

• 临床研究 •

IPSS-R 标准在骨髓增生异常综合征中的应用研究^{*}

胡延平, 刘璇, 陈芳, 张男, 张旻昱, 张继红[△]

(中国医科大学附属盛京医院血液研究室, 辽宁沈阳 110022)

摘要:目的 探讨骨髓增生异常综合征(MDS)患者细胞遗传学(CG)及临床特征,探讨国际预后指数修改版(IPSS-R)标准的应用。**方法** 回顾性分析 2010~2012 年根据法英美协作组(FAB)及世界卫生组织(WHO)标准诊断为 MDS 的 112 例患者,采用 CG 研究其分子遗传学改变。**结果** 112 例患者中具有克隆性染色体异常 46 例,占 41.1%。根据 IPSS-R 标准对染色体核型进行分组,分为:极好(2 例,1.8%),好(48 例,42.9%),中等(41 例,36.6%),差(10 例,8.9%),极差(11 例,9.8%)。除“极好”组外,中位生存期(MS)分别为 59、36、15、10 个月($P<0.01$)。**结论** IPSS-R 标准对预后分层有着重要指导意义。

关键词:骨髓增生异常综合征;细胞遗传学;国际预后指数-修订版

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)34-4126-02

Study on application of the Revised International Prognostic Scoring System in myelodysplastic syndrome^{*}

Hu Yanping, Liu Xuan, Zhang Minyu, Chen Fang, Zhang Nan, Zhang Jihong

(Department of Hematology/Oncology Laboratory, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and cytogenetic features of myelodysplastic syndrome(MDS), and to investigate the application of the International Prognostic Scoring System Revised(IPSS-R) in myelodysplastic syndrome. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 112 patients diagnosed with MDS on basis of French-American-British(FAB) and World Health Organization(WHO) criterion. Conventional cytogenetics are performed to investigated the cytogenetics changes. **Results** Karyotype abnormalities are found in 46(41.1%) patients. Cytogenetics subgroups are divided into 5 groups according to IPSS-R criterion: very good, good, intermediate, poor, very poor, which account for 2 cases(1.8%), 48 cases (42.9%), 41 cases (36.6%), 10 cases (8.9%), 11 cases (9.8%), with a median survival time(MS) 59, 36, 15, 10 month respectively, except for very good. **Conclusion** It is of great guiding significance of IPSS-R criteria for prognostic stratification.

Key words: myelodysplastic syndrome; cytogenetics; Revised International Prognostic Scoring System

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组来源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,其生物学特征是一系或者多系发育异常和无效造血,可伴有原始细胞增多,临床和血液学特征是外周血细胞一系或者多系减少,骨髓有核细胞常增多且形态异常,转化为白血病的危险性明显增加^[1-2]。原发性 MDS 患者中通常伴有染色体克隆性改变,常见的有数目异常和结构异常,多年来,国际上广泛使用法英美协作组(French-American-British, FAB) 1982 版及世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2012 版标准对 MDS 进行鉴别诊断,并使用国际预后指数(IPSS)标准对其进行预后评估^[3-5],2011 年推出了修订版,即国际预后指数修改版(International Prognostic Scoring System-Revised, IPSS-R),把预后参数由 3 个增加至 5 个,细胞遗传学分组由 3 个增加到 5 个^[6]。细胞遗传学(CG)已被证明为 1 个判断临床进展及预后的主要指标,为了更好的研究 MDS 染色体改变对预后的影响,并评价 IPSS-R 标准的应用,本研究在回顾分析了 112 例原发性 MDS 患者的实验室及临床数据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年至 2012 年于本院就诊的 MDS

患者,根据急性白血病(FAB)及 WHO 标准综合确诊,疑诊及血液系统恶性肿瘤均被排除在外,另外考虑到 WHO 2008 版诊断标准的改变,本研究把难治性贫血伴原始细胞增高转化型(myelodysplastic syndrome refractory anemia with increased blasts transformed, MDS-RAEB-t)和慢性粒单细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)排除在外,最终得到符合标准的 112 例 MDS 患者进行研究,其中男 62 例,女 50 例,中位年龄 50.3 岁,平均血红蛋白浓度 97.1 g/dL,平均中性粒细胞绝对值 3.3×10^9 g/L,平均血小板计数 97.1×10^9 g/L。并根据 IPSS-R 标准进行分组,其中低危组 11 例,中危-1 组 59 例,中危-2 组 37 例,高危组 5 例。另外,考虑到本实验的研究内容,将 CG 培养失败的病例排除在外。

1.2 方法 依据标准操作流程,采用直接法和 24 h 培养法制备染色体,应用 R 显带技术进行常规染色体核型分析。每个患者至少分析 20 个中期分裂像,3 个或者以上骨髓细胞具有相同的遗传学特征定义为异常克隆,如数量异常或者结构异常,核型依据人类细胞遗传学命名国际体系(ISCN 1995)标准进行描述。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数

