

· 老年人血液疾病专栏 ·

老年急性白血病340例临床分析

石红霞, 赵颖, 张宇辉, 王晶, 尉岩, 杨申淼, 鲍立, 路瑾, 江浩, 江倩, 赖悦云, 史慧琳, 刘艳荣, 江滨, 王德炳, 黄晓军*

(北京大学人民医院血液病研究所, 北京 100044)

【摘要】目的 分析老年急性白血病的分布及预后情况。**方法** 选取2009年9月至2013年5月在我院未经治疗的、年龄大于60岁的急性白血病患者340例, 对其发病年龄、预后危险因素、治疗、生存时间等指标进行分析。**结果** 340例60岁以上老年急性白血病患者中, 中位发病年龄68岁, 急性淋巴细胞白血病(ALL) 24例(7.06%); 在急性髓细胞白血病(AML) 314例中, 初发AML(de novo AML) 250例(79.62%)。急性早幼粒细胞白血病(APL)仅9例。初发AML(非APL)中细胞遗传学和分子生物学预后较好的34例(14.11%), 预后差的61例(25.31%), 随着年龄增加, 预后较好的比例降低, 而预后差的比例升高。在有生存资料的患者93例中, 85例选择了化疗。年龄也对完全缓解(CR)率、总体生存有显著影响。化疗后获得CR的患者生存明显优于未获得CR的患者。**结论** 老年急性白血病患者预后差, 如何提高总体生存仍然是一个难题。

【关键词】 白血病, 急性; 老年人; 诊断; 预后; 治疗

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00142

Acute leukemia in the elderly: clinical analysis of 340 cases

SHI Hong-Xia, ZHAO Ying, ZHANG Yu-Hui, WANG Jing, WEI Yan, YANG Shen-Miao, BAO Li, LU Jin, JIANG Hao, JIANG Qian, LAI Yue-Yun, SHI Hui-Lin, LIU Yan-Rong, JIANG Bin, WANG De-Bing, HUANG Xiao-Jun*

(Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution and prognosis of elderly patients with acute leukemia. **Methods** Clinical data of 340 untreated acute leukemia patients with age over 60 years admitted in our hospital from September 2009 to May 2013 were enrolled in this study. Their onset age, prognostic risk factors, therapy and survival were retrospectively analyzed. **Results** In this cohort of patients, their median onset age was 68 years. There were 24 patients (7.06%) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). In 314 patients with acute myeloblastic leukemia (AML), there were 250 patients (79.62%) with de novo AML, and 9 patients with acute promyelocytic leukemia (APL). There were 34 cases (14.11%) of de novo AML (non APL) having good prognosis based on cytogenetic and molecular biology, and 61 cases having unfavourable prognosis. The proportion of good prognosis was decreased along with the increase of age, while that of unfavourable prognosis was elevated. Among the 93 patients with survival data, 85 of them received chemotherapy. Age also exerted obvious effect on the complete remission (CR) rate and total survival rate. Patients who gained CR after chemotherapy had longer survival than those without CR. **Conclusion** The prognosis of elderly patients with acute leukemia is poor. How to improve the total survival rate is still a difficult task.

【Key words】 leukemia, acute; elderly; diagnosis; prognosis; treatment

This work was supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81230013) and the Key Tackling Project of First Special Foundation (2011-4022-08).

Corresponding author: HUANG Xiao-Jun, E-mail: xiaojunhuang@medmail.com.cn

急性白血病的第二发病高峰在60岁以后, 随着我国人口老龄化的加剧, 老年急性白血病患者数量逐年增多, 多数老年患者合并有基础疾病, 脏器功能减退, 往往不能进行充分的治疗, 化疗

收稿日期: 2013-07-04; 修回日期: 2013-07-27

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81230013); 首发专项重点攻关项目(2011-4022-08)

通信作者: 黄晓军, Tel: 010-88326007, E-mail: xiaojunhuang@medmail.com.cn

后的完全缓解率低, 总体生存时间缩短, 因此成为临床医师和社会都棘手的问题。本文对2009年9月至2013年5月北京大学人民医院确诊为急性白血病的60岁以上340例老年患者的临床资料进行了分析。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2009年9月至2013年5月在北京大学人民医院门诊及血液科病房未经治疗的、年龄大于60岁的急性白血病患者340例, 所有患者均在北京大学人民医院经过骨髓穿刺、骨髓活检、流式细胞学、细胞遗传学及分子生物学等检查确诊。

1.2 诊断标准

参照2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类方案。

1.3 骨髓和外周血涂片

瑞氏染色, 骨髓片进行200个有核细胞的分类计数及观察细胞形态。

1.4 细胞遗传学检查

治疗前取骨髓, 24h培养法处理标本, 用G带法显带进行染色体核型分析根据国际人类染色体(ISCN 1995)命名核型。用实时逆转录酶/聚合酶链反应(real RT/PCR)法进行BCR/ABL, WT1, PRAME, AML1-ETO, CBFb-MYH11, MLL相关及AML相关融合基因检测。用DNA测序法检测NPM-1, FLT3-ITD3, JAK2V617突变^[1]。

