

## 患者报告结局及其在血液肿瘤中的应用

江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心  
100044

通信作者:江倩,Email:jiangqiandr@outlook.com

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.019

### Patient-reported outcome and its application in hematological neoplasm

Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqiandr@outlook.com

从20世纪70年代起,医学模式已经由以往的生物医学模式逐步转变为生物-心理-社会医学模式,健康的定义也不仅仅只是机体生理功能良好、无症状体征,良好的心理状态和完整的社会功能也成为评价个人健康状态的重要标准<sup>[1]</sup>。在21世纪,“以患者为中心”医疗模式的提出,强调了患者在疾病诊疗过程中的重要意义。这种新的患者管理的概念旨在通过患者的积极参与,充分了解患者的想法、态度和需求,并给予积极应答,对增强医患沟通、提高医疗服务质量和患者满意度具有重要价值<sup>[2]</sup>。关注患者报告结局(Patient-Reported Outcome, PRO)是新型医学模式下增加患者参与诊疗过程的重要途径。本文综述PRO的概念及其在血液肿瘤领域的意义和应用,并探讨PRO在临床实践中面临的问题。

#### 一、概述

现代医疗手段下,临床医师能够直接准确地获得患者生理生化指标等客观数据,评价临床疗效,而患者在诊疗过程中的生理和心理状态变化、症状的严重程度及其对日常生活的影响、患者对疾病的认知和对诊疗的感受等信息无法直接获得。这些虽然不是诊疗的重点,但对临床决策的制定、疗效的评估具有重要意义。2002年,国际生活质量研究协会、美国食品药品监督管理局(FDA)及欧洲生活质量评估协调处等多家机构共同提出,对临床疗效的评估应包括医务人员报告、实验室检查报告、护理人员报告及患者自身报告<sup>[3]</sup>。此后,倾听来自患者的症状、功能状态、心理感受、生活质量和相关负担等结局逐渐成为研究热点。

1. PRO的定义:PRO涵盖了患者的主观与客观感受,能够全面识别和衡量患者诊疗前后的健康状态,是治疗结局中独立于生存期和疾病生理指标的一部分,对于患者来讲具有重要意义,反映了患者在疾病场景下和治疗经历中的感觉、

体验和解释,提供了患者的健康状态、症状或治疗不良反应的程度、症状对正常生活的干扰、依从治疗的能力和依从性差的理由、个人和家庭生活中的困难等。

根据FDA的定义,PRO指的是直接来自于患者的关于健康状况的报告,未经临床医师或其他人的修改与解释对患者自身健康状态的主观评价<sup>[4]</sup>。PRO更注重的是报告的来源而非内容,强调了患者参与诊疗过程的价值。

2. PRO的内容:PRO的内容从特异性指标到多维度的评价,主要包括:①健康相关的生活质量(Health-Related Quality of Life, HRQoL),是评估患者治疗效果的重要指标,是癌症等慢性病领域中同一疾病的不同治疗结局的评价标准之一;②症状,包括疾病自身的症状及治疗相关的症状,可以通过严重程度、变化趋势及对患者功能的影响等方面评价<sup>[4]</sup>;③患者满意度;④疾病对日常生活、社会功能的影响;⑤患者对处方和其他治疗的依从性,患者的价值观、个人信仰及生活环境均会改变患者的依从性;⑥其他直接来自患者的治疗结局。其中,HRQoL和症状是最常运用的PRO。HRQoL是基于患者的生理、心理和社会功能感知的综合健康状况,包括多维度、主观性和变化性三个要素。症状是能被患者识别的疾病、健康状况或治疗相关结果的主观证据,如乏力、疼痛、食欲减退等<sup>[4]</sup>。

3. PRO的测量工具:PRO的测量工具分为:①通用评价:跨越了疾病的限制,由患者对自身总体状态进行评价,如健康调查简表(SF-36)等;②特定疾病评价:采用疾病针对性较强的量表工具,如针对癌症领域由欧洲癌症治疗研究组(EORTC)制定的肿瘤生存质量调查表QLQ系列量表和癌症治疗功能评价系统FACT量表<sup>[4]</sup>。