^{*} 基金项目:沈阳市血液病及肿瘤研究重点实验室建设项目(F10-218-1-00 2010.1-2012.12)。 作者简介:胡延平(1986~),本科,技师,主要从事血液病实验诊断工作。 [△] 通讯作者, Tel:18940251648; E-mail:zhangjihong_cmu@sina.com。

资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,中位生存期(the median survival,MS)分析采用 Kaplan-Meier 法进行比较。

2 结 果

2.1 CG 结果 112 例患者中,46 例(41.1%)为正常核型,66 例(58.9%)为异常核型。根据 IPSS-R 标准,本研究将样本分为 5 组:极好 2 例(1.8%),好 48 例(42.9%),中等 41 例(36.6%),差 10 例(8.9%),极差 11 例(9.8%)。本研究中,+8 是最常见的异常核型,发现了 30 例(26.8%)患者具有克隆性异常核型,其他的常见异常核型如下:-7/7q(10.7%)、20q(11.6%)、5q(2.7%)、-18(2.7%)、-21(2.7%)、i(17q)(8.9%)、-y(2.7%)、9q(4.4%)、-17(0.89%)、+21(1.7%)、13q(5.3%)、-22(0.9%)、-14(1.7%)、-5(1.7%)、der(3q)(0.9%)、12p(0%)、11q(0.9%)。同时+8 也是最常见的单个异常核型,在本研究中占 20%,其他常见的单个异常核型包括 20q(5.4%)、-7/7q(2.7%)、5q(0%)、9q(2.7%)、13q(2.7%)。在复杂核型中最常见的包括-18、-21、-17、13q、-14、-22。染色体核型根据《人类细胞遗传学国际命名体制[ISCN2009]》描述,其中+8 表示 8 号染色体数目增加,-7 表示 7 号染色体数目缺失,7q 表示 7 号染色体长臂缺失,12p 表示 12 号染色体断臂缺失,der 表示衍生染色体。

2.2 CG 与预后 对 112 例患者平均随访 16 个月(1~207 个月)。截止随访结束,其中 47 例死亡,65 例存活。正常核型和异常核型的 MS 分别为 59 个月,26 个月,两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。根据 IPSS-R 标准,因为极好组病例数太少,没有纳入统计,好、中等、差、极差 MS 分别是 59、36、15、10 个月,随着 IPSS 积分的增加,生存期显著缩短($P<0.01$),其中最后两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。在单个核型异常中,+8 MS 是 31 个月,-7/7q-MS 是 14 个月,见图 1。

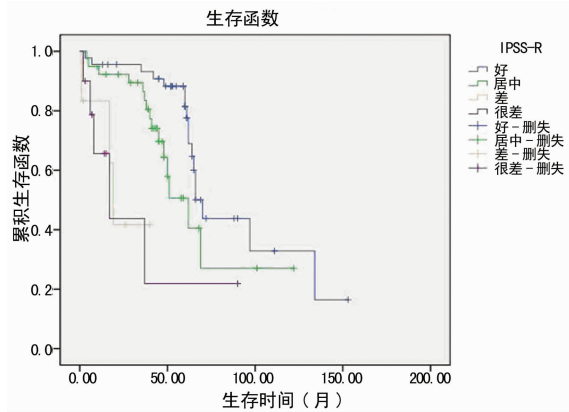


图 1 细胞遗传学与生存函数

3 讨 论

CG 异常对 MDS 的发病,诊断和预后起着重要的作用,并且是患者治疗方案选择的基础,美国国立综合癌症网络指南(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)对其有着详细的解释。尽管目前 MDS 发病机制尚不完全清楚,但有资料表明它是 1 种由于基因突变或染色体异常所引起的造血细胞多阶段病变的过程,大约 30%~80% 的 MDS 患者具有克隆性染色体改变,且在 MDS 中正常核型及 +8、-5/5q、-7/7q、20q、-y 异常率分别为 40%、10%、8%、7%、4%、1%等^[7-8]。本

研究通过对 112 例 MDS 患者的 CG 研究发现,与相关文献大致相符,但仍存在个别不一致。

研究发现的染色体异常率为 57%,此点与文献大致相符。这可能是因为入组患者平均年龄为 50.3 岁,与文献相比较为年轻,有文章显示在东南亚人群中 MDS 的发病年龄比欧洲人群年轻 10.0 岁,这可能跟人种基因差异和生存环境有关^[9]。在西方 MDS 人群中,最常见的染色体改变是 5q,发病率为 24%~30%^[10-11],然而,在中国 5q 却仅有大概 9% 的发病率^[12],近 3 年来于本实验室确诊的 5q 患者仅为 3%。另外,研究中发现,8 号染色体增加是最常见的异常染色体改变,占 26.8%,包括单纯性 8 号染色体增加及合并其他异常。+8 的 MS 比 5q 低,分别为 43 个月对 59 个月,同时单纯+8 也比单纯 5q 的 MS 低。这些结果提示发病年龄可能影响到 CG 改变。

