

免疫调节药物治疗多发性骨髓瘤发生深静脉血栓风险的系统评价和Meta分析[△]

邓桂行^{1*}, 陈敏^{2#}, 钟海利³, 张建超⁴(1.东莞市妇幼保健院药学部, 广东东莞 523000; 2.荆州市第一人民医院药学部, 湖北荆州 434000; 3.南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330006; 4.深圳大学医学部, 广东深圳 518060)

中图分类号 R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2701-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.21

摘要 目的:系统评价免疫调节药物(IMiDs)治疗多发性骨髓瘤(MM)发生深静脉血栓(DVT)的风险,为临床安全用药提供参考。方法:计算机检索自建库起至2018年12月31日PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库、www.ClinicalTrials.gov中有关IMiDs治疗MM患者发生DVT风险的随机对照试验(RCT)。使用Stata 12.0统计软件对DVT发生率和相对危险度(RR)进行Meta分析,使用GRADE系统对所得证据进行评估分级。结果:共纳入11项RCT,合计3365例患者(其涉及3种药)。Meta分析结果显示,使用IMiDs治疗MM时DVT的发生率为7.3%[95%CI(4.5%, 10.2%)。与常规化疗相比,IMiDs治疗MM发生DVT的风险更高[RR=3.57, 95%CI(2.42, 5.27), P<0.01]。不同治疗阶段的亚组分析显示,IMiDs治疗诱导阶段MM患者后,DVT发生的风险较常规化疗方案增加386%[RR=4.86, 95%CI(2.85, 8.30), P<0.01],该证据级别为中等;与常规化疗方案相比,IMiDs在维持阶段[RR=2.40, 95%CI(0.70, 8.27), P=0.16]和复发阶段[RR=2.01, 95%CI(0.74, 5.46), P=0.17]治疗MM患者DVT发生风险无显著性差异。沙利度胺、来那度胺致DVT发生率分别为11%[95%CI(9%, 13%)], 3%[95%CI(2%, 4%)]。结论:现有证据表明,IMiDs在MM治疗发生DVT的风险较高,临床用药需关注。

关键词 免疫调节药物;多发性骨髓瘤;深静脉血栓;系统评价;Meta分析

Risk of Immunomodulatory Drugs in the Treatment of Deep Venous Thrombosis in Multiple Myeloma: Systematic Evaluation and Meta-analysis

DENG Guihang¹, CHEN Min², ZHONG Haili³, ZHANG Jianchao⁴(1.Dept. of Pharmacy, Dongguan Maternal & Child Health Hospital, Guangdong Dongguan 523000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Jingzhou First People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China; 3.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 4.Dept. of Medicine, Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate immunomodulatory drugs (IMiDs) in the treatment of deep venous thrombosis (DVT) in patients with multiple myeloma (MM) systematically, and to provide reference for safe drug use in clinic. METHODS: Retrieved and collected randomized controlled trials (RCTs) about the risk of DVT in MM patients treated with IMiDs from PubMed, Web

- [14] 刘新丰.我院57例中药注射剂不良反应分析[J].临床合理用药杂志,2014,7(11B):26-27.
- [15] 练雪萍.中药注射剂类过敏反应致敏原筛查及其代谢组学研究[D].杭州:浙江大学药学院,2017.
- [16] 张慧兰,申云飞,霍建富,等.红花注射液与2种常用输液配伍的稳定性研究[J].山西医科大学学报,2011,42(2):

123-125.