PRO的测量可以通过口头论述、问卷调查、自我评价、访谈讨论、网络调查等多种方式收集信息<sup>[5]</sup>。理想的测量工具

应在信度、效度、适用性、精确度、反应度、可接受性、可解释性、可行性等八个维度上考虑,以保证测量工具的意义与疗效评价的目的保持一致,获得的结果具有稳定性和一致性,并能反映出健康状况在同一患者的变化或不同患者之间存在的差异<sup>[6]</sup>。

4. PRO的应用和意义:PRO的概念自提出后,越来越多地被运用到临床试验、药物上市后的研究和临床实践中,推动了“以患者为中心”的医护观念的有效落实,不断有多种慢性病中PRO的研究成果出现。目前,PRO主要被用于:①临床研究:可以通过自身状态报告了解某些无法由实验室指标判定的疾病进展和疗效<sup>[6]</sup>,如疼痛、抑郁症、失眠等领域,以便系统评价患者对疾病和治疗的认知,为医生和患者提供了良好的交流方式。②HRQoL的评定:在临床研究中,以HRQoL作为次要评估终点,可以对比两种有相似生存期的标准治疗的临床效果;在具有较长生存期的疾病中,获悉治疗相关的不良反应;在较短生存期的疾病中,判断新的治疗是否好于单纯的姑息治疗<sup>[7]</sup>。欧美国家学者研究出PRO信息收集系统,用来获得患者生理、心理和社会功能状态等自我报告信息,作为临床主要或次要结局指标,也可以作为普通慢性病人群的疾病与健康状态的动态研究<sup>[8]</sup>。③评价不良事件及药物准入:通过PRO有效获得患者在治疗中出现的症状性不良事件,系统反馈不良事件的频次和程度,为药物安全性提供重要参考<sup>[4]</sup>。FDA在2001年、欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)在2003年分别颁发文件,倡导在新药研发和获批上市评估中需要整合来自患者的PRO数据<sup>[4]</sup>。此外,FDA在2009年正式出台了《患者报告结局测量在医药产品标签申报中应用的行业指南》,推动了PRO数据在药品审批使用中的高效性和规范性<sup>[9]</sup>。④其他:在疾病诊断后和治疗前,关注PRO可以从患者的角度评估疾病负荷;通过了解患者的社会、经济、心理和教育背景,帮助患者根据其偏好和愿望决定治疗策略和选择<sup>[10]</sup>。在治疗中,倾听患者的声音,有助于更完整地评估治疗的有效性和安全性,判断治疗相关的症状或负面效应,更好地评价治疗的获益和风险,识别未被满足需求的高危人群,找到核心问题,以提供干预措施,促进医患沟通,提高医疗服务质量,最终改善患者治疗结果。

PRO的意义包括:①独特的评估指标,是多参数数据库的重要组成部分,也是精准医学诊断与治疗的基础;②评估治疗有效性所必需的,在临床试验中,PRO是症状和不良反应发生频率和程度、治疗对患者功能和健康状况影响的唯一数据来源;③解释临床结果所必需的,在临床试验中,PRO数据有助于综合评估新疗法的优劣;④医生帮助患者制定治疗决策的重要影响因素。

## 二、PRO在血液肿瘤中的应用

随着新技术和新药的不断问世,血液肿瘤疾病领域取得了重大进展,患者的生存期显著延长,某些疾病种类的患者寿命接近正常人群,部分疾病甚至可以治愈。新药不断更

迭,许多药物具有相似的有效性与安全性,给临床选择和决策带来了一定困扰。过去10年里,PRO越来越多地被应用于血液肿瘤的临床试验和药物上市后研究,从患者的角度提供数据,有助于更好地识别治疗受益和风险。2012年,欧洲血液学会(The European Hematology Association, EHA)颁布了血液病PRO指南,倡导无论在临床试验还是临床实践中,均应引入PRO评价<sup>[11]</sup>。疾病相关症状和治疗毒性给血液肿瘤患者带来的身体损伤、心理和经济负担对患者的HRQoL产生严重的负面影响。2017年,健康结局研究组织专家Efficace联合两位国际著名的血液学专家Gaidano和Lo-Coco撰文回顾了PRO在血液病患者中的应用<sup>[4]</sup>,现将主要数据和笔者的相关研究总结如下。

