

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.026

积分系统参与 MDS 诊断的可行性研究

董海波 谢品浩 袁翠英 张 谦 陈兰昕 欧阳建[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院血液科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:骨髓增生异常综合征(MDS)是一种起源于造血干细胞,以高风险向急性髓系白血病转化为特点的难治性血细胞质、量异常的异质性疾病。对不明原因血细胞减少或者有巨幼红细胞血症的老年人,如果得不到明确的诊断就不会获得有效的治疗。探讨对伴有不明原因血细胞减少或大红细胞血症患者采用一种积分系统来预测诊断为骨髓增生异常综合征(MDS)的可行性。**方法:**应用四个因子即年龄 ≥ 65 ,红细胞平均体积(MCV),红细胞分布宽度(RDW),和乳酸脱氢酶(LDH)的一个积分系统来计算诊断 MDS 的概率。**结果:**调查了 303 个病人,他们都因为不明原因的血细胞减少或者大红细胞血症在过去三年(2010~2012)进行了骨髓检查,最终三分之二患者被诊断为 MDS,9%为疑似 MDS,采用积分系统前后的 MDS 诊断率分别为 12%和 48%。**结论:**此四个因子的积分系统可以用于指导 MDS 患者的诊断。提高 MDS 的诊断率,减少不必要的骨髓穿刺,减轻病人的疼痛和医疗费用。

关键词:积分系统;骨髓增生异常综合征;诊断

中图分类号:R551.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6303-04

Scoring System Involved in the Diagnosis of MDS Feasibility Study

DONG Hai-bo, XIE Pin-hao, YUAN Cui-ying, ZHANG Qian, CHEN Lan-xin, OUYANG Jian[△]

(Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical school, Nanjing, Jiansu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic stem cell disorders primarily seen in the elderly that are characterized by ineffective hematopoiesis and a propensity to develop AML. Clinicians may be hesitant to refer older patients with unexplained cytopenias and/or macrocytosis for a bone marrow biopsy (BM), and consequently undiagnosed patients may be deprived access to effective treatments. To predict the feasibility of myelodysplastic syndromes (MDS) by using a scoring system for diagnosing patients with unknown cause cells to reduce or bright red cell anemia. **Methods:** We described 4 factors which were aged over 65, mean cell volume (MCV), red cell distribution width (RDW), and lactate dehydrogenase (LDH) respectively and suggested a scoring system to calculate the post-test diagnostic probability of MDS. **Results:** Validated this scoring system in a cohort of 303 individuals who underwent bone marrow examinations for the investigation of unexplained cytopenias and or macrocytosis over a 3-year period at our institution (2010-2012). Thirty-two percent of the patients were diagnosed with MDS and 9% had suspected MDS. The post-test likelihood of a diagnosis of MDS increased from 12% when none of the four identified factors were 48% when 3 or more factors were present. **Conclusions:** This scoring system can be used to guide the diagnostic testing of patients presenting with unexplained cytopenias or macrocytosis. This scoring system can improve the diagnosis of MDS and reduce unnecessary bone marrow puncture and ease the pain of patients and medical costs.

Key words: Scoring system; Myelodysplastic syndromes (MDS); Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R551.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6303-04

前言

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一种起源于造血干细胞,以高风险向急性髓系白血病转化为特点的难治性血细胞质、量异常的异质性疾病。普遍采用的诊断标准需要采集骨髓标本^[1-4]。根据以往的病例回顾,由于各种检测的不全面,MDS 的诊断率是低估的,同时也存在漏诊误诊^[5,6]。

随着对于 MDS 研究的深入,我们认识到对于老年患者,贫血对死亡率,患病率以及生活质量的影响很大^[7,8]。病程后期会导致认知障碍^[9],心理脆弱^[10],高住院率和患病率^[11]。提高诊断率对于能否进行及时的有针对性的治疗很重要,比如使用长效的红细胞刺激剂,阿扎胞苷^[12],地西他滨^[13,14],来那度胺^[15]。在老年患者中,我们可以更早进行干预,降低贫血相关的并发症。

我们研究分析了四个因子,年龄 ≥ 65 ,红细胞平均体积(MCV),红细胞分布宽度(RDW),和乳酸脱氢酶(LDH),它们在 MDS 的诊断中可以作为独立预测因子。我们根据这四个因子设计了一个评分系统,根据此系统帮助我们对不明原因的血细胞减少或者巨幼红细胞血症的患者进行 MDS 诊断^[16]。此研

