·论著·

中国胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性的多中心横断面调查

张鹏[1] 张军[2] 张波[3] 杨文昶[1] 胡俊波[4] 孙小峰[5] 翟刚[6] 钱浩然[7] 李勇[8] 徐皓[9] 丰帆[10] 吴星烨[2] 刘合利[11] 刘洪俊[12] 邱海波[13] 伍小军[14] 周岩冰[15] 沈坤堂[16] 寇有为[17] 符洋[18] 揭志刚[19] 邹小明[20] 曹晖[21] 高志冬[22] 陶凯雄[1]

[1]华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科,武汉 430022;[2]重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016;[3]四川大学华西医院胃肠外科,成都 610041;[4]华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科,武汉 430030;[5]江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科 210009;[6]山西省肿瘤医院普通外一科,太原 030013;[7]浙江大学医学院附属邵逸夫医院普通外科,杭州 310016;[8]河北医科大学第四医院外三科,石家庄 050011;[9]南京医科大学第一附属医院胃外科 210029;[10]空军军医大学第一附属医院消化外科,西安 710032;[11]中南大学湘雅医院胃肠外科,长沙 410008;[12]山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科,济南 250021;[13]中山大学肿瘤防治中心胃外科,广州 510060;[14]中山大学肿瘤防治中心结直肠外科,广州510060;[15]青岛大学附属医院胃肠外科 266003;[16]复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032;[17]中国医科大学附属盛京医院胃肠外科,沈阳 110004;[18]郑州大学第一附属医院胃肠外科 450052;[19]南昌大学第一附属医院普通外科 330006;[20]哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科 150086;[21]上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127;[22]北京大学人民医院胃肠外科 100044

张鹏、张军、张波和杨文昶对本文有同等贡献

通信作者:陶凯雄,Email:kaixiongtao@hust.edu.cn

【摘要】 目的 分析国内胃肠间质瘤(GIST)患者伊马替尼服药依从性现状及其影响因素。**方法** 采用横断面调查方法进行问卷调查。调查时间为2020年10月1日至11月31日;调查对象为在具有GIST诊疗资质的公立三级甲等综合医院和肿瘤专科医院诊治,且正在服用伊马替尼的GIST患者,排除未得到病理确诊者和未曾服用伊马替尼者,或既往服用伊马替尼但当前已停药者。使用"问卷星"网络平台设计中国GIST患者伊马替尼服药依从性调查问卷,通过微信方式向调查对象发送问卷链接,问卷内容包括患者基本信息、用药情况及Morisky服药依从性量表。**结果** 共回收2 162份来自全国31个省、自治区、直辖市的GIST患者调查问卷,其中有效问卷2 005份,有效率92.7%。调查对象中男性1 104例,女性901例,中位年龄56(22~91)岁。生活状态:单位在职工作609例(30.4%),退休729例(36.4%),灵活就业及无业667例(33.3%);文化程度:大学本科及以上477例(23.8%),高中658例(32.8%),小学或初中782例(39.0%),未受过教育88例(4.4%);婚姻状况:1 789例(89.2%)已婚、179例(8.9%)离异或丧偶,37例(1.8%)未婚。初诊GIST时肿瘤发生转移者294例(14.7%),其中肝脏转移203例,腹膜转移52例,其他部位39例。1 869例(93.2%)接受了手术治疗,其中1 642例(81.9%)行完整切除术。患者服用伊马替尼中位时间为25(1~200)个月,服用

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210426-00174

收稿日期 2021-04-26 **本文编辑** 卜建红

引用本文:张鹏,张军,张波,等. 中国胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性的多中心横断面调查[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(9):775-782. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210426-00174.

