

综合老年学评估在血液肿瘤诊疗中的应用

Comprehensive geriatric assessment for elderly patients with hematological malignancy

吴琪¹ 李剑¹

[关键词] 综合老年学评估;急性髓细胞白血病;多发性骨髓瘤;淋巴瘤

Key words comprehensive geriatric assessment; acute myeloid leukemia; multiple myeloma; lymphoma

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.006

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] A



专家简介:李剑,2001年毕业于北京协和医学院8年制临床医学专业,获得医学博士学位。现为北京协和医院血液内科科室副主任、副教授和博士生导师。曾获北京协和医学院“协和新星”和北京协和医院首届杰出青年医师奖。现担任中华医学会血液学分会青年委员、中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会委员、中国抗癌协会血液肿瘤委员会青委会副主任委员、中国免疫学会血液免疫分会常委兼秘书和《中华血液学杂志》通讯编委。主要专业方向:浆细胞肿瘤和急性髓系白血病。已在 Blood、Leukemia 和 Haematologica 等杂志发表 SCI 文章 30 余篇。

随着人类的进步,人口老龄化的趋势日益严重。一项针对 12 380 例健康人的全外显子测序显示,年龄大于 65 岁老年人的克隆造血发生率明显高于年轻人,这表明机体衰老会带来血液衰老,并带来更高的血液肿瘤发生率^[1]。现实世界的数据也表明,不论是急性白血病、淋巴瘤还是多发性骨髓瘤,血液肿瘤的发生率都随着年龄明显增加,特别是在 50 岁以后。但是,老年血液肿瘤的治疗是血液科医师面临的巨大挑战。首先,老年血液肿瘤患者发病往往比较隐匿,诊断相对困难,容易造成漏诊和误诊。其次,老年血液肿瘤患者中生物学高危患者更为多见,对化疗的敏感性较差;第三,老年血液肿瘤患者的合并症较多,也更容易出现治疗相关的并发症;最后,社会经济因素例如家庭条件、社会保障以及子女态度都制约着老年血液肿瘤患者的治疗选择。

老年血液肿瘤患者治疗的核心临床问题是平衡治疗的获益和风险。尽量避免给予老年患者过高强度治疗的同时,也要避免随意减量使得患者治疗不足,导致疾病没有获得有效控制。因此,血液科医师在诊治老年血液肿瘤患者时,最初面临的 2 个治疗决策是:第一,这个患者是否需要化疗?第二,需要多强的化疗?目前,临床上常采用年龄和体能评分来回答上述 2 个问题。年龄大的、体能

差的患者往往不治疗或者给予小剂量的姑息治疗。但是众所周知,生理年龄并不等同于功能年龄,相同年龄段的患者既可以是没有任何健康问题的、较为强壮的老年人,也可以是有少数健康问题的一般老年人,当然还可以是有很多健康问题的衰弱的老年人。因此,单独依靠年龄来制定治疗策略可能是非常片面和主观的。体能评分是另一个临床常用的简便参数,但是对于血液肿瘤患者来说,疾病本身对体能评分的影响巨大,例如重度贫血的患者显然有着非常差的体能,但其可能并不能代表患者真实的体能储备。另外,体能评分只能代表患者的一个维度的评价,缺乏对老年人的其他功能如营养、认知、情绪和共病等的评价。因此,临床上还迫切地需要一种更为客观、综合和特异的老年评价方法。

综合老年学评估(comprehensive geriatric assessment,CGA)是近年来兴起的一种评估老年患者功能学特征的老年学工具^[2-3]。CGA 已经成为老年学研究领域的一种基本应用工具,其利用一系列功能量表来多维度地评估老年患者的健康问题。常用的评价工具包括:①功能状态:常采用日常活动能力(activities of daily living,ADL)和工具性日常活动能力(instrumental activities of daily living,IADL)评价患者的功能状态,ADL 总分为 0~6 分,IADL 总分为 0~8 分,分数越高代表功能越好,其他还可以包括评价上肢功能的握力和评价下肢的步速等。②营养状态:一般采用简易营养状态

