

酪氨酸激酶抑制剂相关不良反应对中国慢性髓性白血病慢性期患者日常生活的影响研究

于露 汪海波 江倩

【摘要】 目的 评估中国慢性髓性白血病(CML)慢性期(CP)患者报告的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)相关不良反应及其对日常生活的影响。方法 2014年5月至11月在全国范围内向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷。TKI不良反应对患者日常生活的影响程度采用自我报告的形式,以1分(没有影响)至5分(严重影响)进行评估。结果 731例CML-CP受访者报告了TKI相关不良反应影响其日常生活评分,中位年龄41(18~88)岁,男性407例(56%),560例(77%)确诊至TKI治疗时间<1年。中位TKI治疗时间为3(<1~13)年,549例(75%)获得完全细胞遗传学反应,301例(41%)获得完全分子学反应。TKI最多见的不良反应依次为水肿(44%)、乏力(38%)、胃肠道不适(32%)、面部颜色改变(19%)、肌肉痉挛(19%)、皮疹(14%)、肝功能异常(12%)、体重增加(12%)和血细胞计数降低(8%)。多因素分析显示,TKI服药时间<4年是乏力的独立影响因素;女性、年龄≥40岁、服用一代TKI者容易发生水肿;服用一代TKI容易发生胃肠道不适;服用二代TKI容易出现皮疹及肝功能异常;女性容易出现体重增加;确诊至TKI治疗时间≥1年、服用一代TKI者较易出现肌肉痉挛;服用仿制品是血细胞计数降低的独立影响因素。患者自我报告TKI相关不良反应影响日常生活的评分显示218例(30%)没有影响(1分),375例(51%)受轻中度影响(2~3分),138例(19%)受严重影响(4~5分)。多因素分析显示,仅将人口学特征纳入分析时,女性、年龄≥40岁、服用仿制品、TKI服药时间<4年与受访者较高的日常生活受影响程度显著相关;将不良反应也纳入多因素分析后,未接受高等教育、TKI服药时间<4年、服用仿制品以及以下不良反应:水肿、乏力、胃肠道不适、面部颜色改变、皮疹和肝功能异常与较高的日常生活受影响程度相关。结论 服用TKI的中国CML-CP患者中,水肿、乏力、胃肠道不适、皮疹、面部颜色改变和肝功能异常是最常见的、影响其日常生活的药物不良反应。女性、年龄≥40岁、未接受高等教育、服用仿制品和TKI治疗时间较短与患者日常生活受影响显著相关。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 酪氨酸激酶抑制剂; 日常生活; 药物毒性
基金项目:国家自然科学基金(81370637)

Patient reported outcome of tyrosine kinase inhibitor related side effects and their impact on daily life in Chinese patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase Yu Lu*, Wang Haibo, Jiang Qian*. *Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China*
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the impact of patient reported outcome of tyrosine kinase inhibitor (TKI) related side effects on daily life in Chinese patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase (CP). **Methods** From May to November in 2014, anonymous questionnaires were distributed to adult CML patients who were receiving TKI treatment in China. The impact of TKI-related side effects on daily life were assessed by the score of 1 (no impact) to 5 (high impact) from patient self-report. **Results** Data from 731 respondents in the CP who reported the score of the impact of TKI-related side effects on daily life were collected. 407 (56%) were male. The median age was 41 years (range, 18 to

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(于露、江倩);北京大学临床研究所(汪海波)

