

## 来那度胺方案治疗初治多发性骨髓瘤患者血栓事件发生率分析

王向东<sup>1,2</sup>, 杨波<sup>2</sup>, 李素霞<sup>2</sup>, 翟冰<sup>2</sup>, 郭搏<sup>2</sup>, 朱宏丽<sup>2</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院研究生院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第二医学中心 血液科, 北京 100853

**摘要:** **背景** 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者接受以来那度胺为基础的治疗方案时血栓风险较高, 目前的指南和临床实践关于血栓预防策略并不一致, 血栓事件 (thrombotic events, TEs) 发生率的报道差异很大。**目的** 观察解放军总医院第一医学中心初治的 MM 患者接受含来那度胺方案治疗相关血栓事件的发生率。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月-2020 年 12 月解放军总医院第一医学中心 46 例接受含来那度胺治疗方案的初治 MM 患者病例资料, 分析 TEs 的发生率。**结果** 46 例患者中男性 27 例, 女性 19 例, 确诊时平均年龄 (60.0±12.7) 岁, 来那度胺用药中位时间为 16(5~90) 个月。有 32 例 (69.6%) 患者接受预防血栓治疗, 其中 31 例患者接受阿司匹林抗血小板治疗, 1 例接受利伐沙班抗凝治疗。用药期间观察到 6 例 TEs, 占全部病例的 13.04%, 均为深静脉血栓栓塞事件, 其中 1 例合并肺栓塞。另有 1 例发生上消化道出血事件。所有血栓事件都得到了及时处理, 无患者因血栓事件停药或死亡。**结论** 接受含来那度胺方案治疗的 MM 患者血栓发生率较高, 临床治疗中须加强预防。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 来那度胺; 药物不良反应; 血栓事件; 深静脉血栓

中图分类号: R 733.3 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2021)03-0273-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.03.007

网络出版时间: 2021-04-13 10:37

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210412.1725.006.html>

引用本文: 王向东, 杨波, 李素霞, 等. 来那度胺方案治疗初治多发性骨髓瘤患者血栓事件发生率分析 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (3): 273-276, 296.

### Thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens: A retrospective analysis

WANG Xiangdong<sup>1,2</sup>, YANG Bo<sup>2</sup>, LI Suxia<sup>2</sup>, ZHAI Bing<sup>2</sup>, GUO Bo<sup>2</sup>, ZHU Hongli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding authors: GUO Bo. Email: drguobo@163.com; ZHU Hongli. Email: bjzhuhl301@vip.sina.com

**Abstract:** **Background** Multiple myeloma (MM) patients have a higher risk of thrombotic events (TEs) when treated with lenalidomide-based regimens. However, there is a discrepancy between current guidelines and clinical practice in thromboprophylaxis and the varied incidence of TEs. **Objective** To observe the incidence of multiple myeloma related thrombotic events (TEs) in patients treated with lenalidomide-based regimens. **Methods** From January 2010 to December 2020, a retrospective study was performed in 46 newly diagnosed MM patients who received lenalidomide-based regimens in the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, and the incidence of TEs was analyzed. **Results** The mean age of 46 patients (27 males and 19 females) at diagnosis was 60.0 ± 12.7 years, with the median duration of lenalidomide use of 16 (5-90) months. A total of 32 patients (69.6%) received thromboprophylaxis, of which 31 patients received aspirin antiplatelet therapy, and 1 case received rivaroxaban anticoagulant therapy. TEs were observed in 6 cases (13.04%, 6/46), and all of them was deep venous thromboembolism, including 1 case of pulmonary embolism. Upper gastrointestinal bleeding occurred in 1 case. All the patients with bleeding or TEs were treated appropriately in time, and no one died or stop medication. **Conclusion** MM patients receiving lenalidomide-based regimens have a higher incidence of TEs, so prevention should be strengthened in clinical treatment.

**Keywords:** multiple myeloma; lenalidomide; adverse drug reaction; thrombotic events; deep venous thrombosis

**Cited as:** Wang XD, Yang B, Li SX, et al. Thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens: A retrospective analysis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (3): 273-276, 296.