### 1. 白血病:

(1)慢性淋巴细胞白血病(CLL):CLL患者的PRO研究均来自国外,并以HRQoL作为临床研究的次要终点。Else等<sup>[12]</sup>调查未治疗的CLL患者的HRQoL显示,与正常人相比,CLL患者15项中有13项HRQoL评分显著降低,其中疲劳、睡眠障碍、角色功能、整体HRQoL的差异最大,提示CLL患者尽管在不需要治疗的情况下,HRQoL也受到了严重影响。Shanafelt等<sup>[13]</sup>对1482例CLL患者HRQoL的网络调查显示,CLL患者的生理功能、社会职能以及整体HRQoL与其他肿瘤患者相似,但患者的情绪评分显著降低。因此,在CLL患者在化疗中需要心理干预,以减少不良情绪对患者HRQoL的影响。Eichhorst等<sup>[14]</sup>比较了氟达拉滨与氟达拉滨联合环磷酰胺方案(FC方案)一线治疗年轻CLL患者的HRQoL,显示患者的HRQoL明显受损,尤其是在角色功能、社会功能和疲劳症状方面,但在治疗结束后,患者的症状均得到显著改善。考虑到FC方案能显著提高年轻CLL患者的无进展生存和总生存率且不会降低患者HRQoL,因此推荐FC方案作为年轻CLL患者的一线治疗方案。近期的一项研究采用瘤可然单药或联合Ofatumumab治疗不适合氟达拉滨或未接受氟达拉滨治疗的CLL患者<sup>[15]</sup>,结果发现,与瘤可然单药相比,联合治疗使患者的无进展生存率显著提高,但不良反应率也显著增加,进一步研究发现,增加的不良反应发生率并未降低患者的HRQoL,且长期观察发现,联合治疗在获得更高的临床收益的同时对患者的HRQoL无不利影响,为FDA批准这一联合方案作为CLL一线疗法之一提供了重要的数据支撑。

(2)慢性髓性白血病(CML):酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的诞生,不仅显著延长了CML患者的寿命,还显著改善HRQoL<sup>[16]</sup>。研究证实,服用伊马替尼的CML患者HRQoL显著高于接受干扰素 $\alpha$ 和羟基脲治疗的患者<sup>[17]</sup>。尼洛替尼和伊马替尼两种TKI药物并未影响初发CML慢性期患者的HRQoL,但治疗相关的低级别不良反应的发生会显著降低HRQoL<sup>[18]</sup>。还有研究发现,因药物不良反应将伊马替尼替换为达沙替尼或尼洛替尼患者,症状和HRQoL显著改善<sup>[19]</sup>;慢性期患者较进展患者HRQoL更好,TKI二线或三线治疗

者HRQoL差于一线治疗者<sup>[20]</sup>。近年来,笔者在中国成年CML患者中进行调研,探索HRQoL、症状、对TKI治疗的满意度等多项PRO的影响因素发现,女性、年龄增加、受教育水平低、合并症数量多、服用外国仿制药、未达完全细胞遗传学反应和获得完全分子学反应者、治疗时间长、不良反应多且严重、更换TKI、药费高是导致中国CML患者不良PRO的主要因素<sup>[21-23]</sup>,同时还严重影响着患者的治疗目标和监测频率<sup>[24-25]</sup>。而中国CML患者最关注的问题主要是TKI药物的价格和报销政策、新药的研发、停药的可能性及TKI治疗的不良反应<sup>[26-27]</sup>。总之,在临床实践中,医生需要识别不良PRO的高危人群,给予他们更多的关注和管理,以期改善依从性、HRQoL和总体治疗结局<sup>[28]</sup>。