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

88 years). 560(77%) started TKI treatment within 1 year after diagnosis. With a median treatment duration of 3 years (range, <1 to 13 years), 549 (75%) respondents achieved a complete cytogenetic response (CCyR) and 301 (41%) achieved a complete molecular response (CMR). The most common TKI-related adverse effects were edema ($n=323$, 44%), fatigue ($n=277$, 38%), gastrointestinal disorders ($n=235$, 32%), skin color changes ($n=142$, 19%), muscle cramps ($n=137$, 19%), rash ($n=105$, 14%), hepatic function abnormalities ($n=91$, 12%), weight gain ($n=86$, 12%), and cytopenia ($n=59$, 8%). Multivariate analyses showed that TKI treatment duration <4 years was the factor associated with fatigue; Edema was more observed in female, ≥ 40 years old and use of 1st generation TKI; Gastrointestinal disorders in use of 1st generation TKI; Hepatic function abnormalities and rash in use of 2nd generation TKI; Weight gain in female; Muscle cramps in long-term interval from diagnosis to therapy and use of 1st generation TKI; Low blood counts in use of generic TKI. There was no impact of TKI-related side effects on daily life in 218 (30%) respondents (1 score). 375 (51%) respondents reported their daily life were slightly or moderately decreased (2 or 3 score), while 138 (19%) significantly decreased (4 or 5 score). Multivariate analyses showed that female, ≥ 40 years old, use of generic TKI, TKI treatment duration <4 years were factors associated with negative effect on their daily life. When taking TKI related side-effects into consideration, secondary school and below, use of generic TKI, TKI treatment duration <4 years, edema, fatigue, gastrointestinal disorders, skin color changes, rash and hepatic function abnormalities, were factors associated with negative effect on their daily life. **Conclusion** Edema, fatigue, gastrointestinal disorders, rash, skin color changes and hepatic function abnormalities were common TKI-related side effects and influenced CML patients' daily life in China. In addition, female, older age, lower education level, use of generic TKI and shorter TKI treatment duration were associated with negative impact on quality of life.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL (+); Tyrosine kinase inhibitors; Daily life; Drug toxicity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370637)

慢性髓性白血病(CML)年发病率在欧美国家为0.4~1.6/10万,在中国为0.36/10万(每年新增病例约5 470例)^[1-4]。2000年以来,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世使CML慢性期(CML-CP)患者的生存期已接近同龄正常人^[5-6]。2001年4月,甲磺酸伊马替尼(商品名格列卫,瑞士诺华公司产品)在中国进入临床试验,于2007年获批为一线用药。2007年和2008年,二代TKI尼洛替尼(商品名达希纳,瑞士诺华公司产品)和达沙替尼(商品名施达赛,美国百时美施贵宝公司产品)治疗伊马替尼治疗失败CML患者的临床试验分别在中国启动,两药先后于2009年和2011年获批为CML的二线选择。十余年前,国外(如印度)生产的伊马替尼及达沙替尼仿制品非法流入中国。2013年末,国产TKI仿制品获准上市。越来越多的中国CML患者接受了TKI治疗。

TKI长期治疗是CML患者所必需的,TKI相关不良反应会影响患者的正常生活,引发治疗依从性和持续性下降,导致疗效不能获得甚至疾病进展^[7-8]。因此,TKI对CML患者生活质量(QOL)的影响日益受到关注^[9-16]。目前,国内外缺乏大宗病例中不同种类TKI不良反应发生谱的比较性研究。为此,我们设计了本项服用不同种类TKI的中国CML患者常见不良反应的种类及发生率的调研,评估TKI不良反应对患者日常生活的影响及其相关因素。

病例与方法

1. 研究设计及研究人群:本调研取自一项大型横断面研究,由江倩教授及北京新阳光慈善基金会共同设计及实施。2014年5月至11月,向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷,包括通过互联网发放电子问卷,在患者教育活动中、患者援助项目(PAP)发药地以及北京大学人民医院血液科门诊发放纸质问卷。本研究获得了北京大学人民医院伦理委员会的批准。

2. 调查项目:调查问卷包括以下问题:受访者人口学特征(年龄、性别、户籍、受教育程度),TKI治疗前的CML疾病特征(诊断时间、诊断时疾病分期、TKI前用药史、开始TKI治疗的时间及TKI治疗距诊断的时间),目前使用的TKI种类,TKI的治疗反应,前三种最严重的药物不良反应,不良反应对受访者日常生活的影响[以1分(没有影响)至严重影响进行评估]。本研究我们主要关注TKI治疗中的药物不良反应以及不良反应对受访者日常生活的影响程度,比较不同药物之间不良反应的差异,并分析不良反应及其影响患者日常生活的相关因素。