- [17] 张蓬华,肖森生,张静,等.舒血宁注射液与五种注射液配伍后的稳定性考察[J].中国药师,2009,12(2):259-260.
- [18] 王志辉,陆宁华.中药注射剂的合理使用[J].临床合理用药杂志,2014,7(1A):76-77.
- [19] 樊孟.中药注射剂致类过敏反应中肥大细胞脱颗粒及补体活化相关机制研究[D].广州:广东药科大学,2017.
- [20] 任德权,张伯礼.中药注射剂临床应用指南[M].北京:人民卫生出版社,2011:1-302.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81502537)

*药师。研究方向:临床药学。电话:0769-23079836。E-mail:hangshao1989@126.com

#通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0716-8112790。E-mail:mc1220@126.com

(收稿日期:2019-06-22 修回日期:2019-07-17)

(编辑:刘明伟)

of Science, Cochrane library, CJFD, Wanfang database, VIP, www.ClinicalTrials.gov during database and Dec. 31, 2018. Meta-analysis was conducted for the incidence and relative risk of DVT (RR) by using Stata 12.0 statistical software. Evidence was evaluated and graded by using GRADE system. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, involving 3 365 patients (including 3 drugs). Results of Meta-analysis showed that the incidence of DVT was 7.3% [95% CI (4.5%, 10.2%)] during IMiDs in the treatment of MM. Compared with conventional chemotherapy, IMiDs had a higher risk of DVT in MM patients [RR=3.57, 95% CI (2.42, 5.27), $P<0.01$]. Subgroup analysis in different treatment stage showed that after IMiDs treatment for MM patients at induction stage, the risk of DVT increased by 386% compared with conventional chemotherapy plan [RR=4.86, 95% CI (2.85, 8.30), $P<0.01$], which evidence was moderate. Compared with conventional chemotherapy plan, there was no significant difference in the risk of DVT among MM patients treated with IMiDs at maintenance stage [RR=2.40, 95% CI (0.70, 8.27), $P=0.16$] and relapse stage [RR=2.01, 95% CI (0.74, 5.46), $P=0.17$]. The incidence of severe DVT caused by thalidomide and lenalidomide were 11% [95% CI (9%, 13%)] and 3% [95% CI (2%, 4%)]. CONCLUSIONS: The current evidence suggests that patients with MM treated with IMiDs are at a high risk of serious DVT, and clinical medication should be cautious.

KEYWORDS Immunomodulatory drug; Multiple myeloma; Deep venous thrombosis; Systematic review; Meta-analysis

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是以浆细胞异常增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。MM属于第二大血液系统肿瘤,占肿瘤致死病例的2%左右^[1]。尽管到目前为止,MM仍然不可治愈并且其10年生存期少于30%,但是其治疗方法在近几年却发生了很大变化^[2]。在20世纪60年代,美法仑和泼尼松龙的联合应用是治疗MM的标准方案,目前为止该方案仍在使用。20世纪80年代,自体干细胞移植术联合化疗大量应用于MM患者,该方案提高了患者的无进展生存期和总生存期。近年来,免疫调节药物(Immunomodulatory drugs, IMiDs)被陆续被批准用于MM患者治疗。IMiDs主要是针对MM发病机制中的自身免疫因素,达到抗MM作用。这些新的治疗方案毫无疑问拓宽了MM的治疗方案。

然而,IMiDs的不良反应如中性粒细胞减少、骨髓抑制、血小板减少、感染、血栓栓塞也不容忽视。深静脉血栓(Deep venous thrombosis, DVT)是IMiDs在治疗MM发生时较为常见的不良反应。但到目前为止,尚未见文献对IMiDs在治疗MM的安全性进行系统评价。因此,本文采用Meta分析方法,对上述问题进行研究,旨在系统评价IMiDs在治疗MM时DVT的发生率和相对危险度,并为临床治疗提供建议。本文采用系统综述和Meta分析优先报告的条目——PRISMA声明来报告本研究^[3]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 研究人群是MM患者。诊断标准综合参考美国国立综合癌症网络(NCCN)、国际骨髓瘤工作组(IMWG)及我国的指南^[1,4-5]。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 研究必须包含IMiDs试验组和对照组。内容包括试验组与对照组药物、随访时间、患者人数。试验组药物为目前临床批准使用的3种IMiDs,即沙利度胺、来那度胺和泊马度胺,其中前2种已在我国批准上市。对照组可为空白对照、安慰组对照、常规化