收稿日期: 2021-01-25

基金项目: 军队保健专项科研课题 (16BJZ21); 解放军总医院科研扶持基金 (2017FC-TSYS-2023)

Supported by the Special Scientific Research Project of PLA (16BJZ21)

作者简介: 王向东, 男, 硕士。Email: wangxdpla301@163.com

通信作者: 郭搏, 女, 副主任医师, 讲师。Email: drguobo@163.com; 朱宏丽, 女, 主任医师, 教授。Email: bjzhuhl301@vip.sina.com

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆浆细胞异常增殖的血液恶性肿瘤, MM 患者的血栓事件风险约为健康成年人的 9 倍, 且一线治疗药物免疫调节剂的使用会增加血栓事件风险<sup>[1]</sup>。与一代免疫调节剂沙利度胺相比, 二代药物来那度胺毒性更低、疗效更好, 然而研究发现来那度胺的使用并没有减少血栓事件发生<sup>[2]</sup>, 且来那

度胺与高剂量糖皮质激素联用时,血栓事件的风险至少增加3倍<sup>[3-4]</sup>。来那度胺的使用可贯穿MM治疗始终,预防和控制血栓并发症意义重大,临床常用阿司匹林、肝素或华法林预防和治疗血栓,但目前没有大型的前瞻性研究提出一种标准的水栓预防及治疗方案。本研究回顾性分析2010年1月-2020年12月于解放军总医院第一医学中心接受以来那度胺为基础的治疗方案的初治MM患者血栓事件,分析血栓事件的发生率,并讨论治疗过程中血栓事件预防指南的实践,以及血栓预防措施选择。

### 资料与方法

**1 资料来源** 选取2010年1月-2020年12月于解放军总医院第一医学中心接受以来那度胺为基础的治疗方案的初治多发性骨髓瘤患者病例资料。纳入标准:初治的经病理学确诊的多发性骨髓瘤患者,病理分类诊断方法参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》,接受基于来那度胺为基础的治疗方案至少1个疗程,所有发生血栓事件患者的影像资料(CT、超声等)齐全。排除标准:非初治多发性骨髓瘤患者;病例及随访资料不完整者;其他未控制的严重内科疾患;同时采用其他试用药物或正在参与其他临床试验。

**2 治疗方案** 治疗前对主要器官功能进行评估。全面评估患者状态后接受以来那度胺和地塞米松为基础的治疗方案(来那度胺d1~d21+地塞米松d1、d8、d15、d22。28d为一个疗程),部分患者接受联合环磷酰胺、硼替佐米、阿霉素药物治疗。

**3 观察指标** 每次治疗方案实施前后对患者进行治疗效果评估并记录不良事件。包括:1)一般资料。利用PRIDE病历系统确定血栓病史,根据临床症状、影像学检查(CT、肺动脉造影有肺栓塞的证据;血栓超声、造影确定有无深静脉血栓;心电图、超声心动图及冠脉造影确诊有无心肌梗死)、体液检查资料进行明确诊断。出血或非大出血的标准出自国际血栓和出血标准协会<sup>[5]</sup>。2)血栓形成的相关危险因素。高龄、肥胖[体质量指数(body mass index, BMI) $>27\text{ kg/m}^2$ ]、静脉血栓栓塞史(病史 $>6$ 个月)、中心静脉导管、合并症(近期感染、糖尿病、肾病和心脏病)、制动、手术(普通外科手术、任何麻醉和创伤操作)、开始以来那度胺为基础的方案前后30d内使用联合化疗方案或大剂量地塞米松(总剂量 $>480\text{ mg/月}$ )或使用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)。初诊时存

在凝血功能紊乱是独立危险因素<sup>[3]</sup>。3)风险分层。当血栓栓塞的危险因素不存在或只有一个时,患者被归类为低风险;以下情况视为高风险:存在两个或两个以上的骨髓瘤相关危险因素;存在独立危险因素,联合高剂量地塞米松、多药化疗或阿霉素时<sup>[3]</sup>。