3. 统计学处理:服用不同种类TKI受访者日常生活影响程度评分的比较采用Kruskal-Wallis检验及Mann-Whitney U检验,不良反应在不同种类TKI

的分布差异采用卡方检验,发生不良反应的影响因素采用卡方检验进行单因素分析并采用二元 Logistic 回归模型进行多因素分析。以上统计分析均采用 SPSS 22.0 软件进行。采用 SAS 软件,将受访者基线特征、TKI 种类、不良反应种类及 TKI 相关不良反应对日常生活影响程度自我评分的影响采用累积比数 Logistic 回归模型进行单因素分析及进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2014 年 5 月至 11 月,共收集到 1 038 份调查问卷,其中 358 份(34%)来自于互联网,680 份(66%)为现场调查。其中,949 份是可评估的,包括 358 份(38%)电子问卷和 591 份(62%)纸质问卷。其余因受访者未满足 18 岁、未填写关键信息(如年龄及 TKI 使用情况)或从未服用 TKI 而被排除。其中,731 例受访者目前服用 TKI 并报告了不良反应对日常生活影响评分,为本研究的研究对象。

1. 受访者基本特征:731 例可评估的受访者基本特征见表 1。中位年龄 41 (18~88) 岁,407 例(56%)为男性,488 例(67%)为城镇户籍,361 例(49%)为大学及以上学历。CML 诊断年份自 1980 年至 2014 年。开始 TKI 治疗时间为 2001 年至 2014 年,560 例(77%)在确诊 1 年以内开始 TKI 治疗。服用的 TKI 种类中格列卫占 548 例(75%)。TKI 中位治疗时间为 3 (<1~13) 年,549 例(75%)获得完全细胞遗传学反应,301 例(41%)获得完全分子学反应。

2. TKI 相关的不良反应:问卷询问了每例受访者前 3 种最严重的不良反应。731 例受访者中,4 例(0.5%)无任何不适,224 例(31%)有 1 种不良反应,174 例(24%)有 2 种,327 例(45%)有 ≥ 3 种。最多见的不良反应依次为:水肿 323 例(44%),乏力 277 例(38%),胃肠道不适 235 例(32%),面部颜色改变 142 例(19%),肌肉痉挛 137 例(19%),皮疹 105 例(14%),肝功能异常 91 例(12%),体重增加 86 例(12%),血细胞计数降低 59 例(8%)。

各类不良反应在不同种类 TKI 治疗组中的分布见图 1。水肿($P < 0.001$)、胃肠道不适($P = 0.003$)、肌肉痉挛($P = 0.007$)、皮疹($P < 0.001$)、肝功能异常($P = 0.005$)和血细胞计数降低($P = 0.004$)在 5 种 TKI 间的发生率差异均有统计学意义。因服用国产达沙替尼患者例数较少,剔除后 4 组之间比较显示,水肿($P < 0.001$)、胃肠道不适($P = 0.002$)、面部颜色改变($P = 0.042$)、肌肉痉挛($P = 0.006$)、皮疹($P < 0.001$)、肝