疗方案。化疗疗程、随访时间、患者人数不限。

1.1.4 结局指标 ①DVT发生率;②DVT相对危险度。

1.1.5 排除标准 ①非RCT、综述、病例报告及专家评述型文献;②重复发表或数据重复的文献;③研究未能提供IMiDs治疗MM时发生严重DVT的数据的文献。

1.2 文献检索策略

本文以中文关键词“多发性骨髓瘤”“免疫调节药物”“深静脉血栓”“沙利度胺”“来那度胺”“泊马度胺”和英文关键词“Immunomodulatory drug”“Deep venous thrombosis”“Multiple myeloma”“Thalidomide”“Lenalidomide”“Pomalidomide”在PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊数据库、Cochrane图书馆以及美国国立国立卫生研究院下属网站www.ClinicalTrials.gov中来检索IMiDs治疗MM安全性的文献。本文采取主题词与自由词相结合的方式进行全面检索。检索时限为自建库起至2018年12月31日。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两名研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献并交叉核对,两名研究者独立依据预先准备好的表格进行数据提取第一作者、发表年限、患者平均年龄、治疗状态;干预措施、随访时间、患者人数;同时两名研究者独立采用改良Jadad量表^[6]进行RCT质量评价,意见不一致时,通过讨论解决。改良Jadad量表包含随机序列的产生(恰当得2分、不清楚得1分,不恰当得0分)、分配隐藏(恰当得2分、不清楚得1分,不恰当得0分)、盲法(恰当得2分、不清楚得1分,不恰当得0分)、撤出与退出(描述得1分、未描述得0分)等4个条目。总分为7分,1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。本文用敏感性分析评估单个研究对总体结果的影响,用Begg秩相关法检验文献是否存在发表偏倚。同时采取GRADE系统^[7]对所得证据进行评估,RCT初始证据级别为高等,但偏倚风险、不精确性、不稳定性、间接性和发表偏倚等因素的存在可使其证据级别降为中等、低等、甚至极低等。

1.4 统计学方法

本文采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。DVT采用相对危险度(Relative risk, RR)表示,并计算95%置信区间(Confidence intervals, CI)。采用 q 检验和 I^2 统计量分析纳入研究异质性。若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 说明存在较大的异质性,则需分析异质性的来源,如为临床、方法学异质性则去除异质性,如异质性仍存在或为统计学异质性,则采用随机效应模型分析;反之,则采用固定效应模型。本文根据药物治疗的时段(诱导阶段、维持阶段、复发阶段)以及试验组药物的干预措施(沙利度胺、来那度胺、泊马度胺)进行亚组分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献与质量评价

共查到相关文献9 456篇,经阅读题目、摘要排除8 986篇。主要是基础研究、综述、回顾性研究、观察性研究、非RCT,对筛选出的470篇文献,获取全文后进行进一步评估,排除重复研究、无法获取严重DVT数据的研究459篇,最终纳入11篇(项)RCT^[8-18]。文献的筛选过程见图1。11项研究全部为英文文献,共纳入3 365例患者,其中2期试验2项^[8,16],3期试验9项^[9-15,17-18];诱导阶段6项^[8-13],维持阶段4项^[9,14-16],复发阶段2项^[17-18],其中一项包含诱导和维持2个阶段^[9];患者平均年龄

