

河南省慢性髓性白血病患者伊马替尼治疗依从性观察及其对12个月时细胞遗传学反应的影响

李珍 张奕莉 周健 李梦娟 王娟 赵慧芳 桂瑞瑞 祖璿玲 宋永平

【摘要】 目的 观察2013年3月1日至2015年3月1日就诊河南省肿瘤医院血液科接受伊马替尼(IM)400 mg/d治疗的513例慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的治疗依从性及其对12个月时细胞遗传学反应的影响。方法 513例CML-CP患者均来自河南省,其中参加新型农村合作医疗保险456例,其他医疗保险57例。患者接受IM治疗后,对其进行常规患教,告知其定期复查骨髓象、BCR-ABL融合基因及染色体的重要性。每例患者随访12个月,根据其定期复查情况分别将其纳入依从性好组或依从性差组。通过卡方检验比较两组在12个月时的完全细胞遗传学反应(CCyR)率及Sokal评分危险度分布的差异;并记录患者诊断至开始IM治疗时间、受教育程度、个人年收入、居住地至医院的交通是否便利、年龄、性别等,通过Cox单因素及多因素分析影响12个月CCyR的因素。结果 513例CML-CP患者在IM治疗12个月时依从性好组(354例)CCyR率达82.2%,依从性差组(159例)CCyR率为50.9%,差异有统计学意义($P<0.001$);通过Sokal评分进行危险度分层,依从性好组低、中、高危分别为121、132、101例;依从性差组分别为58、61、40例,两组患者疾病危险度分布的差异无统计学意义($P=0.721$);COX单因素分析示,Sokal评分、年收入、受教育程度、诊断至开始治疗时间、依从性均与12个月时CCyR率显著相关(P 值均 <0.05)。Cox多因素分析示:受教育程度低($B=0.457, P=0.018$)、年收入低($B=0.267, P=0.035$)及治疗依从性差($B=0.587, P=0.026$)是IM治疗中影响患者12个月时CCyR率的独立危险因素。结论 依从性好的CML-CP患者接受IM治疗12个月时获得较好的遗传学反应;低学历、低收入及依从性差是影响患者12个月时CCyR率的独立危险因素。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性;酪氨酸激酶抑制剂;完全细胞遗传学反应;依从性

Compliance to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in Henan province and its influence on cytogenetic response at 12 months Li Zhen, Zhang Yanli, Zhou Jian, Li Mengjuan, Wang Juan, Zhao Huifang, Gui Ruirui, Zu Yingling, Song Yongping. Department of Hematopathy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China
Corresponding author: Song Yongping, Email:songyongping@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the compliance to Imatinib (IM) 400 mg/d in 513 patients with chronic myeloid leukemia chronic phase (CML-CP) referred to Henan Province Tumor Hospital from March 2013 through March 2015 and its influence on cytogenetic response at 12 months. **Methods** Of 513 patients with CML-CP from Henan province, 456 cases covered by the new rural cooperative medical insurance, and 57 cases by other medical insurances. Patients were told the importance of regular monitoring after receiving IM treatment, including bone marrow, BCR-ABL fusion genes and chromosomes. All patients were followed up for 12 months, according to the circumstances of the periodic review, to be subjected into good or poor compliance groups. Chi-square test was used to compare CCyR rate at 12 months and Sokal score difference of the distribution of risk between two groups. Diagnosis to IM treatment duration, level of education, personal income, convenience of residence to the hospital's traffic, age and gender were recorded, the Cox single and multiple factors analyses were implied to probe

the factors affecting CCyR 12 months. **Results** After receiving IM 400 mg/d treatment for 12 months, the CCyR rate in good compliance group (82.2%) was significantly higher than in poor compliance one (50.9%) ($P<0.001$). Sokal scores of risk stratification were 121, 132, 101, respectively in good compliance group; which were as of 58, 61, 40, respectively in poor compliance group, the difference of disease risk between the two groups was not statistical significance ($P=0.721$). Sokal score, annual income, level of education and diagnosis to treatment duration were positively related with the 12 months CCyR rate by the Cox single factor analysis ($P<0.05$). Level of education ($B=0.457, P=0.018$), income ($B=0.267, P=0.035$) and treatment compliance ($B=0.587, P=0.026$) were independent risk factors for the 12 months CCyR rate by the Cox multiple factor analysis. **Conclusions** Patients in CML-CP with good compliance achieved satisfactory responses when receiving IM treatment for 12 months. Low education, low income and poor treatment compliance were independent risk factors for the CCyR rate at 12 months.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Tyrosine kinase inhibitors; Complete cytogenetic response; Compliance

