

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.037>

## 老年恶性血液病患者的衰弱评估

梁璐<sup>1</sup> 综述 薛华<sup>2</sup> 审校

(1. 河北大学附属医院急诊科, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院血液科, 河北 保定 071000)

**[摘要]** 恶性血液病多发生于老年患者, 衰老与恶性血液病的共同作用增加了衰弱的发生及治疗的复杂性。衰弱与较差的治疗反应、毒性增加和老年恶性血液病患者更差的生存率有关, 这使得衰弱评估变得更加重要。通过适合的评估工具对老年患者进行衰弱评估有助于判断治疗的耐受性及预后, 可为老年恶性血液病患者制定个体化治疗。恶性血液病为异质性疾病, 需要根据疾病特点开发疾病特异性的衰弱评估工具。

**[关键词]** 恶性血液病; 衰老; 衰弱评估; 管理

## Frailty assessment and management for elder adults with hematologic malignancies

LIANG Lu<sup>1</sup>, XUE Hua<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding Hebei 071000;  
2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding Hebei 071000, China)

**Abstract** Hematological malignancies mostly occur in elderly patients, and the combined effects of aging and the mechanisms of hematological malignancies increase the complexity of frailty and treatment. Frailty is associated with poor therapeutic response, increased toxicity, and poor survival in elderly patients with hematological malignancies, making frailty assessment even more important. The frailty assessment of elderly patients with appropriate assessment tools can help determine the tolerance and prognosis of treatment, and can provide individualized treatment for elderly patients with hematological malignancies. Hematological malignancies are heterogeneous and require the development of disease-specific frailty assessment tools based on disease characteristics.

**Keywords** hematologic malignancies; aging; frailty assessment; management

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-13

通信作者 (Corresponding author): 薛华, Email: [xh-xuehua@163.com](mailto:xh-xuehua@163.com)

基金项目 (Foundation item): 河北省财政厅卫生健康委老年病防治项目 (2020)。This work was supported by the Senile Disease Prevention Project of Hebei Provincial Health Commission of Finance Department, China (2020).

恶性血液病是一组异质性疾病, 其中常见的类型包括弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)等。2020年全世界约有60万 $\geq 65$ 岁的人被诊断患有血液系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。根据全球及中国的流行病学数据, 大多数恶性血液病患者诊断时的中位年龄在65~70岁, 随着人口老龄化, 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、MM、AML及MDS发病率逐年增加<sup>[2-3]</sup>。基因突变积累、表观遗传变化和与年龄相关的克隆造血扩增, 这种复杂的多步骤相互作用最终导致老年人口中恶性血液病的发病率更高<sup>[4]</sup>, 同时增加了诊断治疗的复杂性, 导致老年患者尤其是75岁以上的恶性血液病患者的总体生存期较差。

制订老年患者的最佳治疗策略必须综合考虑恶性血液病的特殊机制、治疗的潜在疗效和毒性, 以及每个患者的特征如预期寿命、是否衰弱<sup>[5-6]</sup>。目前指导老年恶性血液病患者治疗的循证医学依据尚不充分, 若将衰弱评估纳入常规临床治疗实践, 将老年患者和严格的衰弱评估纳入新药物的临床试验, 会让更多的老年恶性血液病患者更大获益<sup>[7]</sup>。现将几种常见老年恶性血液病如MM、DLBCL、AML及MDS的衰弱评估及治疗进展综述如下。

