

来那度胺治疗多发性骨髓瘤相关血栓事件的临床分析

顾炎 陈丽娟 屈晓燕 卢瑞南 李骥 陆化 李建勇

Clinical analysis of thromboembolism associated with lenalidomide-based regimens for multiple myeloma patients
Gu Yan, Chen Lijuan, Qu Xiaoyan, Lu Ruinan, Li Ji, Lu Hua, Li Jianyong

Corresponding author: Chen Lijuan, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: chenlj@126.com

作为新一代免疫调节药物(IMiD),来那度胺抗炎反应、血管生成抑制和免疫调节作用更强,多项临床试验证实其对初诊和复发/难治多发性骨髓瘤(MM)诱导缓解、巩固及维持治疗可获得较好疗效^[1-2]。来那度胺与地塞米松、环磷酰胺、蒽环类药物联合应用进一步提高了MM缓解率,不良反应主要表现为骨髓抑制、深静脉血栓以及第二肿瘤的发生,在外周神经毒性、便秘、嗜睡等方面的不良反应显著减少^[3]。Bagratuni等^[4]的研究结果显示接受来那度胺治疗的MM患者血栓事件风险增加。现阶段,临床常用阿司匹林、华法林、低分子肝素(LMWH)等预防、治疗血栓,但尚无前瞻性双盲随机对照试验提出最佳预防及治疗方案。本研究中,我们回顾性观察了2013年5月至2015年5月接受以来那度胺为基础化疗方案的MM患者中出现的血栓事件,分析血栓发生的高危因素,探讨血栓预防、治疗措施的选择。

病例与方法

1. 病例资料:以2013年5月至2015年5月在南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科接受以来那度胺为基础方案化疗的22例MM患者为研究对象,男15例,女7例,中位年龄65(53~86)岁。所有患者均根据DS及ISS分期标准进行分期。骨髓瘤类型:IgG型10例,IgA型5例,轻链型7例;DS分期:I期2例,II期3例,III期17例(III A 15例,III B 2例);ISS分期I、II、III期分别为1、9、12例。

2. 治疗方案:化疗方案以Rd[来那度胺(25 mg/d, d 1~21)+地塞米松(40 mg,每周1次),28 d为1个疗程]方案为基础,少数联合环磷酰胺、多柔比星或硼替佐米。除3例因个

人原因拒绝血栓预防治疗,其余19例患者均给予不同血栓预防措施,其中阿司匹林16例,LMWH 2例,华法林1例。

3. 血栓事件评价:每个疗程根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准评估疗效及不良事件。血栓事件通过临床症状、D-二聚体检查、影像学检查(下肢血管超声、胸部非创伤性血管成像技术、超声心动图)进行诊断。

结 果

1. 血栓事件发生情况:随访期间22例患者中4例患者发生4起血栓事件,总体血栓发生率为18.2%,3起为下肢深静脉血栓(LEDVT),其中1起合并肺栓塞(PE);1起为左心房栓子形成。发生血栓的4例患者预防方案3例为阿司匹林,1例为LMWH;出现血栓的时间分别为来那度胺治疗后1、1、7、12个月;血栓确诊时,LEDVT以患肢酸痛伴肿胀为主要表现,久立或步行后症状加重;PE以胸闷、呼吸困难为主要表现;1例心房栓子患者无特异性表现,因其既往有心功能不全病史,常规予超声心动图复查时发现。

2. 血栓事件发生的危险因素分析:4例发生血栓患者的危险因素见表1,包括:①患者自身因素:年龄>60岁、男性、制动(包括下肢骨活检手术、住院治疗、下肢骨破坏)、中心静脉置管(CVC)、手术史、高血压、心脏病史;②疾病本身因素:IgG/IgA型、轻链型、III期、初诊;③治疗因素:来那度胺联合(多药)化疗、EPO。4例患者危险因素≥4个。

3. 血栓事件后续对症处理:4例患者均及时发现临床症状,并经D-二聚体检查、影像学检查明确诊断血栓事件,分别予LMWH、华法林、下肢静脉滤器置入对症处理。后续影像学随访血栓迅速消失,相关症状缓解。其后均给予华法林、阿司匹林维持抗栓治疗。4例患者血栓预防治疗及对症处理措施见表2。