(3)急性髓系白血病(AML):研究发现,AML患者的病情及相关的治疗对HRQoL产生了严重影响<sup>[29]</sup>。尽管AML长期生存者生理、精神功能等方面HRQoL的下降能够恢复,但会出现持续的性功能障碍和心理功能下降,而且,更为积极的治疗方式(如骨髓移植)还会带来新的长期不良影响<sup>[30]</sup>。AML患者初诊时是否具有疲劳和其严重程度是否影响生存也存在争议<sup>[31-32]</sup>。在老年AML领域,在提高缓解率、延长生存期和改善HRQoL之间如何权衡,除了疾病危险度、患者身体状况以外,还需要整合心理、社会、家庭、经济等因素进行探索<sup>[33]</sup>。近年来,三氧化二砷联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的研究除了降低复发率、改善无事件生存率,同时提供的PRO数据促进了三氧化二砷作为APL治疗药物的获批,也被EMA作为药物报告的重要数据<sup>[34]</sup>。

(4)急性淋巴细胞白血病(CLL):ALL PRO研究主要来自儿童群体。儿童ALL化疗相关不良反应导致HRQoL受损的短期影响远比其他肿瘤严重,尽管疾病预后相对较好,但是疾病和治疗对儿童生理及心理以及HRQoL的影响往往会持续到成年期<sup>[35]</sup>。因此,对于儿童ALL患者的HRQoL,短期评估与长期评估同样重要。

目前,评估白血病患者HRQoL等PRO主要依靠通用量表,如SF-36、EuroQoL-5D和FACT-G,也有特定疾病评价量表,如FACT-Leu和EORTC QLQ-LEU等,针对CLL的EORTC QLQ-CLL16,针对CML的MD Anderson癌症中心的症状评估量表MDASI-CML和来自欧洲肿瘤研究组织的EORTC QLQ CML-24等<sup>[36]</sup>。

2. 淋巴瘤:淋巴瘤疾病本身及治疗会对患者的生理和心理产生严重负面影响,如疲劳、神经病变、意识和情绪问题等,约25%的患者存在焦虑、抑郁、恐惧等心理问题<sup>[37]</sup>。患者就诊次数增加也会显著降低HRQoL<sup>[38]</sup>。在无法治愈的惰性非霍金氏淋巴瘤患者中,HRQoL数据有较大价值,尤其是在缺乏明确的生存期差异的情况下,为临床治疗策略的选择提供了依据。对于侵袭性淋巴瘤,HRQoL有助于评估新的、更高效、潜在毒性更小的治疗方法。

淋巴瘤特异性的量表中FACT-G、EORTC QLQ-C30、

FLIC(Functional Living Index -Cancer)也被用于淋巴瘤患者PRO的评估,而淋巴瘤特异的QoL评估量表为FACT-Lymphoma。对于淋巴瘤患者的症状评估,包括单一症状和多症状的量表。疲劳是淋巴瘤患者最受影响的长期伴随的症状<sup>[39]</sup>,可采用短期疲劳量表(Brief Fatigue Inventory, BFI)和多维度疲劳量表(Multidimensional Fatigue Inventory, MFI)评价。多症状的评估可以考虑选择MDASI(M.D. Anderson Symptom Inventory),其他还有淋巴瘤特异的症状评估量表CSP-Lym(Comprehensive Symptom Profile - Lymphoma)<sup>[40]</sup>。