表 1 接受 TKI 治疗且报告不良反应对日常生活影响评分的 731 例受访者基本特征

特征	患者分布
性别[例(%)]	
男	407(56)
女	281(38)
缺失	43(6)
年龄[岁, M(范围)]	41(18~88)
户籍[例(%)]	
农村	193(26)
城镇	488(67)
缺失	50(7)
受教育程度[例(%)]	
中学及以下学历	319(44)
大学及以上学历	361(49)
缺失	51(7)
确诊至开始 TKI 治疗时间[例(%)]	
<1 年	560(77)
≥ 1 年	171(23)
TKI 服药时间[例(%)]	
<4 年	475(65)
≥ 4 年	256(35)
TKI 种类[例(%)]	
格列卫	548(75)
国产伊马替尼	57(8)
达希纳	88(12)
施达赛	31(4)
国产达沙替尼	7(1)
细胞遗传学反应[例(%)]	
CCyR	549(75)
未达 CCyR	99(14)
缺失	83(11)
分子生物学反应[例(%)]	
CMR	301(41)
未达 CMR	361(49)
缺失	69(10)

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CCyR:完全细胞遗传学反应;CMR:完全分子学反应

功能异常($P = 0.006$)发生率差异有统计学意义,血细胞计数降低发生率差异无统计学意义($P = 0.061$)。

3. TKI 治疗发生不良反应的影响因素:对各种不良反应发生的影响因素进行单因素分析及多因素分析;结果见表 2、3,TKI 服药时间短是乏力的独立影响因素;女性、年龄 ≥ 40 岁、服用一代 TKI 者容易发生水肿;服用一代 TKI 容易发生胃肠道不适;服用二代 TKI 容易出现皮疹及肝功能异常;女性容易出现体重增加;确诊至 TKI 开始时间 ≥ 1 年、服用一代 TKI 者较易出现肌肉痉挛;服用仿制品是血细胞计数降低的独立影响因素。

4. 日常生活受影响的程度分析:731 例患者报

告TKI相关不良反应对日常生活影响程度的评分情况:1分218例(30%)、2分166例(23%)、3分209例(29%)、4分66例(9%)、5分72例(10%)。

其中,服用格列卫与国产伊马替尼者之间差异有统计学意义($P=0.001$),服用三种二代TKI者间有差异趋势($P=0.073$),服用原研药与仿制品者之间差异有统计学意义($P<0.001$),服用两种仿制品者之间差异无统计学意义($P=0.158$),而服用三种原研药者差异无统计学意义($P=0.709$)。经卡方检验分析,自我报告的1~5分中,服用不同TKI的受访者的分布比例差异亦有统计学意义($P<0.001$)(图2)。

5. 日常生活影响程度评分的相关因素分析:分析受访者的人口学特征、疾病和TKI治疗相关特征及TKI相关不良反应的种类对受访者自我报告的日常生活影响程度评分的影响。仅将人口学特征纳入分析时,女性、年龄 ≥ 40 岁、服用仿制品、TKI服药时间 < 4 年与受访者较高的日常生活受影响程度显著相关;将不良反应也纳入后,未接受高等教育、TKI服药时间 < 4 年、服用仿制品仍为影响受访者日常生活的危险因素。此外,水肿、乏力、胃肠道不

适、皮疹、面部颜色改变以及肝功能异常是使受访者日常生活严重受影响的TKI相关不良反应(表4)。

讨 论

本项调研首次反映了中国服用TKI的CML-CP患者药物不良反应及其对患者日常生活的影响。报告的TKI相关不良反应依次为水肿、乏力、胃肠道不适、面部颜色改变、肌肉痉挛、皮疹、肝功能异常、体重增加和血细胞计数降低,且各不良反应在不同种类TKI组中差异有统计学意义。性别、年龄、TKI治疗开始距诊断时间和TKI服药时间与某种不良反应显著相关。30%的患者TKI相关不良反应不影响其日常生活(评分1分),51%的患者受到轻中度影响(评分2~3分),19%的患者严重受影响(评分4~5分)。女性,年龄 ≥ 40 岁,未接受高等教育,服用仿制品和TKI服药时间短以及水肿、乏力、胃肠道不适、面部颜色改变、皮疹和肝功能异常的TKI相关不良反应显著影响患者的日常生活。