伊马替尼的主要不良反应包括眶周水肿1 701例(84.8%),白细胞减少1 031例(51.4%),乏力948例(47.3%),恶心呕吐781例(39.0%),皮疹709例(35.4%)和双下肢水肿670例(33.4%)。Morisky服药依从性量表评分显示,伊马替尼服药依从性差392例(19.6%),依从性中等1 023例(51.0%),依从性好590例(29.4%)。单因素分析显示,患者性别、年龄、居住城市、工作状态、经济收入、居住地、文化程度、婚姻、服药时间及药物不良反应均与患者伊马替尼服药依从性有关(均$P<0.05$);多因素分析结果显示,女性(OR=1.264, P=0.009)、非退休(OR=1.454, P=0.001)、月收入≤4 000元(OR=1.280, P=0.036)、居住乡镇(OR=1.332, P=0.005)、未婚或离异或丧偶(OR=1.362, P=0.026)、伊马替尼服药时间>36个月(OR=1.478, $P<0.001$)及药物不良反应(OR=1.719, P=0.048)是患者伊马替尼服药依从性差的独立影响因素。行完整切除术患者中,依从性差324例(19.7%),依从性中等836例(50.9%),依从性好482例(29.4%),其中依从性好患者术后55例(11.4%)复发,依从性中等患者术后121例(14.5%)复发,依从性差患者术后61例(18.8%)复发,差异有统计学意义(P=0.017)。**结论** 国内GIST患者伊马替尼服药依从性欠佳,女性、非退休、月收入≤4 000元、居住地乡镇、未婚离异或丧偶、伊马替尼服药时间>36个月及药物不良反应是GIST患者服药依从性差的主要影响因素;术后依从性差者复发风险较高;应针对影响伊马替尼服药依从性的因素进行干预和管理,进而改善GIST患者预后。

【关键词】 胃肠间质瘤; 伊马替尼; 依从性; 问卷调查; 复发

基金项目: 国家自然科学基金(81702386、81874184);"白求恩·肿瘤基础研究计划"项目(BCF-NH-ZL-20201119-002)

Adherence to adjuvant with therapy imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: a national multi-center cross-sectional study

Zhang Peng[1], Zhang Jun[2], Zhang Bo[3], Yang Wenchang[1], Hu Junbo[4], Sun Xiaofeng[5], Zhai Gang[6], Qian Haoran[7], Li Yong[8], Xu Hao[9], Feng Fan[10], Wu Xingye[2], Liu Heli[11], Liu Hongjun[12], Qiu Haibo[13], Wu Xiaojun[14], Zhou Yanbing[15], Shen Kuntang[16], Kou Youwei[17], Fu Yang[18], Jie Zhigang[19], Zou Xiaoming[20], Cao Hui[21], Gao Zhidong[22], Tao Kaixiong[1]

[1]Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; [2]Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; [3]Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; [4]Department of Gastrointestinal Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; [5]Department of Medical Oncology, Jiangsu Institute of Cancer Research, Jiangsu Provincial Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; [6]The First Department of General Surgery, Tumor Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030013, China; [7]Department of General Surgery, Institute of Minimal Invasive Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; [8]The Third Department of Surgery, the Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; [9]Department of Gastric Surgery, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; [10]Department of Digestive Surgery, the First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi′an 710032, China; [11]Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; [12]Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; [13]Department of Gastric Surgery, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; [14]Department of Colorectal Surgery, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; [15]Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao 266003, China; [16]Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; [17]Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China; [18]Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; [19]Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China; [20]Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; [21]Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai

200127, China; [22]*Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China*

Zhang Peng, Zhang Jun, Zhang bo, and Yang Wenchang contributed equally to the article