55~79岁,随访周期为9~45月。纳入文献基本特征见表1。

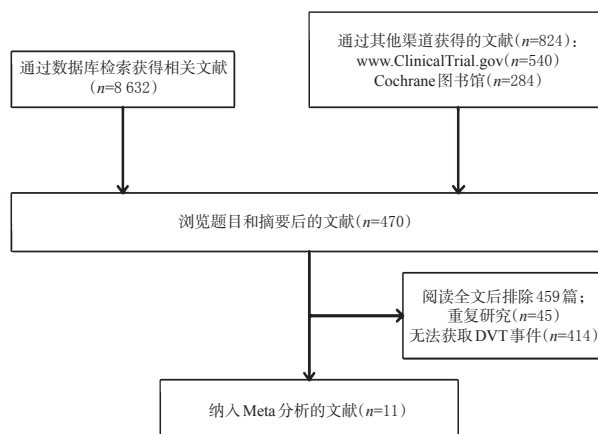


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究质量评价结果

11项RCT研究^[8-18]中均提到了随机分配,3项研究^[13,15-16]未详细描述分配隐藏方法;4项研究^[10,14,17-18]均采取了双盲法,1项研究^[9]未详细描述盲法,6项研究^[8,11-13,15-16]未施盲;11项研究^[8-18]均有描述退出与失访状况。纳入研究的Jadad评分见表2。

2.3 Meta分析结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	n	发生DVT例数	年龄,岁	干预措施	疗程	结局指标
诱导阶段							
Sacchi S(2011) ^[8]	试验组	64	7	76	美法仑(0.25 mg/(kg·d))+泼尼松(60 mg/(m ² ·d))+沙利度胺(100 mg/d),d1~4,28 d/疗程	6~12疗程,最多48周	①②
	对照组	54	0	79	美法仑(0.25 mg/(kg·d))+泼尼松(60 mg/(m ² ·d)),d1~4,28 d/疗程	6~12疗程,最多48周	
Palumbo A(2012) ^[9]	试验组	152	7	71	美法仑(0.18 mg/(kg·d))+泼尼松(2 mg/(kg·d)),d1~4+来那度胺(10 mg/d),d1~21,28 d/疗程	9个疗程	①②
	对照组	153	1	72	美法仑(0.18 mg/(kg·d))+泼尼松(2 mg/(kg·d)),d1~4,28 d/疗程	9个疗程	
Rajkumar SV(2008) ^[10]	试验组	234	27	64	沙利度胺(50 mg/d),d15+沙利度胺(100 mg/d),第二周期d1沙利度胺(200 mg/d)+地塞米松(40 mg/d),d1~4, d9~12,d17~20,28 d/疗程	>30个月	①②
	对照组	232	4	64	地塞米松(40 mg/d)d1~4,d9~12,d17~20,28 d/疗程	>30个月	
Palumbo A(2006) ^[11]	试验组	129	12	72	美法仑(4 mg/(m ² ·d))+泼尼松(40 mg/(m ² ·d)),d1~7+沙利度胺(100 mg/d),28 d/疗程	6个疗程	①②
	对照组	126	2	72	美法仑(4 mg/(m ² ·d))+泼尼松(40 mg/(m ² ·d)),d1~7,28 d/疗程	6个疗程	
Rajkumar SV(2006) ^[12]	试验组	102	17	65	沙利度胺(200 mg/d)+地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,28 d/疗程	4个疗程	①②
	对照组	102	3	65	地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,28 d/疗程	4个疗程	
Ludwig H(2009) ^[13]	试验组	145	13	72	沙利度胺(50~400 mg/d)+地塞米松(40 mg/d),奇数疗程d1~4,偶数疗程d15~18,28 d/疗程	9个疗程	①②
	对照组	143	5	72	美法仑(0.25 mg/(kg·d))+泼尼松(2 mg/(kg·d)),d1~4,28~42 d/疗程	9个疗程	
维持阶段							
Palumbo A(2012) ^[9]	试验组	94	1	71	来那度胺(10 mg/(kg·d)),d1~21,28 d/疗程	>30个月	①②
	对照组	102	0	72	安慰剂	>30个月	
Attal M(2012) ^[14]	试验组	306	7	55	来那度胺(10 mg/d),若耐受则3个月后至15 mg/d	>48个月	①②
	对照组	302	3	55	安慰剂	>48个月	
Mateos MV(2013) ^[15]	试验组	57	0	63	来那度胺(10 mg/d),d1~21,28 d/疗程	2年	①②
	对照组	62	0	69	无	2年	
Offidani M(2009) ^[16]	试验组	52	0	71	沙利度胺(100 mg/d)	>48个月	①②
	对照组	51	0	72	干扰素3 MU/次,3次/周	>48个月	
复发阶段							
Weber DM(2007) ^[17]	试验组	177	21	64	来那度胺(25 mg/d),d1~21+地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,第4疗程始改为d1~4,28 d/疗程	>30个月	①②
	对照组	175	6	62	地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,第4疗程始改为d1~4,28 d/疗程	>30个月	
Dimopoulos M(2007) ^[18]	试验组	176	7	63	来那度胺(25 mg/d),d1~21+地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,第4疗程始改为d1~4,28 d/疗程	>30个月	①②
	对照组	175	6	63	地塞米松(40 mg/d),d1~4,d9~12,d17~20,第4疗程始改为d1~4,28 d/疗程	>30个月	