尽管 IPSS 标准对临床判断预后起着重要的作用,但是其本身存在着固有缺陷,其中中等组包含一些不常见的异常核型,而这些异常核型的预后尚不确定。与此相对比,IPSS-R 对 CG 特征分为 5 组,并且对一些不常见的异常核型进行了预后相关性研究。另外,现有的研究表明在 IPSS 标准中差组核型对预后的相关性没有被人们充分重视,IPSS-R 标准改进了这点。本研究研究了中国辽宁地区的 MDS 患者的实验室资料,得到其 CG 特征,证明了 IPSS-R 标准对预后分层有着重要指导意义。本研究根据 IPSS-R 标准进行分组,尽管差和极差患者 MS 不同,但他们的生存曲线相似,这可能跟样本量小有关,中等组的 MS 比相关文献报道长,这可能跟本研究中+8 异常核型较多有关^[7,11]。因为 MDS CG 的异质性,很多少见异常核型的预后意义尚不明确,这仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Abdel-Wahab O, Figueroa ME. Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012(2012):56-64.
- [2] Beris P, Georgiou G. Overview of myelodysplastic syndromes [J]. Semin Hematol, 2012, 49(4):287-294.
- [3] Matsuda A, Jinnai I, Tomonaga M, et al. Correlation between dysplastic lineage and type of cytopenia in myelodysplastic syndromes patients with refractory anemia according to the FAB classification[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140(2):253-257.
- [4] Maassen A, Strupp C, Germing U, et al. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts[J]. Leuk Res, 2013, 37(1):64-70.
- [5] Vardiman JW, Thiele J, Bloomfield CD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5):937-591.
- [6] Schanz J, Tüchler H, Sole F, et al. Proposal of a new, comprehensive cytogenetic scoring system for primary MDS [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8):820-829. (下转第 4131 页)

肝实性局灶性病变在 DWI 上表现为稍高或高信号,根据病灶信号的高低可粗略地判断其良恶性程度。ADC 值能定量评价实性 FLL 中的水分子扩散自由度,有助于 FNH 与其他实性 FLL 的鉴别,但是 ADC 值在未成熟肝脓肿与恶性实性 FLL 之间以及恶性 FLL 组间的鉴别则显示出一定的局限性,还需要结合其他影像特征综合诊断。

参考文献:

[1] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology[J]. AJR, 2007, 188(6):1622-1635.

[2] Koike N, Cho A, Nasu K, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(46):5805-5812.

[3] Holzapfel K, Rummeny E, Gaa J. Diffusion-weighted MR imaging of hepatic abscesses: possibility of different apparent diffusion coefficient (ADC)-values in early and mature abscess formation[J]. Abdom Imaging, 2007, 32(4):538-539.

[4] Onur MR, Çiçekçi M, Kayall A, et al. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions[J]. Euro J Radiol, 2012, 81(3):171-176.

[5] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients[J]. Radiology, 2003, 226(1):71-78.

[6] Vossen JA, Buijs M, Liapi E, et al. Receiver operating characteristic analysis of diffusion-weighted magnetic res-

onance imaging in differentiating hepatic hemangioma from other hypervascular liver lesions[J]. J Comput Assist Tomogr, 2008, 32(5):750-756.

[7] Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(1):138-147.

[8] Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique[J]. Eur Radiol, 2008, 18(3):477-485.

[9] 孙希杰, 金显跃, 梁文, 等. 肝脏病变的磁共振扩散成像的量化研究初探[J]. 实用放射学杂志, 2003, 19(7):596-599.

[10] 胡奕, 郭启勇. 背景抑制体部磁共振扩散加权成像在肝内局灶性病变诊断方面的应用价值研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(10):547-550.

[11] Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, et al. Computed diffusion-weight MR imaging may improve tumor detection[J]. Radiology, 2011, 261(2):573-581.

[12] Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging[J]. Radiology, 2008, 246(3):812-822.

[13] Kim T, Murakami T, Takahashi S, et al. Diffusion weighted single-shot echo planar MR imaging for liver disease[J]. AJR, 1999, 173(2):393-398.

(收稿日期:2013-10-15 修回日期:2013-11-22)

(上接第 4127 页)

[7] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A, et al. Evaluation of revised IPSS cytogenetic risk stratification and prognostic impact of monosomal karyotype in 783 patients with primary myelodysplastic syndromes [J]. Am J Hematol, 2013, 88(8):690-693.

[8] Zhou QB, Hu XM, Liu MR. Progress of cytogenetic detection in myelodysplastic syndromes[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2011, 19(6):1536-1540.

[9] Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes; consensus statements and report from a working conference[J]. Leuk Res, 2007, 31(6):727-736.

[10] Costa D, Muñoz C, Nomdedeu B, et al. Reciprocal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic my-

elomonocytic leukemias: review of 5 654 patients with an evaluable karyotype [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2013, 52(8):753-763.

[11] Bernasconi P, Klersy C, Zappatore R, et al. Validation of the new comprehensive cytogenetic scoring system (NCCSS) on 630 consecutive de novo MDS patients from a single institution[J]. Am J Hematol, 2013, 88(2):120-129.

[12] Qu S, Xu Z, Xiao Z, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes; results of a single-center study[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(5):940-946.

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-09-18)