1.5 免疫表型分析

采用流式细胞术进行免疫表型分析^[2]。

1.6 治疗及疗效判断

1.6.1 治疗 包括支持治疗、化疗、造血干细胞移植。

1.6.2 疗效判断 按照《血液病诊断及疗效标准》相关标准判定^[3]。

1.7 统计学处理

使用SPSS20.0软件进行数据的统计分析。各主要指标以频数或均值表示, 组间比较采用t检验, 计数资料以百分率(%)表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用生命表法及Kaplan Meier法, 不同组别的差异采用log-rank法检验, 采用Cox回归分析影响生存的预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病情况

340例60岁以上老年急性白血病患者中, 中位发病年龄68(60~89)岁。急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)24例, 占7.06%; 急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)314例, 占92.35%; 系列未明急性白血病(acute leukemia of ambiguous lineage, ALAL)2例占0.59%。在AML中, 有骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)病史、治疗相关或继发性AML(t-AML)等非初发急性髓细胞白血病(non-de novo AML)64例(20.38%), 初发AML(de novo AML)250例(79.62%), 急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)9例。各年龄段的疾病分布见表1。年龄<70岁占56.47%, 年龄<75岁占81.47%。

2.2 预后危险因素分析

按照国内相关专家共识进行分组^[4,5]。在24例ALL中, 22例为B细胞ALL(B-ALL)。在B-ALL组中, 1例免疫分型为pro-B, BCR/ABL阳性6例(27.27%), 白细胞 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的5例(22.73%), 高危组(有上述三种危险因素)10例(45.45%)。在B-ALL中, 年龄 ≥ 70 岁患者10例, 高危组5例(50%); 年龄<70岁的患者12例, 高危组5例(41.67%)。

表1 各年龄段的疾病分布
Table 1 Age distribution of acute leukemia

[n(%)]

Age(years)	ALL*	AML			Total
		non-de novo AML	de novo AML		
			APL	Other	
60~64	9 (34.62)	19 (29.69)	6 (66.67)	82 (34.02)	116 (34.12)
65~69	7 (26.92)	15 (23.44)	0 (0.00)	54 (22.41)	76 (22.35)
70~74	8 (30.77)	15 (23.44)	0 (0.00)	62 (25.73)	85 (25.00)
75~79	1 (3.85)	11 (17.19)	2 (22.22)	31 (12.86)	45 (13.24)
≥ 80	1 (3.85)	4 (6.25)	1 (11.11)	12 (4.98)	18 (5.29)
Total	26 (7.65)	64 (18.82)	9 (2.65)	241 (70.88)	340(100.00)

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia. *Include 2 cases with acute leukemia of ambiguous lineage

在250例初发AML中,按照年龄 ≥ 60 岁患者的细胞遗传学和分子生物学预后分组^[5],预后较好的APL t(15;17)仅9例(3.6%);复杂核型35例(14%),其余为预后中等组。如果按照 < 60 岁以下患者的细胞遗传学和分子生物学预后分组标准对初发AML(非APL)进行分析,预后较好的[Inv(16), t(8;21), t(16;16), 正常核型伴单独NPM1突变]34例(14.11%),预后差的[复杂核型(> 3 异常), -5, -7, 5q-, 7q-, 11q23, inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22), 正常核型伴单独FLT3突变]61例(25.31%),预后中等的[核型正常, +8, t(9;11), 不在好和差组的其他核型, 在t(8;21)或inv(16)伴有C-KIT突变的]146例(60.58%),各年龄段预后分组见表2。可以看出,随着年龄增加,预后较好的比例明显降低,而预后差的比例明显升高。在105例年龄 ≥ 70 岁患者中,高危组31例(29.52%),低危组11例(10.48%);年龄 < 70 岁的患者136例,高危组30例(22.06%),低危组23例(16.91%)。

表2 初发AML(非APL)的细胞遗传学和分子生物学预后分组
Table 2 Prognosis stratification of cytogenetic and molecular biology in de novo AML(non-APL) [n(%)]

Age(years)	Unfavorable	Intermediate	Favorable	Total
60~64	21 (25.61)	47 (57.32)	14 (17.07)	82(34.02)
65~69	9 (16.67)	36 (66.67)	9 (16.67)	54(22.41)
70~74	18 (29.03)	36 (58.06)	8 (12.9)	62(25.73)
75~79	8 (25.81)	21 (67.74)	2 (6.45)	31(12.86)
≥ 80	5 (41.67)	6 (50.00)	1 (8.33)	12(4.98)
Total	61 (25.31)	146 (60.58)	34 (14.11)	241(100.00)