### 结果

**1 MM患者一般资料** 共纳入初诊初治MM患者46例,其中男性27例,女性19例。确诊时平均年龄( $60\pm 12.7$ )岁。髓瘤分型为IgG 29例, IgA 6例, IgD 2例,轻链型9例。Durie-Salmon分期:II期2例, III期44例(III A期33例, III B期11例)。ISS分期: I、II、III期分别为9例、19例、18例。 $\beta_2$ 微球蛋白平均值为( $4.92\pm 2.11$ )mg/L。BMI平均值为( $23.03\pm 2.94$ ) $\text{kg/m}^2$ 。来那度胺中位使用时间为16(5~90)个月。在使用以来那度胺为基础的治疗方案过程中,依据国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)指南,35例(76.1%)属于低血栓风险人群,11例(23.9%)属于高血栓风险人群。31例接受阿司匹林100mg、1次/d的抗血小板治疗,1例接受利伐沙班抗凝治疗,另14例在治疗过程中未使用血栓预防措施。主要合并症有冠心病(1例,2.2%)、原发性高血压(10例,21.7%)、急性感染(6例,13.0%)、糖尿病(8例,17.4%)、外科手术史(8例,14.7%)、肥胖(5例,10.9%)。见表1。

**2 血栓事件发生情况** 治疗期间46例患者中6例发生静脉血栓栓塞事件,1例出现消化道出血事件,血栓事件总体发生率为15.2%。3例为上肢深静脉血栓,3例为下肢深静脉血栓,其中1例同时发生肺栓塞。发生血栓的时间分别是开始以来那度胺为基础的治疗方案后1个月、2个月、2个月、3个月、11个月、67个月,主要发生在初治后的1年内且均在来那度胺治疗过程中。根据IMWG指南中血栓风险等级划分,7例均属于高危患者,但只有4例使用了阿司匹林进行血栓预防。发生血栓事件患者IMWG指南相关的主要危险因素包括:1)患者自身因素。高龄(5例,10.9%)、男性(5例,10.9%)、肥胖(3例,6.5%)、深静脉置管(6例,13%)。2)疾病因素。IgG(5例,10.9%)、初诊(7例,15.2%)。3)治疗因素。联合化疗(1例,2.2%)、EPO使用(1例,2.2%)。见表2。

**3 血栓事件的治疗** 血栓事件发生后,四肢深静脉血栓立即给予低分子肝素或华法林治疗,肺栓

表1 MM患者一般及临床资料 (n=46)

Tab. 1 General and clinical characteristics of the MM patients (n=46)

| Characteristic                               | Data       |
|--|------------|
| Age/yrs                                      | 60.0±12.7  |
| Gender/(n, %)                                |            |
| Male   | 27(58.7)   |
| Female                                       | 19(41.3)   |
| BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )                    | 23.03±2.94 |
| Myeloma subtype/(n, %)                       |            |
| IgG  | 29(63.0)   |
| IgA  | 6(13.0)    |
| IgD  | 2(4.3)     |
| Light chain                                  | 9(19.7)    |
| Durie-Salmon staging/(n, %)                  |            |
| II B   | 2(4.3)     |
| III A  | 33(71.7)   |
| III B  | 11(24.0)   |
| Albumin at diagnosis/(g·L <sup>-1</sup> )    | 35.7±6.9   |
| β2-microglobulin/(mg·L <sup>-1</sup> )       | 4.92±2.11  |
| Thrombotic event/(n, %)                      |            |
| No thromboprophylaxis                        | 14(30.4)   |
| Anti-platelet agent                          | 31(67.4)   |
| Anticoagulant                                | 1(2.2)     |
| Central venous access device/(n, %)          |            |
| Yes  | 40(87.0)   |
| No   | 6(13.0)    |
| Venous thrombotic risk stratification/(n, %) |            |
| Low (0-1)                                    | 35(76.1)   |
| High (≥ 2)                                   | 11(23.9)   |
| Venous thrombotic risk factor/(n, %)         |            |
| Obesity                                      | 5(10.9)    |
| Prior VTE                                    | 1(2.2)     |
| Cardiac disease                              | 1(2.2)     |
| Diabetes                                     | 8(17.4)    |
| Acute infection                              | 6(13.0)    |
| History of surgery                           | 4(8.7)     |
| Hypertension                                 | 10(21.7)   |

