

骨髓增殖性肿瘤血栓事件的治疗现状*

Current status of the treatment of thrombotic events in myeloproliferative neoplasm

刘苗苗¹ 郭涛¹

[关键词] 骨髓增殖性肿瘤;血栓并发症;治疗;风险分层

Key words myeloproliferative neoplasm; thrombotic complications; treatment; risk stratification

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.003

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A



专家简介:郭涛,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科主任医师、博士生导师。担任中国医师协会血液科医师分会委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会副主任委员,武汉血液学会主任委员,中国研究型医院协会生物治疗学组常务委员。《临床血液学杂志》《血栓与止血学》《国际输血及血液学杂志》及《临床急诊杂志》编委。

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)是一组克隆性造血干细胞疾病,以红细胞,巨核细胞或粒细胞系中的一个或多个髓细胞系过度增殖为特征;临床表现为一种或多种血细胞增生,伴肝脾或淋巴结肿大,有白血病转化风险。根据2016年WHO淋巴/造血组织肿瘤分类,经典费城染色体阴性MPN包括真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV),原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)和原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)。血栓和出血事件是MPN患者重要的发病和死亡原因,降低其发生率成为MPN患者治疗的主要目标。本文就MPN患者血栓形成机制,风险分层和相应防治策略展开叙述。

1 MPN 血栓形成的流行病学

超过30%的MPN患者存在血栓并发症^[1]。MPN不同疾病亚型血栓事件的发生率不尽相同,其中PV患者最高(38.9%),PMF患者(31.2%)和ET患者(25%)次之。动脉血栓发生率高于静脉血栓,在动脉系统常见脑卒中/短暂脑缺血发作(TIA, 19.3%),急性心肌梗死(27.7%)和周围动脉血栓形成,在静脉系统中常见深静脉血栓栓塞

(DVT, 31.5%)和内脏静脉血栓栓塞(SVT, 15.2%)^[1-2]。为实现MPN血栓并发症的个体化防治,研究者们根据既往大量临床研究的结果制订了血栓形成预后评估系统。目前纳入ET血栓形成预后评分的风险因素主要包括高龄、血栓形成史和JAK2突变,PV则主要是高龄和血栓形成史两个因素,具体分层详见表1。PMF相关血栓危险因素尚无定论^[3],因而没有形成统一的风险分层系统。有研究发现PMF潜在血栓危险因素包括JAK2 V617F突变,伴白细胞增多($>15 \times 10^9/L$)或遗传性易栓症;心血管危险因素(CVRF)如糖尿病、吸烟、高血压和血脂异常;血小板计数 $>450 \times 10^9/L$;MF细胞期;血红蛋白 $>11 g/dL$;脾肿大^[1,4-6]。

2 MPN 血栓形成机制

Virchow提出血栓形成三要素,即血管壁损伤,血流缓慢和血液高凝状态。同样,MPN驱动基因突变、血细胞数量和质量的异常、内皮细胞功能障碍、炎症通路激活和微粒体增多等通过影响上述3个基本环节促进血栓形成。JAK2 V617F、MPL及CALR等驱动基因突变导致血细胞异常增殖,增多的红细胞使血细胞比容(HCT)增加,血液粘稠度增加,相应的血管剪切应力增加又可导致血管内皮损伤。增多的血小板和白细胞可通过单独作用,如释放促凝物质,高表达黏附分子等,亦可通过两者相互作用激活凝血通路。JAK2 V617F突变

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974008)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科(武汉, 430022)

通信作者:郭涛, E-mail: guotao1968@163.com

能激活红细胞表面 Lu/BCAM 和白细胞表面 $\beta 1/\beta 2$ 整合素,从而加强其与内皮细胞异常黏附^[7-8]。研究发现 JAK2 V617F 突变的中性粒细胞 NETs