慢性髓性白血病(CML)是一种造血干细胞克隆性骨髓增殖性肿瘤。2000年伊马替尼(IM)的问世使得CML的治疗有了突破性的进步。针对干扰素和伊马替尼的国际随机调查研究(IRIS)结果显示IM用于初治慢性期(CP)CML的12个月内主要细胞遗传学反应率达85%,仅有7%的患者进展到加速期或急变期,5年无事件生存(EFS)率和总生存(OS)率分别提高到83%和89%^[1]。同时相关研究也表明12个月时获得完全细胞遗传学反应(CCyR)是判断总生存的一个重要指标^[2-4]。但是IM每年7万多的治疗费用,对于发展中国家的大多数患者是无法承担的。2013年3月我省新型农村合作医疗报销80%IM治疗费用政策的出台,给大多数CML患者接受IM治疗带来了希望。我们观察了2013年3月至2015年3月就诊我院血液科接受IM 400 mg/d治疗的513例CML-CP患者在IM治疗12个月时的CCyR率及其依从性,现将结果报道如下。

病例与方法

1. 病例:我院血液科2013年3月1日至2015年3月1日接受IM治疗的CML-CP患者共513例,治疗前完善骨髓形态学、BCR-ABL融合基因、染色体等检查,确诊为CML-CP。诊断和分期标准符合中国CML诊断与治疗指南(2013年版)^[5]。患者中位年龄为47(3~81)岁,均接受IM 400 mg/d治疗,开始治疗后予以常规患教,强调第3、6、9、12个月复查骨髓形态学、BCR-ABL融合基因(国际标准化)、染色体核型的重要性,嘱其定期复查。其中能定期完成第3、6、9、12个月相关检查的归为依从性好组,未能定期完成的归为依从性差组。根据治疗效果采用一代测序的方法进行ABL激酶区突变检测。

2. 调查方法:采用统一的病历报告表,由经过

培训的临床医师及研究生进行登记调查,内容包括人口学资料、诊断史、治疗史及随访依从性,通过定期的门诊随访,记录治疗过程中患者出现的不良反应,必要时进行干预。

3. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,采用卡方检验比较依从性好组与依从性差组患者在12个月时CCyR率及Sokal评分危险度分布的差异。单因素分析 $P<0.05$ 的变量代入Cox模型进行多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的依从性及其与ABL激酶区突变、Sokal评分危险度的关系:513例CML-CP患者中依从性好组354例,依从性差组159例。依从性好组3个月时BCR-ABL $<10\%$ 者270例(76.4%),且270例患者在6个月时BCR-ABL均 $<1\%$,12个月时均获得CCyR;3个月时BCR-ABL $\geq 10\%$ 且6个月时BCR-ABL $<1\%$ 者21例,12个月时均获得CCyR;63例患者3个月时BCR-ABL $\geq 10\%$ 且6个月时BCR-ABL $\geq 1\%$,9个月时进行ABL激酶区突变检测发现6例(9.5%)出现点突变,点突变类型包括:M351T(2例)、M244V(1例)、Y253H(2例)、F359V(1例)。依从性差组患者3个月时进行复查62例,其中42例BCR-ABL $<10\%$,6个月进行复查70例,其中39例BCR-ABL $<1\%$,以上患者在12个月时均获得CCyR;依从性差组患者3个月时BCR-ABL $>10\%$ 或6个月时BCR-ABL $>1\%$ 的患者在随后复查时进行ABL激酶区突变检查的有51例,10例(19.6%)出现点突变,点突变类型包括:E255V(2例)、M244V(3例)、F317L(1例)、M343T(2例)、Q253H(2例)。两组患者ABL激酶区突变发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.375, P=0.123$)。按初诊时Sokal评分将

