

修订版国际血栓预测模型(IPSET)在746例中国成人原发性血小板增多症患者中的应用评价

付荣凤 李慧媛 薛峰 刘晓帆 刘葳 黄月婷 陈云飞 张丽艳 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 评估修订版国际血栓预测模型(IPSET)在中国原发性血小板增多症(ET)患者中的应用价值,探索适用于中国ET患者的血栓预测模型。**方法** 对1982年3月1日至2012年4月30日期间诊治的746例成人ET患者的病历资料进行回顾性分析。**结果** 全部746例患者中,男305例,女441例,诊断时中位年龄52(18~87)岁。采用修订版IPSET将患者分组,其中极低危组271例(36.3%)、低危组223例(29.9%)、中危组63例(8.4%)、高危组189例(25.3%),四组的无血栓生存差异有统计学意义($\chi^2=72.301, P<0.001$)。修订版IPSET在原版IPSET低危组中区分出36例中危患者,在原版IPSET中危组中区分出19例高危患者,在原版IPSET高危组中区分出51例低危患者,避免了部分患者的治疗不足或过度。修订版IPSET低危组中有心血管危险因素(CVF)者的血栓发生率显著高于无CVF者[16.3%(8/49)对5.2%(9/174), $\chi^2=5.264, P=0.022$],而与中危组相当[16.3%(8/49)对14.3%(9/63), $\chi^2=0.089, P=0.765$]。因此,在修订版IPSET的基础上,低危组中伴CVF者被划分至中危组,即为适于中国ET患者的修订版IPSET,此模型能区分出更多的血栓患者。**结论** 修订版IPSET在血栓预测方面优于原版IPSET,将修订版IPSET优化后得到了更适于中国ET患者的修订版IPSET,为中国ET患者的分层治疗提供了依据。

【关键词】 血小板增多,原发性; 突变; 血栓形成; 危险分层

基金项目:国家自然科学基金(81470302、81600099);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JC-ZDJC35800)

Clinical evaluation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a cohort of 746 Chinese adult patients Fu Rongfeng, Li Huiyuan, Xue Feng, Liu Xiaofan, Liu Wei, Huang Yueting, Chen Yunfei, Zhang Liyan, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the role of the revised International Prognostic Score of Thrombosis (IPSET-thrombosis) in predicting the occurrence of thrombotic events in Chinese patients with essential thrombocythemia (ET) and to develop a thrombosis predicting model more applicable to Chinese ET patients. **Methods** Medical records of 746 adult patients with an initial diagnosis of ET were retrospectively analyzed. **Results** The median age at diagnosis was 52 (18–87) years, with 305 males and 441 females. According to the revised IPSET-thrombosis model, the number of very low-, low-, intermediate-, and high-risk patients were 271 (36.3%), 223 (29.9%), 63 (8.4%) and 189 (25.3%), respectively. The four groups exhibited significantly different thrombosis-free survival ($\chi^2=72.301, P<0.001$). Thirty-six patients were reclassified as intermediate-risk according to the revised IPSET-thrombosis instead of low-risk as per the original IPSET-thrombosis. Nineteen intermediate-risk patients as per the original IPSET-thrombosis were upgraded to high-risk according to the revised IPSET-thrombosis. Fifty-one high-risk patients as per the original IPSET-thrombosis were reclassified as low-risk in the revised IPSET-thrombosis. It suggests that the revised IPSET-thrombosis potentially avoids over- or under-treatment. In low-risk patients as per the revised IPSET-thrombosis, the rate of thrombosis in patients with

cardiovascular risk factors (CVF) was higher than that in those without (16.3% vs 5.2%, $\chi^2=5.264$, $P=0.022$), and comparable with intermediate-risk patients as per the revised IPSET-thrombosis (16.3% vs 14.3%, $\chi^2=0.089$, $P=0.765$). As a result, a new revised IPSET-thrombosis model more applicable to Chinese ET patients was developed in which patients with CVF in the low-risk group as per the revised IPSET-thrombosis were reclassified as intermediate-risk group. **Conclusion** For predicting the occurrence of thrombotic events, the revised IPSET-thrombosis model was better than the original IPSET-thrombosis model. The revised IPSET-thrombosis was optimized and a new revised IPSET-thrombosis model more applicable to Chinese ET patients was developed, and the new evidence for risk stratification and treatment of ET in Chinese was provided.