Corresponding author: Tao Kaixiong, Email: kaixiongtao@hust.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the current adherence to imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) in China and its influencing factors. **Methods** A cross-sectional survey was conducted. Study period: from October 1, 2020 to November 31, 2020. Study subjects: GIST patients taking imatinib who were diagnosed and treated in public tertiary level A general hospitals or oncology hospitals; those who had not been pathologically diagnosed, those who never received imatinib, or those who had taken imatinib in the past but stopped afterwards were excluded. The Questionnaire Star online surgery platform was used to design a questionnaire about the adherence to adjuvant imatinib therapy of Chinese GIST patients. The link of questionnaire was sent through WeChat. The questionnaire contained basic information of patients, medication status and Morisky Medication Adherence Scale. **Results** A total of 2162 questionnaires from 31 provinces, autonomous regions, and municipalities were collected, of which 2005 were valid questionnaires, with an effective rate of 92.7%. The survey subjects included 1104 males and 901 females, with a median age of 56 (22-91) years old. Working status: 609 cases (30.4%) in the work unit, 729 cases (36.4%) of retirement, 667 cases of flexible employment or unemployment (33.3%). Education level: 477 cases (23.8%) with bachelor degree or above, 658 cases (32.8%) of high school, 782 cases (39.0%) of elementary or junior high school, 88 cases (4.4%) without education. Marital status: 1789 cases (89.2%) were married, 179 cases (8.9%) divorced or widowed, 37 cases (1.8%) unmarried. Two hundred and ninety-four patients (14.7%) had metastasis when they were first diagnosed, including 203 liver metastases, 52 peritoneal metastases, and 39 other metastases. One thousand eight hundred and sixty-nine patients underwent surgical treatment, of whom 1642 (81.9%) achieved complete resection. The median time of taking imatinib was 25 (1-200) months. Common adverse reactions of imatinib included 1701 cases (84.8%) of periorbital edema, 1031 cases (51.4%) of leukopenia, 948 cases (47.3%) of fatigue, 781 cases (39.0%) of nausea and vomiting, 709 cases (35.4%) of rash, and 670 cases (33.4%) of lower extremity edema. The score of the Morisky Medication Adherence Scale showed that 392 cases (19.6%) had poor adherence, 1023 cases (51.0%) had moderate adherence, and 590 cases (29.4%) had good adherence. Univariate analysis showed that gender, age, work status, economic income, residence, education level, marriage, the duration of taking medication and adverse reactions were associated with adherence to adjuvant imatinib therapy (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that female (OR=1.264, $P=0.009$), non-retirement (OR=1.454, $P=0.001$), monthly income ≤4000 yuan (OR=1.280, $P=0.036$), township residents (OR=1.332, $P=0.005$), unmarried or divorced or widowed (OR=1.362, $P=0.026$), the duration of imatinib medication >36 months (OR=1.478, $P<0.001$) and adverse reactions (OR=1.719, $P=0.048$) were independent risk factors for poor adherence to adjuvant imatinib. Among patients undergoing complete resection, 324 (19.7%) had poor adherence, 836 (50.9%) had moderate adherence, and 482 (29.4%) had good adherence. Meanwhile, 55 patients with good adherence (11.4%) developed recurrence after surgery, 121 patients with moderate adherence (14.5%) developed recurrence, 61 patients with poor adherence (18.8%) developed recurrence, and the difference was statistically significant ($P=0.017$). **Conclusions** The adherence to adjuvant therapy with imatinib in Chinese GIST patients is relatively poor. Females, non-retirement, monthly income ≤4000 yuan, township residents, unmarried or divorced or widowed, the duration of imatinib medication >36 months, and adverse reactions are independently associated with poor adherence of GIST patients. Those with poor adherence have a higher risk of recurrence after surgery. Positive interventions based on the above risk factors are advocated to improve the prognosis of patients with GIST.

【**Key words**】 Gastrointestinal stromal tumor; Imatinib; Adherence; Questionnaire survey; Recurrence

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81702386, 81874184); Bethune Tumor Fundamental Research Project (BCF-NH-ZL-20201119-002)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种非定向分化的原始或幼稚的胃肠道间质干细胞起源的间叶性肿瘤,占所有胃肠道恶性肿瘤的1%~2%,其发病机制主要为*C-KIT*或血小板源性生长因子受体A(platelet-derived growth factor receptor alpha, *PDGFRA*)基因功能获得性突变[1-2]。伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,可显著延长晚期复发转移和(或)不可切除GIST生存时间,降低高危GIST患者完整切除术后复发风险[3-4]。近年来,随着GIST全程化管理理念不断深入,GIST患者伊马替尼服药依从性越来越受到关注。由于伊马替尼价格相对较为昂贵、需长期服用及存在药物不良反应等因素,许多GIST患者并未接受伊马替尼的规范治疗[5-6]。当前,国内外关于GIST患者伊马替尼服药依从性研究较少。基于此,我们对国内GIST患者现状进行了横断面调查研究,并分析影响伊马替尼服药依从性的因素,为GIST患者个体化诊疗提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究为全国多中心横断面调查研究。

2020年10月1日至11月31日,在中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会、中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会及中国抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会支持下,通过微信方式将伊马替尼服药依从性调查问卷链接发送至各省、自治区、直辖市在上述3个学会任职的委员,然后由各委员将问卷再链接发放给在国内省级和地市级三级甲等综合医院和肿瘤专科医院诊治的经病理确诊并正在服用伊马替尼的GIST患者。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准,审批号[2020]伦审字(0341)。