形成增多,与血栓形成有关^[9-10]。此外,MPN 患者体内炎症因子及微粒体的增多也可促进凝血通路的激活。

表 1 ET 和 PV 血栓风险分层

风险因素	ET (修订版 IPSET)				PV	
	极低风险	低风险	中等风险	高风险*	低风险	高风险 [#]
年龄 ≥ 60 岁	0 ^a	0	1 ^b	1	0	1
血栓形成史	0	0	0	1	0	1
JAK2 突变	0	1	0	1		

* 患者满足血栓形成史或年龄 ≥ 60 岁伴 JAK2 突变之一即可定义为高风险 ET;[#] 患者满足血栓形成史或年龄 ≥ 60 岁之一即可定义为高风险 PV;^a,0 表示否;^b,1 表示是。

3 MPN 血栓事件的防治策略

重大血栓事件是 PV 和 ET 患者重要发病及死亡原因,因而以不增加出血风险前提下降低患者血栓并发症风险是其主要治疗目标。PV 和 ET 一经确诊即应按上述血栓风险分层系统进行评估,并由此制定个性化治疗方案。PMF 易发生恶性转化,预期生存远不如 PV 和 ET,所以其首要治疗目标是延缓疾病进展,提高生活质量,延长生存期,针对血栓事件、贫血、脾肿大或体质性症状的治疗是其主要对症治疗手段。

3.1 血栓事件的防治

3.1.1 低风险 PV 低剂量阿司匹林(ASA, 81~100 mg/d)可用于所有 PV 和 ET 患者血栓形成的一级预防^[11-12]。但该药的应用需注意排除存在胃肠道症状和出血等禁忌证的患者。PV 患者均应行静脉放血,目标是将 HCT 维持在 45% 以下^[13]。对于低风险患者如果微血管症状控制不佳,或有动脉血栓形成风险包括 CVRF(尤其是高血压)和白细胞增多,可考虑每日 2 次的低剂量 ASA 治疗^[14]。

3.1.2 非高风险 ET 对于无症状的极低风险 ET 患者,观察是一种可行的治疗选择;存在 CVRF 者可给予每日 1 次 ASA 治疗^[15]。极低风险 ET 患者通常存在极度血小板增多^[15],临床上对于血小板计数 $> 1000 \times 10^9/L$ 的患者应进行 VWF : RCoA 评估,以识别亚临床 AVWS;对于血小板计数 $\geq 1500 \times 10^9/L$ 的患者应避免使用 ASA^[16-17]。这类患者如果出现症状或出血并发症时,可合理使用降细胞治疗^[15]。低风险患者可考虑每日 2 次的低剂量 ASA 治疗^[18]。值得注意的是,驱动基因突变状态可影响 ET 患者的治疗选择。有研究发现对于伴 JAK2 突变的低风险 ET 患者,ASA 治疗优于观察治疗,而对于伴 CALR 突变的低风险 ET 患者,血栓形成风险并未减少,反而增加了出血风险,所以对这类患者考虑采用观察治疗^[19]。中等风险患者不强制使用降细胞治疗,可继续每日 2 次 ASA 治疗;非高风险患者出现症状或存在明显血