【Key words】 Thrombocytopenia, Essential; Mutation; Thrombosis; Risk stratification

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470302, 81600099); Tianjin Municipal Science and Technology Commission (15JCZDJC35800)

原发性血小板增多症(ET)是费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤(MPN)中最常见的亚型,其特点为巨核细胞过度增殖、血小板计数持续增高,部分患者进展为骨髓纤维化或急性白血病^[1-2]。约90%的成人ET患者伴JAK2 V617F、CALR或MPL基因突变^[3-5]。严重血栓事件是影响ET患者生活质量或寿命的主要原因^[6],血栓事件的预测对ET的分层治疗有重要意义。

传统的血栓分层模型根据年龄和有无血栓史将ET分为低危(年龄 ≤ 60 岁且无血栓史)或高危(年龄 > 60 岁或有血栓史)^[7]。2012年Barbui等^[8]提出的国际血栓预测模型(IPSET)根据年龄 > 60 岁(1分)、血栓史(2分)、心血管危险因素(CVF)(1分)及JAK2 V617F突变阳性(2分)将ET分为低危(0~1分)、中危(2分)或高危(≥ 3 分)组,此模型较传统模型可预测出更多的血栓患者。近期Barbui等^[9]及Haider等^[10]对IPSET进行优化,提出了修订版IPSET,将ET分为四组:①极低危:无血栓史、年龄 ≤ 60 岁且JAK2 V617F突变阴性;②低危:无血栓史、年龄 ≤ 60 岁且JAK2 V617F突变阳性;③中危:无血栓史、年龄 > 60 岁且JAK2 V617F突变阴性;④高危:有血栓史或年龄 > 60 岁且JAK2 V617F阳性。修订版IPSET可避免部分患者治疗过度或不足,对分层治疗更有价值。我们既往已在中国ET患者中证实原版IPSET的血栓预测能力优于传统模型^[11],同时发现CVF是中国ET患者血栓形成的独立危险因素^[11-12]。修订版IPSET未将CVF纳入分层标准。因此,我们以验证原版IPSET所使用的病例资料^[11]为研究对象,评估修订版IPSET在中国ET患者中的应用价值,探索适用于中国ET患者的血栓预测模型。

病例与方法

1. 病例:将1982年3月1日至2012年4月30日

于我院诊治的746例成人ET患者纳入本研究。诊断符合2008年WHO标准^[2]。严重血栓事件包括脑血栓、短暂脑缺血发作、急性心肌梗死、四肢动脉血栓、深静脉血栓和重要脏器血管血栓^[8]。CVF包括吸烟、糖尿病、高血压及高脂血症^[13]。

2. 方法:对患者的病历资料进行回顾性分析。JAK2 V617F突变检测采用实时定量PCR法,CALR及MPL突变检测采用Sanger测序法^[14]。

3. 随访方法:采取门诊复查和电话随访方式。随访终点为2013年7月31日,中位随访时间为41(0~288)个月。

4. 统计学处理:用SPSS19.0软件分析。连续变量用中位数(范围)表示。分类变量用率(%)表示,采用 χ^2 检验比较。无血栓生存率定义为疾病诊断后随访至特定的时间点时未发生严重血栓事件的患者占所有随访患者的比例^[8]。无血栓生存分析采用Kaplan-Meier法,用Log-rank检验比较组间差异。采用Cox比例风险模型评估血栓危险因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特点及血栓形成的危险因素:纳入患者共746例,男305例,女441例,中位发病年龄为52(18~87)岁。JAK2 V617F突变阳性380例(50.9%)。436例检测了CALR和MPL突变,其中CALR突变阳性99例(22.7%)、MPL突变阳性6例(1.4%)。诊断时年龄 > 60 岁者194例(26.0%),有血栓史者109例(14.6%),伴CVF者191例(25.6%)。随访中出现严重血栓者77例(10.3%)。Cox比例风险模型多因素分析表明,JAK2 V617F($HR=1.719$, $P=0.028$)、CVF($HR=1.877$, $P=0.009$)、年龄 > 60 岁($HR=1.949$, $P=0.006$)和血栓史($HR=2.484$, $P < 0.001$)为血栓形成的独立危险因素。

2. 按修订版IPSET分组结果及无血栓生存率: 采用修订版IPSET将746例患者分组: 极低危组271例(36.3%)、低危组223例(29.9%)、中危组63例(8.4%)、高危组189例(25.3%)。至随访结束时, 四组的无血栓生存差异有统计学意义($\chi^2=72.301, P<0.001$)。详见表1、图1。

