。因此,应将降低患者症状负荷和改善生活质量列入MPN患者的整体治疗策略中。

本研究证实MPN患者由于疾病降低了工作效率,医疗费用支出增加了经济负担,从而对患者生活方式和经济状况造成较大影响。此外,本研究还

发现MPN患者的高症状负荷给患者带来了沉重的情绪负担。因此,在今后的临床实践中亦需考虑为患者提供额外的支持,以应对MPN给患者带来的情绪影响。

尽管大部分患者和医师对他们之间的关系比较满意,但医师和患者在治疗目标上存在不一致性和MPN疾病管理仍有不足,在临床实践中更积极开放的沟通将有助患者和医师能够在治疗目标和疾病管理上达成一致,从而更好地满足患者的需求。

### 参考文献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001.
- [3] Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:167. DOI: 10.1186/s12885-016-2208-2.
- [4] Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(10):1653-1665. DOI: 10.1007/s00277-017-3082-y.
- [5] Yu J, Parasuraman S, Paranagama D, et al. Impact of Myeloproliferative neoplasms on patients' employment status and work productivity in the United States: results from the living with MPNs survey[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):420. DOI: 10.1186/s12885-018-4322-9.
- [6] 徐俊卿, 徐泽锋, 王静雅, 等. 615例Ph染色体/BCR-ABL融合基因阴性骨髓增殖性肿瘤患者的症状负荷评估[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(1):26-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.005.

(收稿日期:2020-03-25)

(本文编辑:刘爽)