二、调查方法

采用"问卷星"网站设计调查问卷。(1)患者基本信息及伊马替尼用药部分包括性别、年龄、民族、经济状况、文化程度、居住地、工作状况、婚姻状况、手术及服用伊马替尼时间等,由笔者中心GIST团队医师设计,并经国内GIST专家委员审阅和修改。(2)8-条目Morisky服药依从性量表(Morisky medication adherence scale-8, MMAS-8)[7]:该量表用于评价研究对象的服药依从性水平,共8个条目,条目1~7选择"是"计0分,选择"否"计1分,条目5为反向计分,条目8采用Likert 5级评分法计分,即"从不"、"很少"、"有时"、"经常"、"总是"依次计1、0.75、0.50、0.25、0分,各条目得分之和<6分为服药依从性差,≥6分但<8分为服药依从性一般,8分为服药依从性好。

本问卷发放时,医师先向患者介绍本研究的内容、意义和目的,在患者及家属同意的情况下,由患者本人和(或)家属协助填写问卷内容。为保证问卷填写质量,限定同一微信账户只能作答1次,所有问题作答完毕后才能提交问卷。在对所有问卷逐一进行检查时,将前后填写矛盾或不一致等逻辑混乱的答案问卷视为非有效问卷。

三、统计学方法

应用问卷星"分析下载"功能,将所有原始数据导入SPSS数据库,应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料以[例(%)]表示。单因素分析采用秩和检验,将单因素分析中$P<0.05$因素纳入多因素分析,多因素分析采用有序多分类logistic回归模型。$P<0.05$为差异有统计学意义。

结 果

一、人口学资料

1. 一般资料:共收集2 162份问卷,涉及31个省、自治区、直辖市,其中有效问卷2 005份,有效率92.7%。见图1。2 005例调查对象中,男性1 104例(55.1%),女性901例(44.9%),中位年龄56(22~91)岁;汉族占96.2%(1 929/2 005)。工作状态:单位在职609例(30.4%),退休729例(36.4%),灵活就业及无业667例(33.3%);月经济收入<4 000元1 534例(76.5%),4 000~6 000元342例(17.1%),>6 000元129例(6.4%)。居住地:城市1 228例(61.2%),乡镇777例(38.8%)。文化程度:本科及以上477例(23.8%),高中658例(32.8%),小学/初中782例(39.0%),88例(4.4%)未受过教育。婚姻状况:已婚1 789例(89.2%),离异或丧偶179例(8.9%),未婚37例(1.8%)。

2. 诊疗资料:初诊时疾病发生转移294例(14.7%),其中肝脏转移203例,腹膜转移52例,其他部位39例。2 005例患者中接受过手术治疗1 869例(93.2%),其中1 642例(81.9%)行完整切除,完整切除术后237例(14.4%)出现肿瘤复发或转移。全组患者服用伊马替尼中位时间为25(1~200)个月。购买伊马替尼付费方式包括:慈善

总会援助+医保1 171例(58.4%),医保367例(18.3%),慈善总会援助309例(15.4%),完全自费148例(7.4%)及公费医疗10例(0.5%)。患者服用伊马替尼的不良反应包括眶周水肿1 701例(84.8%)、白细胞减少1 031例(51.4%)、乏力948例(47.3%)、恶心呕吐781例(39.0%)、皮疹709例(35.4%)及双下肢水肿670例(33.4%)。见图2。其中男性1 063例(96.3%)发生不良反应,572例(53.8%)发生3种以上不良反应;女性891例(98.9%)发生不良反应,637例(71.5%)发生3种以上不良反应。

二、伊马替尼服药依从性调查现状及单因素分析

Morisky服药依从性量表评分显示,接受调查的2 005例患者中,伊马替尼服药依从性差392例(19.6%),依从性中等1 023例(51.0%),依从性好590例(29.4%)。行完整切除术的1 642例患者中,依从性差、中等、好者分别为324例、836例和482例;其中237例术后复发的患者中,依从性差、中等和好者分别占18.8%(61/324)、14.5%(121/836)和11.4%(55/482),差异有统计学意义(P=0.017)。单因素分析结果显示,性别、年龄、工作状态、经济收入、居住地、文化程度、婚姻状态、服药时间及服药不良反应与患者伊马替尼服药依从性有关(均P<0.05)。见表1。