塞患者经低分子肝素、华法林治疗及下肢静脉滤网置入后血栓逐渐消失。消化道出血内镜下止血后无继续出血。无MM患者因出血/凝血事件死亡。所有患者并未因发生出血事件而停药治疗。血栓事件发生后,予以阿司匹林、低分子肝素维持治疗,未再次发生血栓事件。

## 讨论

近年来,来那度胺治疗方案相关血栓事件发生率国内外大型的回顾性和前瞻性研究报道为0.5%~26%,差异较大<sup>[3,5-9]</sup>。本研究中发现我国MM患者接受以来那度胺为基础的治疗方案时血栓事件发生率为15.2%,处于较高的水平,相比于顾炎等<sup>[10]</sup>最近报道的18.2%稍低,但国内两项临

床试验中报道的血栓发生率<1%<sup>[6-7]</sup>。考虑上述两项临床试验的入选患者均排除了心血管疾病、血栓病史等,并且高危患者在治疗前使用了低分子肝素强化抗栓治疗,因此本研究结果提示我国MM患者来那度胺治疗方案相关血栓发生率并不低于欧美国家。前瞻性研究表明MM患者血栓事件的发生时间多在初诊治疗后的1年内<sup>[9]</sup>。本研究中的4例患者血栓事件发生在初治后的半年内。四肢深静脉血栓主要以肢体胀痛为临床表现,经血管超声证实栓塞情况存在。合并肺栓塞时以胸痛、呼吸困难为表现,经肺动脉造影证实出现肺栓塞。这说明患者使用来那度胺方案初治后的1年内应密切进行血栓事件随访,有条件的患者应定期进行血管影像学检查。

与第一代免疫调节剂沙利度胺相比,来那度胺极大提高了MM患者的治疗反应率和总生存期,但药物使用过程中的血栓风险仍然较高<sup>[9,11-16]</sup>。对于MM患者治疗中出现的血栓,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会指南(European Society for Medical Oncology, ESMO)、国际骨髓瘤工作组等都给出了不同的预防方案<sup>[3,17-18]</sup>。本研究患者属于初诊初治,至少存在一种血栓风险,按照指南均应接受血栓预防治疗。但仅69.6%(32例/46例)患者接受了血栓预防治疗。另外本研究有11例(23.9%)属于高血栓风险人群,仅有1例使用了抗凝治疗(利伐沙班)。这种情况可以归因于在临床治疗过程中,更多的患者更倾向于口服药物治疗,临床医生在进行血栓风险评估的时候,更倾向于对单个患者进行评估,而不是按照指南进行机械用药。研究中还发现,临床医生面临一个难题就是血栓预防药物可能会使血小板数量较低的患者发生出血事件,大部分医嘱中体现的是当血小板数目<100×10<sup>9</sup>/L时建议患者停用抗血小板或抗凝药物。但本研究中有2例患者在血小板较低时发生血栓事件。未来需要大规模研究来确定抗血小板药物停用的血小板数目临界值。

MM患者血栓事件的发生原因复杂,针对免疫调节剂治疗过程中的血栓危险因素,各个指南也未明确相关的血栓风险评估工具,有必要针对不同的危险因素进行权重量化后制订更加合理的评估工具,或发现更适合临床医生使用的检测手段。国外学者提出了不同血栓风险预测工具。Sanfilippo等<sup>[19]</sup>提出了血栓风险IMPEDE VTE评分,将不同的危险因素进行权重量化后,所有接

