



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.017

• 论著摘要 •

美国东部肿瘤协作组体力状况评分与造血干细胞移植合并症指数评分对老年急性髓系白血病患者化疗耐受性的动态评估价值比较

安晋婷 赵晨曦 胡文雅 任育烨 张淑青 柳海燕 陈玮 张岚

【摘要】 目的 比较美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分 (简称 ECOG 评分) 和造血干细胞移植合并症指数 (HCT-CI) 评分对老年急性髓系白血病 (AML) 患者不同治疗阶段化疗耐受性评估的差异。**方法** 回顾性纳入 86 例初诊 AML 患者, 根据随机数字表法分为 ECOG 组 (43 例) 和 HCT-CI 组 (43 例), 再将巩固治疗结束时不同评分组中达到标准强化治疗 (Fit) 的患者纳入对应 ECOG Fit 组 (10 例) 和 HCT-CI Fit 组 (11 例)。收集所有患者的一般临床资料、不同时间点 ECOG 评分及 HCT-CI 评分、化疗不良反应情况及预后情况并进行组间比较。生存分析采用 *Kaplan-Meier* 法。**结果** HCT-CI Fit 组中 HCT-CI 评分项占前 2 位的主要是感染和糖尿病。86 例初诊患者中, HCT-CI 评分 Fit 患者比例大于 ECOG 评分 Fit ($P=0.010$)。57 例达到 CR1 患者与 42 例完成巩固治疗患者中, HCT-CI 评分 Fit 患者比例与 ECOG 评分 Fit 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。巩固治疗结束时 HCT-CI Fit 组出现重要脏器并发症及心脏事件的发生率显著均低于 ECOG Fit 组 ($P<0.05$), 但两组生存时间比较差异无统计学意义 ($P=0.765$)。**结论** HCT-CI 评分在巩固治疗阶段能更有效筛选化疗耐受患者, 建议与 ECOG 评分联合应用。

【关键词】 老年急性髓系白血病; 美国东部肿瘤协作组体力状况评分; 造血干细胞移植合并症指数评分; 标准巩固治疗

[中图分类号] R552; R733.7

[文献标识码] A

基金项目: 山西省科技合作交流专项 (202304041101043); 山西省基础研究计划自然科学研究面上项目 (202203021221257); 山西省留学人员科技活动择优资助项目 (20200035); 山西省肿瘤医院淋巴瘤精准诊疗研究山西省重点实验室开放课题项目 (KFKT2024003)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院血液科

通讯作者: 张岚, E-mail: zhanglan@sydy.com

参 考 文 献

- [1] Daigneault M, Preston JA, Marriott HM, et al. The identification of markers of macrophage differentiation in PMA-stimulated THP-1 cells and monocyte-derived macrophages[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8668.
- [2] Tedesco S, DeMajo F, Kim J, et al. Convenience versus Biological Significance: Are PMA-Differentiated THP-1 Cells a Reliable Substitute for Blood-Derived Macrophages When Studying in Vitro Polarization? [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 71.
- [3] Eto Y, Tsuji T, Takezawa M, et al. Purification and characterization of erythroid differentiation factor (EDF) isolated from human leukemia cell line THP-1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1987, 142(3): 1095-103.
- [4] Mol BA, Wasinda JJ, Xu YF, et al. V. 1, 25-dihydroxyvitamin D augments low-dose PMA-based monocyte-to-macrophage differentiation in THP-1 cells [J]. J Immunol Methods, 2024, 532: 113716.
- [5] Xu F, Cui WQ, Wei Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 207.
- [6] Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression [J]. J Immunol, 2006, 177(10): 7303-7311.
- [7] Rey-Giraud F, Hafner M, Ries CH. In vitro generation of monocyte-derived macrophages under serum-free conditions improves their tumor promoting functions [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42656.
- [8] Huang Y, Tian C, Li Q, et al. TET1 Knockdown Inhibits *Porphyromonas gingivalis* LPS/IFN- γ -Induced M1 Macrophage Polarization through the NF- κ B Pathway in THP-1 Cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 2023.
- [9] Abuawad A, Mbadugha C, Ghaemmaghami AM, Kim DH. Metabolic characterisation of THP-1 macrophage polarisation using LC-MS-based metabolite profiling [J]. Metabolomics, 2020, 16(3): 33.
- [10] Park EK, Jung HS, Yang HI, et al. Optimized THP-1 differentiation is required for the detection of responses to weak stimuli [J]. Inflammation Res, 2007, 56(1): 45-50.
- [11] Cui S, Wu Q, Wang J, et al. Quercetin inhibits LPS-induced macrophage migration by suppressing the iNOS/FAK/paxillin pathway and modulating the cytoskeleton [J]. Cell Adh Migr, 2019, 13(1): 1-12.
- [12] Qian L, Mehrabi Nasab E, et al. Mitochondria signaling pathways in allergic asthma [J]. J Investig Med, 2022, 70(4): 863-882.