国内外报道TKI常见的不良反应发生率如

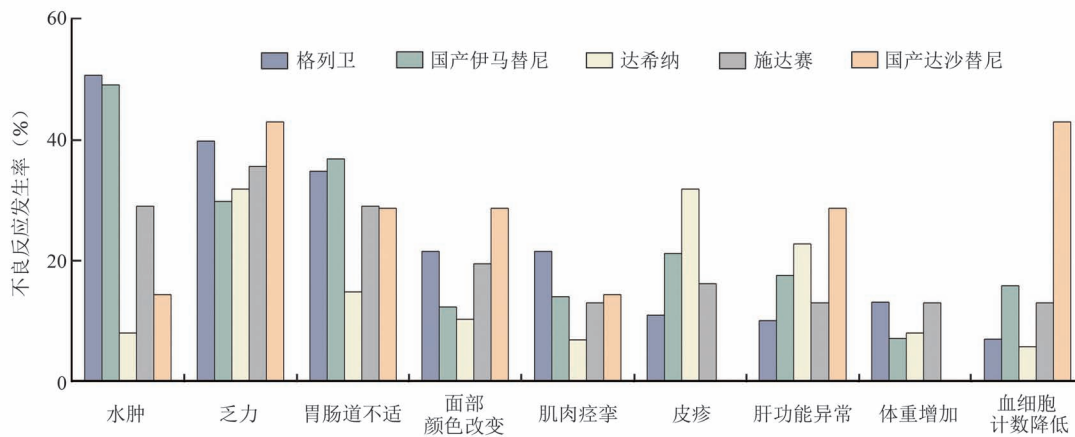


图1 各类不良反应在不同种类酪氨酸激酶抑制剂治疗组中分布

表2 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗发生不同类型不良反应的单因素分析

因素	P值								
	乏力	水肿	胃肠道不适	皮疹	体重增加	肌肉痉挛	肝功能异常	面部颜色改变	血细胞计数降低
性别(男性/女性)	0.111	<0.001	0.491	0.155	0.008	0.681	0.989	0.795	0.138
户籍(农村户籍/城镇户籍)	0.997	0.008	0.561	0.235	0.034	0.677	0.376	0.866	0.553
受教育程度(中学及以下学历/大学及以上学历)	0.889	0.543	0.084	0.878	0.083	0.416	0.446	0.469	0.516
年龄(<40岁/ ≥ 40 岁)	0.332	<0.001	0.006	0.047	0.903	0.156	0.476	0.974	0.379
确诊至TKI开始时间(<1年/ ≥ 1 年)	0.113	0.653	0.856	0.109	0.566	0.075	0.212	0.694	0.949
TKI服药时间(<4年/ ≥ 4 年)	0.011	0.030	0.344	0.202	0.087	0.046	0.065	0.522	0.029
TKI种类(一代/二代)	0.246	<0.001	0.001	0.001	0.245	0.002	0.002	0.064	0.511
TKI种类(原研药/仿制品)	0.251	0.849	0.497	0.295	0.152	0.315	0.110	0.256	0.001

表3 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗发生不同类型不良反应的多因素分析

因素	乏力		水肿		胃肠道不适		皮疹	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
女性			1.9(1.4~2.7)	<0.001				
年龄≥40岁			2.1(1.5~3.0)	<0.001			1.5(1.0~2.3)	0.080
确诊至TKI开始时间≥1年								
服用一代TKI			9.3(5.0~17.0)	<0.001	2.4(1.5~4.1)	0.001	0.4(0.3~0.6)	<0.001
服用仿制品								
TKI服药时间<4年	1.5(1.0~2.1)	0.030						

因素	体重增加		肌肉痉挛		肝功能异常		血细胞计数降低	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
女性	1.9(1.2~3.0)	0.009						
年龄≥40岁			1.4(1.0~2.1)	0.080				
确诊至TKI开始时间≥1年			1.6(1.0~2.4)	0.043				
服用一代TKI			3.1(1.6~6.0)	0.001	0.4(0.3~0.7)	0.003		
服用仿制品							2.6(1.3~5.4)	0.006
TKI服药时间<4年	1.7(1.0~2.5)	0.067			1.7(0.9~2.5)	0.086		