三、影响伊马替尼服药依从性的多因素分析

对单因素分析中具有统计学意义的因素进行logistic回归分析,模型检验χ^2=93.899,P<0.001,平行线检验χ^2=15.991,P=0.067,用此回归模型对GIST患者伊马替尼服药依从性进行分析有统计学意义。

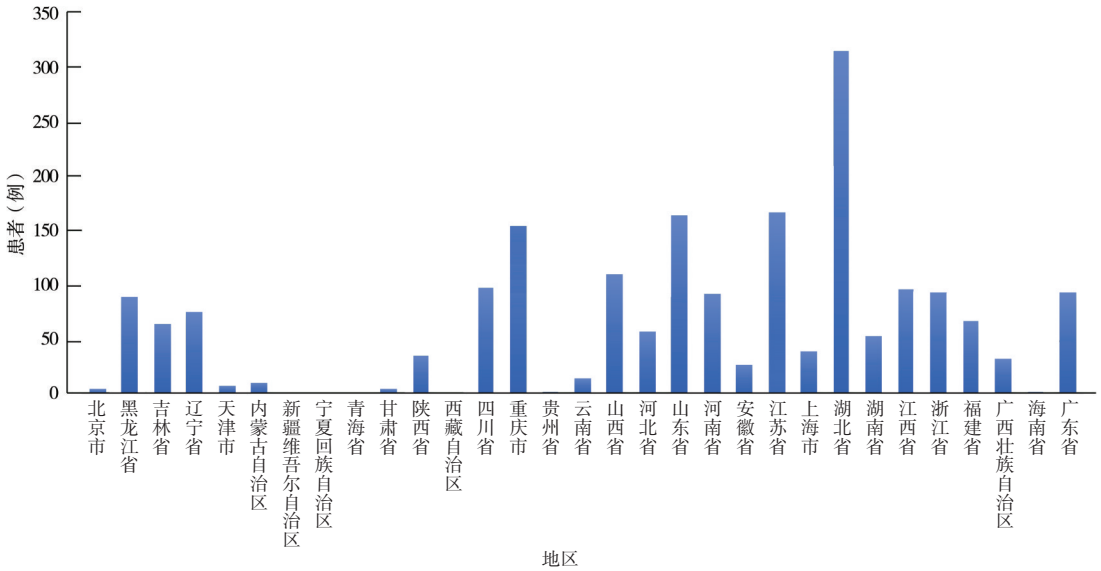

图1 参与调查的31个省、自治区、直辖市2 005例胃肠间质瘤(GIST)患者所在地区分布

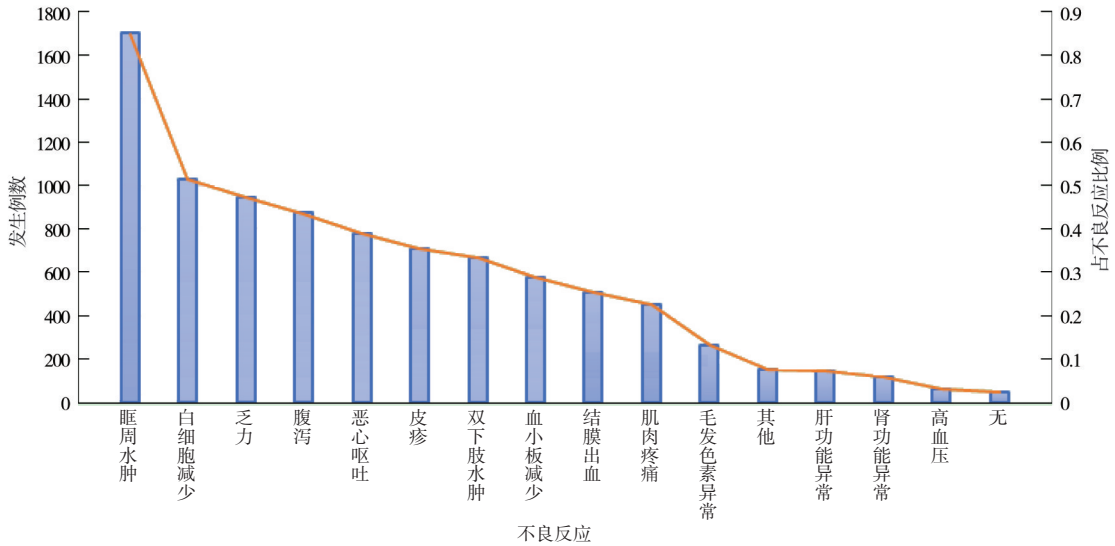

图2 本组2 005例胃肠间质瘤(GIST)患者服用伊马替尼的不良反应发生情况

表1 影响本组胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性的单因素分析[例(%)]

临床特征	总数(2 005例)	依从性			Z值	P值
		差(392例)	中(1023)	好(590例)		
性别					−3.479	0.001
男	1 104	190(17.2)	561(50.8)	353(32.0)		
女	901	202(22.4)	462(51.3)	237(26.3)		
年龄(岁)					−3.396	0.001
≤60	1 319	282(21.4)	675(51.2)	362(27.4)		
>60	686	110(16.0)	348(50.8)	228(33.2)		
民族					−1.583	0.113
汉族	1 929	372(19.3)	985(51.1)	572(29.6)		
其他	76	20(26.3)	38(50.0)	18(23.6)		
工作状态					−5.416	<0.001
退休	729	111(15.2)	355(48.7)	263(36.1)		
其他	1 276	281(22.0)	668(52.4)	327(25.7)		
月收入(元)					−4.208	<0.001
≤4 000	1 534	309(20.1)	818(53.3)	407(26.5)		
>4 000	471	83(17.6)	205(43.5)	183(38.9)		
居住地					−5.254	<0.001
城市	1 228	219(17.8)	591(48.1)	418(34.0)		
乡镇	777	173(22.3)	432(55.6)	172(22.1)		
文化程度					−2.970	0.003
本科及以上	477	87(18.3)	218(45.7)	172(36.0)		
