

综合老年学评估在老年急性髓系白血病患者中应用的多中心、前瞻性研究

吴琪¹ 付蓉² 赵明峰³ 马一盖⁴ 江浩⁵ 胡亮钉⁶ 靖彧⁷ 刘辉⁸ 王立茹⁹
 苏力¹⁰ 张永清¹¹ 周春林¹² 张岩¹³ 任汉云¹⁴ 江滨¹⁵ 周合冰¹⁶ 康琳¹
 张路¹ 周道斌¹ 李剑¹

¹中国医学科学院北京协和医院 100730; ²天津医科大学总医院 300052; ³天津市第一中心医院 300192; ⁴中日友好医院, 北京 100029; ⁵北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044; ⁶解放军第307医院, 北京 100071; ⁷解放军总医院, 北京 100853; ⁸卫生部北京医院 100730; ⁹首都医科大学附属复兴医院, 北京 100038; ¹⁰首都医科大学宣武医院, 北京 100053; ¹¹解放军第309医院, 北京 100091; ¹²中国医学科学院血液病医院(血液学研究所), 天津 300020; ¹³北京隆福医院 100010; ¹⁴北京大学第一医院 100034; ¹⁵北京大学国际医院 102206; ¹⁶首都医科大学附属北京潞河医院 101100
 通信作者: 李剑, Email: lijian@pumch.cn

【摘要】 目的 探讨综合老年学评估(CGA)在中国初治老年急性髓系白血病(AML)患者中应用的可行性及评估结果。方法 前瞻性分析83例于2016年3月至2017年12月在京津地区16家医院住院治疗的非急性早幼粒细胞白血病的老年(年龄≥60岁)初治AML患者的临床资料、CGA结果、治疗和生存数据。结果 83例患者中,81例(97.6%)完成了所有的CGA评价。中位CGA量表异常个数为2(0~6)个,16例(19.3%)患者无任何CGA量表异常。46例(55.4%)患者存在日常活动量表(ADL)异常,35例(42.2%)患者存在工具性日常生活活动量表(IADL)异常,40例(48.2%)患者存在简易营养评估量表(MNA-SF)异常,13例(15.7%)患者存在认知异常,26例(31.7%)患者存在老年抑郁量表(GDS)异常,16例(19.5%)患者存在造血干细胞移植共病指数(HCT-CI)异常。在46例(55.4%)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评估正常的患者中,CGA量表的异常比例为6.5%~37.0%,其中32例患者存在≥1个CGA量表异常。生存分析发现CGA异常数目与患者的中位总生存相关($P=0.050$)。结论 在中国老年AML住院患者中行CGA具有临床可行性。

【关键词】 综合老年学评估; 白血病,髓样,急性; 老年

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.007

The usage of comprehensive geriatric assessment in elderly patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, prospective study

Wu Qi¹, Fu Rong², Zhao Mingfeng³, Ma Yigai⁴, Jiang Hao⁵, Hu Liangding⁶, Jing Yu⁷, Liu Hui⁸, Wang Liru⁹, Su Li¹⁰, Zhang Yongqing¹¹, Zhou Chunlin¹², Zhang Yan¹³, Ren Hanyun¹⁴, Jiang Bin¹⁵, Zhou Hebing¹⁶, Kang Lin¹, Zhang Lu¹, Zhou Daobin¹, Li Jian¹

¹Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; ²General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; ³Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; ⁴China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁵People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China; ⁶307 PLA Hospital, Beijing 100071, China; ⁷Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁸Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ⁹Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ¹⁰Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ¹¹the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China; ¹²Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China; ¹³Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China; ¹⁴Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ¹⁵Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; ¹⁶Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China

Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility and potential value of comprehensive geriatric assessment (CGA) in elderly (≥ 60 years) patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in China. **Methods** The CGA results of 83 newly diagnosed AML (non-APL) patients from 16 hospitals in Beijing and Tianjin between March 2016 and December 2017 were prospectively collected and analyzed. The clinical data, treatment and follow-up information were also collected. **Results** Of 83 newly diagnosed elderly AML patients, 81 patients (97.6%) completed all designated CGA assessment. The median number of impaired scales of the CGA assessment in the studied population was 2(0-6). Sixteen patients (19.3%) showed no impairments according to the geriatric assessment scales implemented by this study. The distributions of impaired scales were as follows: impairment in ADL, 55.4%; IADL impairment, 42.2%; MNA-SF impairment, 48.2%; cognitive impairment, 15.7%; GDS impairment, 31.7%; HCT-CI impairment, 19.5%, respectively. In patients with "good" ECOG ($n = 46$), the proportion of impairment for each CGA scale ranged from 6.5% to 37.0% and 32 patients (68.9%) had at least one impaired CGA scale. Survival analysis showed that the number of impaired scales of the CGA was significantly correlated with median overall survival ($P = 0.050$). **Conclusions** CGA was a tool with feasibility for the comprehensive evaluation in elderly AML patients in China. Combined with age and ECOG, CGA may be more comprehensive in assessing patients' physical condition.

