

综合老年学评估对老年急性髓系白血病患者预后价值的单中心研究

白洁菲 梅迪 韩惠秀 张帅 冯茹 李江涛 王婷 张春丽 宁尚勇 刘辉

北京医院血液科、国家老年医学中心 100730

通信作者:刘辉,Email:liuhui8140@126.com

【摘要】 目的 评价综合老年学评估(CGA)在老年急性髓系白血病(AML)患者中预后价值。方法 纳入73例北京医院诊断的年龄 ≥ 60 岁的AML患者,CGA评估选取日常活动功能量表、工具性日常活动功能量表以及改良老年疾病累计评分表。以评分量表及患者年龄为标准,将患者分为适合、不适合以及脆弱组。结果 73例患者中男46例,女27例,中位年龄75(60~89)岁。适合组37例(50.1%),不适合组14例(19.2%),脆弱组22例(30.7%),三组分别有33例(89.2%)、8例(57.1%)、10例(45.5%)患者接受化疗(标准化疗或去甲基化治疗),三组患者总反应率分别为68.7%、62.5%、75.0%($\chi^2=0.615, P=0.769$)。适合组、不适合组、脆弱组的早期死亡率(8周死亡率)分别为5.4%、7.1%、27.3%($P<0.05$),1年预计总生存率分别为64.9%、28.6%、22.7%($P<0.05$)。单因素生存分析显示CGA评分、年龄、ECOG评分、WHO分型(2016)均是影响AML患者生存时间的因素($P<0.05$)。结论 CGA可预测老年AML患者的早期死亡率及远期生存。

【关键词】 白血病,髓系,急性; 老年; 综合老年学评估; 预后

基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017200、Z181100001718162)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.007

The prognosis value of comprehensive geriatric assessment in elder patients with acute myeloid leukemia in a single center

Bai Jiefei, Mei Di, Han Huixiu, Zhang Shuai, Feng Ru, Li Jiangtao, Wang Ting, Zhang Chunli, Ning Shangyong, Liu Hui

Department of Hematology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Hui, Email: liuhui8140@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the prognostic significance of comprehensive geriatric assessment (CGA) in Chinese elderly acute myeloid leukemia (AML) patients. **Methods** 73 AML patients over the age of 60 were enrolled. CGA stratification included the following 3 instrument assessment: activity of daily living (ADL); instrumental activity of daily living (IADL); comorbidity score according to the Modified cumulative illness rating score for geriatrics (MCIRS-G). According to CGA and age, the enrolled patients were grouped into 'fit', 'unfit' and 'frail' categories. **Results** The median age of 73 elderly AML patients were 75 years old. According to CGA, 37 (50.1%) patients were classified as 'fit', 14 (19.2%) as 'unfit', and 22 (30.7%) as 'frail'. 33 (89.2%) patients in fit group received induction chemotherapy, or demethylation treatment, as 8 (57.9%) in unfit, 10 (45.5%) in frail. The overall response rate was 68.7%, 62.5%, 75.0% in fit, unfit, and frail group, respectively ($\chi^2=0.615, P=0.769$). The early mortality (8 weeks) in three groups were different: 5.4%, 7.1%, 27.3%, respectively ($P<0.05$). The 1-year overall survival in the 'fit', 'unfit' and 'frail' groups was 64.9%, 28.6% and 22.7%, respectively ($P<0.05$). The CGA score, age, ECOG score, WHO classification (2016) were the prognostic factors of AML patients. **Conclusion** CGA can be used to determine the prognosis of elderly AML patients.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Eldly patients; Comprehensive geriatric assessment; Prognosis

Fund program: Application of Clinical Features of Science and Technology Commission (Z171100001017200, Z181100001718162)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.007

急性髓系白血病(AML)是成人常见的血液肿瘤,其发病率随着年龄增长而增加,中位发病年龄67岁^[1]。老年AML患者往往体能状态差、合并症较多,对化疗的耐受较差^[2]。美国国立综合癌症网络(NCCN)AML临床指南^[3]提出应用综合老年学评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)来评价老年肿瘤患者对治疗的耐受性,判断预后。然而目前CGA在我国老年AML中应用的研究资料较少。因此本研究对我院73例老年AML患者进行CGA评价,参照Tucci等^[4]研究者的分层评分标准,评价CGA对老年AML患者预后的预测意义。