疾病进行危险度分层。其中依从性好组低、中、高危分别为121、132、101例;依从性差组低、中、高危分别为58、61、40例,两组患者疾病危险度分布比较差异无统计学意义($\chi^2=0.654, P=0.721$)。

2. 患者依从性与12个月时CCyR率的关系:513例CML-CP患者接受IM治疗12个月时,依从性好组354例患者中291例获得CCyR,CCyR率为82.2%,依从性差组159例患者中81例获得CCyR,CCyR率为50.9%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=53.794, P<0.001$)。

3. 12个月时CCyR的影响因素分析:513例CML-CP患者中1例患者BCR-ABL190及BCR-ABL210融合基因均阴性,染色体为典型Ph,其余患者均为典型CML。513例患者在初诊时均接受过羟基脲治疗降低白细胞负荷,其中31例在羟基脲治疗后接受过干扰素治疗。确诊至开始IM治疗的中位时间为38(1~121)个月。其中221例患者确诊至开始IM治疗时间<12个月,为早慢性期患者,292例患者确诊至开始IM治疗时间 \geq 12个月,为晚慢性期患者。在IM治疗第1年内,4例患者进展至加速期,2例患者出现急性淋巴细胞白血病(ALL)变,加用化疗后均获得CR,其中1例ALL变患者因肺部感染死亡。

单因素分析结果显示,Sokal评分、年收入、受教育程度及诊断至开始治疗的时间、治疗依从性与12个月时CCyR率显著相关,同时性别、既往治疗及交通是否方便则对12个月时CCyR率无显著影响(表1)。

在Cox多因素分析中,我们发现Sokal评分、受教育程度、年收入、诊断至开始治疗时间及治疗依从性中,受教育程度($B=0.457, P=0.018$)、年收入($B=0.267, P=0.035$)及治疗依从性($B=0.587, P=0.026$)是IM治疗中影响患者12个月时CCyR率的独立预后因素。其回归系数均为正值,提示受教育程度低、低收入及治疗依从性差是导致CML患者12个月时未能获得CCyR的高危因素。

讨 论

自2000年IM问世后CML的治疗有了突破性进展,也使CML变成了一种慢性病,让大多数患者能够获得长期生存。但十余年的观察发现,CML也像糖尿病、高血压等其他慢性病一样在长期的治疗过程中会受到很多因素的影响,从而导致依从性

表1 单因素分析慢性髓性白血病慢性期患者伊马替尼(IM)治疗12个月时完全细胞遗传学反应(CCyR)影响因素

因素	例数	CCyR [例(%)]	P值
性别			0.842
男	289	211(73.0)	
女	224	161(71.9)	
Sokal评分			<0.001
低危	179	157(87.7)	
中危	193	138(71.5)	
高危	141	77(54.6)	
既往治疗			0.149
羟基脲	513	353(68.8)	
干扰素	31	19(61.3)	
个人年收入			0.030
<1万	298	201(67.4)	
\geq 1万	215	171(79.5)	
受教育程度			0.015
低等	256	152(59.4)	
中等	154	134(87.0)	
高等	103	86(83.5)	
交通			0.547
方便	212	157(74.1)	
不方便	301	215(71.4)	
诊断至开始IM治疗时间			<0.001
<12个月	221	183(82.8)	
\geq 12个月	292	189(64.7)	
依从性			<0.001
好	354	291(82.2)	
差	159	81(50.9)	

差,治疗效果不佳。已有相关研究报道^[6],患者依从性差可能导致IM治疗效果不佳,同时增加医疗费用。然而由于依从性评价的复杂性,目前没有一个金标准来衡量IM的治疗依从性^[7-8],也没有定义好的依从性标准^[9]。虽然在先前的研究中,很多种方法被用来评估患者的依从性,如微电子监测^[10]、规定中断治疗的比率^[11]、自我报告的视觉模拟量表^[11]等,但也都是尝试阶段。