表2 纳入文献质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

研究	项目得分				Jadad评分
	随机化过程	分配隐藏	盲法	撤出与退出	
Sacchi S(2011) ^[8]	2	2	0	1	5
Palumbo A(2012) ^[9]	2	2	1	1	6
Rajkumar SV(2008) ^[10]	2	2	2	1	7
Palumbo A(2006) ^[11]	2	2	0	1	5
Rajkumar SV(2006) ^[12]	2	2	0	1	5
Ludwig H(2009) ^[13]	2	1	0	1	4
Attal M(2012) ^[14]	2	2	2	1	7
Mateos MV(2013) ^[15]	2	1	0	1	4
Offidani M(2009) ^[16]	2	1	0	1	4
Weber DM(2007) ^[17]	2	2	2	1	7
Dimopoulos M(2007) ^[18]	2	2	2	1	7

2.3.1 严重DVT发生率 11项研究^[8-18]报道,使用IMiDs治疗的1688例MM患者中共发生119例严重DVT(其中文献[15-16]报道患者未发生DVT)。各研究间有统计学异质性($I^2=84.6\%$, $P<0.01$),采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析,结果显示,试验组患者严重DVT发生率为7.3% [95% CI(4.5%, 10.2%)]。根据干预时间的不同进行亚组分析,结果显示诱导阶段^[8-13]、维持阶段^[9,14-16]和复发阶段^[17-18],试验组患者严重DVT发生率分别为9.7% [95% CI(6.5%, 12.9%)]、1.8% [95% CI(0.5%, 3.1%)]、7.7% [95% CI(0, 15.4%)]。由于试验组干预措施主要为沙利度胺、来那度胺,根据试验组干预措施,对这两个药物进行亚组分析。试验组患者中沙利度胺^[8,10-13,16]、来那度胺^[9,14-15,17-18]严重DVT发生率分别为11% [95% CI(9%, 13%)]、3% [95% CI(2%, 4%)]。

2.3.2 RR 11项研究^[8-18]中使用IMiDs治疗的1688例MM患者中,共发生119例严重DVT;使用常规化疗方案治疗的1677例MM患者中,共发生30例严重DVT。各研究间无统计学异质性($P=0.536$, $I^2=0$)。采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析,结果显示,与常规化疗组相比,IMiDs治疗组发生严重DVT风险显著增加[RR=3.57, 95% CI(2.42, 5.27), $P<0.01$](图2A)。根据干预时间的不同进行亚组分析,结果显示与常规化疗相比,IMiDs在诱导阶段^[8-13]、维持阶段^[9,14-16]和复发性阶段^[17-18]的RR分别为4.86 [95% CI(2.85, 8.30), $P<0.01$](图2B)、2.40 [95% CI(0.70, 8.27), $P=0.16$](图2C)、2.01 [95% CI(0.74, 5.46), $P=0.17$](图2D)。由于试验组干预措施主要为沙利度胺、来那度胺。根据试验组干预措施,对沙利度胺、来那度胺进行亚组分析。结果显示,试验组患者中沙利度胺^[8,10-13,16]、来那度胺^[9,14-15,17-18]治疗MM发生严重DVT的风险显著增加,RR分别为3.72 [95% CI(2.31, 6.00), $P<0.01$]、3.28 [95% CI(1.67, 6.43), $P<0.01$],详见图3。