本科以下	1 528	305(20.0)	805(52.7)	418(27.4)		
婚姻状况					−2.362	0.018
已婚	1 789	343(19.2)	904(50.5)	542(30.3)		
未婚、离异、丧偶	216	49(22.7)	119(55.1)	48(22.2)		
初诊疾病是否转移					−0.213	0.831
是	1 711	336(19.6)	868(50.7)	507(29.6)		
否	294	56(19.0)	155(52.7)	83(28.2)		
是否手术					−1.762	0.078
是	1 869	370(19.8)	958(51.3)	541(28.9)		
否	136	22(16.2)	65(47.8)	49(36.0)		
服用伊马替尼时间(月)					−3.581	<0.001
≤36	1 340	228(17.0)	698(52.1)	414(30.9)		
>36	665	164(24.7)	325(48.9)	176(26.5)		
是否服用其他药物					−0.124	0.901
是	1 425	271(19.0)	743(52.1)	411(28.8)		
否	580	121(20.9)	280(48.3)	179(30.9)		
付费方式					−1.366	0.172
自费	148	30(20.3)	84(56.8)	34(23.0)		
非自费	1 857	362(19.5)	939(50.6)	556(29.9)		
不良反应					−2.050	0.040
有	1 954	386(19.8)	999(51.1)	569(29.1)		
无	51	6(11.8)	24(47.0)	21(41.2)		

多因素分析结果显示,女性、非退休、月收入≤4 000元、居住乡镇、未婚或离异或丧偶、伊马替尼服药时间>36个月及药物不良反应与患者伊马替尼服药依从性差有关(均$P<0.05$)。男性、退休、居住地城市、已婚、伊马替尼服药时间≤36个月及无药物不良反应为影响患者服药依从性的保护性因素,相对于月收入>4 000元来说,月收入水平≤4 000元是影响服药依从性的危险性因素。见表2。

讨 论

当前,伊马替尼是GIST完整切除术后辅助治疗及晚期治疗的一线药物。既往国内四家中心2 610例

表2 本组胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性影响因素的有序多分类logistic回归分析