作者简介:董海波(1981-),男,学士,技师,
电话:025-83304616-60362, E-mail: donghaibo120@126.com
[△]通讯作者:欧阳建, E-mail: oy626@sina.com
(收稿日期:2014-02-05 接受日期:2014-02-28)

究中,我们设置一系列不同人群来验证这个评分系统,用来预测诊断 MDS 的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例来源

我们回顾了本院三年来所有的骨髓检查报告(2010~2012),并且按照以下条件筛选病例,不明原因的贫血(血红蛋白 <120 克/升),血小板减少(血小板 $<150\times 10^9/L$),白细胞减少($WBC<4.0\times 10^9/L$),全血细胞减少,中性粒细胞减少或大红细胞血症($MCV>96$)。我们排除了其它疾病的影响,以及病程不同和治疗缓解所带来的影响,同时也排除了淋巴系统疾病的影响(如淋巴瘤,淋巴细胞白血病)。病例中包含了艾滋病患者,以及由于接受放疗化疗导致血细胞减少的患者。我们回顾的病例至少做过两次以上骨髓检查,并且选取最新的骨髓标本。骨髓镜检由两名经验丰富的检验师完成,诊断标准采用WHO标准。根据骨髓检查我们将病例分为三组,MDS组,疑似MDS组,非MDS组,疑似MDS组为符合部分诊断标准或者不能完全排除其它疾病影响的病例。其中有三个当初被诊断为AML的病例,由于其原始细胞在20~30%之间,我们将其归入MDS-RAEB-T^[17]。

我们归纳总结了病例中四个因子的分布情况,没有这些因子记录的病例没有纳入统计。

1.2 统计学分析

通过计算每个病人阳性因子的数目得出一个积分。阳性标准是年龄 ≥ 65 , $MCV>96$ FL, $RDW>14.5\%$, $LDH>250$ IU/L。计算出MDS组病例的得分(0-4),再计算出每个不同积分所对应的病例总数,两者相除就得出不同积分所对应确诊MDS的概率了。其它分组以此类推。

我们计算了不同积分的敏感度和特异度,同时也为每个积分制作了受试者工作特性(ROC)曲线,这样每个积分所对应预测确诊MDS,确诊或者疑似MDS,确诊MDS或AML,以及确诊或者疑似MDS或AML总的概率就明确。

2 结果

2.1 病例特征

本实验中患者分布情况汇总于表1中。2010~2012年中,共303人有原因不明的血细胞减少或者巨红细胞血症,在我院进行了骨髓检查,平均年龄为69岁(20-95岁)。265人(85%)在骨髓检查三月之内有四个相关因子的记录。13%的病例积分为0分,25%为1分,34%为2分,23%为3分,5%为4分。98例(32%)确诊为MDS,27例(9%)为疑似MDS。186例确定非MDS,其中34%是正常骨髓,18%为淋巴细胞增生性(LPD)患者,10%为AML。其余40%为其它血液系统疾病。

2.2 MDS的概率

265例患者有四个因子的全部记录,积分为0的患者中,诊断为MDS的患者占12%,而积分为3或者4的患者中,诊断为MDS的概率为45%(表2)。单独为4分的患者中,由于病例太少的缘故,概率却降为31%。确诊或疑似MDS的诊断概率也有类似的趋势。积分为0时,概率为15%,积分为3或者4时,概率为56%。在全部303例患者中,计算得出的趋势也是一样。

最后,当我们研究MDS和AML两组共147例患者时,也得出了同样的结论。在非MDS,也非疑似MDS的157例患者中,共有45例(29%)被判定为正常骨髓,正常骨髓的判定概率随便积分增加而降低,0分时35%,1分时26%,2分时13%,3分时6%,4分时0%。

表1 病例情况汇总

Table 1 Characteristics of baseline bone marrows

Total patient	303	%
Age ≥ 65 years	196	65
RDW $>14.5\%$	154	51
MCV >96 fL	112	37
LDH >250 IU/L	75	25
All four factors documented at time of biopsy	265	87
Prior exposure to chemotherapy and or radiotherapy for cancer	48	16
Confirmed MDS	98	32
Suspected MDS	27	9
Not MDS	186	61

表2 统计结果

Table 2 Percent with confirmed and or suspected MDS and or AML based on the numbers of positive baseline factors