表1 746例原发性血小板增多症患者按修订版国际血栓预测模型(IPSET)分组后的无血栓生存率

组别	例数 (%)	血栓例数 (%) ^a	累积TFS率(%)		
			5年	10年	15年
极低危	271(36.3)	5(1.8)	98.2±1.1	95.6±2.7	76.5±17.2
低危	223(29.9)	17(7.6)	93.2±2.4	75.0±7.6	50.7±16.4
中危	63(8.4)	9(14.3)	85.4±6.2	34.8±17.8	NA
高危	189(25.3)	46(24.3)	70.7±4.7	39.7±7.4	31.8±9.3

注: ^a 至随访截止; NA: 不适用; TFS: 无血栓生存

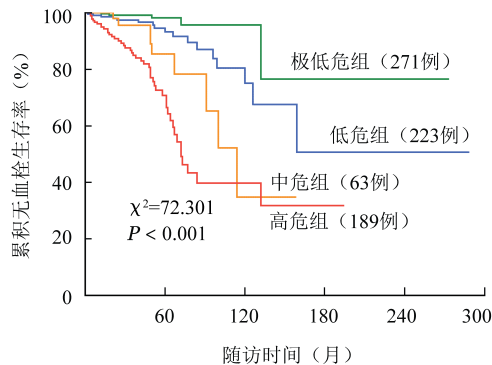


图1 746例原发性血小板增多症患者按修订版国际血栓预测模型分组后的无血栓生存曲线

3. 修订版IPSET与原版IPSET的比较: 将746例患者分别按照修订版IPSET和原版IPSET进行分组(表2)。

271例修订版IPSET极低危患者均为原版IPSET低危组。223例修订版IPSET低危患者采用原版IPSET分组, 低危、中危、高危分别为0、172、51例, 中危组血栓发生率与高危组差异无统计学意义[7.0%(12/172)对9.8%(5/51), $\chi^2=0.135, P=0.713$]。63例修订版IPSET中危患者采用原版IPSET分组, 低危、中危、高危分别为36、27、0例, 低危组血栓发生率与中危组差异无统计学意义[16.7%(6/36)对11.1%(3/27), $\chi^2=0.068, P=0.795$]。189例修订版IPSET高危患者采用原版IPSET分组, 低危、中危、高危分别为0、19、170例, 中危组与高危组血栓发生率差异无统计学意义[42.1%(8/19)对22.4%(38/170), $\chi^2=2.628, P=0.105$]。

307例原版IPSET低危患者采用修订版IPSET分组, 极低危、低危、中危、高危分别为271、0、36、0例, 中危组血栓发生率高于极低危组[16.7%(6/36)对1.8%(5/271), $\chi^2=16.145, P<0.001$]。218例原版IPSET中危患者采用修订版IPSET分组, 极低危、低危、中危、高危分别为0、172、27、19例, 中危组与低危组血栓发生率差异无统计学意义[11.1%(3/27)对7.0%(12/172), $\chi^2=0.133, P=0.716$]。而高危组显著高于中危组[42.1%(8/19)对11.1%(3/27), $\chi^2=4.308, P=0.038$]及低危组[42.1%(8/19)对7.0%(12/172), $\chi^2=18.931, P<0.001$]。221例原版IPSET高危患者采用修订版IPSET分组, 极低危、低危、中危、高危分别为0、51、0、170例, 低危组血栓发生率低于高危组[9.8%(5/51)对22.4%(38/170), $\chi^2=3.942, P=0.047$]。

表2 746例原发性血小板增多症患者原版与修订版国际血栓预测模型(IPSET)分组结果

原版IPSET 分组	例数	修订版IPSET分组			
		极低危	低危	中危	高危
低危	307	271	0	36	0
中危	218	0	172	27	19
高危	221	0	51	0	170
总例数	746	271	223	63	189