(收稿日期: 2025-03-17)

(本文编辑: 余晓曼)

急性髓系白血病(AML)是常见的恶性血液病,发病率随年龄的增高而增加,中位发病年龄为 65 岁^[1]。老年 AML 患者预后差且合并症复杂,精准评估化疗耐受性至关重要。目前临床患者常用的评估体系主要为体能状态评估和合并症评估。体能状态评估多使用美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分(简称 ECOG 评分)^[2],目前临床多使用其评估患者主观体能情况。合并症评估主要有造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)^[3]和老年综合评估系统(CGA)^[4],主要观察患者重要脏器合并症情况,客观评估其对标准强化治疗(Fit)的耐受性。目前临床多用 Ferrara 评分评估老年患者化疗耐受性^[1],但其也有未尽之处,因此临床建议与其他评分标准联用,或者筛选适合我国人群体质的评分系统。ECOG 评分因简便易操作,目前临床使用较广,而 HCT-CI 和 CAG 因评分规则复杂较少使用,但却更加客观标准。本研究以 AML 患者初诊、第一次完全缓解(CR1)、完成巩固治疗为时间节点,通过目前临床最常用的 ECOG 评分和 HCT-CI 评分系统,分别评估患者是否适于 Fit,为后续巩固治疗方案的选择提供参考。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入我院 2018 年 1 月~2022 年 10 月住院治疗的 86 例初诊 AML 患者,根据随机数字表法分为 ECOG 组(43 例)和 HCT-CI 组(43 例)。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)均符合《中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)》中关于 AML 的诊断标准^[5];(3)完成诱导治疗和巩固治疗,并具有完整的随访记录。排除标准:(1)治疗前合并其他恶性肿瘤或既往血液系统疾病史;(2)未完成治疗流程或失访;(3)合并严重心肝肾功能不全[左心室射血分数(LVEF) $< 50\%$ 、肌酐(Cr) > 2 倍正常值上限];(4)急性早幼粒细胞白血病(AML-M3)。本研究经我院伦理委员会审核批准(KYLL-2023-183),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)资料收集:包括年龄、性别、诊断分类、欧洲白血病网(ELN)基因分类、预后情况、CR1 情况、完成巩固治疗情况、治疗期间不良反应情况。

(2)评分方法与分组:ECOG 评分主要基于患者的活动能力和自理能力划分:0 分:活动能力完全正常;1 分:能自由走动及从事轻体力活动;2 分:能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力;3 分:生活仅能部分自理;4 分:卧床不起;5 分:死亡。HCT-CI 评分涵盖心血管、代谢与内分泌、消化、神经、精神、肝脏、体重、感染、风湿免疫、肾脏、肺部、肿瘤等 12 类项目,涉及各类相关疾病或状况(如心律失常、糖尿病、炎性肠病、脑血管疾病等),通过评估以上疾病状况以确定造血干细胞移植患者的风险。ECOG 评分:0~2 分为 Fit, ≥ 3 分为 Unfit^[6]。HCT-CI 评分:0~2 分为 Fit, ≥ 3 分为 Unfit。分别在初诊、CR1、巩固治疗结束时对所有患者进行 ECOG 评分和 HCT-CI 评分。根据巩固治疗结束时不同评分组中达到标准强化治疗(Fit)的患者纳入对应 ECOG Fit 组(10 例)和 HCT-CI Fit 组(11 例)。

(3)治疗及疗效评价方法:所有初诊患者均根据体能状态和合并症情况采用标准诱导(蒽环类药物联合阿糖胞苷)或减量方案(维奈克拉联合阿扎胞苷或阿糖胞苷+蒽环类药物+粒

细胞集落刺激因子)。巩固治疗阶段采用标准治疗方案(蒽环类药物联合阿糖胞苷 6 个疗程或中剂量阿糖胞苷 3~4 个疗程)。疗效评价标准及预后评估严格参照《中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)》^[5],由 2 名副主任医师以上资历医生独立评估,评价时间点为诱导治疗结束后(28 ± 3)天、每个疗程巩固治疗后(14 ± 3)天及治疗终止后 30 天内。评价结果包括完全缓解、部分缓解、未缓解,用于评估患者对治疗的反应及预后情况,其中完全缓解患者预后相对较好,未缓解患者预后较差^[5]。根据初诊时细胞遗传学/分子生物学指标进行危险度分层,分为预后良好、预后中等及预后不良^[7]。