临床特征	估算值	OR值	*P*值	95% CI
性别(女/男)	−0.234	1.264	0.009	1.061~1.505
年龄(岁, >60/≤60)	−0.145	1.156	0.183	1.071~1.433
工作状态(非退休/退休)	−0.374	1.454	0.001	1.158~1.822
月收入(元, ≤4 000 />4 000)	−0.247	1.280	0.036	1.016~1.613
居住地(乡镇/城市)	−0.287	1.332	0.005	1.091~1.629
文化水平(本科以下/本科及以上)	−0.126	1.134	0.291	1.113~1.470
婚姻状况(未婚、丧偶及离异/已婚)	−0.309	1.362	0.026	1.038~1.788
伊马替尼服用时间(月, >36/≤36)	−0.391	1.478	<0.001	1.235~1.768
伊马替尼服药不良反应(有/无)	−0.542	1.719	0.048	1.005~2.942

GIST分析数据表明,在伊马替尼纳入医保前,GIST辅助治疗比例较低;随着经济发展和医保覆盖面扩大,伊马替尼辅助治疗比例逐渐上升[8]。然而,由于药物不良反应及患者经济状况等因素,许多GIST患者并未按医嘱规律服药,进而影响药物治疗效果。本研究首次对国内31个省、自治区、直辖市GIST患者伊马替尼服药依从性进行调查,了解国内GIST患者伊马替尼服药依从性现状,并分析影响GIST患者伊马替尼服药依从性相关因素,为临床提高GIST患者服药依从性及卫生经济学政策制定提供一定参考。

服药依从性是指患者行为在多大程度上与医疗提供者规定的建议相符合。越来越多研究表明,提高患者伊马替尼药物依从性可大幅降低医疗开支,明显改善患者预后;Ganesan等[9]对516例慢性粒细胞白血病患者伊马替尼服药依从性分析显示,服药依从性差者5年生存率显著降低。Dusetzina等[10]报道,慢性粒细胞白血病患者伊马替尼服药依从性差者花费更高的医疗费用。伊马替尼服药依从性调查是GIST患者全程化管理中不可或缺的一部分[11]。目前,国内外关于GIST患者伊马替尼服药依从性的研究较少,且多为单中心小样本研究[12-13]。前期,笔者中心曾对GIST专病门诊患者进行服药依从性调查,结果显示,41.8%的患者伊马替尼服药依从性好[14]。为进一步了解国内GIST患者伊马替尼服药依从性现状,更好地促进GIST患者全程化管理,笔者在GIST的各学术协会支持下,牵头进行了国内GIST患者伊马替尼服药依从性问卷调查,本研究MMAS-8量表评分显示,有70.6%的GIST患者伊马替尼服药依从性不佳;行完整切除术的患者中,237例术后复发,其中依从性差、中和好的复发者分别占18.8%、14.5%和11.4%(*P*=0.017),由此可见,服药依从性差者术后复发转移风险更高。提示,国内GIST患者伊马替尼服药依从性有待进一步提高,临床医师应加强患者服药管理,采取必要措施尽可能保证患者能按时按量服药,进而改善患者预后。

影响伊马替尼服药依从性的因素主要包括社会经济条件、医疗保障体系、药物不良反应及患者自身条件等[15]。本研究结果发现,退休、居住地在城市及月收入高者,服药依从性好。分析其可能原因,退休者有充足时间享受生活且享有退休待遇,居住城市者就医方便且收入水平高,月收入高者具有较高的药物购买力;这也提示,对于贫困患者及其家庭,应当给予适当的社会救助和药物治疗补助,从而提高其服药依从性。本研究通过对患者性别进行分析发现,男性较女性服药依从性更好,男性患者不良反应发生率及个体不良反应类型发生数显著低于女性。可能的原因是女性与男性对药物有不同的行为特征,女性对药品有更多的负性评价,同时女性药物不良反应发生更频繁、更严重,进而导致女性服药依从性较差[16]。提示,临床医师应格外重视女性患者药物不良反应的发生情况,并积极采取相应的处理措施。本研究结果还显示,相对于未婚、离异或丧偶来说,已婚者伊马替尼服药依从性更好。这里可能有多方面的原因,一是配偶可帮助患者减轻伊马替尼治疗所涉及的经济负担;另一方面配偶可参与到患者的治疗管理中,发挥提醒、监督及支持等作用;再一方面在患者患病的困难时期,配偶可帮助缓解心理压力,给予情感及精神支持。本研究结果还发现,伊马替尼服药时间越长者,其服药依从性越差,这有可能与患者药物费用的支付能力、长期服用药物所产生的不良反应等因素有关。