【Key words】 Comprehensive geriatric assessment; Leukemia, myeloid, acute; Elderly
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.007

急性髓系白血病(AML)是一种老年性血液肿瘤。老年AML患者的预后较差,5年总生存(OS)率仅为27%^[1]。导致老年AML患者预后差的原因除了疾病本身的生物学危险度外,还包括患者的身体状态和共病等因素。综合老年学评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)是近年来兴起的一种利用老年学工具来多维度客观评估老年患者躯体状态的综合评价方法。目前其已被NCCN^[2]推荐用于多种老年肿瘤患者的临床预后分层及治疗决策。但CGA在老年AML患者中的应用研究较少,我国目前尚无相关研究。我们报告CGA在初治老年AML患者中应用的前瞻性、多中心调查研究的结果。

病例与方法

1. 病例:前瞻性入组2016年3月至2017年12月在京津地区16家医院住院治疗的83例初治老年AML患者(年龄 ≥ 60 岁)。所有入选患者均符合2008年WHO定义的AML诊断标准^[3],且除外急性早幼粒细胞白血病。收集患者的临床资料、染色体核型、基因突变数据(相关基因至少包括AML1-ETO和CBFB-MYH11融合基因,FLT3-ITD、c-Kit和NPM1突变,以及CEBPA双突变)。基于NCCN危险度分层标准^[4]对患者进行危险度分组:预后良好组、预后中等组和预后不良组,其中将无法获得染色体核型或基因学结果的患者归为不能分层组。

2. CGA及美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评估:所有入选患者均在开始诱导化疗前完成CGA

及ECOG评估。CGA评价内容包括:①采用日常生活量表(ADL)和工具性日常生活活动量表(IADL)评价患者的功能状态^[5-7],ADL 6分为正常, < 6 分则评价为异常;IADL 8分为正常, < 8 分为异常。②采用简易营养评估量表(MNA-SF)评价患者的营养状态^[8],其中满分为14分, ≥ 12 分为营养状况良好,8~11分为可能存在营养不良风险, ≤ 7 分为营养不良。本研究将MNA-SF ≥ 12 分(即营养状况良好)定义为正常;将MNA-SF < 12 分(包括可能存在营养不良风险及营养不良)定义为异常。③采用简易精神状态量表(MMSE)或简易智力状态评估量表(Mini-Cog)评价患者的认知功能^[9-11]。MMSE总分为30分,根据量表分数可将患者分类为三类:无认知功能损害(24~30分)、轻度认知功能损害(18~23分)和严重认知功能损害(0~17分)。本研究将MMSE < 24 分(即轻度认知功能损害及严重认知损害)定义为异常;将MMSE ≥ 24 分(即无认知功能损害)定义为正常。Mini-Cog是一种针对文盲患者或无法完成MMSE时才选用的认知功能评价量表,将 < 3 分定义为异常; ≥ 3 分定义为正常。将MMSE评估正常或Mini-Cog评估正常的患者定义为认知正常,余为认知异常。④老年抑郁量表(GDS)是评估老年AML患者过去1周内抑郁状况的有效工具。目前在亚洲人群中较常用的为GDS-15版本^[12-13],总分为15分。将GDS < 5 分定义为正常,GDS ≥ 5 分为异常。⑤共病负荷:采用造血干细胞移植共病指数(HCT-CI)判断老年AML患者共病负荷^[14],按照标准, ≤ 1 分为正常, > 1 分为异常。⑥ECOG体能评

分^[15]:将患者的活动状态分为6级,总分5分。 ≤ 1 分为正常, > 1 为异常。

3. CGA分组:将存在任意一个CGA量表异常的患者定义为“非健康组”患者(CGA量表异常 ≥ 1 个);而将无任何CGA量表异常的患者定义为“健康组”患者(无CGA量表异常)。CGA相关量表包括ADL、IADL、MMSE/Mini-cog、MNA-SF、HCT-CI和GDS 6个量表。