## 1 衰弱评估在恶性血液病中的应用

### 1.1 衰弱的概念及其评估工具

衰弱是由年龄相关的生物学变化驱动的一种老年综合征, 通常表现为器官储备下降、在较小的应激刺激下即容易导致不良的结局(包括跌倒、行动能力恶化、残疾、住院和死亡等)<sup>[6]</sup>。衰弱评估可以识别出老年患者出现不良临床后果的风险。目前在老年医学中应用比较广泛的2个衰弱评估工具为Fried的表型模型<sup>[8]</sup>和Rockwood的缺陷累积模型<sup>[9]</sup>。Fried衰弱表型共5个项目(每项为1分), 包括体重减轻、体力活动、疲惫、握力和行走速度, 存在3分以上即为衰弱。Rockwood虚弱累积缺陷模型, 通常被称为虚弱指数(frailty index, FI), 是基于医疗、功能和社会心理年龄相关缺陷的累积效应, 把衰弱定义为一个衰老相关的多维范围。衰弱表型适合筛查, FI适合综合管理及随访<sup>[10]</sup>。

衰弱的老年人病死率较非衰弱人群明显升高, 而对于衰弱的恶性肿瘤患者, 更容易出现治疗相关不良反应和早期病死率。因此, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、国际老年肿瘤学会(International Society of Geriatric Oncology, SIGO)和欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)建议对老年癌症患者进行综合老年学评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)识别衰弱判断预后并干预衰弱<sup>[11]</sup>, 同样也推荐将CGA用于老年恶性血液肿瘤患者<sup>[5]</sup>。CGA是一种评估老年患者功能学特征的老年学工具, 从功能状态、营养状态、情绪状态、认知功能、共病等多维度对老年患者进行评估, 实现对老年患者的综合管理。尽管CGA能够多维度更全面反映老年患者功能, 但其评估的繁琐复杂, 需要多学科共同参与, 使其在老年肿瘤患者中的应用受到限制<sup>[10]</sup>。目前, 在老年血液肿瘤领域, 最常用的为老年评估(geriatric assessment, GA)工具。由于恶性血液病在生物学、自然病程、治疗选择和预后方面是一组异质性的疾病, 不同的研究采用了不同的GA项目及不同的界值, 衰弱评估工具目前尚无完全一致的标准<sup>[12]</sup>。

## 2 在不同恶性血液病中的衰弱评估及治疗进展

### 2.1 MM

在恶性血液病疾病特有衰弱模型研究中, 目前对老年MM的研究最为深入。美国SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库显示: MM的中位发病年龄为70岁, 随着全球老龄化, 老年MM的发病率还在逐年上升<sup>[13]</sup>。2015年国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)开发了IMWG衰弱指数(IMWG-FI), 综合分析了在3项随机研究中治疗的869例新诊断的老年MM患者的数据, 在诊断时使用GA评估日常生活能力(activity of daily living, ADL), 评估工具依赖的日常生活能力(instrumental activities of daily living, IADL)和查尔森共病指数(Charlson comorbidity index, CCI), 将患者分为不同的衰弱组: 健康(评分=0)、中等健康(评分=1)、衰弱(评分 $\geq 2$ ), 可明确区分3组患者的无病生存(progression-free survival, PFS)(3年PFS分别为48%、41%、33%,  $P=0.001$ )和总