4. CVF对修订版IPSET各组血栓形成的影响: 极低危($P=1.000$)、中危($P=0.055$)、高危组($P=0.436$)的血栓发生率均不受CVF的影响。低危组中有CVF者的血栓发生率高于无CVF者[16.3%(8/49)对5.2%(9/174), $\chi^2=5.264, P=0.022$]。与中危组差异无统计学意义[16.3%(8/49)对14.3%(9/63), $\chi^2=0.089, P=0.765$]。低危组中无CVF者的血栓发生率高于极低危组[5.2%(9/174)对1.8%(5/271), $\chi^2=3.850, P=0.050$] (表3)。因此, 将低危组中有CVF者归入中危组, 即为适合中国ET患者的修订版IPSET: ①极低危组: 无血栓史、年龄 ≤ 60 岁且JAK2 V617F阴性; ②低危组: 无血栓史、年龄 ≤ 60 岁、JAK2 V617F阳性且无CVF; ③中危组: 无血栓史、年龄 ≤ 60 岁、JAK2 V617F阳性且有CVF或无血栓史、年龄 > 60 岁且JAK2 V617F阴性; ④高危组: 有血栓史或年龄 > 60 岁且JAK2 V617F阳性。上述各组的无血栓生存差异有统计学意义($\chi^2=74.866, P<0.001$) (图2)。77例血栓形成的患者中, 按修订版IPSET分层后55例为中高危, 而按照适合中国

ET患者的修订版IPSET分层后中高危患者则为63例。

表3 心血管危险因素(CVF)对修订版国际血栓预测模型(IPSET)各组血栓形成的影响

修订版IPSET 分层	例数 (%)	血栓例数 (%) ^a	χ^2 值	P值
极低危			NA	1.000
无CVF	233(86.0)	5(2.1)		
有CVF	38(14.0)	0		
低危			5.264	0.022
无CVF	174(78.0)	9(5.2)		
有CVF	49(22.0)	8(16.3)		
中危			3.697	0.055
无CVF	36(57.1)	2(5.6)		
有CVF	27(42.9)	7(25.9)		
高危			0.607	0.436
无CVF	112(59.3)	25(22.3)		
有CVF	77(40.7)	21(27.3)		

注: NA:不适用;^a至随访截止

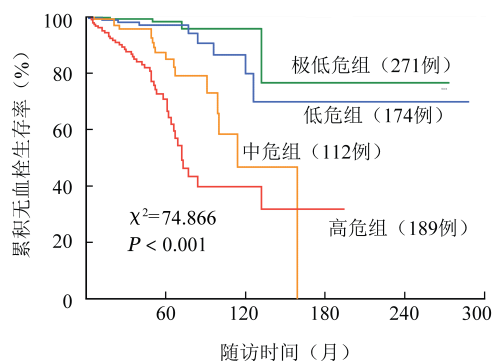


图2 746例原发性血小板增多症(ET)患者按适于中国ET患者的修订版国际血栓预测模型分组后的无血栓生存曲线

讨论

将746例中国成人ET患者按修订版IPSET重新分组后,四组的无血栓生存率差异有统计学意义($\chi^2=72.301, P<0.001$)。因此,本研究证实修订版IPSET同样适用于中国ET患者。

将修订版IPSET各组患者分别按原版IPSET进行分组后,223例修订版IPSET低危患者被原版IPSET分为中危组(172例)、高危组(51例),两组的血栓发生率相当[9.8%(5/51)对7.0%(12/172), $\chi^2=0.135, P=0.713$],因此原版IPSET所区分的51例高危患者并非真正高危。63例修订版IPSET中危患者被原版IPSET分为低危(36例)、中危(27例)两组,两组的血栓发生率差异无统计学意义[16.7%

(6/36)对11.1%(3/27), $\chi^2=0.068, P=0.795$],因此原版IPSET所区分的此36例低危患者也并非真正低危。189例修订版IPSET高危患者被原版IPSET分为中危(19例)、高危(170例)两组,两组的血栓发生率差异无统计学意义[42.1%(8/19)对22.4%(38/170), $\chi^2=2.628, P=0.105$],因此原版IPSET所区分的此19例中危患者实际为高危。以上分析表明,原版IPSET对部分患者的血栓风险预测并不合理。

将原版IPSET血栓模型各组患者分别按修订版IPSET进行分组后,307例原版IPSET低危患者在修订版IPSET被分为极低危(271例)和中危(36例)两组,中危组血栓发生率高于极低危组[16.7%(6/36)对1.8%(5/271), $\chi^2=16.145, P<0.001$],而修订版IPSET在原版IPSET低危组中将此36例中危患者区分出来,避免了这些患者的血栓发生率被低估或治疗不足。218例原版IPSET中危患者被修订版IPSET分为低危(172例)、中危(27例)、高危(19例)三组,高危组血栓发生率显著高于中危组[42.1%(8/19)对11.1%(3/27), $\chi^2=4.308, P=0.038$]及低危组[42.1%(8/19)对7.0%(12/172), $\chi^2=18.931, P<0.001$],修订版IPSET在原版IPSET中危组中将此19例高危患者区分出来,同样避免了这些患者的血栓发生率被低估或治疗不足。221例原版IPSET高危患者被修订版IPSET分为低危(51例)、高危(170例)两组,低危组血栓发生率低于高危组[9.8%(5/51)对22.4%(38/170), $\chi^2=3.942, P=0.047$],修订版IPSET在原版IPSET高危组中将此51例低危患者区分出来,避免了这些患者的过度治疗。因此,相比于原版IPSET,修订版IPSET能够更为准确地预测血栓发生率。