(4)随访管理:自确诊日起每 3 个月随访 1 次,以电话随访为主,截止随访时间为 2022 年 10 月 31 日。随访内容包括总生存期(OS)、无事件生存期(EFS)、复发情况(骨髓原始细胞 $\geq 5\%$)及治疗期间不良反应[参考不良事件的通用术语标准(CTCAE) 5.0^[8]]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者一般情况:86 例患者年龄 60~85 岁,中位年龄 69(60,85)岁,男性 47 例、女性 39 例。诊断分类:AML 伴重现性遗传学异常 20 例,AML 伴骨髓增生异常相关改变 15 例,AML 非特指型 30 例,其他类型 21 例(包括治疗相关 AML、髓系肉瘤等)。根据初诊时细胞遗传学/分子生物学指标危险度分层:预后良好 3 例,预后中等 57 例,预后不良 26 例。ELN 基因分类:FLT3-ITD 突变 37 例,NPM1 突变 26 例,DNMT3A 突变 13 例,CEBPA 突变 5 例,无上述突变 5 例。全部初诊 86 患者中 57 例经治疗后达到 CR1,其中 43 例进行标准剂量的巩固治疗,42 例完成巩固治疗,1 例因意外死亡。HCT-CI Fit 组中 HCT-CI 评分项占前 2 位的主要是感染[32 例(37%)],第 0 天后仍需继续抗菌治疗]和糖尿病[28 例(33%)],除饮食控制外,需要给予胰岛素或口服降糖药物治疗]。

2. ECOG 组和 HCT-CI 组患者初诊、CR1 和巩固治疗结束时 Fit 情况比较:初诊时 HCT-CI 组 Fit 患者比例大于 ECOG 组[62.8% (27/43)比 34.9% (15/43), $P = 0.010$]。CR1 时 HCT-CI 组 Fit 患者比例与 ECOG 组比较差异无统计学意义[76.7% (23/30)比 70.4% (19/27), $P = 0.590$]。巩固治疗结束时 HCT-CI 组 Fit 患者比例与 ECOG 组比较差异无统计学意义[52.4% (11/21)比 47.6% (10/21), $P = 0.758$]。

3. HCT-CI Fit 组和 ECOG Fit 组巩固治疗结束时化疗不良反应情况比较:巩固治疗结束时 HCT-CI Fit 组出现重要脏器并发症及心脏事件的发生率均显著低于 ECOG Fit 组($P < 0.05$)。见表 1。

4. HCT-CI Fit 组和 ECOG Fit 组患者生存曲线分析:观察巩固治疗结束后老年 AML 患者 12 个月的生存情况,与 ECOG Fit 组比较,HCT-CI Fit 组患者生存率较好,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。ECOG Fit 组生存时间估计均值为 10.2 个月(95% CI 7.62~12.78),HCT-CI Fit 组生存时间估计均值为

表 1 HCT-CI Fit 组和 ECOG Fit 组巩固治疗结束时化疗不良反应情况比较[例,(%)]

组别	例数	骨髓抑制			重要脏器 并发症	心脏事件	颅内/消化道 大出血	其他严重 并发症
		粒缺时间(天, $\bar{x} \pm s$)	粒缺伴发热	3/4 PLT 减少				
ECOG Fit 组	10	19.2 $\pm$ 2.8	6(60.0)	10(100)	6(60.0)	7(70.0)	2(20.0)	3(30.0)
HCT-CI Fit 组	11	18.8 $\pm$ 3.1	5(45.5)	11(100)	1(9.1)	2(18.2)	0(0)	1(9.1)
χ^2 值		0.306	0.444	—	6.109	5.743	2.432	1.485
P 值		0.763	0.505	—	0.013	0.017	0.119	0.223

11.09个月(95% CI 9.10 ~ 12.23),两组生存时间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.089, P = 0.765$)。