体生存(overall survival, OS)(3年OS分别为84%、76%、57%,  $P=0.001$ )<sup>[14]</sup>。2016年德国弗莱堡大学研究团队修订了弗莱堡合并症指数(Freiburg comorbidity index, FCI)进行衰弱评估, 通过权衡年龄、衰弱、细胞遗传学、KPS(Karnofsky performance status)评分、肺和肾损害5个因素制定了调整后的MM合并症指数(revised-myeloma comorbidity index, R-MCI), R-MCI可识别不同PFS及OS的衰弱分组<sup>[15]</sup>。欧洲骨髓瘤网络(European Myeloma Network, EMN)推荐IMWG-FI及R-MCI作为评估衰弱程度及筛选移植候选者、指导自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)预处理剂量的工具<sup>[16]</sup>。但是IMWG-FI和R-MCI应用起来仍较为繁琐, 为了能够更好地将衰弱评估用于日常临床实践, 目前已经提出了几种简化的衰弱评估模型, 并探索了生物标志物如血清学标志物氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-pro-BNP)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在衰弱评估中的应用。梅奥中心提出的Mayo风险评分综合年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、NT-pro-BNP等3个变量进行衰弱评估, 可以迅速、准确地识别衰弱患者, 但由于NT-proBNP的实验室标准化具有一定难度, 目前尚无得到验证及进一步临床推广<sup>[17]</sup>。英国骨髓瘤研究联盟衰弱评分(UK Myeloma Research Alliance Risk Profile, UK-MRP)纳入世界卫生组织(WHO)体能状态(performance status, PS)、国际分期系统(international staging system, ISS)、年龄和CRP 4个变量, 操作简单, 易于临床实践应用, 而且由于年龄采取了连续变量, 避免了将80岁以上的老人直接归入衰弱组, 保持了相对客观性<sup>[18]</sup>。法国多发性骨髓瘤协作组(Intergroupe Francais du Myeloma, IFM)分析了基于患者年龄、CCI和ECOG评分制定的简易衰弱评分, 显示衰弱患者的PFS、OS更差, 治疗相关不良事件更多, 对于回顾性研究有一定价值<sup>[19]</sup>, 但由于应用ECOG代替了ADL和IADL, 更具主观性, 因此应用简易评分仍需较为慎重。

MM的衰弱评估目前主要用来确定治疗目标和选择最合适的治疗。对于初治老年MM的健康患者, 治疗的目标是实现深度缓解, 可以选择蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体等三药或四药联合方案治疗, 符合移植条件应选择ASCT。对于中等健康患者, 治疗的重点应该是在有效性和安全性之间取得平衡, 可选择

三药减量方案或两药方案。对于衰弱患者, 目标是通过降低毒性来保持生活质量, 可以选择两药方案或支持治疗<sup>[20]</sup>。目前正在进行的英国MRC-XIV(FITNESS, NCT03720041)是一项基于IMWG-FI进行衰弱评估调整治疗的前瞻性研究, 通过该研究将进一步验证IMWG-FI与MRP评估的一致性, 并分析根据分层调整初治MM治疗的获益, 研究结果值得期待。

## 2.2 DLBCL

根据SEER数据库的统计数据, DLBCL诊断的中位年龄为67岁<sup>[21]</sup>。由于老年DLBCL是可能治愈的疾病, 因此进行衰弱评估判断患者是否能够耐受治愈性治疗的强度很重要。意大利淋巴瘤基金会(Fondazione Italiana Linfomi, FIL)提供了一种衰弱评估方法, 此衰弱评估模型来自2015年一项多中心前瞻性研究<sup>[22]</sup>, 该研究纳入173例 $\geq 70$ 岁的患者, 根据GA方法[ADL、IADL及老年疾病分级量表(cumulative illness rating scale for geriatrics, CIRS)]将患者划分为适合化疗(fit, 46%)、不适合化疗(unfit, 16%)和衰弱(frail, 38%)3种分层, 根据治疗目的分别选择治愈性化疗或姑息治疗, 该研究中位随访24个月时, 适合化疗人群2年OS率显著优于不适合化疗及衰弱人群(84% vs 47%;  $P<0.0001$ ), 而不适合和衰弱患者的2年OS率分别为63%和40%。此衰弱模型可有效识别从治愈性治疗(如R-CHOP样方案)中获益的老年DLBCL患者。2021年FIL开展了一项应用原有GA基础上简化的老年评估(simplified geriatric assessment, sGA)模型的研究<sup>[23]</sup>, 根据sGA模型(ADL、IADL、CIRS-G及年龄是否 $\geq 80$ 岁)进行衰弱评估, 证实了sGA可作为评估DLBCL老年患者的客观工具, 并整合国际预后指数(international prognostic index, IPI)、血红蛋白和sGA定义了新的老年预后指数(elderly prognostic index, EPI)以预测DLBCL老年患者的OS。在未来纳入sGA评估可优化老年DLBCL的治疗, 可能更多获益于新药与免疫化疗的联合。但是sGA或类似的评估工具是否能指导治疗的综合调整, 确定蒽环类药物的适合剂量, 并预测治疗相关毒性仍需随机临床试验来进行证实<sup>[21]</sup>。