4. 随访:以查阅门诊、住院病历及电话联系方式进行随访。末次随访时间为2017年12月31日。OS期定义为诊断至死亡或末次随访的时间。

5. 统计学处理:所有数据采用SPSS 21.0统计软件进行描述性统计分析。分类变量比较采用Mann-Whitney *U*检验(两组)或Kruskal-Wallis检验(3组及以上)。采用卡方检验或Fisher精确检验进行差异性检验,Kaplan-Meier法描述生存状态分布,采用Log-rank检验进行预后单因素分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

共有83例患者入选,其中男50例,女33例。中位年龄为66(60~81)岁,其中60~69岁者53例(63.9%)、70~79岁者27例(32.5%)、80岁以上者3例(3.6%)。FAB分型: M_0 2例(2.4%)、 M_2 46例(55.4%)、 M_4 11例(13.3%)、 M_5 22例(26.5%)、 M_6 2例(2.4%)。

染色体核型:10例(12.0%)患者无相关数据,包括8例患者无分裂象和2例患者未送检。在73例有完整数据的患者中,正常核型39例(53.4%)、异常核型34例(46.6%)。分子学检测:1例未送检,在82例有完整数据患者中,AML1-ETO融合基因阳性5例(5/82,6.1%),其中1例合并c-Kit突变;CBFB-MYH11融合基因阳性3例(3/82,3.7%)、CEBPA双突变1例(1/82,1.2%)、FLT3-ITD突变9例(9/82,11.0%)、NPM1突变4例(4/82,4.9%)。按照NCCN危险度分层:预后良好组11例(13.3%)、预后不良组24例(28.9%)、预后中等组38例(45.8%)、不能分层组10例(12.0%)。

二、CGA评价

所有患者均完成功能状态(ADL、IADL)和MMSE/Mini-Cog评估,1例未能完成MNA-SF和GDS评估,1例未完成HCT-CI评估,因此共2例患者未完成整套CGA评价,可用于CGA分组的有

81例患者(97.6%)。表1列出了CGA量表的汇总结果。

表1 综合老年学评估各量表结果汇总

工具	例数	中位量表评分 (范围)	异常例数	异常百分比 (%)
ADL	83	5(1~6)	46	55.4
IADL	83	8(0~8)	35	42.2
MNA-SF	82	12(6~14)	40	48.8
MMSE	76	28(11~30)	11	14.5
Mini-Cog	7	3(0~3)	2	28.6
GDS	82	3(0~12)	26	31.7
HCT-CI	82	0(0~5)	16	19.5

注:ADL:日常活动量表;IADL:工具性日常生活活动量表;MNA-SF:简易营养评估量表;MMSE:简易精神状态量表;Mini-Cog:简易智力状态评估量表;GDS:老年抑郁量表;HCT-CI:造血干细胞移植共病指数

1. ADL:中位ADL评分为5(1~6)分,包括1分3例(3.6%)、2分2例(2.4%)、3分3例(3.6%)、4分13例(15.7%)、5分25例(30.1%)和6分37例(44.6%)。

2. IADL:中位IADL评分为8(0~8)分,包括0分2例(2.4%)、1分2例(2.4%)、2分4例(4.8%)、3分5例(6.0%)、4分2例(2.4%)、5分2例(2.4%)、6分9例(10.8%)、7分9例(10.8%)和8分48例(57.8%)。

3. MNA-SF:中位MNA-SF评分12(6~14)分,其中营养不良(≤ 7 分)患者4例(4.8%),可能存在营养不良风险(8~11分)患者36例(43.9%),营养状况良好(≥ 12 分)患者42例(51.2%)。

4. MMSE/Mini-Cog:76例患者完成MMSE评估,7例患者完成Mini-Cog评估。MMSE评估中,无认知损害(24~30分)患者65例(85.5%),轻度认知损害(18~23分)患者9例(11.8%),严重认知损害(≤ 17 分)患者2例(2.6%)。共11例MMSE评估结果异常,2例Mini-Cog异常。存在认知异常者13例,占15.7%。