栓形成风险可行降细胞治疗^[15-19]。

3.1.3 高风险 PV 和 ET 高风险 PV 和 ET 患者首选降细胞治疗。在监测和管理 MPN 过程中出现严重的血栓和疾病相关出血,需要频繁静脉放血或难以耐受,或进行性脾大、血小板计数 $> 1500 \times 10^9/L$,进行性白细胞增多或出现系统症状如瘙痒、盗汗和疲劳等是降细胞治疗的潜在指征^[11]。常用的降细胞药物包括羟基脲(HU),重组干扰素 α 和白消安。HU 是首选药物;重组干扰素 α (首选聚乙二醇化制剂)和白消安是 HU 难治或不耐受的高危患者的二线治疗药物^[20]。有动脉血栓形成史者加用每日 2 次 ASA,有静脉血栓形成史者加用全身抗凝治疗^[14-15]。对上述降细胞药物无反应者,如果存在顽固性瘙痒等体质症状或难治性脾大,使用 JAK 抑制剂治疗^[20],可有效控制 HCT,减少脾脏体积和改善症状^[21]。鲁索替尼被批准用作对 HU 治疗不耐受或抵抗的 PV 患者的二线治疗^[11],但目前尚未获得一致性证据说明其在防治血栓形成中的作用。近年来其他降细胞治疗的新药也在不断研发。新型单聚乙二醇化干扰素 R- $INF\alpha-2b$ 在治疗 PV 上表现出高而持久的血液学和分子学反应,且大部分患者耐受性好,其有望成为 PV 长期治疗的新选择^[22]。吉诺司他是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,现今进行的针对 PV 患者治疗的 I/II 期临床试验结果显示用药患者可产生明确的血液学反应并且耐受性良好,计划进一步在高危 PV 患者中进行与 HU 治疗相比较的 III 期随机对照临床研究^[23]。KRT-232 是一种有效的 MDM2 口服小分子抑制剂,目前正在针对 HU 抗药 PV 患者进行 2a/2b 期研究测试。

3.1.4 PMF PMF 患者绝大多数死于血栓和出血以外的事件,包括白血病转化,感染和干细胞移植并发症,其血栓并发症的发生率明显低于 PV,与 ET 相当。在临床实践中,PMF 患者基于 DIPSS-Plus 进行风险分层治疗。无血栓形成史的患者存在以下情况如年龄 > 60 岁、一般性 CVRF、JAK2

V617F 突变、白细胞增多、微血管症状时可给予 ASA(100 mg) 治疗;有动脉血栓形成史者给予低剂量 ASA 治疗;有静脉血栓形成史者给予口服抗凝药治疗;如果存在血小板增多症或白细胞增多症,应添加降细胞疗法,羟基脲是首选药物^[24]。JAK 抑制剂鲁索替尼和 Fedratinib 被批准用作中高危 PMF 患者的一线治疗,可有效减轻体质性症状和减小脾脏体积^[25-26]。

3.2 MPN 血栓事件的专科治疗

MPN 血栓形成的治疗参考非 MPN 疾病血栓事件处理方法,一般而言,动脉血栓予以抗血小板治疗,静脉血栓予以抗凝治疗,严重时可行侵入性手段如介入或手术等。

3.2.1 静脉血栓栓塞治疗 目前指南首选 LMWH 治疗癌症相关静脉血栓栓塞症(VTE)^[27]。MPN 急性 VTE(包括 DVT, PE 和 SVT)治疗与其他原因引起的 DVT 和 PE 治疗相同。排除禁忌证后应立即用 LMWH 或 UFH 常规抗凝,同时使用 VKA,维持 INR 在 2.0~3.0^[27]。目前 VKA 的最佳持续时间尚无定论,一般抗凝 3~6 个月,SVT 患者则建议终生长期治疗^[28]。MPN 并发 SVT 需要多学科管理,治疗目标是预防血栓复发,管理基础 MPN 和器官功能障碍支持(尤其是肝功能障碍)^[28]。

3.2.2 动脉血栓治疗 最近一项研究发现在发生 TIA 和卒中的 MPN 患者中使用抗栓治疗(ASA 占 85%)和降细胞治疗(HU 占 78%)可显著降低心脑血管事件复发率和死亡率^[29]。急性脑卒中/TIA 的治疗重点是早期再灌注和预防脑血管事件复发。再灌注治疗包括静脉内和动脉内用重组组织纤溶酶原激活剂(r-tPA)以及机械取栓。症状发生 4.5 h 内静脉注射 r-tPA 或 6 h 内动脉内 r-tPA 溶栓治疗,急性期不建议机械取栓^[30];预防复发的治疗包括 24 h 内尽快接受氯吡格雷和 ASA 双重抗血小板治疗(DAPT)持续 10~21 d,此后继续单抗血小板治疗^[31-32]。