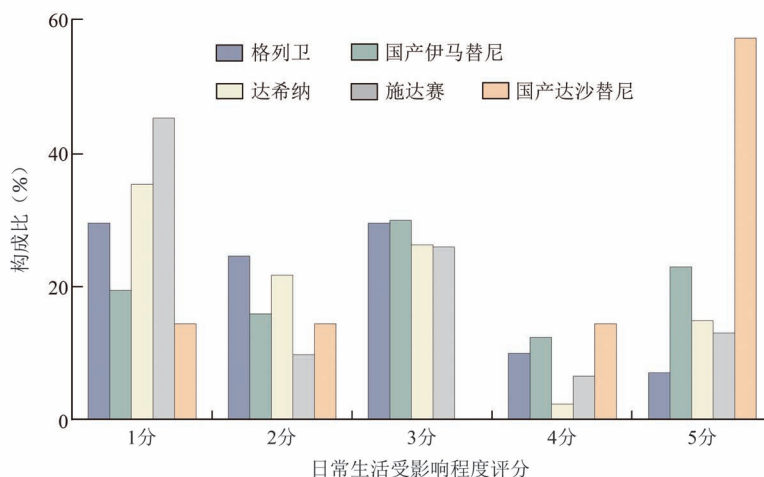


图2 服用不同种类酪氨酸激酶抑制剂受访者药物不良反应导致其日常生活受影响评分比较

下^[9,15-25]:水肿:格列卫23%~56%,达希纳4%~7%,施达赛9%~29%,国产伊马替尼75%~81%;乏力:格列卫14%~35%,达希纳9%~11%,施达赛8%~11%,国产伊马替尼10%;胃肠道不适:格列卫26%~35%,达希纳4%~8%,施达赛11%~20%,国产伊马替尼14%~35%;肌肉痉挛:格列卫18%~24%,达希纳6%~16%;皮疹:格列卫15%~26%,达希纳31%~47%,施达赛11%~18%,国产伊马替尼33%~37%;肝功能异常:格列卫1%~19%,达希纳9%~70%,施达赛17%,国产伊马替尼3%~43%;严重血细胞减少:格列卫3%~68%,达希纳3%~48%,施达赛10%~63%,国产伊马替尼14%~57%。目前,有关国产伊马替尼、达沙替尼不良反应的研究数据相对较少、不完整或缺如。本研究结果显示,接受不同TKI治疗的中国CML-CP患者自我报告的常见药物不良反应与国内外来自医师的报道相似,如乏力在各种TKI的服用

者中均很常见,水肿更多见于服用伊马替尼患者,达希纳更易引发皮疹和肝功能异常,而服用达沙替尼者更易出现严重的血小板减少等。本研究中,一代TKI是发生水肿的独立影响因素,二代TKI皮疹及肝功能异常发生率高于一代TKI,与国内外报道一致。值得一提的是,我们发现服用仿制品的受访者与服用原研药者相比,血细胞计数降低发生率更高,由于目前缺乏相关报道对原研药及仿制品之间进行血液学相关不良反应对比,不能除外血液学不良反应多见是否与仿制品本身质量有关或与服用仿制品的受访者可能存在监测管理不规范相关。

文献[6,9-12,26]报道显示,水肿、乏力、胃肠道不适、肝功能异常等是影响服用格列卫或达希纳患者QOL或日常生活的不良反应。本研究也有相似的发现。此外,面部颜色改变、皮疹也为影响患者日常生活的独立因素。药物不良反应导致患者容