讨 论

血栓是目前公认的IMiD治疗MM相关不良事件。对于来那度胺治疗相关血栓事件的发生率,国内外文献报道差异显著。MM-009、MM-010、MM-018临床试验显示对于复发/难治MM患者,使用来那度胺方案后血栓发生率分别为14.7%、11.4%、14%^[5-7];Rajkumar等^[8]对比了血栓事件在来那度胺联合低剂量和高剂量地塞米松组分别为12%和26%。本组采用Rd方案治疗的22例MM患者,3例因个人原因拒绝血栓预防治疗,其余19例患者均给予不同血栓预防措施,其中阿司匹林预防16例,占72.7%,LMWH 2例,华法林1例,总体血栓发生率为18.2%,与国外文献报道结果相似。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.015

基金项目:国家自然科学基金(81372540)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科(顾炎、陈丽娟、屈晓燕、卢瑞南、陆化、李建勇);西藏自治区人民医院(李骥)

通信作者:陈丽娟,Email:chenlj@126.com

表1 4例发生血栓患者危险因素分析

例号	年龄>60岁	男性	肥胖	手术	CVC	病史 ^a	制动 ^b	IgG型	初诊	来那度胺	支持治疗 ^c
1	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
2	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
3	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
4	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-

注:a:既往有血栓、心血管病史;b:包括下肢骨活检手术、住院治疗、下肢骨破坏;c:主要指是否应用EPO

表2 4例发生血栓多发性骨髓瘤患者预防及对症处理

例号	预防措施	血栓类型	处理措施
1	阿司匹林	LEDVT、肺栓塞	LMWH+华法林
2	阿司匹林	LEDVT	LMWH+华法林+下肢静脉滤器
3	LMWH	左心房栓子	LMWH+华法林
4	阿司匹林	LEDVT	LMWH+华法林+下肢静脉滤器

注:LMWH:低分子肝素;LEDVT:下肢深静脉血栓

但国内的数据显示血栓发生率明显低于国外报道。Hou等^[9]报道MM-021临床试验中,Rd方案治疗复发/难治MM患者的血栓发生率为0.5%;Zhou等^[10]在其后续肾功能不全的亚组试验结果中报道血栓发生率亦<1%。考虑到上述两项国内临床试验虽然也以阿司匹林作为主要血栓预防药物,但入选病例均排除了既往有心血管疾病、深静脉血栓病史的患者,且高危患者均先给予4个月LMWH等强化抗栓治疗,因此,本研究结果提示中国MM人群来那度胺致血栓的风险可能并不低于欧美国家,在来那度胺治疗中应密切观察,发现单侧肢体肿胀、胸痛呼吸困难时应该及时予以血管B超和CTA检查,并定期复查超声心动图以及早发现心房栓塞,本组例3左心房栓子就是在常规超声心动图检查时发现。

目前已证实,IMiD治疗MM相关血栓事件的发生与患者自身、疾病本身、治疗方案3个方面的危险因素相关^[11]。现阶段,国内外包括我中心多采用Rd方案为基础的治疗,且并未严格限制EPO的使用,是治疗相关高危因素^[12]。作为疾病本身,我中心复发/难治MM患者偏多,早期高肿瘤负荷状态,IgG、IgA及轻链型常见,临床分期多为Ⅲ期,均为血栓发生的危险因素^[13]。另外,我中心多见高龄(>60岁)、男性患者,且多为长期制动(包括下肢骨活检手术、住院治疗、下肢骨破坏),伴手术史、高血压、心脏病史,为CVC等,均为患者自身相关危险因素^[14],4例发生血栓的患者自身相关的危险因素均≥4个。因此,本组患者综合危险因素多,是血栓事件发生率高的主要原因之一。