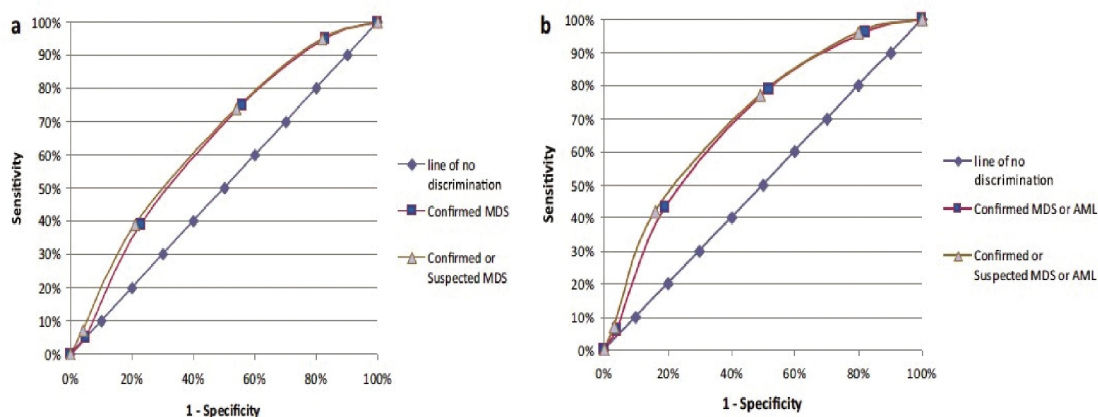
N=265	Confirmed MDS diagnosis, N= 87(%)	Suspected MDS, N=21(%)	Suspected or confirmed MDS diagnosis,N=108(%)	Confirmed MDS or AML diagnosis,N=147(%)
4 factor positive n=13	31	23	54	46
3 or 4 factors positive n=75	45	11	56	59
3 factor positive n=62	48	8	56	61
2 factor positive n=90	34	8	42	41
1 factor positive n=66	27	8	35	27
0 factor positive n=34	12	3	15	12

表 3 敏感性与特异性

Table 3 Sensitivity and specificity of the scoring system

	Confirmed MDS		Confirmed or suspected MDS		Confirmed or suspected MDS or AML	
	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
4 scores	5	95	6	96	7	97
≥ 3 scores	39	77	39	79	42	84
≥ 2 scores	75	44	74	46	77	51
≥ 1 score	95	17	95	18	96	21

2.3 ROC 曲线图



3 讨论

对 MDS 的深入认识和诊断率的提高,对于患者而言非常重要,因为及时有效的治疗可以减轻贫血的症状,减少输血的次数。由于有证据显示高发率^[18]和死亡率^[19]与老年 MDS 患者贫血有关,MDS 的诊断需要骨髓穿刺,穿刺对于病人而言是痛苦的,对于医生来说,操作成功率也不是百分百,通过这四个因子可以帮助我们判断是否需要骨髓穿刺。

我们的研究结果显示,因不明原因血细胞减少或者巨红细胞血症进行骨髓穿刺的病人中,32%被诊断为 MDS,9%为疑似 MDS。然而,积分为 0 的患者中,只有 12%被诊断为 MDS,1 分,2 分,3 或者 4 分的患者被诊断为 MDS 的概率分别为 27%,34%,48%。将积分为 4 的患者纳入 3 分组是因为这组样本太少。

敏感度和特异度反应了一个实验的诊断能力。一个因子阳性时,本积分系统敏感度高达 96~97%。我们认为该积分系统可以帮助我们选取合适的病人进行骨髓穿刺或者骨髓病理检查。伴随着高敏感度,单因子阳性时,特异度很低,但是一旦四因子全阳性,其特异度也高达 96~97%。这是由于,血液系统相关疾病许多症状并不是特异的,单独一个因子阳性的情况,许多其它疾病都有可能存在。我们的实验还存在一定的局限性。只有 14 个患者四个因子全阳性,限制了该组敏感度和特异度的判断。同时只有 85%的病人有 LDH 记录,这影响了剩余 15%病人的判断。以后要搜集全病人的检查记录,使实验更完善。

MDS 是常见血液系统疾病,它的诊断需要特殊的检查,此四个因子的积分系统可以用于指导不明原因血细胞减少或大红细胞血症患者的诊断,提高 MDS 的诊断率,减少不必要的骨髓穿刺,减轻病人的疼痛和医疗费用,同时继续研究 MDS 疾

病,看看是否存在导致 MDS 的危险因子。

参考文献(References)