表4 日常生活影响程度评分的相关因素分析

因素	单因素分析		多因素分析 ^a		多因素分析 ^b	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
女性	1.4(1.5~1.8)	0.021	1.3(1.0~1.8)	0.038		
年龄≥40岁	1.2(0.9~1.6)	0.123	1.4(1.1~1.9)	0.011		
农村户籍	1.0(0.8~1.4)	0.764				
中学及以下学历	1.4(1.1~1.8)	0.017			1.4(1.1~1.9)	0.016
确诊至TKI开始时间≥1年	1.1(0.8~1.5)	0.680				
TKI服药时间<4年	1.7(1.3~2.2)	<0.001	1.7(1.3~2.3)	<0.001	1.6(1.2~2.2)	<0.001
服用二代TKI	1.1(0.8~1.6)	0.400				
服用仿制品	2.7(1.7~4.3)	<0.001	2.5(1.6~4.0)	<0.001	2.3(1.4~3.7)	<0.001
TKI相关不良反应						
乏力	2.9(2.2~3.8)	<0.001			3.2(2.4~4.3)	<0.001
水肿	1.7(1.3~2.2)	<0.001			2.0(1.5~2.7)	<0.001
胃肠道不适	2.2(1.6~2.9)	<0.001			2.5(1.8~3.3)	<0.001
皮疹	1.5(1.0~2.1)	0.036			1.9(1.3~2.8)	0.002
体重增加	1.1(0.7~1.6)	0.720				
面色改变	1.2(0.9~1.7)	0.220			1.6(1.1~2.2)	0.012
血细胞计数降低	2.7(1.7~4.4)	<0.001				
肝功能异常	2.9(1.9~4.3)	<0.001			4.0(2.6~6.1)	<0.001
肌肉痉挛	1.1(0.8~1.6)	0.430				

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;^a模型不包括TKI相关不良反应;^b模型包括TKI相关不良反应

颜和体态的改变,影响了其社会交往中的自我形象,是可以理解的影响患者日常生活的危险因素。

Efficace等^[15]报道了服用格列卫的CML患者以SF-36量表进行健康相关QOL的调查,发现女性较男性QOL降低更为明显。本研究也显示,女性患者日常生活受影响较严重。Aziz等^[16]曾报道,随着格列卫治疗时间的延长,CML受访者的身体健康评分逐渐改善。我们的研究对象包括服用多种TKI的患者,也发现了相似的结果,即服药时间越长者,日常生活受影响较轻,考虑与随着服药时间延长,受访者对不良反应逐渐耐受相关。本研究中,我们还发现接受高等教育的患者日常生活受影响较轻,考虑可能与其较高的知识水平有利于理解和配合医师的治疗与管理相关。

值得注意的是,我们发现服用仿制品也是影响日常生活的独立因素。本研究目的并不在于比较仿制品与原研药品质量和安全性的差异,因为已有研究报道了国产伊马替尼与格列卫临床有效性和安全性相似^[24-25],这种结果不排除由于服用TKI仿制品的CML患者疏于管理所致,出自本调研的另一项关于TKI治疗反应监测的结果显示,服用仿制品的患者监测频率显著低于服用原研药者^[27]支持这一推测。随着国外非法TKI仿制品的流入和国产TKI的上市,国内CML患者有了更多使用和选择TKI的机会。但服用国产仿制品的患者可以经任意

医师处方或在药店非处方购药,服用国外仿制品的患者往往通过互联网或其他非正规的途径获得药品,这些患者缺乏专业的CML医师的管理和指导,特别是当出现TKI相关的不良反应时。而服用原研药者,接受的是较为严格的PAP模式的约束和较有经验的、熟悉CML诊治流程的PAP医师的管理。因此我们推测,服用仿制品的患者疏于监管可能是TKI相关不良反应导致其日常生活受影响较重的主要原因。由于TKI不良反应多为I~II级,有经验的医师通过调整药物剂量或予以对症干预较易控制或减轻。在仿制品即将大力发展的未来,CML患者教育和TKI不良反应的监管需要予以重视,以保证患者在经济可承受的TKI长期治疗中,尽可能减少药物相关不良反应所导致的生活质量下降,提高服用依从性。