¹北京协和医院血液内科(北京,100730)
通信作者:李剑,E-mail:Lijian@pumch.cn

量表(mini nutritional assessment, MNA), <9 分代表存在营养不良, 9~11 分代表存在营养不良风险, ≥ 12 分为正常。③情绪状态: 可以利用老年人抑郁量表(the geriatric depression scale, GDS)评估患者的情绪状态, 得分超过 5 分即代表存在抑郁。④认知功能: 常用的评价认知功能的简单量表是简易精神状态量表(mini-mental state exam, MMSE), 总分小于 27 分表示存在认知障碍。⑤共病: 评价合并症或共病的量表主要有造血干细胞移植共病指数(hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI)、Charlson 共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)和老年人累积病评定量表(cumulative index rating scale-geriatric, CIRS-G), 其中 CCI 和 HCT-CI 在血液肿瘤中应用较为广泛。

虽然与实体瘤相比较, 血液肿瘤的 CGA 应用数据较少。但是目前已经有一部分研究显示出 CGA 在老年血液肿瘤诊疗中的应用价值, 肿瘤类型涵盖了急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)和淋巴瘤等。

1 CGA 在 AML 中的应用

一项研究纳入了 54 例初治老年 AML, 中位年龄 71 岁, 所有患者均完成了包括 ADL、IADL、MMSE、GDS、HCT-CI 和 ECOG 的完整 CGA 评价, 中位完成评价的时间为 44 min。这表明完整的 CGA 在老年 AML 日常诊疗中是可行的^[4]。同时研究还发现, 对于 ECOG 评价为 0~1 分即体能状态正常的患者, 仍有 20~40% 的患者存在各种 CGA 参数异常, 说明 CGA 评价比单纯的体能评分更为敏感和全面。

另一项前瞻性研究入组了 74 例初治老年 AML 患者, 平均年龄 74 岁, 11% 为 80 岁以上患者^[5]。这些患者都接受了标准的柔红霉素或去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷的治疗, 同时在治疗前都接受了完整的 CGA 评价。64% 患者获得了完全缓解或骨髓缓解, 中位总生存(OS)为 11 个月。多因素分析发现, 认知功能异常(修订后 MMSE < 77)和客观体能状态异常均是独立的预后因素^[5]。研究表明, 老年 AML 患者治疗前的 CGA 评价可以用于预测接受标准化疗患者的 OS 率。

2 CGA 在老年 MM 中的应用

国际骨髓瘤工作组汇总了 3 个国际多中心临床试验的老年 MM 研究数据^[6], 提出了老年 MM 的 CGA 分层模型。研究共入选了 869 例老年 MM 患者, 中位年龄 74 岁。所有患者均接受了包括 ADL、IADL、和共病(CCI)的综合老年学评估。根据对以下参数的不同积分: 年龄(≤ 75 岁为 0 分; 76~80 岁为 1 分; > 80 岁为 2 分)、ADL(> 4 为 0 分; ≤ 4 为 1 分)、IADL(> 5 为 0 分; ≤ 5 为 1 分)

和 CCI(≤ 1 为 0 分; > 1 为 1 分), 累积得分, 可将患者分为健康组(0 分)、一般健康组(1 分)和衰弱组(≥ 2 分)。结果显示, 健康组、一般健康组和衰弱组的 3 年无进展生存率分别为 84%、76% 和 57%。累积的 3 级非血液学毒性分别为 22.2%、26.4% 和 34.0%。同样, 衰弱组较健康组也有着更高的停药率(31.2% : 16.5%)。Engelhardt 等^[7]对上述模型进行了单中心验证, 研究纳入 125 例初治老年 MM 患者, 所有患者均进行了 IMWG 的 CGA 分层评价。结果同样显示了 CGA 分层和 OS 率有关, 健康组、一般健康组和衰弱组的 3 年 OS 率分别是 91%、77% 和 47%。基于上述研究, IMWG 推荐将此模型作为老年 MM 的 CGA 分层模型, 并推荐未来的老年 MM 研究应该采用此模型作为分层依据。