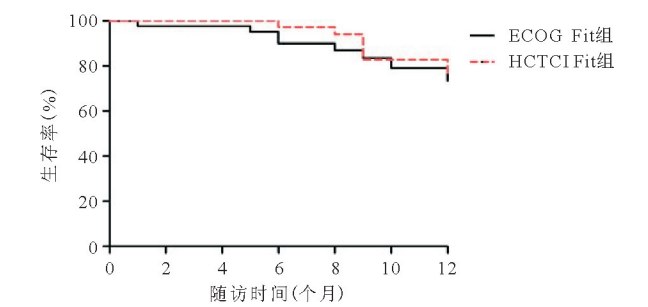


图 1 HCT-CI Fit 组和 ECOG Fit 组患者生存曲线

讨 论

老年 AML 患者治疗策略需结合 ECOG 评分与 HCT-CI 评分进行个体化评估。初诊时两者评分均评为 Fit 的患者应接受标准诱导治疗,CR 率可达 70%^[9],并在 CR1 后行标准巩固治疗争取移植机会,在本研究中也给予这部分患者标准治疗。本研究数据表明初诊时 HCT-CI 评分 Fit 患者比例显著高于 ECOG 评分 Fit,提示 ECOG 评分受主观症状(如贫血、感染、疾病等因素导致患者乏力)干扰可能低估患者耐受性,而 HCT-CI 评分通过客观并发症量化更早识别潜在适合强化治疗人群。这一差异为临床提供了重要启示,对 ECOG 评分 ≥ 3 分但 HCT-CI 评分 Fit 的患者,应排查可逆性因素(如感染控制、输血支持)后重新评估治疗机会。

动态评估中,HCT-CI 展现出对并发症的预测优势,巩固治疗结束时,HCT-CI Fit 组重要脏器并发症及心脏事件发生率显著均低于 ECOG Fit 组,这与 HCT-CI 纳入糖尿病(胰岛素依赖)、慢性心衰等脏器损伤指标直接相关。值得注意的是,HCT-CI Fit 组中糖尿病(需药物治疗)和感染占评分条目前两位,这两类合并症可能通过炎症因子级联反应增加心血管风险^[10],而 HCT-CI 通过预先识别此类高危人群,为预防性心脏保护治疗提供窗口期。相比之下,ECOG 评分仅反映短期体能波动,无法捕捉此类潜在风险。

当前评估体系仍存在局限,部分双 Fit 患者仍出现治疗相关死亡。目前国内外指南推荐整合脏器功能、体能状态、社会心理因素的新型评估模型(如 Ferrara 体系^[1]),可更全面预测治疗耐受性与预后^[11],但在我国的临床实际操作中仍有一定局限性,因此推荐多个评分系统联合应用,两评分系统具有互补价值:(1)敏感性差异:ECOG 对治疗期间体能下降敏感(巩固阶段 Fit 率从 70.4%降至 47.6%),而 HCT-CI 评分更稳定(Fit 率从 76.7%降至 52.4%);(2)预测维度互补:ECOG Fit 但 HCT-CI Unfit 患者(如存在隐匿性肝肾功能异常)接受标准治疗后严重并发症率

达 30%,印证了单纯依赖体能评估患者的局限性;(3)动态监测意义:HCT-CI 评分在巩固阶段的重要性凸显,建议每 2 个疗程重复评估脏器功能。在临床实际工作中,初诊 ECOG 评分 ≥ 3 分但 HCT-CI Fit 者,建议加强支持治疗后尝试强化治疗;巩固阶段优先采用 HCT-CI 评估,动态监测脏器功能;建议现有评分的基础上参考 Ferrara 评分体系,未来可探索建立多维评分模型实现精细化管理。

本研究从不同的评分体系入手,对是否适合标准治疗患者的评估进行初步的探索,由于纳入样本量有限,结论仍需扩大样本进行验证。后续研究将参考 Ferrara 体系、肿瘤患者生活质量评分等多系统进一步探索适合我国患者的评估参数,以期提升老年 AML 患者分层治疗的精准性。

参 考 文 献

[1] Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit-ness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia; a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making[J]. Leukemia, 2013, 27(5): 997-999.

[2] Statler A, Othus M, Erba HP, et al. Comparable outcomes of patients eligible vs ineligible for SWOG leukemia studies[J]. Blood, 2018, 131(25): 2782-2788.

[3] Budziszewska BK, Salomon-Perzyński A, Pruszczyk K, et al. Cladribine Combined with Low-Dose Cytarabine as Frontline Treatment for Unfit Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from a Prospective Multicenter Study of Polish Adult Leukemia Group (PALG)[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4189.

[4] 张帅, 刘辉. 老年综合评估在老年人急性髓系白血病中应用的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1355-1359.

[5] 中华医学会血液学分会. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 276-283.

[6] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index; a new tool for risk assessment before allogeneic HCT[J]. Blood, 2005, 106(8): 2912-2919.

[7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712.

[8] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

[9] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2019, 133(1): 7-17.

[10] 李渭阳, 冯宇峰, 马骁, 等. 地西他滨联合微移植巩固治疗首次完全缓解老年急性髓系白血病的疗效与安全性分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4): 305-309.

[11] Palmieri R, Othus M, Halpern AB, et al. Accuracy of SIE/SIES/GITMO Consensus Criteria for Unfitness to Predict Early Mortality After Intensive Chemotherapy in Adults With AML or Other High-Grade Myeloid Neoplasm[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(35): 4163-4174.