5. GDS:中位GDS评分为3(0~12)分,56例(68.3%)患者GDS正常(< 5 分),26例(31.7%)患者GDS异常(≥ 5 分)。

6. HCT-CI:中位HCT-CI量表评分为0(0~5)分,66例(80.5%)患者HCT-CI正常($HCT-CI \leq 1$ 分),16例(19.5%)患者HCT-CI异常($HCT-CI > 1$ 分)。

综上,在81例患者中,中位CGA量表异常个

数为2(0~6)个,16例(19.8%)患者无任何CGA量表异常。其中CGA分组为“健康组”16例(19.8%),“非健康组”65例(80.2%)。

三、CGA与年龄的关系

进一步探讨年龄分组与CGA异常之间的关系。发现各个量表异常比例在不同年龄组间存在差异,但除HCT-CI外($P=0.018$),其余量表异常比例在不同年龄组间差异无统计学意义(表2)。在CGA分组方面,在60~69岁患者中,“健康组”12例(23.5%),“非健康组”39例(76.5%);70~79岁患者中,“健康组”4例(14.8%),“非健康组”23例(85.2%);在 ≥ 80 岁患者中,“健康组”0例,“非健康组”3例(100.0%)。

四、CGA与ECOG评估的关系

所有患者均完成了ECOG评估。46例(55.4%)患者ECOG正常(0~1分),37例(44.6%)患者存在ECOG异常(2~4分),中位ECOG得分为1(0~4)分。按照ECOG分组,在ECOG正常组患者中,有32例(68.9%)为“非健康组”患者,包括ADL异常17例(37.0%)、IADL异常12例(26.1%)、MNA-SF异常17例(37.0%)、认知功能异常3例(6.5%)、GDS异常12例(26.1%)、HCT-CI异常7例(15.2%)。

五、治疗与结局

83例患者中,80例接受了化疗,3例患者仅接受了支持治疗。其中3例失访(3.6%),中位随访时间为7.5(0.4~22.4)个月。30例(36.1%)患者死亡,总体人群的中位OS时间尚未达到,预计1年OS率为53%。单因素分析发现:ECOG正常患者的中位OS时间明显长于ECOG异常患者(未达到对7.8个月, $P=0.006$);年龄也与中位OS时间明显相关(≤ 70 岁和 > 70 岁患者分别为未达到和7.5个月, $P=$

0.014);CGA“健康组”患者的中位OS时间明显长于“非健康组”(均未达到, $P=0.050$)。

讨 论

目前已有少数临床研究证实在老年AML中行CGA评价具有临床可行性及有效性^[16-20]。但在中国初治老年AML中尚无CGA评价的相关临床研究。本研究为国内首个关于CGA应用于老年AML患者的前瞻性调查研究。本组83例患者中只有2例患者未能完成整套CGA评价,完成率高达97.6%,证实CGA在国内老年AML中具有临床可行性。

Klepin等^[16]的研究显示,老年AML患者存在广泛CGA异常,92.6%的患者存在1个以上CGA评价工具异常,且异常比例依次为ADL(48.2%)、共病(46.3%)、IADL(40.7%)、抑郁(38.9%)、认知(31.5%)。而本组研究结果的异常比例略低(80.2%),包括ADL(55.4%)、IADL(42.4%)、抑郁(31.7%)、共病(19.5%)和认知(14.5%)。结果表明中国老年AML患者中同样存在广泛CGA异常。少数临床研究已证实在老年AML中,CGA能更全面、更准确地评估出患者的整体情况^[16-20]。美国的一项前瞻性的老年AML研究显示,在ECOG正常组患者中,CGA评估工具的异常率仍高达23.7%~40.0%^[16]。本研究也得出类似结果,68.9% ECOG正常的患者仍有 ≥ 1 个CGA量表异常。表明CGA有助于识别出ECOG正常的老年AML患者中的异质性。另外,我们在研究中还发现不同CGA量表异常比例与年龄关系存在差异,仅HCT-CI量表与年龄相关($P=0.018$)。表明CGA可能独立于年龄,有助于全面评估老年AML中除年龄外的综合状态。

在老年AML中,患者本身的综合状态与预后

表2 不同年龄组中综合老年学评估(CG A)量表异常比例比较

CGA 量表	60~69岁(53例)		70~79岁(27例)		≥ 80 岁(3例)		P值
	评分 [M(范围)]	异常例数 (%)	评分 [M(范围)]	异常例数 (%)	评分 [M(范围)]	异常例数 (%)	
ADL	6(1~6)	26(49.1)	5(1~6)	17(63.0)	5(1~5)	3(100.0)	0.145
IADL	8(0~8)	26(49.1)	8(0~8)	7(25.9)	2(0~8)	2(66.7)	0.099
MNA-SF	12(6~14)	25(48.1)	12(7~14)	13(48.1)	11(10~12)	2(66.7)	0.821
MMSE	28(11~30)	7(14.6)	27(19~30)	4(16.0)	26(26~30)	0(0)	0.760
Mini-Cog	3(2~3)	1(20.0)	2(0~3)	1(50.0)			0.427
GDS	33(0~11)	18(34.6)	2(0~12)	7(25.9)	3(0~5)	1(33.3)	0.735
HCT-CI	0(0~4)	6(11.5)	0(0~4)	8(29.6)	4(0~5)	2(66.7)	0.018