- [1] 孙耘玉,陈宝安,丁家华,等.骨髓增生异常综合征 2011NCCN 诊疗指南解读[J].临床血液学杂志,2012,25(3): 148-152
Sun Yun-yu, Chen Bao-an, Ding Jia-hua, et al. Interpretation of the myelodysplastic syndrome 2011 NCCN diagnosis and treatment guidelines[J]. Journal of Clinical Hematology, 2012, 25(3): 148-152
- [2] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. Blood, 2006, 108(2): 419-425
- [3] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. Blood, 2002, 100 (7): 2292-2302
- [4] Vanlet P, Horny HP, Bennet JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference [J]. Leuk Res, 2007, 31(4): 727-736
- [5] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia[J]. Blood, 2004, 104 (8): 2263-2268
- [6] Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs[J]. Blood, 2008, 112(1): 45-52
- [7] Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, et al. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(5): 474-479
- [8] Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. Aprospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the cardiovascular health study [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(19): 2214-2220

- [9] Zamboni V, Cesari M, Zuccala G, et al. Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21 (6): 529-534
- [10] Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, et al. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 (7): 1257-1264
- [11] Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts[J]. *Blood Rev*, 2006, 20 (4): 213-226
- [12] Silverman L R, McKenzie D R, Peterson B L, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3895-3903
- [13] 赖沛龙, 杜欣, 翁建宇, 等. 骨髓增生异常综合征患者地西他滨治疗后 DNA 甲基化水平变化[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(02): 114-117
- Lai Pei-long, Du Xin, Weng Jian-yu, et al. Changes of DNA methylation level of myelodysplastic syndrome patients after decitabine[J]. *Clinical Focus*, 2012, 27(02): 114-117
- [14] 谭振清, 罗自勉, 周新伏. 低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的疗效分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(08): 1682-1685
- Tan Zhen-qing, Luo Zi-mian, Zhou Xin-fu. Effect of low dose Decitabine on myelodysplastic syndromes [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2012, 20(08): 1682-1685
- [15] List AF. Treatment strategies to optimize clinical benefit in the patient with myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer Control*, 2008, (15): 29-39
- [16] Buckstein R, Jang K, Friedlich J, et al. Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: a retrospective study of 322 bone marrows [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(10): 1313-1318
- [17] Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome [J]. *Int J Hematol*, 2000, 72 (2): 131-133
- [18] List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (14): 1456-1465
- [19] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3): 223-232

· 重要信息 ·

《分子影像学》第二版已正式出版发行

卜丽红¹ 戴薇薇²

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像科 150001; 2 人民卫生出版社医药教育出版中心第四编辑室)

由哈尔滨医科大学附属第四医院申宝忠教授主编的《分子影像学》第二版(ISBN: 978-7-117-13344-9/R·13345)一书已于2010年9月14日由人民卫生出版社出版发行。《分子影像学》是国内第一部分分子影像学大型专著。对于分子影像学的基本概念、基本原理、基本方法和应用概况都有精彩而详细的论述,充分体现了国际分子影像学的最新进展。

《分子影像学》第二版由著名医学影像学家、中国工程院院士刘玉清教授和美国分子影像学专家、美国医学科学院院士 Sanjiv Sam Gambhir 教授亲自作序。编委会包括美国哈佛大学、斯坦福大学等国外知名院校7名专家作为国外编委,国内多家知名大学、研究中心学术带头人13名作为国内编委,还包括国内外共40名专家参与编写。

全书共计130余万字,收录图片378幅,共分基础篇和应用篇。

基础篇共分10章,主要介绍了分子影像学的发展简史,分子成像的相关概念、基本原理、基本技术和设备等,内容较第一版更为精准、完善,覆盖面更加宽泛。着重针对探针合成这一当前分子成像研究的技术瓶颈,纳入了材料学、生物学和化学等相关技术内容。

应用篇共分7章,着重介绍了分子影像学技术的最新进展和应用情况,并详细介绍了分子成像在肿瘤、中枢神经系统和心血管系统疾病诊断中的应用情况,重点阐述了分子成像在监测基因治疗、活体细胞示踪以及新药研发等方面的最新研究进展,并就分子影像学向临床转化所面临的问题进行了深入剖析。

本书内容系统详实,深入浅出,图文并茂,可读性强。可供医学影像学专业、临床专业学生使用,并可为临床各学科研究生、临床医师及其他相关生命科学的研究人员提供参考。

《分子影像学》精装本定价260元,全国各大书店有售。