3. 多发性骨髓瘤(MM):Jordan等<sup>[41]</sup>报道,在154例MM患者中PRO多为症状报道,平均每例有7.2个,57%为中至重度症状,最多的为疼痛、疲劳、肌肉痉挛、周围神经病变。研究发现,疲劳和疼痛是影响MM患者HRQoL的最重要因素<sup>[42]</sup>。在疾病诊断、进行大剂量化疗、自体造血干细胞移植以及疾病进展时,患者的症状最严重且HRQoL最低,而在无治疗间期症状最轻而且HRQoL最高<sup>[43]</sup>。在接受硼替佐米治疗中,患者在疾病早期和晚期症状评分相似,而情绪、生理、角色功能等评分在晚期甚至更高,可能的原因包括患者对疾病的认识加深和适应以及支持治疗的改进<sup>[44]</sup>。此外,还有多项研究探讨了年龄、性别、治疗类型、疾病分期、心理因素等与HRQoL的相关性,对MM疾病管理提供了新的视角。新药问世改善了MM患者的反应率和生存率,Stewart等<sup>[45]</sup>通过卡非佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发性MM患者,结果显示,与不使用卡非佐米的患者相比,患者疗效更为显著,尽管不良反应发生率显著增加,但PRO数据显示两组患者的症状严重程度无统计学差异,而且未降低患者的HRQoL,因此,此结果促进了三药联合作为复发性MM患者的标准方案之一获批。

MM特异性的量表EORTC-QLQ-MY20(EORTC QLQ-Multiple Myeloma Module)。MM的症状评估量表常用的有评价疼痛的BPI(Brief Pain Inventory)、MPQ-SF(McGill Pain Questionnaire- Short Form)、MPAC(Memorial Pain Assessment Card)等量表,以及MD Anderson癌症中心开发的多症状评估量表CSP-MM(Comprehensive Symptom Profile - Multiple Myeloma)<sup>[46]</sup>。

4. 骨髓增生异常综合征(MDS):研究显示,MDS患者中,输血是影响贫血MDS患者HRQoL的独立因素<sup>[47]</sup>,低危的MDS患者经EPO治疗能有效改善患者的HRQoL。与支持治疗相比,阿扎胞苷用于高危MDS患者,在获得更高的反应率和更长生存期的同时,在疲劳、生理功能、呼吸困难、积极情绪和心理困扰方面较支持治疗也更有优势<sup>[48]</sup>。此外,来那度胺改善具有del(5q)染色体异常和中度贫血的中低危MDS患者HRQoL的改善也有报道<sup>[49]</sup>。

目前,MDS特异性量表只有一个报道采用QoL-E,其评分和使用都较为便利。MDS患者的症状可用来自FACT-G的疲劳量表FACIT-F(Functional Assessment of Chronic

Illness Therapy - Fatigue) 和贫血量表 FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia)<sup>[50]</sup>。

5. 髓系增殖性肿瘤(MPN): PRO 数据对 MPN 患者的治疗决策具有关键意义。Mesa 等<sup>[51]</sup>使用芦可替尼与安慰剂治疗骨髓纤维化(MF)患者发现,芦可替尼显著改善患者的疲劳、脾脏肿大等疾病相关症状,其中未达到临床研究终点(即脾脏体积减少 < 35%) 的患者症状也有显著改善,而安慰剂组患者症状恶化。Harrison 等<sup>[52]</sup>的研究也证实了芦可替尼使 MF 患者 PRO 显著改善。这些 PRO 数据直接影响了 FDA 关于 MF 治疗终点的定义,批准芦可替尼治疗 MF 不仅仅需要将脾脏体积减少程度作为治疗结局终点,同时也需要关注 PRO。此外,对于 PRO 研究未达到预期结果的,相关数据仍可提供重要信息。例如羟基脲控制良好但报告有相关并发症的真性红细胞增多症(PV)患者在转换服用芦可替尼后并未减轻患者的症状负荷<sup>[53]</sup>,尽管这一结果与研究假设相反,但首次以患者报告症状作为终点的研究也为未来的试验设计提供了重要参考。

在 MPN 患者中,症状特异的评价量表主要使用 MPN-SAF,即 MPN-10<sup>[54]</sup>。

### 三、挑战

目前,国际上 PRO 在各种疾病中的应用已经比较成熟,但我国临床工作者对 PRO 的关注较少,相关研究尚处于起步阶段。现阶段该领域存在的问题包括:①对 PRO 的意义认识不足;②有待将 PRO 数据作为新药或新疗法上市或获批的重要参考依据;③医生日常临床工作繁忙,无暇将 PRO 作为常规诊疗工作的一部分进行评估;④PRO 量表的信度、效度、适用性、精确度、反应度、可接受性、可解释性和可行性有待进一步评估和提高。PRO 主要依赖于标准化问卷调查,但可能没有完全覆盖患者的所有症状,因而会错过患者真正的症状负荷<sup>[55]</sup>。由于大部分 PRO 量表来自国外,中文直译有时不能适应中国患者的理解,导致信息收集不准确。因此,需要不断完善和改进适合中国患者的 PRO 测量工具或问卷。随着网路技术的发展进步,通过电子形式进行 PRO 调查,能够直接的关注与疾病更为相关的症状或健康相关问题,提醒临床医师做好重要症状管理。