病例与方法

1. 研究对象:选取2008年9月至2017年4月在北京医院诊断的年龄 ≥ 60 岁的原发AML患者,需排除急性早幼粒细胞白血病或中枢神经系统白血病患者。所有患者在治疗前均签署知情同意书,该研究获得北京医院伦理委员会批准(批准文号:2018BJYYEC-154-02)。

2. 研究方法:CGA量表包括:日常生活活动功能评定量表(activities of daily living, ADL)、工具性日常生活活动功能评估量表(instrumental activities of daily living, IADL)、合并症评估(改良老年疾病累计评分表, MCIRS-G),依据CGA量表得分及患者年龄,将73例符合纳排标准的患者分为适合组(fit)、不适合组(unfit)和脆弱组(frail)(表1)。

3. 治疗方案:治疗方案由临床医师根据临床经验及患者疾病特点确定。①标准化疗组:诱导方案包括HA方案:高三尖杉酯碱(HHT)3~4 mg/d \times 7 d;阿糖胞苷(Ara-C)每次100 mg,每日2次 \times 7 d;或DA方案:柔红霉素(DNR)40 mg/m²,每日1次 \times 3 d;Ara-C每次100 mg,每日2次 \times 7 d;或CAG方案:阿柔比星10 mg/d \times 10 d;Ara-C 10 mg/m²,每日2次 \times 14 d;G-CSF 300 μ g/d \times 14 d。诱导化疗达完全缓解(CR)后,原诱导方案巩固化疗1个疗程,再予大剂

量Ara-C(1~3 g/m²,每日2次 \times 3 d)为基础的方案巩固治疗4个疗程。②去甲基化治疗组:地西他滨6 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 10 d为1个疗程,每4~6周为1个疗程,共6个疗程。③支持治疗组:血制品输注、抗生素的应用或采用羟基脲控制白细胞计数等。

4. 随访:以门诊、住院及电话方式进行随访。随访截止时间为2018年2月28日。总治疗反应率为CR率与部分缓解(PR)率之和。总生存(OS)时间为从诊断至任何原因引起的死亡或随访截止的时间。无进展生存(PFS)时间为从诊断至出现疾病复发、进展或死亡的时间。

5. 统计学处理:以SPSS 20.0统计软件进行统计学分析。对于计量资料组间临床特征比较采用卡方检验;单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,曲线间的比较采用Log-rank检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况及CGA结果:73例初治老年AML患者中位年龄为75(60~89)岁,其中男性46例(63.0%),女性27例(37.0%);依据CGA评估标准,适合组37例(50.1%),不适合组14例(19.2%),脆弱组22例(30.7%)。

2. 治疗情况:51例(69.9%)AML患者接受化疗(标准化疗或去甲基化治疗),其中46例(63.0%)接受标准化疗,5例(6.8%)接受去甲基化治疗;此外22例(30.2%)AML患者接受支持治疗。适合组、不适合组和脆弱组患者治疗方案选择见表2。适合组患者中接受标准化疗者所占比例高于不适合组和脆弱组患者(分别为83.8%、50.0%、36.4%, $P < 0.05$),不适合组患者与脆弱组患者相比较,治疗方案选择的差异无统计学意义($P = 0.733$)(表2)。

3. 治疗反应率及早期死亡率:51例接受化疗(标准化疗或去甲基化治疗)的老年AML患者总的治疗反应率为68.8%,总的CR率为60.4%,其中共

表1 综合老年学评估分组标准

量表	CGA分组		
	适合	不适合	脆弱
ADL	6分	5分	<5分
IADL	8分	6~7分	<6分
MCIRS-G	无3~4级的合并症且2级合并症<5个	无3~4级的合并症且2级合并症5~8个	≥ 1 个3~4级合并症或2级合并症 > 8 个
年龄	<80岁	≥ 80 岁适合组	≥ 80 岁不适合组

注:ADL:日常生活活动功能评定量表;IADL:工具性日常生活活动功能评估量表;MCIRS-G:合并症评估(改良老年疾病累计评分表);适合组必须满足四项标准,不适合组或脆弱组只需满足其中一项标准