ET患者中,年龄>60岁和既往血栓史是公认的血栓危险因素^[7]。近期多项研究及我们的研究均发现JAK2 V617F和CVF也是血栓形成的独立危险因素^[11,15],原版IPSET也将JAK2 V617F和CVF纳入分层的指标^[8]。但修订版IPSET的研究队列中,伴或不伴CVF患者的血栓发生率差异并无统计学意义^[9],Haider等^[10]对修订版IPSET进行外部验证时也发现CVF并不是血栓发生的独立危险因素,因此修订版IPSET的分层指标并不包含CVF。但是,本研究显示,CVF是中国ET患者血栓形成的独立危险因素,且应将CVF加入修订版IPSET作为分层的指标之一。在本组患者中,修订版IPSET低危组中有CVF者的血栓发生率高于无CVF者[16.3%(8/49)对5.2%(9/174), $\chi^2=5.264, P=0.022$],前者的

血栓发生率已与中危组相当[16.3% (8/49)对14.3% (9/63), $\chi^2=0.089$, $P=0.765$]。因此,在修订版IPSET的基础上,将低危组中伴CVF者划归中危组即为适于中国ET患者的修订版IPSET,重新分组后各组的无血栓生存差异有统计学意义($\chi^2=74.866$, $P<0.001$)。77例血栓形成的患者在修订版IPSET分层中55例为中、高危,而在适于中国ET患者的修订版IPSET分层中63例为中、高危,说明适于中国ET患者的修订版IPSET可区分出更多的血栓患者,对指导中国ET患者的分层治疗更有价值。

总之,修订版IPSET在血栓预测方面优于原版IPSET,为基于分子生物学的分层治疗进一步提供了依据。本研究我们将修订版IPSET进行优化,提出更适合中国ET患者的修订版IPSET,可区分出更多的血栓患者,可为中国ET患者的分层治疗提供依据。

参考文献

- [1] Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e337. DOI: 10.1038/bcj.2015.64.
- [2] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (1):14- 22. DOI: 10.1038/sj.leu.2404955.
- [3] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (25):2391- 2405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
- [4] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (25):2379- 2390. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
- [5] Fu R, Xuan M, Zhou Y, et al. Analysis of calreticulin mutations in Chinese patients with essential thrombocythemia: clinical implications in diagnosis, prognosis and treatment [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1912-1914. DOI: 10.1038/leu.2014.138.
- [6] Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (20):2288-2295. DOI: 10.1200/jco.2014.57.6652.
- [7] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (6):761- 770. DOI: 10.1200/jco.2010.31.8436.
- [8] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) [J]. *Blood*, 2012, 120 (26):5128- 5133. DOI: 10.1182/blood-2012-07-444067.
- [9] Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO- defined essential thrombocythemia [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e369. DOI: 10.1038/bcj.2015.94.
- [10] Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET- thrombosis) in 585 Mayo clinic patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (4):390- 394. DOI: 10.1002/ajh.24293.
- [11] Fu R, Xuan M, Lv C, et al. External validation and clinical evaluation of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a large cohort of Chinese patients[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(6):502- 509. DOI: 10.1111/ejh.12275.
- [12] 付荣凤, 宣旻, 张丽艳, 等. 604例低危原发性血小板增多症患者的临床特征及血栓危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (9):785- 790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2014.09.001.
- [13] Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. *Cancer*, 2009, 115(24):5740-5745. DOI: 10.1002/cncr.24664.
- [14] Fu R, Liu D, Cao Z, et al. Distinct molecular abnormalities underlie unique clinical features of essential thrombocythemia in children [J]. *Leukemia*, 2016, 30(3):746-749. DOI: 10.1038/leu.2015.167.
- [15] Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2014, 124 (16):2611- 2612. DOI: 10.1182/blood-2014-08-596676.

(收稿日期:2016-09-06)

(本文编辑:徐茂强)