新的抗体药物耦连药物、抗CD19单克隆抗体、抗CD19靶向的嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)细胞治疗和抗CD20/抗CD3双特异性单克隆抗体等同样为老年难治愈患者提供了更多的治疗选择。针对DLBCL患者广泛适用于新药时代的衰弱评估

工具开发仍在进行中<sup>[21]</sup>。

### 2.3 AML

AML中位发病年龄为68岁,老年AML通常具有高危的细胞遗传学和分子特征,导致化疗耐药,而功能状态、共病促进的衰弱状态导致治疗耐受性差。因此老年AML的治疗目前仍是极大的挑战,“健康(fitness)评估”是老年AML患者个体化治疗的核心<sup>[24]</sup>。目前还没有足够的证据定义一个评估AML的健康状态的金标准。越来越多关于老年AML治疗的临床研究总结了影响老年患者健康状态的因素,包括年龄( $\geq 75$ 岁)、体能状况(ECOG/PS $>2$ 分)、伴随疾病(CCI $\geq 3$ 分)、认知状态、精神状态、营养状态、生活质量等各种参数等<sup>[25]</sup>,在不同的研究中分别采用了不同指标组合的多参数评估工具<sup>[26]</sup>,导致临床试验之间的结果可比性差。NCCN、SIGO和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南推荐CGA评估用于预测AML治疗耐受性及预后,但受到所需资源的限制,在预后价值方面缺乏标准化和共识<sup>[5]</sup>。2013年意大利血液学协会(Italian Society of Hematology, SIE)/意大利实验血液学协会(Italian Society of Experimental Hematology, SIES)/意大利骨髓移植协会(Italian Group for Bone Marrow Transplantation, GITMO)小组提出了Ferrara共识标准,该标准主要结合了年龄、体能状态、认知及合并症等预后因素以评估患者的健康状态,用于筛选可以耐受高强度化疗的患者,该评估体系简便易行,兼顾了多维度评估<sup>[27]</sup>。2016年美国血液年会(American Society of Hematology, ASH)会议报道了应用ECOG、CCI、ADL、简易精神状态检查表(mini mental state examination, MMSE)及简易体能状态量表(short physical performance battery, SPPB)组合的评估工具,推荐用于临床实践<sup>[28]</sup>。Ferra标准及以功能状态、共病、精神状态等不同组合的GA工具是目前AML较为常用的健康评估模型,但目前尚未有统一的评估标准。

在不同的治疗时代,fitness的定义并不相同。在2017年之前传统化疗时代,fitness的判断主要是用于决定是否可“耐受”强化治疗。2017年至2020年,美国批准了9种AML新药(bcl-2抑制剂venetoclax、IDH1/2突变抑制剂、glasdegib、FLT3抑制剂等),其中一些药物(特别是venetoclax)与去甲基药物阿扎胞苷或低剂量阿糖胞苷联合使用正在成为不适合化疗(unfit)AML患者新的标准治疗<sup>[24]</sup>。

目前AML的高强度治疗和低强度治疗之间的界限更为模糊,新治疗方式可为适合化疗和不适合化疗的患者均带来显著获益。fitness评估方式需要变迁<sup>[29]</sup>。2020年来自MD-Anderson医学中心的研究<sup>[30]</sup>证实Ferrara标准能够很好的识别对强化化疗不同的耐受性,能够预测OS,可以用来指导用于基于强烈化疗的强度选择,但对于预测这些低强度新药治疗耐受性评价的准确性,还需要开展更多的临床研究以验证。因此在AML针对基因突变的靶向药物治疗时代,判断fitness从判断是否“耐受”转换为判断是否“适合”,需要综合fitness评估及细胞遗传学、分子生物学突变靶点对患者选择个体化治疗,开展更多的临床研究以验证。