表2 综合老年学评估三组治疗方案选择[例数(%)]

组别	例数	标准化疗	去甲基化治疗	支持治疗
适合组	37	31(83.8)	2(5.4)	4(10.8)
不适合组	14	7(50.0)	1(7.1)	6(42.9)
脆弱组	22	8(36.4)	2(9.1)	12(54.5)

失访3例,分别为适合组1例,脆弱组2例。接受化疗患者中,适合组、不适合组和脆弱组分别有19例(59.3%)、4例(50.0%)和6例(75.0%)患者获得CR;3例(9.4%)、1例(12.5%)、0例获得PR;三组总反应率分别为68.7%、62.5%、75.0% ($\chi^2 = 0.615, P = 0.769$)。73例患者中,适合组、不适合组、脆弱组的早期死亡率(8周死亡率)分别为5.4%、7.1%、27.3%,脆弱组患者的早期死亡率明显高于适合组和不适合组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.6, P = 0.047$)。

4. 生存情况:73例AML患者1年预计OS率为45.2%,其中适合组1年预计OS率为64.9%,不适合组为28.6%,脆弱组为22.7%(图1)。适合组患者1年OS率明显高于不适合组与脆弱组,且差异有统计学意义($\chi^2 = 13.3, P < 0.05$),不适合组和脆弱组1年OS率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.569, P = 0.712$)。对常见影响AML生存时间的因素进行单因素生存分析,结果显示CGA评分、年龄、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、WHO分型(2016)均是影响AML患者生存时间的因素($P < 0.05$)(表3)。

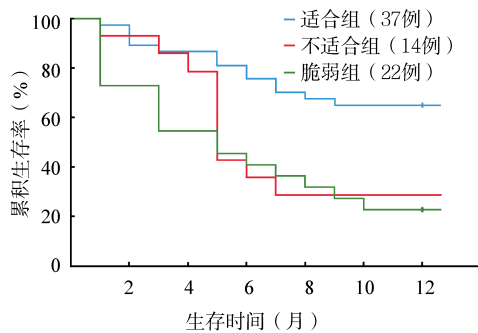


图1 综合老年学评估三组患者1年预计总生存率比较

讨论

CGA是对患者功能状态、合并症、年龄进行综合评估,国外研究显示可对老年实体肿瘤或血液肿瘤患者予以CGA,进行预后判断及指导治疗。本中心既往在老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者中应用CGA体系,结果发现CGA体系可预测患者治疗反应和远期生存^[5]。本研究拟探讨CGA在老年AML

表3 影响老年AML患者预后的临床及生物学因素分析

影响因素	例数	中位生存期 (月)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			10.635	0.005
60~69	24	15		
70~79	27	8		
≥80	22	5		
CGA评分			9.162	0.010
适合	37	15		
不适合	14	5		
脆弱	22	5		
前驱MDS			3.490	0.062
无	58	11		
有	15	6		
WHO分型(2016)			20.733	0.002
AML伴重现性遗传学异常	10	14		
AML伴骨髓增生异常相关改变	34	6.5		
治疗相关髓系肿瘤	7	5		
AML非特定类型	22	17		
NCCN预后分层			5.213	0.074
预后良好	9	12		
预后中等	32	12.5		
预后不良	25	8		
ECOG评分			24.084	0.000
≤1	52	13.5		
2~4	21	3		
WBC($\times 10^9/L$)			2.504	0.286
<4	35	10		
4~10	9	12		
>10	29	6		
HGB(g/L)			0.202	0.653
<110	65	9		
≥110	8	6.5		
PLT($\times 10^9/L$)			2.335	0.127
<20	10	6.5		
≥20	63	9		
肌酐($\mu\text{mol/L}$)			2.652	0.103
<133	67	9		
≥133	6	5		
乳酸脱氢酶(U/L)			0.019	0.891
<245	37	9		
≥245	36	7.5		
白蛋白(g/L)			0.664	0.415
<35	28	9		
≥35	45	7		

注:CGA:综合老年学评估;MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓系白血病;ECOG:美国东部肿瘤协作组