德国的另一项包含 801 例初治老年 MM 的研究整合了年龄、共病、体能状态、衰弱状态以及细胞遗传学结果, 建立了修订的骨髓瘤共病指数(R-MCI)^[8]。健康组(R-MCI < 3)、一般健康组(R-MCI 4~6)和衰弱组(R-MCI > 6)有着截然不同的 OS 时间, 分别为 10.1 年、4.4 年和 1.2 年。但这个模型尚未得到其他中心和研究的验证。

3 CGA 在非霍奇金淋巴瘤中的应用

CGA 在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中的应用数据要略多于 AML 和 MM, 除了用于 NHL 的 OS 预测外, CGA 还能用于指导 NHL 患者的化疗方案以及化疗剂量的选择。

在一项纳入 84 例年龄大于 65 岁的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的前瞻性研究^[9], 依据 CGA 将其分为“健康组”(注: 年龄 < 80 岁, ADL 6 分, 老年学共病指数 < 3, 无老年学综合征)以及“衰弱组”。临床医师在不知晓 CGA 结果的情况下, 根据临床判断分别给予患者治愈性化疗(CHOP \pm R 方案, 所有药物剂量 > 70% 标准剂量)或姑息化疗(减量或单药治疗)。研究显示, 健康组的缓解率(92.5% : 48.8%, $P < 0.0001$)和中位生存时间(未达到 : 8 个月, $P < 0.0001$)都明显优于衰弱组。在 42 例衰弱组患者中, 有 20 例接受了治愈性治疗, 22 例接受了姑息治疗, 结果显示不论接受治愈性治疗, 还是接受姑息治疗的衰弱患者的预后相似, 中位生存时间分别为 8 个月和 7 个月。这表明能从强化化疗中获益的老年 DLBCL 患者是那些健康组的老年患者, 而衰弱组患者并不获益。

另一项意大利的多中心前瞻性研究也探讨了 CGA 评价能否筛选出不能从强化治疗中获益的老年 DLBCL 患者^[10]。研究纳入了 173 例老年 DLBCL 患者(中位年龄 69 岁), 根据医师的临床判断接受了治愈性治疗或姑息治疗, 同时根据 CGA 评价(ADL、IADL、共病指数和年龄)将患者分组为健

康组、一般健康组和衰弱组。结果显示,健康组的2年OS率明显优于一般健康组(84%:47%),而一般健康组和衰弱组差异无统计学意义。同样,治愈性治疗显著提高了一般健康组的2年OS率(75%:45%),但是并没有提高衰弱组患者的预后(44%:39%)。该研究同样表明,治疗前的简单CGA评价可以较为准确地筛选出能从治愈性治疗中获益的老年DLBCL患者。

4 总结与展望

CGA是一种临床简便、可行的评价老年患者功能状态的工具,它能比生理年龄和体能状态提供更为准确、客观和综合的功能状态信息。初步临床数据显示,CGA评价的结果与老年血液肿瘤的预后相关,未来其可能用于指导我们制定老年血液肿瘤患者的治疗策略。当然,还需要我们未来进一步开展多中心前瞻性研究,积累我国老年血液肿瘤的CGA分层数据。同时,如何整合CGA的功能评价数据和肿瘤生物学数据来进行综合的老年血液肿瘤患者的分层治疗,也是未来研究的重点。

参考文献

- [1] Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2477-2487.
- [2] Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review[J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 275-283.
- [3] Hamaker ME, Augschoell J, Stauder R. Clinical judgement and geriatric assessment for predicting prognosis and chemotherapy completion in older patients with a hematological malignancy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 2560-2567.
- [4] 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: 1837-1846.
- [5] 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: 4287-4294.
- [6] Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report[J]. *Blood*, 2015, 125: 2068-2074.
- [7] Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores[J]. *Haematologica*, 2016, 101: 1110-1119.
- [8] Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients [J]. *Haematologica*, 2017, 102: 910-921.
- [9] 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: 4547-4553.
- [10] Tucci A, Martelli M, Rigacci L, et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 921-926.

(收稿日期:2017-05-26)