2.4 敏感性分析

以相对危险度为指标,依次剔除研究,结果显示未

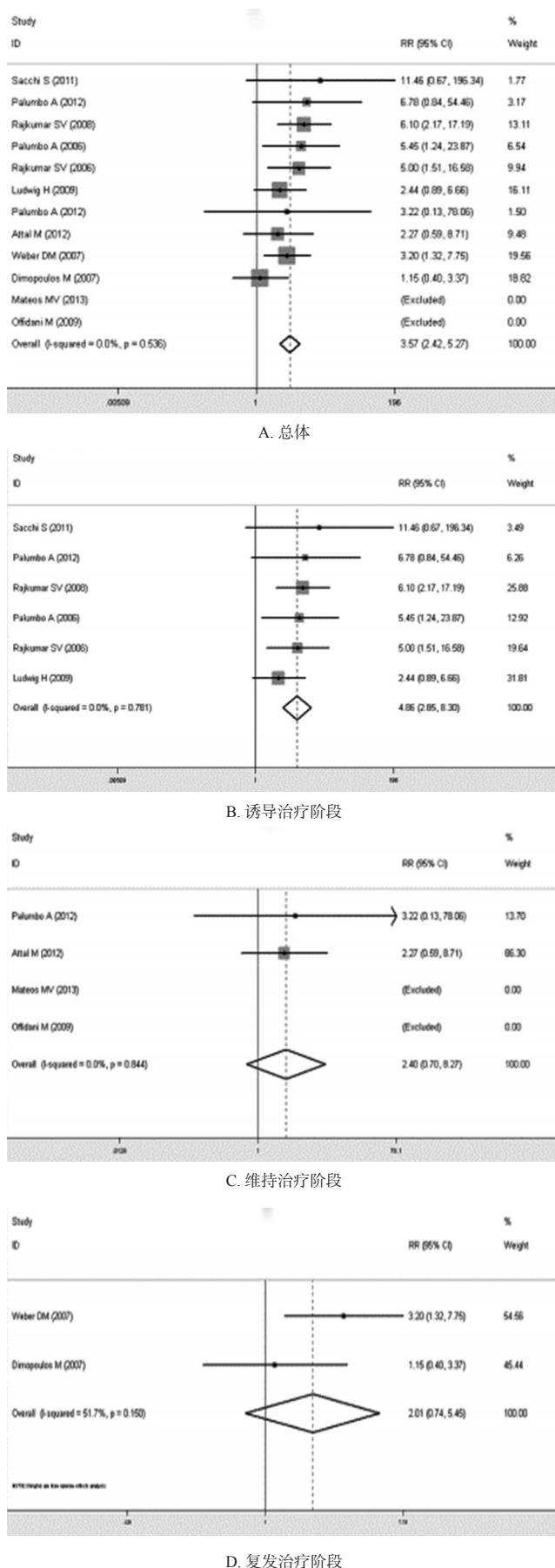


图2 相对危险度的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of relative risk

见任一研究对整体结果有显著影响,详见图4。

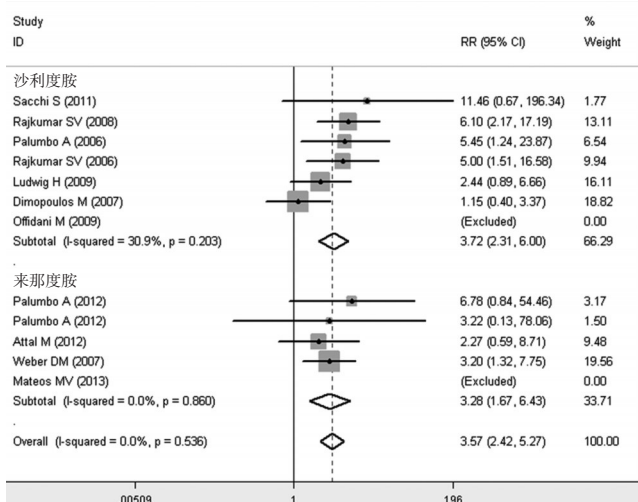


图3 相对危险度的亚组Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of subgroup Meta-analysis of relative risk of subgroup