表 2 血栓和出血事件的病历资料  
Tab. 2 Case profiles of thrombotic and bleeding events

| ID | Sex (male) | Age (> 60 yrs) | BMI (> 27 kg·m <sup>-2</sup> ) | Newly | Site                      | Duration (month) | D-D  | Interval (month) | Prophylaxis |
|----|------------|----------------|--------------------------------|-------|---------------------------|------------------|------|------------------|-------------|
| 1  | No         | Yes            | No                             | Yes   | LL DVT                    | 11               | 1.35 | 9                | Aspirin     |
| 2  | No         | Yes            | Yes                            | Yes   | PE, LL DVT                | 2                | 7.78 | 2                | Aspirin     |
| 3  | Yes        | Yes            | Yes                            | Yes   | UL DVT                    | 67               | 0.47 | 10               | No          |
| 4  | Yes        | No             | Yes                            | Yes   | UL DVT                    | 2                | 1.77 | 2                | No          |
| 5  | Yes        | Yes            | No                             | Yes   | LL DVT                    | 3                | 0.35 | 3                | Aspirin     |
| 6  | Yes        | No             | No                             | Yes   | UL DVT                    | 1                | 2.31 | 2                | No          |
| 7  | Yes        | Yes            | No                             | Yes   | Gastrointestinal bleeding | 3                | 0.71 | 15               | Aspirin     |

  

| ID | M-protein (IgG) | CVC | Comorbidity            | High dose dexamethasone | EPO | Immobilization | Prior VTE | Surgery | Multi-agent chemotherapy |
|----|-----------------|-----|------------------------|-------------------------|-----|----------------|-----------|---------|--------------------------|
| 1  | Yes             | Yes | Hypertension; diabetes | No                      | No  | No             | No        | No      | Yes                      |
| 2  | Yes             | Yes | Fracture               | No                      | No  | No             | No        | Yes     | No                       |
| 3  | Yes             | Yes | CHD                    | No                      | No  | No             | No        | No      | No                       |
| 4  | Yes             | Yes | -                      | No                      | No  | No             | No        | No      | No                       |
| 5  | No              | Yes | -                      | No                      | No  | Yes            | No        | Yes     | Yes                      |
| 6  | Yes             | Yes | -                      | No                      | Yes | No             | No        | No      | No                       |
| 7  | No              | No  | -                      | No                      | No  | No             | No        | No      | No                       |

Newly: newly diagnosis; LL DVT: lower limb deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolus; UL DVT: upper limb deep vein thrombosis; Duration: duration from myeloma diagnosis to occurrence of TEs; D-D: D-Dimer; Interval: time since diagnosis; CVC: central venous catheter; Comorbidities: other medical issues that may have contributed to TEs; CHD: coronary heart disease; EPO: erythropoietin; VTE: venous thromboembolism.

受治疗的 MM 患者可分为三类接受不同的血栓预防方案。另一种血栓风险 SAVED 模型也是基于对不同的风险因素进行权重赋值, 可以识别出两种危险程度的血栓风险患者<sup>[20]</sup>。但这两种模型都是基于回顾性研究, 并且所参考的抗 MM 治疗方案现已不再使用。另外还有一项实时监测凝血酶生成情况的凝血酶生成实验可能会更好地识别高血栓风险 MM 患者<sup>[21]</sup>。因此, 新的前瞻性研究不仅要考虑 MM 的新型治疗药物和方案, 还需要考虑各种新型的用于治疗 and 预防的抗凝药物。

本研究中, 69.6%(32 例/46 例) 患者使用了阿司匹林作为血栓预防手段后, 血栓事件的发生率仍较高, 说明阿司匹林单药不足以降低血栓事件的发生率。国外大型前瞻性研究中, 阿司匹林、预防剂量的低分子肝素和华法林可有效预防血栓事件<sup>[9, 11]</sup>。但国内的多发性骨髓瘤诊治指南并未明确预防策略, 更多的是依靠临床经验使用抗血栓药物。另外本研究为回顾性单中心研究, 历史数据可能不完全适用于当前实践。下一步我们将继续扩大样本量, 精确血栓危险分层, 优化预防方案, 观察是否能够进一步降低血栓事件发生率。

总之, 在接受含来那度胺方案治疗的 MM 患者中, 需要进行更强的血栓预防措施, 但预防措施应该基于更全面、更精准的血栓风险分层评估方法。未来的研究将集中于寻找验证新的临床风

险分层工具, 优化血栓预防药物组合, 为接受含有来那度胺治疗方案的 MM 患者提供适当的血栓预防指导。

#### 参考文献

- Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2019, 33: 24-32.
- 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.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (2): 414-423.
- Al-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, et al. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review [J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 84-90.
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (4): 692-694.
- 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.
- 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. (in Chinese)
- Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs; a retrospective single-institution analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48 (1): 141-148.