3.2.3 侵入性疗法 对于因动脉血栓形成导致的急性肢体缺血,其治疗目标是恢复闭塞动脉血流,应根据患者缺血类别和病因以及合并症,进行个体化治疗。目前有血管内血运重建(ER)和手术血运重建(SR)两种途径:前者包括使用溶栓剂的导管定向溶栓(CDT)和药物机械溶栓(PMT);传统的支架植入术,球囊扩张成形术,血栓抽吸术等^[33]。对于 VTE,尤其是 SVT 严重时可行侵入性手段包括经颈静脉肝内门体分流术、血管成形术和肝移植^[28]。

4 MPN 患者的长期管理

治疗性生活方式干预,戒烟限酒,合理饮食,适当运动。CVRF 并未列入目前的 MPN 患者血栓

风险模型中,但在治疗时应考虑它们的存在^[14]。MPN 患者 CVRF 的识别和适当管理以及养成健康生活习惯是预防血栓事件的重要基础。已知的增加血栓风险的 CVRF 包括高血压,糖尿病,高脂血症,吸烟等^[34]。

MPN 发病呈慢性病程,需要长期随访。按照血栓和出血的一级预防和二级预防的方法进行管理。定期复查,监测患者血栓和出血风险,评估患者疾病症状负荷和恶性进展/转化风险,适时动态调整治疗方案。

参考文献

- [1] Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms(MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9:18.
- [2] De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(11):e493.
- [3] Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(10): 1595-1604.
- [4] Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors[J]. *Blood*, 2010, 115(4): 778-782.
- [5] Tevet M, Ionescu R, Dragan C, et al. Influence of the JAK2 V617F Mutation and Inherited Thrombophilia on the Thrombotic Risk among Patients with Myeloproliferative Disorders[J]. *Maedica (Bucur)*, 2015, 10(1): 27-32.
- [6] Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Arellano-Rodrigo E, et al. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution[J]. *Leukemia*, 2006, 20(1): 55-60.
- [7] De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 658-665.
- [8] Edelmann B, Gupta N, Schnoeder T M, et al. JAK2-V617F promotes venous thrombosis through $\beta 1/\beta 2$ integrin activation[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4359-4371.
- [9] Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): eaan8292
- [10] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15880-15885.
- [11] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadel-

- phia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5):1057-1069.
- [12] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(2):114-124.
- [13] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1):22-33.
- [14] Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1):3.
- [15] Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1):2.
- [16] Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, et al. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding[J]. *Cancers*, 2020, 12(7):1746.
- [17] 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.
- [18] Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target[J]. *Blood*, 2012, 119(15):3595-3603.
- [19] Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation[J]. *Haematologica*, 2016, 101(8):926-931.
- [20] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(1):133-143.
- [21] Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5):426-435.
- [22] Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(3):e196-e208.
- [23] Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Givinostat: an emerging treatment for polycythemia vera [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6):525-536.
- [24] Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018 [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(11):104.
- [25] Fedratinib Becomes New Option in Myelofibrosis [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(10):1332.
- [26] Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and-II pooled analyses [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):156.
- [27] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e419S-e496S.
- [28] Finazzi G, De Stefano V, Barbui T. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018 [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(7):64.
- [29] De Stefano V, Carobbio A, Di Lazzaro V, et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(3):25.
- [30] Lansberg MG, O'donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e601S-e636S.
- [31] Amarenco P. Transient Ischemic Attack [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1933-1941.
- [32] Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2018, 363:k5130.
- [33] Fukuda K, Yokoi Y. Endovascular approach for acute limb ischemia without thrombolytic therapy [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2020, 14:1753944720924575.
- [34] Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12):662.

(收稿日期:2020-12-01)