### 2.4 MDS

MDS诊断的中位年龄超过70岁。MDS的治疗方案异质性强,需要风险评估工具指导治疗决策并判断预后。目前MDS的预后评分系统基于疾病特异性因素制定如修订后的国际预后积分系统(Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)及WHO分类的预后积分系统(WHO classification-based prognostic scoring system, WPSS),但是MDS患者自身特点如共病和衰弱也是重要的预后因素<sup>[31]</sup>。在MDS中已标准化的衰弱筛选工具包括用于评估共病的MDS共病指数(MDS-specific comorbidity index, MDS-CI)和移植共病特异性指数(hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, HCT-CI),以及用于评估衰弱的MDS衰弱指数(MDS-specific frailty index, MDS-FI)和临床衰弱量表(clinical frailty scale, CFS)<sup>[31]</sup>。MDS-CI是研究最充分的MDS共病指标,发现5种共病(心脏病、中重度肝病、重度肺病、肾病、实体肿瘤)与非白血病死亡风险独立相关,可预测OS和非白血病死亡风险<sup>[32]</sup>。在加拿大的一项注册研究<sup>[33]</sup>(MDS-CAN)中,将衰弱评分与IPSS-R整合,增强了IPSS-R在MDS的预后价值。在该研究中开发了一个42项的MDS-FI,改进了现有的疾病风险模型。这些数据最终简化为15项,可通过在线计算工具计算,预后效能与初始一致<sup>[34]</sup>。MDS-CI和MDS-FI已经在MDS患者的队列中开发和验证。对于MDS患者,推荐通过IPSS-R或基于WPSS第1次评估患者判断预后分层及治疗目标。然后通过共病和衰弱指标进行第2次评估,用于指导决定治疗的种类和强度(如单纯的促造血治疗、去甲基药物的强度及异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell

transplant, allo-HSCT)选择<sup>[31]</sup>。随着venetoclax和去甲基药物在老年AML中良好的疗效及耐受性,用于治疗高危MDS的临床研究也在进行中,新疗法对衰弱评估模型也有了更高的要求,因此MDS的衰弱评估也在持续研发中<sup>[35]</sup>。

### 3 老年恶性血液病衰弱评估展望

#### 3.1 老年恶性血液病移植与细胞治疗的进展及衰弱评估的需要

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)和细胞治疗有利于改变高危恶性血液病的自然史,前期的试验数据<sup>[35-36]</sup>显示了老年患者进行HSCT及CAR-T细胞治疗的疗效及安全性,未来更多的老年患者可能需要选择HSCT或细胞治疗改善生存,制定衰弱评估工具及根据评估进行的个体化治疗决策尤其重要。由于目前的低强度或非清髓预处理方案的应用,移植的传统的年龄限制可能会逐步取消。CAR-T细胞治疗已在美国获批用于老年B细胞NHL,其他包括用于MM的CAR-T治疗也即将获批<sup>[13]</sup>。一些回顾性亚组分析数据<sup>[37]</sup>表明老年患者进行CAR-T细胞治疗疗效与年轻患者相同。目前正在开展应用CAR-T细胞治疗不适合ASCT且unfit的老年DLBCL患者的前瞻性研究<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 衰弱评估模型的优化

目前恶性血液病疾病特异性的衰弱评估工具主要集中在年龄、功能状态、合并症及其他指标的组合上<sup>[5-6,12,38]</sup>。既往研究<sup>[38]</sup>证明实际年龄、体能评分(ECOG及KPS)不能客观反映患者的治疗耐受性,纳入ADL/IADL及共病才能提高客观性,尤其是更能客观反映功能状态的指标参数,如步速、握力等。最近一项前瞻性研究<sup>[39]</sup>纳入了448例年龄 $\geq 75$ 岁的初治MDS/AML、MM或NHL患者,结果显示步速和握力可作为老年血液肿瘤患者共同的衰弱筛查工具。