作为全国多中心横断面调查,本研究结果可指导临床医师采取相应措施提高GIST患者服药依从性,进而提高伊马替尼药物疗效,改善GIST患者预后。当然,本研究也存在一定局限性。GIST患者伊马替尼服药依从性差的原因复杂多样,且具有个体性差异,本研究分析调查的是临床上及生活中较为常见的因素。此外,我们使用汉化版Morisky服药依从性量表进行患者服药依从性的测量仅8个条目,此种评分方法易受多种因素影响,建议后期相关研究采用更多指标来评价患者依从性状况。

综上,本研究首次对国内GIST患者伊马替尼服药依从性现状进行了调查,研究地区涵盖范围广,数据样本量大。研究结果显示,国内GIST患者伊马替尼服药依从性不佳;依从性差者术后复发风险较高;女性、非退休、月收入≤4 000元、居住地乡镇、未婚、离异或丧偶、伊马替尼服药时间>36个月及药物不良反应是患者服药依从性差的主要因素。在GIST患者伊马替尼服药依从性管理的长期动态过程中,临床医师应根据相关影响因素,对患者服药依从性进行合理化干预和规范化管理,进而更好地促进GIST患者全程化的治疗管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张鹏、张军、张波和杨文昶:论文撰写,统计分析;张军、张波、胡俊波、孙小峰、翟刚、钱浩然、李勇、徐皓、丰帆、吴星烨、刘合利、刘洪俊、邱海波、伍小军、周岩冰、沈坤堂、寇有为、符洋、揭志刚、邹小明、曹晖和高志冬:数据采集;张鹏和陶凯雄:试验设计;陶凯雄:研究指导和文章审阅及基金支持

参 考 文 献

[1] Xu L, Ma Y, Wang S, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor in Chinese urban population: a national population-based study[J]. Cancer Med, 2020, In press. DOI: 10.1002/cam4.3644.

[2] 李健. 胃肠间质瘤分子机制及药物研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1316-1320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.025.

[3] 高晓东,薛安慰,方勇,等. 靶向药物联合手术治疗复发转移胃肠间质瘤患者的疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1282-1285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.016.

[4] Casali PG, Le Cesne A, Velasco AP, et al. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS)[J]. Ann Oncol, 2021, S0923-7534(21)00012-0. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.004.

[5] Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1087-1093. DOI: 10.1093/annonc/mds587.

[6] Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(1): 61-69. DOI: 10.1185/03007990903396469.

[7] Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. J Clin Hypertens, 2008, 10(5): 348-354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.

[8] 邱海波,张鹏,冯兴宇,等. 中国四家医疗中心胃肠间质瘤诊断与治疗的18年变迁[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1265-1270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.013.

[9] Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2011, 86(6): 471-474. DOI: 10.1002/ajh.22019.

[10] Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinaseinhibitors for patients with chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(4): 306-311. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.9123.

[11] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会,中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会,等. 胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(10): 1109-1119. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.10.01

[12] Mazzeo F, Duck L, Joosens E, et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study[J]. Anticancer Res, 2011, 31(4): 1407-1409.

[13] Hatoum HT, Lin SJ, Sasane M, et al. Effectiveness of adjuvant imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: results of a population-based, matched-cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(5): 805-814. DOI: 10.1185/03007995.2012.685928.

[14] Wang Y, Zhang P, Han Y, et al. Adherence to adjuvant imatinib therapy in patients with gastrointestinal stromal tumor in clinical practice: a cross-sectional study[J]. Chemotherapy, 2019, 64(4): 197-204. DOI: 10.1159/000505177.

[15] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions[J]. Value Health, 2008, 11(1): 44-47. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.

[16] 索琳,杨淑桂,李静. 性别差异对于药物治疗反应的影响[C/OL]. 第四届全国治疗药物监测学术年会, 2014.