注:ADL:日常活动量表;IADL:工具性日常生活活动量表;MNA-SF:简易营养评估量表;MMSE:简易精神状态量表;Mini-Cog:简易智力状态评估量表;GDS:老年抑郁量表;HCT-CI:造血干细胞移植共病指数。7例患者完成Mini-Cog评估,其中60~69岁组5例,70~79岁组2例

相关。因此充分、全面地评估老年 AML 患者的综合状态具有重要意义^[21-22]。近 5 年来,部分研究已经提示 CGA 异常是老年 AML 患者的不良预后因素^[17-18]。Klepin 等^[17]的研究显示,认知功能较差患者的中位 OS 时间明显短于认知功能较好的患者 ($P=0.002$)。本研究结果也显示,CGA 与老年 AML 患者中位 OS 时间明显相关,存在 ≥ 1 个 CGA 量表异常患者的中位 OS 时间明显短于无任何 CGA 量表异常的患者 ($P=0.050$)。表明 CGA 可能是老年 AML 独立于生物学危险因素外的另一种重要的预后因素。但因为本研究样本量相对较小、随访时间相对较短,且不同中心老年 AML 患者治疗方案存在差异,故在具体 CGA 量表异常对 OS 影响上暂无确切结果。

综上,在中国老年 AML 住院患者中行 CGA 是可行的。老年 AML 患者存在广泛 CGA 异质性。

参考文献

- [1] National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results[DB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
- [2] NCCN clinical practice guidelines in oncologyrowitz myeloid leukemia(Version 2.2016)[DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [3] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [4] NCCN clinical practice guidelines in oncologyrowitz myeloid leukemia(Version 2.2017)[DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [5] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function[J]. JAMA, 1963, 185: 914-919
- [6] Katz S, Downs TD, Cash HR, et al. Progress in development of the index of ADL[J]. Gerontologist, 1970, 10(1):20-30.
- [7] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. Gerontologist, 1969, 9(3):179-186.
- [8] Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status[J]. J Nutr Health Aging, 2009, 13(9):782-788. DOI:10.1007/s12603-009-0214-7
- [9] Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review [J]. J Am Geriatr Soc, 1992, 40(9):922-935.
- [10] Li H, Jia J, Yang Z. Mini-Mental State Examination in elderly Chinese: a population-based normative study [J]. J Alzheimers Dis, 2016, 53(2):487-496. DOI: 10.3233/JAD-160119.
- [11] Borson S, Scanlan JM, Chen P, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(10):1451-1454.
- [12] Dias FLDC, Teixeira AL, Guimarães HC, et al. Accuracy of the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15) in a community-dwelling oldest-old sample: the Pietà Study[J]. Trends Psychiatry Psychother, 2017, 39(4):276-279. DOI: 10.1590/2237-6089-2017-0046.
- [13] Nyunt MS, Fones C, Niti M, et al. Criterion-based validity and reliability of the Geriatric Depression Screening Scale (GDS-15) in a large validation sample of community-living Asian older adults [J]. Aging Ment Health, 2009, 13(3):376-382. DOI: 10.1080/13607860902861027.
- [14] Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2007, 136(4):624-627. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06476.x.
- [15] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2006, 107(9): 3481-3485. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3724
- [16] Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia [J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(10):1837-1846.
- [17] Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia [J]. Blood, 2013, 121(21): 4287-4294. DOI: 10.1182/blood-2012-12-471680.
- [18] Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes [J]. Leuk Res, 2013, 37(9):998-1003. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.05.013.
- [19] Efficace F, Lo-Coco F. Using patient-reported health status to improve prognostic assessment in patients with acute myeloid leukemia: current challenges and future applications [J]. Haematologica, 2013, 98(1):7-9. DOI: 10.3324/haematol.2012.078501.
- [20] Michaelis LC, Klepin HD, Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(8): 865-882. DOI: 10.1080/14656566.2018.1465562.
- [21] Thomas X. The management and treatment of acute leukemias in the elderly population [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(11): 975-985. DOI: 10.1080/17474086.2017.1382345.
- [22] 赵冰冰, 朱正, 许彭鹏, 等. 老年急性髓系白血病非遗传学预后因素分析 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.002.

(收稿日期:2018-06-26)

(本文编辑:王叶青)