衰老的生物学变化导致衰弱,因此检测血液衰老/衰弱的生物标志物,是老年肿瘤学领域有潜力的衰弱评估工具,引入到现有的衰弱评估模型中可以更加快速、客观识别衰弱患者<sup>[4]</sup>。衰老导致机体发生衰弱的机制目前认为主要包括细胞衰老、免疫/炎症衰老、肌少症3个生物学领域<sup>[16]</sup>。目前正在探索候选生物标志物用于衰弱评估,包括细胞衰老的生物标志物,如DNA损伤标志物( $\gamma$ H2AX、ATM、MDC1)、端粒长度和端粒功

能障碍诱导的病灶(TIF)、细胞周期阻滞标志物(p16INK4A、p53/p21轴)和衰老相关的 $\beta$ -半乳糖苷酶(SA- $\beta$ Gal)等;炎症/免疫衰老的生物标志物包括经历衰老的细胞促炎细胞因子(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 等)、生长因子(HGF、GM-CSF)、趋化因子(如CXCL-2)、基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-3、MMP-10)及CRP的血清浓度显著增加,这种表型称为衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP);肌少症潜在的生物标志物包括肌生成抑制素、胰岛素样生长因子1以及炎症标志物等,相关研究仅处于起步阶段<sup>[16]</sup>。研究应用组学方法从DNA、RNA、蛋白质和终末代谢产物层面分别描述了衰弱个体内多种产物的表达特征,并提出了潜在的衰弱生物学标志物。尽管处在起步阶段,探索客观反映患者衰弱的生物标志物是一个非常值得期待和关注的领域。

#### 3.3 衰弱评估在不同恶性血液病中的发展

恶性血液病的衰弱评估最适合用于治疗强度区别较大的病种:例如AML(治疗包括高强度标准化疗和低强度治疗)、MM(治疗包括大剂量化疗联合ASCT和非移植方法)、DLBCL(治疗包括治愈性免疫化疗和姑息性化疗)等,根据衰弱评估个体化制定不同强度的治疗决策。疾病特异性衰弱评估在MM和DLBCL中取得了最大的进展,在AML和MDS方面也有相关系列研究的报道。慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的衰弱评估仅有少数研究,多为在临床试验中采用CIRS进行评估决定是否适合氟达拉滨为基础的化疗。进入靶向药时代[如Bruton酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂及(B-cell lymphoma-2, BCL-2)抑制剂]后,对CLL衰弱的界定与使用传统细胞毒性药物治疗可能明显不同,尚需进一步探索。其他的淋系肿瘤如急性淋巴细胞白血病、惰性淋巴瘤等、其他髓系肿瘤如慢性髓系白血病、骨髓增殖性肿瘤等的衰弱评估还知之甚少,多采用年龄、功能状态、共病或老年评估等不同组合的评估工具,无统一标准,疾病特异性衰弱评估工具的相关报道较为少见,尚需进一步开发衰弱评估工具,并在临床试验中加以验证。

### 4 结语

老年恶性血液病的诊治策略中最为关键的是进行衰弱评估及个体化治疗。应探索可动态评

估的、更加客观、简便的衰弱筛选工具,从而快速而准确地识别衰弱患者;未来也需要探索应用CGA模式对衰弱的老年MM进行衰弱干预及综合管理。老年恶性血液病的个体化治疗是一个需要充分平衡疾病特点、患者衰弱情况、疗效及治疗相关毒性,多学科参与并进行动态评估调整的复杂过程。应组建血液科医师、老年医学医师为主导的多学科团队,发展老年血液学这一新兴领域,迎接我国人口老龄化的到来,开发适合国人的衰弱评估模型,提供量身定制的治疗策略,切实为中国老年恶性血液病患者解决问题。