我们试图从CML患者IM治疗期间能否定期进行监测来分析患者的依从性,同时又进一步从诊断至开始IM治疗时间、受教育程度、个人年收入、Sokal评分、既往治疗、居住地至医院的交通是否便利、年龄、性别等可能影响治疗效果的因素进行分析。在回顾性分析我院513例接受IM治疗的CML-CP患者中发现,依从性好组获得CCyR率(82.2%)较依从性差组(50.9%)高,且差异有统计学意义($P<0.001$)。而且分析发现两组患者疾病危险度分布、突变发生率之间差异均无统计学意义(P 值均 $>$

0.05)。因此,定期进行血液学、分子学及遗传学监测无疑能够提高CML-CP患者12个月时的CCyR率。在定期监测的情况下能够及时发现问题,进行干预,在我们的观察中发现依从性好组患者在出现I~III度骨髓抑制或轻中度过敏反应时未减量或停药,必要时给予G-CSF、输注血小板及抗过敏等对症治疗。而依从性差组患者因未能及时就诊,则自行减量或停药,可能导致治疗效果不佳。

随后在进一步采用Cox单因素分析发现,Sokal评分、年收入、受教育程度、诊断至开始治疗的时间及治疗依从性与IM治疗12个月时CCyR率显著相关。同时采用Cox多因素分析发现,低学历、低收入及治疗依从性差是影响CML患者12个月时CCyR率的独立预后因素。

既往有研究报道,不考虑经济因素,所有患者均能接受药物治疗,受教育程度高的患者能更好地理解疾病的发生机制从而能够认识到长期规律治疗的重要性^[12-13]。有关乳腺癌的一项研究显示,社会经济和教育会影响乳腺癌的死亡率^[14]。我们在研究中也发现,CML也同其他的慢性病一样受经济及教育程度的影响。受教育程度高的患者能更好地理解疾病的发生发展,不会对疾病过于恐惧,能够更好地遵医嘱治疗,从而获得更好的疗效。我省作为一个农业大省,目前就诊我院的CML患者中约89%(456例)来自农村,平时靠种地维持日常生活,因此IM的治疗费用对大多数家庭仍然是一个较重的经济负担,而且49.9%(256/513)的患者只接受过低等教育,并不能很好地了解疾病,没有意识到定期随访的重要性,从而没能定期进行随访监测。

因此,对于CML患者,提高收入或出台较好的医保政策,无疑能减轻患者治疗的经济负担,同时作为医务工作者,对患者加强患教,让患者更好地认识疾病,减轻对疾病恐惧的心理负担,无疑能够提高患者的治疗依从性,进而能够遵医嘱进行定期监测,动态观察治疗效果,及时进行干预,使患者获得更好的长期生存。

参考文献

- [1] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2408-2417. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
- [2] Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of

an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4541-4546. doi:10.1182/blood-2011-04-348110.

- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2408-2417.
- [4] de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20):3358-3363. doi:10.1200/JCO.2007.15.8154.
- [5] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464-470. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.021.
- [6] Chen LC, Chen TC, Huang YB, et al. Disease acceptance and adherence to imatinib in Taiwanese chronic myeloid leukaemia outpatients[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(1):120-127. doi: 10.1007/s11096-013-9867-8.
- [7] Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action[J]. *J Nurs Scholarsh*, 2003, 35(3):207.
- [8] DiMatteo MR. Evidence-based strategies to foster adherence and improve patient outcomes[J]. *JAAPA*, 2004, 17(11):18-21.
- [9] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research[J]. *Med Care*, 2004, 42(3):200-209.
- [10] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2381-2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- [11] Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study[J]. *Blood*, 2009, 113(22):5401-5411. doi: 10.1182/blood-2008-12-196543.
- [12] Cavalli-Björkman N. Implications of patients' socioeconomic status - what oncologists should be aware of[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(2):161-163. doi: 10.3109/0284186X.2013.865079.
- [13] Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NM, et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(7):731-737.
- [14] Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study[J]. *Blood*, 2009, 113(22):5401-5411. doi: 10.1182/blood-2008-12-196543.

(收稿日期:2015-12-19)

(本文编辑:王叶青)