在血液肿瘤领域,特别是生存期较长的慢性血液肿瘤性疾病,PRO 不容忽视。提倡将 PRO 评估整合到血液肿瘤的临床试验和临床实践中去,以利多角度、更加完善地评估新药或新疗法,帮助患者制定临床决策或药物选择,改善医患沟通,提高医疗服务质量和患者的总体治疗结果。

### 参考文献

[1] Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine[J]. Science, 1977, 196(4286): 129-136.  
 [2] Andersen RM. National health surveys and the behavioral model of health services use [J]. Med Care, 2008, 46 (7):647- 653. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31817a835d.  
 [3] Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice

for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation[J]. Value Health, 2005, 8(2):94-104. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x.

- [4] Efficace F, Gaidano G, Lo-Coco F. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? [J]. Blood, 2017, 130 (7):859- 866. DOI: 10.1182/blood-2017-03-737403.  
 [5] Mokkink LB, Prinsen CA, Bouter LM, et al. The CONensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument [J]. Braz J Phys Ther, 2016, 20 (2):105- 113. DOI: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0143.  
 [6] Søreide K, Søreide AH. Using patient-reported outcome measures for improved decision-making in patients with gastrointestinal cancer - the last clinical frontier in surgical oncology? [J]. Front Oncol, 2013, 3:157. DOI: 10.3389/fonc.2013.00157.  
 [7] Calvert M, Blazeby J, Altman DG, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension [J]. JAMA, 2013, 309(8): 814-822.  
 [8] Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, et al. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures [J]. BMJ, 2002, 324(7351):1417.  
 [9] U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [J]. Fed Regist, 2009, 74(235): 65132-65133.  
 [10] Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature [J]. Qual Life Res, 2008, 17 (2):179-193. DOI: 10.1007/s11136-007-9295-0.  
 [11] European hematology association, Novik A, Salek S, et al. Guidelines patient-reported outcomes in Hematology [C]. Forum Service, 2012.  
 [12] Else M, Smith AG, Cocks K, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial [J]. Br J Haematol, 2008, 143 (5):690-697. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07407.x.  
 [13] Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients [J]. Br J Haematol, 2007, 139 (2):255- 264. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x.  
 [14] Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2006, 107 (3):885- 891. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2395.  
 [15] Hillmen P, Janssens A, Babu KG, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT

