

· 肿瘤学研究 ·

免疫调节剂治疗多发性骨髓瘤相关血栓事件

王 铃^{1,2}, 梁 艳^{1*}, 周 丽³

¹南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029; ²南通大学第二附属医院(南通市第一人民医院)血液科, 江苏 南通 226001; ³武进人民医院血液科, 江苏 常州 213002

[关键词] 多发性骨髓瘤; 免疫调节剂; 动脉血栓事件; 静脉血栓事件; 血栓预防

[中图分类号] R733.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)12-1761-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20191212

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者静脉血栓风险明显升高, MM的血栓形成为多因素引起, 疾病本身及治疗相关性因素起着重要作用。免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs)联合大剂量地塞米松及化疗药物进一步增加MM的血栓风险。既往大部分针对MM血栓事件的研究均集中于静脉血栓(venous thromboembolic events, VTE), 研究表明, MM患者的动脉血栓(arterial thromboembolic events, ATE)事件亦明显升高。目前常用的血栓预防措施为阿司匹林、低分子肝素、华法林, 但尚未提出最佳预防及治疗措施, 需要进一步研究动静脉血栓机制及制定最佳策略预防动静脉血栓事件。本文报道了9例接受IMiDs治疗的患者在进行血栓预防的基础上发生的动静脉血栓事件, 同时对MM相关动静脉血栓机制及治疗预防措施进行文献复习, 指导临床工作。

1 对象和方法

1.1 对象

选取南京医科大学第一附属医院2011年1月—2017年6月接受来那度胺或沙利度胺为基础方案化疗的9例MM患者, 其中, 男6例, 女3例, 中位年龄69(48~76)岁。均符合MM的诊断标准。MM类型: IgG型4例, IgA型2例, 轻链型3例; 根据DS及

[基金项目] 江苏省卫计委项目(Z201402); 科教强国工程医学青年人才(QNRC2016565); 江苏省六大人才高峰(WSN-026); 江苏大学医学临床科技发展基金项目资助(JLY20160186)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ly1221@126.com

ISS分期标准进行分期, DS分期: I期1例, II期2例, III期6例; ISS分期I、II、III期分别为2、1、6例。本研究经本院伦理委员会批准, 经患者知情同意。

1.2 方法

5例予TAD方案(沙利度胺+表柔吡星+地塞米松), 4例以RD方案(来那度胺+地塞米松)为基础, 少数联合环磷酰胺或硼替佐米。所有患者均给予不同血栓预防措施, 其中阿司匹林5例, 华法林4例。

MM相关血栓事件通过临床症状、D-二聚体检测、下肢动静脉超声、肺动脉多层面螺旋CT血管造影(CTA)、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、超声心动图等诊断, 包括下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis of lower extremities, LEDVT)、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI); 9例患者临床资料见表1。

2 结果

2.1 血栓事件发生情况

6例为LEDVT, 其中2例合并PE; 2例AMI, 1例UA, 发生血栓的患者预防方案5例阿司匹林, 4例华法林。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; 2例AMI及1例UA为急性胸痛表现。

2.2 血栓事件发生的危险因素

9例发生血栓患者的危险因素包括: ①患者自身因素: 男、年龄>60岁、活动减少、中心静脉置管(CVC); ②疾病本身因素: IgG/IgA型、轻链型; ③治疗因素: 来那度胺或沙利度胺地塞米松或多药化疗。

表1 临床资料

病例	疾病类型	DS分期	ISS分期	血栓事件	治疗方案
1	IgA型κ型	Ⅱ期	I期	下肢深静脉血栓、肺栓塞	TAD
2	IgG型λ型	Ⅲ期	Ⅱ期	不稳定性心绞痛	RD+硼替佐米
3	IgG型λ型	I期	I期	急性心肌梗死	RD
4	IgG-κ型	Ⅲ期	Ⅲ期	右下肢深静脉血栓	TAD
5	λ轻链型	Ⅲ期	Ⅲ期	双侧下肢深静脉血栓, 双侧小腿肌间静脉血栓	TAD
6	IgG-λ型	Ⅲ期	Ⅲ期	右下肢静脉血栓、肺栓塞	RD
7	λ轻链型	Ⅱ期	Ⅲ期	急性非ST段抬高心肌梗死	TAD
8	κ轻链型	Ⅲ期	Ⅲ期	右下肢深静脉血栓	RD+硼替佐米
9	IgA-λ型	Ⅲ期	Ⅲ期	左下肢静脉血栓	TAD

2.3 血栓事件后续对症处理

9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,分别予低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、华法林抗凝,下肢静脉滤器置入、紧急PCI等处理。治疗后影像学随访血栓消失,症状逐渐缓解。其后给予华法林、阿司匹林或波立维维持抗栓治疗。

3 讨论

MM是浆细胞的恶性肿瘤,MM患者血栓风险明显升高,常被报道的血栓事件为VTE,但ATE事件也不容忽视。据报道脑血管缺血性事件及心肌梗死在MM患者中显著升高。Kristinsson等^[1]发现MM这一患者群体中,心肌梗死、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、中风、心绞痛等动脉血栓事件明显升高。本组9例中,有3例分别发生UA、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。