2.3 各年龄段的治疗分布

在有生存资料的患者93例中,85例选择了化疗。年龄分布见表3。在进行化疗的患者中低于70岁的患者占77.65%;而 ≥ 70 岁的患者仅占22.35%。

在采用化疗的85例患者中,获得完全缓解(complete remission, CR)的49例,总CR率57.65%,

各年龄段的疗效见表4。随年龄增长,CR率明显下降。70岁以下患者的CR率(68.18%)明显高于 ≥ 70 岁组(22.22%; $P < 0.05$)。2例APL患者均获得CR,至今总生存期分别为12和36个月。

表3 各年龄段的治疗分布
Table 3 Proportion of chemotherapy in different age groups [n(%)]

Age(years)	Supportive care	Chemotherapy	Total
60~64	0 (0.00)	41 (48.24)	41 (44.09)
65~69	1 (12.50)	25 (29.41)	26 (27.96)
70~74	4 (50.00)	11 (12.94)	15 (16.13)
75~79	2 (25.00)	7 (8.24)	9 (9.68)
≥ 80	1 (12.50)	1 (1.18)	2 (2.15)
Total	8 (8.60)	85 (91.40)	93 (100.00)

表4 各年龄段的CR分布
Table 4 Treatment result of different age groups [n(%)]

Age(years)	AML + ALL	AML	ALL	Total
60~69	45 (68.18)*	40 (74.07)	5 (55.56)	66 (77.65)
≥ 70	4 (22.22)	4 (26.67)	0 (0.00)	18 (21.18)
Total	49 (57.65)	44 (60.27)	5 (41.67)	85 (100.00)

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; CR: complete remission. Compared with ≥ 70 years old, * $P < 0.05$

2.4 生存分析

2.4.1 各年龄段的总体生存情况 见图1。低于70岁的患者生存明显优于70岁以上者($P < 0.05$)。

2.4.2 能否获得CR对生存的影响 在获得CR的49例患者中,平均生存30.32个月,而未获得CR的患者,平均生存6.33个月($P < 0.05$)。生存曲线见图2。在60~69岁组和 ≥ 70 组,能够获得CR的患者的生存期明显延长($P < 0.05$)。

2.4.3 生存的多因素分析 在有生存资料的80例AML患者中,按年龄(< 70 岁和 ≥ 70 岁)、是否进行治疗、是否获得CR、是否为高危组分组进行生存的多因素分析,是否为高危组对生存没有影响($P = 0.168$),只有年龄分组能够影响生存

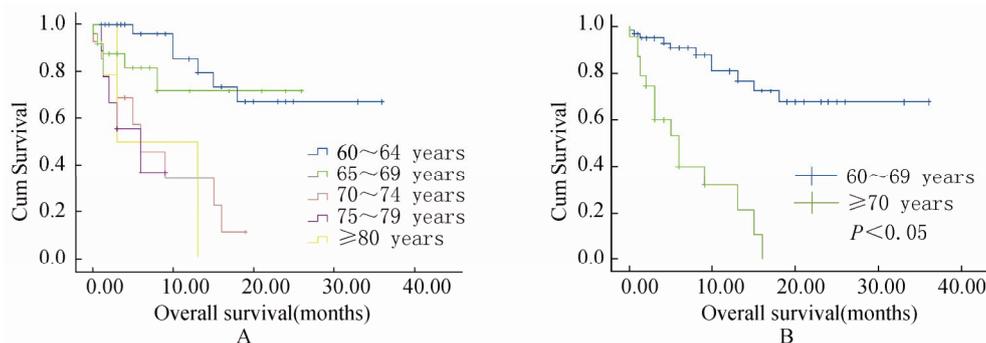


图1 不同年龄的生存曲线
Figure 1 Overall survival of different age group

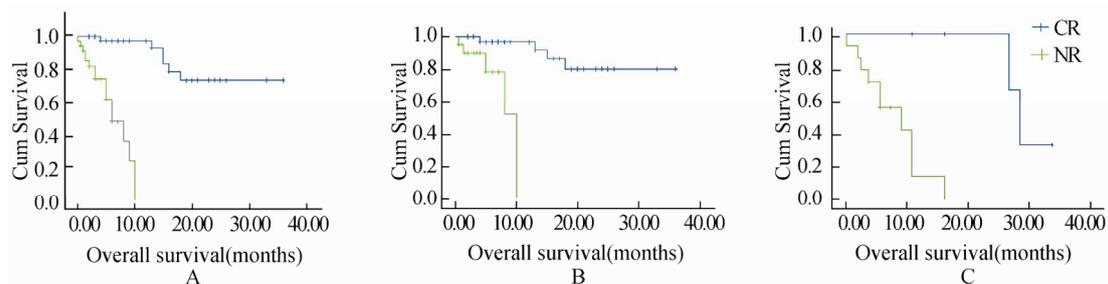


图2 获得CR对生存的影响
Figure 2 Overall survival of CR or not

CR: complete remission; NR: no remission. A: total; B: 60~69 years old; C: ≥70 years old