- I trial of patients with previously untreated CLL [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55 (9-10): 1115-1120. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1205217.
- [16] 于露, 汪海波, 江倩. 中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制剂相关不良反应及其对日常生活的影响研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11):929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, et al. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 (5):286- 296. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.002.
- [20] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142 (7):1539- 1547. DOI: 10.1007/s00432-016-2159-7.
- [21] Jiang Q, Wang HB, Yu L, et al. Variables associated with patient-reported outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase- inhibitor therapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (6):1013- 1022. DOI: 10.1007/s00432- 017-2353-2.
- [22] 于露, 江倩. 中国服用酪氨酸激酶抑制剂的慢性髓性白血病慢性期患者共存疾病状况及其对患者报告结果的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (7): 533- 539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.002.
- [23] 江倩. 关注慢性髓系白血病的患者报告结局[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, (2):113-116+122.
- [24] Mo XD, Jiang Q, Xu LP, et al. Health-related quality of life of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic SCT versus imatinib [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (4):576- 580. DOI: 10.1038/bmt.2013.232.
- [25] 江倩, 刘正琛, 张颂昕. 中国慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂治疗现状的调研:从患者的角度[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (7):559- 564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.07.004.
- [26] Jiang Q, Wang H, Yu L, et al. Higher out-of-pocket expenses for tyrosine kinase-inhibitor therapy is associated with worse health-related quality-of-life in persons with chronic myeloid leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017,143 (12):2619-2630. DOI: 10.1007/s00432-017-2517-0.
- [27] Jiang Q, Yu L, Gale RP. Patients' and hematologists' concerns regarding tyrosine kinase-inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(4):735-741. DOI: 10.1007/s00432-018-2594-8.
- [28] Yu L, Wang H, Milijkovic D, et al. Achieving optimal response at 12 months is associated with a better health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia: a prospective, longitudinal, single center study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 782. DOI: 10.1186/s12885-018-4699-5.
- [29] Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, et al. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30 (1):103- 117. DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00142-7.
- [30] Persson L, Larsson G, Ohlsson O, et al. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2001, 10(1):36-47.
- [31] Lacourt TE, Kavelaars A, Ohanian M, et al. Patient-reported fatigue prior to treatment is prognostic of survival in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (58): 31244-31252. DOI: 10.18632/oncotarget.25787.
- [32] Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML?[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4):883-888. DOI: 10.1093/annonc/mdu010.
- [33] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.
- [34] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1295- 1305. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
- [35] DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3):526-534. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
- [36] Naviager T, Anderson L, Cranston A, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence [J]. *Qual Life Res*, 2017, 26(5): 1371-1377. DOI: 10.1007/s11136-016-1462-8.
- [37] Leak A, Mayer DK, Smith S. Quality of life domains among non-Hodgkin lymphoma survivors: an integrative literature review [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (6):972- 985. DOI: 10.3109/10428194.2011.563884.
- [38] Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, et al. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry [J]. *J Cancer Surviv*, 2014, 8 (4): 555- 564. DOI: 10.1007/s11764-014-0367-1.
- [39] Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, et al. Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: results of the population-

- based PHAROS-registry[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(3):229-238. DOI: 10.1111/ejh.12335.
- [40] Linendoll N, Saunders T, Burns R, et al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1):114. DOI: 10.1186/s12955-016-0515-6.
- [41] Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(2):417-426. DOI: 10.1007/s00520-013-1991-4.
- [42] Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:427. DOI: 10.1186/s12885-016-2410-2.
- [43] Acaster S, Gaugris S, Velikova G, et al. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(2):599-607. DOI: 10.1007/s00520-012-1548-y.
- [44] Robinson D, Esseltine DL, Regnault A, et al. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(3):368-381. DOI: 10.1111/bjh.14058.
- [45] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(2):142-152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
- [46] Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(5):416-429. DOI: 10.1111/ejh.12790.
- [47] Caocci G, La Nasa G, Efficace F. Health-related quality of life and symptom assessment in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Expert Rev Hematol*, 2009, 2(1):69-80. DOI: 10.1586/17474086.2.1.69.
- [48] Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1987-1996. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9245.
- [49] Livn EN, Latagliata R, Morabito F, et al. Lenalidomide for the Treatment of Low-and Int-1-Risk MDS with Del (5q): Efficacy and Quality of Life Study[M]. *Am Soc Hematology*, 2009.
- [50] Cannella L, Caocci G, Jacobs M, et al. Health-related quality of life and symptom assessment in randomized controlled trials of patients with leukemia and myelodysplastic syndromes: What have we learned?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3):542-554. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.012.
- [51] Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10):1285-1292. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4489.
- [52] Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(2):229-239. DOI: 10.1111/bjh.12375.
- [53] Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF)[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(1):76-85. DOI: 10.1111/bjh.14382.
- [54] Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults[J]. *Blood*, 2015, 125(12):1857-1865. DOI: 10.1182/blood-2014-10-607341.
- [55] Takeuchi EE, Keding A, Awad N, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: a longitudinal analysis of patient-physician communication[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21):2910-2917. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2453.

(收稿日期:2018-11-26)

(本文编辑:王叶青)