总之,在服用TKI的中国CML-CP患者中,水肿、乏力、胃肠道不适、皮疹、面部颜色改变和肝功能异常是最常见的并影响其日常生活的药物不良反应。女性、年龄≥40岁、未接受高等教育、服用仿制品和TKI治疗时间较短也与其日常生活受影响显著相关。临床医生在诊疗CML患者时,应重视对TKI不良反应的管理,减少其对患者日常生活的影响。

志谢:北京新阳光基金会刘正琛、张颂昕等参与本研究的实施、数据收集和整理

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia [S]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- [2] Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries [J]. *Leukemia*, 2015, 29(6):1336-1343. doi: 10.1038/leu.2015.73.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- [4] 杨崇礼, 张晓波. 全国白血病发病情况调查 [J]. *中国医学科学院学报*, 1992, 14(1):12-18.
- [5] Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(5): e186-193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
- [6] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132. doi: 10.1038/leu.2015.36.
- [7] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy [J]. *Blood*, 2011, 117(14):3733-3736. doi: 10.1182/blood-2010-10-309807.
- [8] 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.
- [9] Guérin A, Chen L, Ionescu-Ittu R, et al. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(11):2317-2328. doi: 10.1185/03007995.2014.944973.
- [10] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *Leukemia*, 2013, 27(7):1511-1519. doi: 10.1038/leu.2013.51.
- [11] Efficace F, Breccia M, Saussele S, et al. Which health-related quality of life aspects are important to patients with chronic myeloid leukemia receiving targeted therapies and to health care professionals? GIMEMA and EORTC Quality of Life Group [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(9):1371-1381. doi: 10.1007/s00277-012-1458-6.
- [12] Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(4):1097-1103. doi: 10.1007/s00520-012-1630-5.
- [13] Jain P, Das VN, Ranjan A, et al. Comparative study for the efficacy, safety and quality of life in patients of chronic myeloid leukemia treated with Imatinib or Hydroxyurea [J]. *J Res Pharm Pract*, 2013, 2(4):156-161. doi: 10.4103/2279-042X.128145.
- [14] Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11):2138-2146. doi: 10.1200/JCO.2003.12.154.
- [15] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population [J]. *Blood*, 2011, 118(17):4554-4560. doi: 10.1182/blood-2011-04-347575.
- [16] Aziz Z, Iqbal J, Aaqib M, et al. Assessment of quality of life with imatinib mesylate as first-line treatment in chronic phase-chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(6): 1017-1023. doi: 10.3109/10428194.2011.560310.
- [17] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2012, 119(5):1123-1129. doi: 10.1182/blood-2011-08-376087.
- [18] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2014, 123(4):494-500. doi: 10.1182/blood-2013-06-511592.
- [19] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期100例追踪观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(11): 721-726. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.11.001.
- [20] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132. doi: 10.1038/leu.2015.36.
- [21] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24):2251-2259. doi: 10.1056/NEJMoa0912614.
- [22] Moshfeghi K, Nazemzadeh N, Mehrzad V, et al. Comparison of effectiveness and safety of Iranian-made vs. Indian-made imatinib in treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *Adv Biomed Res*, 2013, 2:17. doi: 10.4103/2277-9175.108000.
- [23] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. *Blood*, 2015, 125(18):2771-2778. doi: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [24] 江倩, 赵东陆, 金洁, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8):651-655. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.005.
- [25] 陈娟, 周励, 杜圣红, 等. 国产伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效与安全性观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3): 235-237. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.013.
- [26] 于露, 汪海波, 黄晓军, 等. 格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7):554-558. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2016. 07.003.
- [27] Jiang Q, Gale RP. Molecular monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy of chronic myeloid leukemia in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1549-1555. doi: 10.1007/s00432-016-2158-8.

(收稿日期:2016-03-29)

(本文编辑:刘爽)