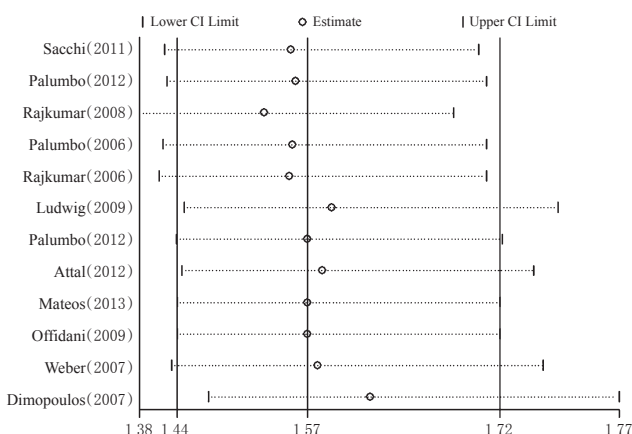


图4 IMiDs治疗MM发生DVT风险的敏感性Meta分析图

Fig 4 Forest plot of sensitivity Meta-analysis of the risk of DVT in MM patients treated with IMiDs

2.5 发表偏倚

以DVT发生率为指标进行偏倚分析,经Begg秩相关法检验 $P=0.494$,以DVT发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图5。2项研究^[15-16]中没有患者发生DVT。图5

散点基本对称均分布于漏斗图内,且 $P>0.05$ 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

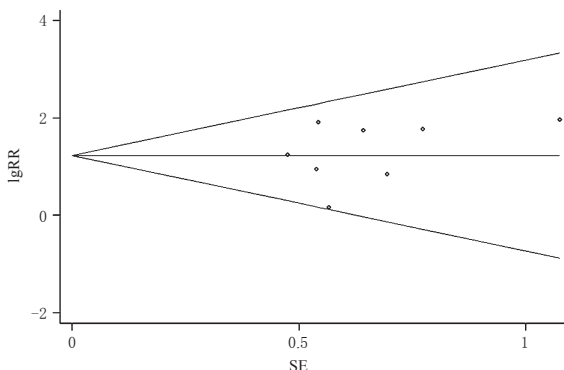


图5 DVT发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of DVT incidence

2.6 GRADE证据质量评价

本文使用GRADE方法对本研究的证据进行分级,结果见表3。如表3所示,由于偏倚风险的存在,IMiDs治疗MM发生DVT风险的总体证据(由于指6篇研究未使用盲法,1篇研究未详细描述盲法,3篇研究未详细描述分配隐藏方法使其偏倚风险为严重)、诱导阶段证据(由于指4篇研究未使用盲法,1篇研究未详细描述盲法,1篇研究未详细描述实施分配隐藏的方法使其偏倚风险为严重)级别为中等。在维持治疗阶段,偏倚风险(2篇研究未使用盲法,1篇研究未详细描述盲法,1篇研究未详细描述实施分配隐藏的方法)和结果不精确性(95%CI跨越了无效线和明显有害线)导致其证据级别为低等。在复发性治疗阶段,异质性较大和结果不精确性(95%CI跨越了无效线和明显有害线)使IMiDs治疗MM发生DVT风险的证据级别为低等。

3 讨论

DVT是IMiDs治疗MM发生的较常见不良反应,其机制至今未明确,其可能与凝血系统激活、纤溶功能障碍、血流停滞及炎性细胞因子增加等有关^[19]。本研究表明,与常规化疗方案相比,MM患者,尤其是处于诱导治疗阶段的患者使用IMiDs治疗后发生严重DVT的风险较高。