### 参考文献

- Alves ASBM, Bataglia FB, Conterno LO, et al. Epidemiological and cytogenetic profiles of patients with hematological malignancies and their relationship with aging[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2018, 40(3): 200-206.
- Liu J, Liu W, Mi L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 136.
- Rosko A E, Olin R L, Artz A, et al. A call to action in hematologic disorders: A report from the ASH scientific workshop on hematology and aging[J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(4): 287-290.
- Hu D, Yuan S, Zhong J, et al. Cellular senescence and hematological malignancies: From pathogenesis to therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 223: 107817.
- Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2018, 131(5): 515-524.
- Koll TT, Rosko AE. Frailty in hematologic malignancy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(3): 143-154.
- Kanapuru B, Singh H, Kwitkowski V, et al. Older adults in hematologic malignancy trials: Representation, barriers to participation and strategies for addressing underrepresentation[J]. *Blood Rev*, 2020, 43: 100670.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-M156.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(7): 722-727.
- Lee H, Lee E, Jang I Y. Frailty and comprehensive geriatric assessment[J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(3): e16.
- Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2326-2347.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, et al. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: A systematic review[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1484-1493.
- Rosko A E, Cordoba R, Abel G, et al. Advances in management for older adults with hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(19): 2102-2114.
- 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(13): 2068-74.
- 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(5): 910-921.
- Cook G, Larocca A, Facon T, et al. Defining the vulnerable patient with myeloma-a frailty position paper of the European Myeloma Network[J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2285-2294.
- Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(11): 1129-1134.
- Cook G, Royle KL, Pawlyn C, et al. A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): A development and validation study[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(3): e154-e166.
- Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 224-233.
- Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)[J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1697-1712.
- Di M, Huntington SF, Olszewski AJ. Challenges and opportunities in the management of diffuse large B-cell lymphoma in older patients[J]. *Oncologist*, 2021, 26(2): 120-132.
- 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]. *Leukemia Lymphoma*, 2015, 56(4): p.921-926.
- Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: The prospective elderly project of the Fondazione Italiana Linfomi[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1214-1222.

24. Upadhyay Banskota S, Khanal N, Bhatt VR. A precision medicine approach to management of acute myeloid leukemia in older adults[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(6): 650-655.
25. Cortes JE, Mehta D. Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4): 493-507.
26. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale[J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6(5): 353-361.
27. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit 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.
28. Rao AV. Fitness in the elderly: How to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1): 339-347.
29. Chen EC, Garcia JS. Does patient fitness play a role in determining first-line treatment of acute myeloid leukemia?[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1): 41-50.
30. Palmieri R, Othus M, Halpern AB, et al. Accuracy of SIE/SIES/GITMO consensus criteria for unfit 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.
31. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Pirola A. Current therapy of the patients with MDS: Walking towards personalized therapy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2107.
32. Starkman R, Alibhai S, Wells RA, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring[J]. *Leukemia*, 2020, 34(5): 1394-1406.
33. Buckstein R, Wells RA, Zhu N, et al. Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: An MDS-CAN prospective study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(1): 88-101.
34. Wan BA, Nazha A, Starkman R, et al. Revised 15-item MDS-specific frailty scale maintains prognostic potential[J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3434-3438.
35. Thomopoulos TP, Pappa V, Papageorgiou SG. Comorbidities and frailty predict outcome of patients with myelodysplastic syndromes. Should we integrate them in novel prognostic scoring systems?[J]. *J Geriatr Oncol*, 2021, 12(7): 1122-1129.
36. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(8): e177-e182.
37. Lin RJ, Lobaugh SM, Pennisi M, et al. Impact and safety of chimeric antigen receptor T-cell therapy in older, vulnerable patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 255-258.
38. DuMontier C, Liu MA, Murillo A, et al. Function, survival, and care utilization among older adults with hematologic malignancies[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(5): 889-897.
39. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2019, 134(4): 374-382.

本文引用：梁璐, 薛华. 老年恶性血液病患者的衰弱评估[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(9): 2307-2313. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.037

**Cite this article as:** LIANG Lu, XUE Hua. Frailty assessment and management for elder adults with hematologic malignancies[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(9): 2307-2313. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.037