另一方面,阿司匹林预防策略可能与血栓发生率偏高有关。目前临床使用的血栓预防措施有阿司匹林、华法林和LMWH,但缺乏前瞻性多中心大规模双盲随机对照试验评估几种抗栓药物的作用效果。IMWG推荐以综合分析的危险度分层为基础的血栓预防治疗策略^[11]:对于低危患者(≤1个危险因素),首选阿司匹林作为预防治疗;但当危险因素≥2个时,或存在独立危险因素时,推荐使用LMWH或华

法林预防。由于阿司匹林具有服用方便、监测便利、出血风险小且价格低等优点,目前在国内仍为最常用的血栓预防药物。但对于阿司匹林预防血栓的治疗效果及预防剂量,目前仍然是一个开放性问题,尤其当危险因素≥2个时^[4]。国内相关临床试验结果显示阿司匹林对于血栓发生率控制理想,但均排除了高危患者或给予高危患者强化性抗栓治疗后再改用阿司匹林。本研究结果提示,以阿司匹林作为主要血栓预防措施的情况下,血栓发生率仍偏高。然而,目前国内对于LWMH及华法林的作为预防治疗的使用经验尚不多,因此,下一步根据IMWG指南的危险度分层,加强预防性抗栓治疗,是否在此类高危患者中能进一步降低血栓发生率,我们将继续观察。

对于血栓出现后的处理,LMWH与华法林是明确的有效治疗药物,后续维持治疗时间一般建议大于6个月^[15]。本组4例患者均及时明确诊断,给予LMWH联合华法林抗凝治疗,其中2例同时给予下肢静脉滤器置入对症处理。血栓迅速消失,相关症状缓解,分别予华法林、阿司匹林维持抗栓治疗,目前定期随访无明显后续不良反应。因此,及时发现和对症处理血栓相关不良事件,调整下一步治疗策略,对于发生血栓后患者的治疗效果及预后作用肯定。

总之,相对于前述国内几个大的临床观察,目前我们的病例数相对偏少,观察时间偏短,且出院后继续治疗的患者对于阿司匹林的依从性未知,均可能不同程度影响血栓事件发生率。后续观察将继续以危险度分层指导血栓预防治疗为基础,结合新的危险度预测指标,以及临床实际权衡抗栓预防治疗策略利弊,进一步优化血栓预防治疗措施。

参考文献

[1] Kim K, Kim SJ, Voelter V, et al. Lenalidomide with dexamethasone treatment for relapsed/refractory myeloma patients in Korea-experience from 110 patients[J]. Ann Hematol, 2014, 93(1): 113-121. doi: 10.1007/s00277-013-1893-z.

[2] Kourelis TV, Kumar SK, Srivastava G, et al. Long-term response to lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(2): 455-457. doi: 10.1038/leu.2013.300.

[3] Fouquet G, Tardy S, Demarquette H, et al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma[J]. Cancer, 2013, 119(20): 3680-3686. doi: 10.1002/cncr.28274.

- [4] Bagratuni T, Kastritis E, Politou M, et al. Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(9): 765-770. doi: 10.1002/ajh.23504.
- [5] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2133-2142. doi: 10.1056/NEJMoa070596.
- [6] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2123-2132. doi: 10.1056/NEJMoa070594.
- [7] Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J, et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(9): 1714-1721. doi: 10.3109/10428194.2012.662643.
- [8] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
- [9] Hou J, Du X, Jin J, et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 41. doi: 10.1186/1756-8722-6-41.
- [10] Zhou DB, Yu L, Du X, et al. Lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment [J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(6): 569-577. doi: 10.1007/s12185-015-1771-7.
- [11] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(2): 414-423. doi:10.1038/sj.leu.2405062.
- [12] Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM) [J]. *Hematology*, 2012, 17 Suppl 1: S177-1780. doi: 10.1179/102453312X13336169156933.
- [13] Elice F, Fink L, Tricot G, et al. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism [J]. *Br J Haematol*, 2006, 134(4): 399-405. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06208.x.
- [14] Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2007, 92(2): 279-280. doi:10.3324/haematol.10454.
- [15] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5490-5505. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1283.

(收稿日期:2015-09-08)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2016 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB 病毒	EBV	细胞毒性 T 淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT 实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥漫性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子- κ B	NF- κ B	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK 细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性 T 淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转移酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		