目前针对MM血栓机制的研究,主要集中在VTE,对ATE的研究较少。事实上无论VTE或ATE,其发生均涉及内皮细胞活化、血小板聚集、纤溶受损及凝血、炎症因子水平升高。MM血栓事件的高危因素主要涉及患者因素,包括高龄、高体重指数(BMI)、中心静脉置管、制动、手术史、高血压、心脏病等。此外疾病本身促凝机制以及治疗相关性血栓在MM血栓事件中至关重要。单克隆免疫球蛋白增加在疾病本身的促凝机制中占据重要地位, M蛋白可引起高黏滞血症,与静脉血栓密切相关。研究证明M蛋白可干扰纤维蛋白聚合及溶解,导致血凝块难以溶解,纤溶速率减慢^[2]。血小板黏附聚集功能增强也与MM血栓事件密切相关,为阿司匹林预防MM血栓提供理论依据。MM的炎性因子环境可诱导高凝状态,其上调组织因子(tissue factor,

TF)、纤维蛋白原、Ⅷ因子、血管性血友病因子,下调血栓调节蛋白、内皮细胞蛋白C受体、活化的蛋白C、组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA),并且与疾病活动程度及疾病分期呈正相关^[3]。MM还可促进纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)的分泌,其血清水平与白细胞介素-6(IL-6)呈正相关,高水平的IL-6增强凝血级联反应,故MM存在纤溶及凝血异常^[4]。治疗相关性高血栓风险主要见于IMiDs的应用,尤其是与大剂量地塞米松以及蒽环类化疗药物联合应用可使血栓风险进一步增至26%^[5]。研究发现接受IMiDs治疗3个月后MM患者凝血酶生成明显升高,同时与未发生血栓的MM患者相比,发生血栓者凝血酶生成进一步升高,证实IMiDs治疗相关高血栓风险^[6]。血管内皮细胞及凝血系统在IMiDs血栓机制中扮演重要角色。IMiDs被证实可增强组织因子及血管内皮生长因子表达,下调血小板反应蛋白,引起活化的蛋白C抵抗,以及提高Ⅷ因子水平。IMiDs可以通过磷脂酰丝氨酸及组织因子暴露诱导内皮细胞及单核细胞的促凝活性。研究表明,来那度胺联合地塞米松可刺激内皮细胞表达应激产物,同时通过增加纤维蛋白原和同型半胱氨酸诱导凝血级联反应^[7]。

鉴于MM的高血栓风险,该类患者需要进行血栓监测及预防,尤其是在接受包含IMiDs方案治疗时,需要根据患者因素、疾病因素及治疗相关因素个性化制定血栓预防措施。目前阿司匹林、低分子肝素、华法林被推荐用于MM血栓预防。尽管实施了血栓预防措施,MM血栓事件仍未被完全消除。最新研究表明在实施了此类血栓预防措施的基础上,血栓发生率仍高达11.8%^[8]。最佳预防策略仍处于争论中,2015年欧洲骨髓瘤管理协会建议,针对接受IMiDs的MM患者进行血栓预防,需进行危

险度分层,有1~2个危险因素的建议采用阿司匹林进行预防,2个以上危险因素者建议采用低分子肝素或华法林进行预防^[9]。此外,目前大多数研究集中于如何预防VTE,缺乏大型研究数据表明针对VTE的预防措施是否对ATE同样有效。阿司匹林可能对动静脉血栓的预防均有效,且其出血风险相对较低。但目前没有明确的研究表明在预防动脉血栓方面阿司匹林是否优于低分子肝素及华法林,本文报道的9例患者尽管在治疗过程中接受华法林或阿司匹林进行血栓预防,但仍发生了血栓事件。其中2例在接受阿司匹林预防过程中发生心肌梗死,阿司匹林对预防ATE发生的控制率仍需进一步研究。近来有研究表明直接Xa因子抑制剂这类新型口服抗凝剂对预防IMiDs相关血栓事件有效^[10]。Storror等^[11]应用Xa因子抑制剂阿哌沙班对70例接受IMiDs治疗的MM患者进行血栓预防,无VTE发生,但仍有2例发生ATE,其中1例接受来那度胺联合地塞米松治疗发生缺血性脑卒中,另1例接受VTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)治疗发生NSTE-MI。对于血栓出现后的处理,低分子肝素与华法林是明确的有效治疗药物,且治疗维持时间大于6个月。相信针对MM相关动静脉血栓机制的进一步深入研究,将更有利于临床血栓预防及治疗措施的制定。临床工作中需要严格以危险度分层指导血栓预防治疗,结合新的危险度预测指标,进一步优化血栓预防治疗措施。

[参考文献]

- [1] Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study[J]. *Blood*, 2010, 115(24):4991-4998
- [2] De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3):338-347
- [3] Huang H1, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(5):555-559
- [4] 周 丽,陆 化,卢瑞南,等.多发性骨髓瘤细胞对血管内皮细胞tPA及PAI-1表达的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(5):600-604
- [5] Crowley MP, Eystace JA, O'Shea SI, et al. Venous thromboembolism in patients with myeloma: incidence and risk factors in a "real - world" population [J]. *Clin Appl Thromb Hemmost*, 2014, 20(6):600-606
- [6] Tiong IS, Rodgers SE, Lee CHS, et al. Baseline and treatment-related changes in thrombin generation in patients with multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(4):941-949
- [7] Rosovsky R, Hong F, Tocco D, et al. Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(3):351-358
- [8] Bradbury, Jenner MW, Striha A, et al. Thrombotic events in patients with myeloma treated with immunomodulatory drugs: results of the myeloma XI study[J]. *Blood*, 2017, 130:553
- [9] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma - related complications [J]. *Haematologica*, 2015, 100(10):1254-1266
- [10] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7):615-624
- [11] Storror NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide-and lenalidomide-containing regimens [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(1):142-144

[收稿日期] 2019-07-19