($P < 0.05$)。在进行化疗的73例AML患者中，是否为高危组对生存没有影响 ($P = 0.355$)。

3 讨论

在成人急性白血病中，发病年龄在60岁以上的AML患者比例约为50%。随着我国人口老龄化的加剧，老年急性白血病患者数量逐年增多，血液科医师要面临越来越多的老年急性白血病患者。而另一方面，随着社会经济的发展，社会对提高生活质量和延长寿命都有更高的要求，因此，对老年白血病的研究也就越发迫切。但在近十几年，老年急性白血病的治疗效果并没有显著提高。老年AML患者的CR率仅为50%，中位生存期仅为5~6个月，5年生存率也只有4%^[6,8]。

目前认为，老年AML的生物学特征与年轻患者有较大差异，诊断前有其他血液疾病的比例较高。我们的资料中，有MDS、MPN病史、治疗相关或继发性AML (t-AML) 等非初发急性髓细胞白血病 (non-de novo AML) 占20.38%，而这种转化的或继发的AML预后极差，几乎没有敏感的药物。另外，在我们的研究中，按照中国的专家共识^[5]中≥60岁关于细胞遗传学和分子生物学预后分组，AML组中预后较好的仅占3.6%。随着年龄的增加，细胞遗传学和分子生物学上预后不良的比例也逐渐增加，与文献中的趋势相同^[6,8]。这些可能是造成老年急性白血病疗效不佳的原因之一。

我们的结果显示，不考虑疾病类型和危险因素，年龄是影响CR和总生存的重要因素，相对年轻 (<70岁) 的患者，CR率可达68%，而获得CR的患者的生存都明显延长。但是，由于老年患者多有基础疾病或脏器功能下降，不能耐受强烈的化疗，一般都倾向于应用较小剂量的姑息化疗，这往往不能获得好的疗效。更高年龄者多采用支持治疗，采用化疗的比例很低^[6]。文献也显示在60~75岁的老年人中，如果基础情况较好、没有高危因素，选用标

准剂量的AML化疗方案的CR率可达70%~80%^[7-13]。而年龄大于70岁的患者，CR率明显下降，是否采用化疗、如果采用化疗是否采用减低的剂量化疗都还有争议。因此，几乎所有的白血病治疗指南都建议老年急性白血病患者进入临床试验^[14-16]。

近年来，随着移植技术的提高，减低剂量预处理方案的造血干细胞移植在老年患者中的应用也逐渐增加，但由于缺乏合适的供者、不能耐受移植抗宿主病、免疫重建延迟以及较高的复发率等，使能够采用骨髓移植的老年人寥寥无几。

对于70岁以下的患者，化疗的效果带给血液科医师很大的信心，而大于70岁的患者的治疗还是巨大的难题。在提高生活质量、减轻痛苦和延长生存期之间的平衡依然是我们要面临的严峻选择，尚需要更多的临床试验来提供选择依据。

【参考文献】

- [1] 秦亚溱, 李金兰, 主鸿鹄, 等. 实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(7): 433-437.
- [2] 刘艳荣, 于弘, 常艳, 等. 四色荧光标记抗体在白血病免疫分型中的应用及意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2002, 10(5): 423-427.
- [3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学技术出版社, 2007: 103-123.
- [4] 中华医学会血液学分会、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病学组. 急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(6): 429-431.
- [6] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. Blood, 2009, 113(18): 4179-4187.
- [7] 于凡, 林冬, 周春林, 等. 老年急性髓系白血病的特点及疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(5): 513-516.

- [8] Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, *et al.* A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML 96 trial[J]. *Blood*, 2010, 116(6): 971-978.
- [9] Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1916-1924.
- [10] Manoharan A, Trickett A, Kwan YL, *et al.* Flexible low intensity combination chemotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(5):519-527.
- [11] Annino L, Goekbuget N, Delannoy A. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly[J]. *Hematol J*, 2002, 3(5): 219-223.
- [12] Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults[J]. *Oncologist*, 2009, 14(3): 222-232.
- [13] Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, *et al.* Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2008, 93(12): 1806-1813.
- [14] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, *et al.* Acute myeloid leukemia[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(3): 280-317.
- [15] Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, *et al.* A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SAI study[J]. *Haematologica*, 2011, 96(2): 245-252.
- [16] Lübbert M, Rüter BH, Claus R, *et al.* A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 393-401.

(编辑: 周宇红)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

传真:010-66936756

电子邮箱:zhlnldqg@mode301.cn

在线投稿:<http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>