本研究也有一些不容忽视的局限性:一是虽然本文

表3 结局指标GRADE证据质量评价

Tab 3 Evidence quality evaluation of outcome index by GRADE

研究数目	质量评估			不精确性	发表偏倚	发生DVT患者数/总患者数(发生率,%)		结果 RR(95%CI)	证据质量
	偏倚风险	异质性	间接性			免疫调节疗法	非免疫调节疗法		
严重DVT(随访9~45个月;以相对危险度RR评估)									
11	严重 ¹	无	无	无	未发现	119/1 688(7)	30/1 677(1.8)	3.57(2.42, 5.27)	中度偏倚风险
严重DVT(随访9~30个月;以相对危险度RR评估),诱导阶段									
6	严重 ²	无	无	无	未发现	83/826(10)	15/810(1.9)	4.86(2.85, 8.30)	中度偏倚风险
严重DVT(随访18~45个月;以相对危险度RR评估),维持阶段									
4	严重 ³	无	无	严重 ⁴	未发现	8/509(1.6)	3/692(0.4)	2.40(0.70, 8.27)	低偏倚风险和精确性
严重DVT(随访16~18个月;以相对危险度RR评估),复发阶段									
2	无	严重 ⁵	无	严重 ⁶	未发现	28/353(7.9)	12/350(3.4)	2.01(0.74, 5.46)	低偏倚风险和精确性

尽最大努力减小报告偏倚,但是一些数据仍然丢失;二是所有纳入的研究均将DVT作为次要结局,这就增加了选择性报告的偏倚风险;三是没有纳入中文文献,期待国内学者后续行相关研究;四是报告IMiDs治疗维持阶段和复发阶段MM患者DVT风险的原始研究较少,导致结论可靠性降低;五是入组患者年龄和随访周期有较大差异性,这可能导致异质性发生。

综上所述,现有证据表明,使用IMiDs能够增加MM患者发生严重DVT的风险,建议临床医师、药师在使用IMiDs治疗MM时应关注DVT风险,必要时采取预防措施。

参考文献

[1] VINCENT RAJKUMAR S. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(10):999-1009.

[2] XIAO R, MILLER JA, MARGETIS K, et al. Predicting the progression of vertebral fractures in patients with multiple myeloma[J]. *Spine J*, 2016, 16(4):510-515.

[3] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *BMJ*, 2009. DOI: <http://doi.org/10.136/bmj62535>.

[4] RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, PALUMBO A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):e538-e548.

[5] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12):1066-1070.

[6] CLARK HD, WELLS GA, HUËT C, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the jadad scale [J]. *Control Clin Trials*, 1999, 20(5):448-452.

[7] CALDWELL DM, ADES AE, DIAS, et al. A threshold analysis assessed the credibility of conclusions from network meta-analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.003.

[8] SACCHI S, MARCHESELLI R, LAZZARO A, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(10):1942-1948.

[9] PALUMBO A, HAJEK R, DELFORGE M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19):1759-1769.

[10] RAJKUMAR SV, ROSIÑOL L, HUSSEIN M, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13):2171-2177.

[11] PALUMBO A, BRINGHEN S, CARAVITA T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9513):825-831.

[12] RAJKUMAR SV, BLOOD E, VESOLE D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):431-436.

[13] LUDWIG H, HAJEK R, TÓTHOVÁ E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2009, 113(15):3435-3442.

[14] ATTAL M, LAUWERS-CANCES V, MARIT G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19):1782-1791.

[15] MATEOS MV, HERNÁNDEZ MT, GIRALDO P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5):438-447.

[16] OFFIDANI M, CORVATTA L, POLLONI C, et al. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(5):653-659.

[17] 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.

[18] 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.

[19] CESARMAN-MAUS G, BRAGGIO E, FONSECA R. Thrombosis in multiple myeloma (MM)[J]. *Hematology*, 2012, 17(Suppl 1):S177-S178.

(收稿日期:2019-05-06 修回日期:2019-08-08)

(编辑:刘明伟)