患者中的预后价值。研究结果显示,依据CGA体系对老年AML患者分组后,适合组患者中接受化疗(标准化疗或去甲基化治疗)的比例明显高于不适合组及脆弱组。脆弱组患者的早期死亡率远高于适合组和不适合组($P = 0.047$)。这提示CGA可用于预测患者早期死亡率。Giles等^[6]对177例年龄≥

60岁 AML 患者进行回顾性研究,应用造血干细胞移植共病指数(HCT-CI)将患者分为0分、1~2分及>2分组,其早期死亡率分别为3%、11%及29% ($P < 0.001$)。Deschler等^[7]以132例老年AML患者和63例骨髓增生异常综合征患者为研究对象,结果显示功能状态差的患者大多接受支持治疗或减低剂量化疗,合并症多、功能状态差的患者死亡率高。党惠兵^[8]在老年AML患者中应用HCT-CI评估预后,结果发现HCT-CI评分高者治疗相关死亡率高。上述研究结果与我们研究结果一致。这提示CGA在老年AML患者治疗选择及预后判断中有一定价值。

众所周知,患者长期生存受多种因素影响,本研究结果显示73例老年AML患者1年预计OS率为45.2%,其中适合组为64.9%、不适合组为28.6%、脆弱组为22.7%,适合组患者1年OS率高于不适合组及脆弱组($P < 0.05$),这提示CGA可能可以预测患者远期生存。我们对常见影响AML预后(生存时间)的因素进行单因素生存分析,结果显示:CGA评分、年龄、ECOG评分、WHO分型(2016)是影响AML患者生存时间的因素。Sherman等^[9]对101例年龄 ≥ 65 岁的AML患者进行CGA,结果表明CGA整体评分差的患者对诱导化疗的耐受性差、1年OS率低($P < 0.05$);Klepin等^[10]的研究结果显示:应用简易体能状况量表(SPPB量表)评估老年AML患者的躯体功能,SPPB得分高者(≥ 9 分)较得分低者(< 9 分)预后好,中位生存期分别为16.8和6个月($P = 0.018$)。Kanesvaran等^[11]对249例年龄 ≥ 70 岁肿瘤(实体肿瘤及血液肿瘤)患者进行回顾性研究,旨在观察年龄、低白蛋白水平、ECOG评分、CGA、营养不良状态、疾病分期对预后的判断作用,结果显示CGA是老年肿瘤患者的重要预后因素。Muffly等^[12]研究显示老年AML患者IADL受损时,OS率更低($HR = 2.4, 95\% CI 1.6 \sim 3.6$);合并症多时,OS率低($HR = 1.7, 95\% CI 1.1 \sim 2.3$)。吴琪等^[13]研究显示,CGA异常数目与患者中位OS相关。上述研究结果均与我们的研究结果一致,提示CGA可预测老年AML患者的预后。

综上所述,CGA可以预测老年AML患者的早期死亡率。但是本研究样本量相对较小,为单中心较长跨度的回顾性分析研究,因此,期待将来可开展多中心大样本量研究,为CGA在老年AML中的应用提供更多的依据。

参考文献

- [1] Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (14): 1908-1915. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2731.
- [2] Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(24):2541-2552. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1564.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Acute Myeloid Leukemia, Version 1.2018.http:// www.nccn.org.
- [4] Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy [J]. *Cancer*, 2009, 115(19):4547-4553. DOI: 10.1002/cncr.24490.
- [5] 张春丽, 冯茹, 李江涛, 等. 综合性老年评估体系对中国老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (4): 271-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.002.
- [6] 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.
- [7] Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (2):208-216. DOI: 10.3324/haematol.2012.067892.
- [8] 党惠兵. HCT-CI评分系统在老年急性髓系白血病患者预后判断中的应用价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4):928-930. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.04.032.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Kanesvaran R, Li H, Koo KN, et al. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (27):3620-3627. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0796.
- [12] Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients [J]. *Haematologica*, 2014, 99(8):1373-1379. DOI: 10.3324/haematol.2014.103655.
- [13] 吴琪, 付蓉, 赵明峰, 等. 综合老年学评估在老年急性髓系白血病中应用的多中心、前瞻性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):35-39. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.007.

(收稿日期:2018-10-14)

(本文编辑:王叶青)